

ANNEE : 2018

N° : 199

**THESE**  
**PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE**  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat  
Mention DES Pneumologie

**PAR**

MELSCOËT Lise  
Née le 13 juin 1989 à Saint-Brieuc

---

**Comparaison de l'efficacité de l'omalizumab  
dans l'asthme sévère atopique et non atopique**

---

**Président de thèse** : Monsieur le Professeur Frédéric DE BLAY

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Naji KHAYATH



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean  
**Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc  
 (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie  
 (1989-1994) M. VINCENDON Guy  
 (1994-2001) M. GERLINGER Pierre  
 (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE  
 STRASBOURG (HUS)  
**Directeur Général :**  
 M. GAUTIER Christophe


**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétiq ue humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)

DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01	Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03	Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / NHC	52.01	Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU X Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)

BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	<b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
NHC = Nouvel Hôpital Civil    HC = Hôpital Civil    HP = Hôpital de Hautepierre    PTM = Plateau technique de microbiologie				
<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	<b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	<b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04	Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie

DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matfhieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	<u>Bactériologie-Virologie</u> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <u>Virologie</u> biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>		<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	<u>Hématologie</u> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPô CU	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01	Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	<b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

KAHN Jean-Luc P0080	NRPô CS NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine</li> <li>Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo- faciale, morphologie et dermatologie</li> <li>- Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC</li> <li>- Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC</li> </ul>	42.01	Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Gériatrie</li> <li>- Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de l'Appareil locomoteur</li> <li>- Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch</li> </ul>	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)</li> <li>- Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC</li> </ul>	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire</li> <li>- Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KÖPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison</li> <li>- Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW AnneSophie P0087	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC</li> </ul>	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle d'Imagerie</li> <li>- Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP</li> </ul>	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire</li> <li>- Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC</li> </ul>	51.04	<b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle d'Onco-Hématologie</li> <li>- Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre</li> </ul>	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo faciale, Morphologie et Dermatologie</li> <li>- Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Gynécologie-Obstétrique</li> <li>- Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre</li> </ul>	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle d'Imagerie</li> <li>- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine</li> <li>- Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	42.01	<b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil</li> </ul>	50.03	Dermato-vénéréologie
<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de l'Appareil locomoteur</li> <li>- Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch</li> </ul>	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle Tête et Cou - CETD</li> <li>-Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC</li> </ul>	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Gynécologie-Obstétrique</li> <li>- Unité de Sénologie - Hôpital Civil</li> </ul>	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle d'Onco-Hématologie</li> <li>- Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre</li> <li>- Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine</li> </ul>	47.01	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire</li> <li>- Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

MERTES Paul-Michel P0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute pierre	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute pierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute pierre	48.01	<b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute pierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>	
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO196	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute pierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie

SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

---

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil  
\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier)    Cspi : Chef de service par intérim    CSp : Chef de service provisoire (un an)  
CU : Chef d'unité fonctionnelle  
Pô : Pôle    RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)  
Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)    Dir : Directeur  
(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018    (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017  
(3)  
(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019    (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017  
(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017    (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

---

---

## A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

---

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	--------------------------	--------------------------

Service de Gastro-Entérologie - NHC

---

MO112	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>
-------	---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 <b>Physiologie</b>
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	<b>Bactériologie</b> -virologie Option bactériologie-virologie biologique 45.01
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : <b>Réanimation</b>
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé

JEGU Jérémie M0101		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Santé Publique / Hôpital Civil</li> </ul>	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté</li> </ul>	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.04	Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP</li> </ul>	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP</li> </ul>	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
	<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>
Mme LANNES Béatrice M0041		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine</li> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP</li> </ul>	44.03	Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé Publique et Santé au travail</li> <li>- Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS</li> <li>- Equipe opérationnelle d'Hygiène</li> </ul>	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC</li> </ul>	44.02	Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie</li> <li>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil</li> </ul>	50.03	Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine</li> </ul>	45.01	<b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS</li> <li>• Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine</li> </ul>	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine</li> <li>• Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC</li> </ul>	44.02	Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo faciale, Morphologie et Dermatologie</li> <li>- Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC</li> </ul>	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine</li> <li>• Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC</li> </ul>	44.02	Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC</li> </ul>	44.03	Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim</li> </ul>	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.04	Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR</li> <li>- Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre</li> </ul>	48.01	<b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC</li> </ul>	46.02	Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR</li> <li>- Service SAMU/SMUR</li> </ul>	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS</li> </ul>	45.02	Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC</li> </ul>	47.04	Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté</li> </ul>	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.03	Immunologie (option biologique)

Mme REIX Nathalie M0095	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC</li> <li>• Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine</li> </ul>	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté</li> </ul>	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC</li> </ul>	44.01	Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation</li> <li>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP</li> </ul>	53.02	Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête et Cou</li> <li>- Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil</li> </ul>	49.01	Neurologie
Mme SABOU Alina M0096	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS</li> <li>• Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine</li> </ul>	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine</li> </ul>	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	54.02	Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté</li> </ul>	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02	Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03	Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	-------	------------------------------

---

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

---

### C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE – TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

### C3 – MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

## D – ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

### D1 – PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dr ASTRUC Dominique	NRPô	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRpô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim

Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- **de droit et à vie** (membre de l'Institut)  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
*pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*
- BERTHEL Marc (Gériatrie)  
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)  
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)  
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03

BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) /
01.09.13	
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) /
01.09.16	
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) /
01.09.99	
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Medecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) /
01.09.10	
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) /
01.09.15	
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) /
01.09.01	
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) /
01.08.11	
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) /
01.09.06	
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et
réadaptation) / 01.09.16	
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) /
01.09.13	
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) /	
01.09.08 KUNTZMANN Francis	
(Gériatrie) / 01.09.07	

#### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67 **HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS)** :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) -  
45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

---

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET  
ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET  
SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ  
DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de  
la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au- dessus de mon  
travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les  
mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction  
que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je  
sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

---

### **A Monsieur le Professeur de Blay**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour les corrections que vous avez apportés à ce travail et pour l'enseignement que vous m'avez dispensé tout au long de mon cursus. Votre engagement et votre travail dans la prise de l'asthme restera un exemple pour le reste de mon parcours.

### **A Monsieur le Docteur Khayath**

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail. Ton aide et tes corrections pour la finalisation de ma thèse ainsi que de mon mémoire ont été d'une aide précieuse. Ton expertise et les conseils délivrés tout au long de ce travail auront été indispensables à la préparation de ce travail.

### **A Monsieur le Professeur Kessler**

Votre dévouement et votre investissement pour vos patients sont exceptionnels. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai énormément appris tout au long des six mois passés dans votre service. Votre rigueur dans votre exercice restera un exemple.

### **A Madame le Docteur Enache**

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger mon travail.

**A Madame le Professeur Korganow,**

Merci de m'avoir fait découvrir cette discipline passionnante qu'est l'immunologie. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

**A l'équipe du Professeur Meyer et Marc Antoine Goltzene**

Merci pour votre implication dans la réalisation des statistiques et d'avoir ou répondu à toutes mes questions. Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans votre aide précieuse.

**A Monsieur le Docteur Porzio,**

J'ai été ravi d'avoir commencé mon internat à tes côtés. Ta gentillesse et ta disponibilité ont su me rassurer à mes débuts. Merci pour ta bonne humeur de tous les jours.

**A Madame le Docteur Metz-Favre,**

Je te remercie pour toute l'énergie que tu as déployée pour m'enseigner aussi bien la pneumologie que l'allergologie. J'ai été ravie d'avoir travaillé à tes côtés. J'espère être aussi passionnée que toi dans ma pratique.

**A Monsieur le Docteur Fraisse,**

Merci pour tout ce que vous m'avez appris dans le domaine de la cancérologie

**A Madame le Docteur Hirschi,**

Merci de m'avoir fait partager tes connaissances durant tout ce semestre. Je pense avoir énormément progressée à tes côtés et être enfin prête pour ma future pratique. Cela a été un plaisir de travailler avec toi.

**A Madame le Docteur Molard**

Merci pour toutes les connaissances et techniques que vous m'avez transmises en fibroscopie bronchique lors de ce semestre. Votre contribution dans la prise en charge de vos patients asthmatiques a largement participé à l'élaboration de ce travail.

**A l'ensemble des médecins du service de Pneumologie**

Merci à tous d'avoir contribué à ma formation et de m'avoir transmis votre savoir.

**A l'ensemble des médecins du service de Réanimation de Colmar,**

Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la Réanimation. J'ai passé de très bons moments à vos côtés.

**A l'ensemble de mes co-internes de Pneumologie, Réanimation et d'Immunologie**

Merci pour votre bonne humeur, votre esprit de solidarité et votre soutien. Cela a été un plaisir de travailler à vos côtés durant ces quatre années d'internat.

**A mes parents,**

Votre soutien et votre aide à tout point de vue ont permis l'accomplissement de ce travail

**A Fabienne et Franck,**

**A Hugo,**

**A mes grands-parents,**

**A mes amis Bretons,**

**A Justine,**

**A Guilhem,**

Je te remercie pour tout le soutien que tu as pu m'apporter durant toutes ces années et plus particulièrement ces quatre années d'internat. Il me tarde de commencer notre vie en Bretagne.

## TABLE DES MATIERES

---

<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>24</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>28</b>
1-Définition .....	29
1-1 Asthme sévère.....	29
1-2 Asthme difficile à traiter .....	29
1-3 Contrôle de l'asthme.....	30
2-Epidémiologie .....	31
3- Les phénotypes de l'asthme sévère .....	31
4-1 Inflammation type Th2 .....	33
4-2 L'inflammation non Th2 .....	34
5-Traitements de l'asthme sévère .....	36
5-1 Traitements ciblant la voie Th2 .....	36
5-2 Traitements ciblant la voie non Th2 .....	39
6-L'Omalizumab .....	42
6-1 Rôle des IgE.....	42
6-2 Mécanisme d'action de l'omalizumab.....	43
6-3 Efficacité de l'omalizumab.....	45
6-4 Tolérance de l'omalizumab .....	46
6-5 Marqueurs prédictifs de réponse à l'omalizumab.....	46

6-6 Durée de traitement.....	47
6-7 Efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère non atopique.....	47
7- Position du problème et exposé des objectifs.....	48
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>49</b>
1-Schéma de l'étude .....	50
2-Population étudiée .....	50
3.-Recueil de données.....	50
4-Objectifs de l'étude .....	50
5-Données recueillies .....	51
5-1 Données à l'initiation de l'omalizumab.....	51
5-2 Données au cours du traitement par omalizumab.....	53
6.-Analyse statistique.....	54
<b>RESULTATS .....</b>	<b>56</b>
1-Effet de l'omalizumab sur la cohorte d'asthme sévère .....	57
1-1 Caractéristiques des patients à l'initiation de l'omalizumab .....	57
1-2 Tolérance et causes d'arrêt de l'omalizumab.....	59
1-3 Evolution des données sous omalizumab.....	62
2-Comparaison de l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère atopique et non atopique .....	64
2-1 Comparaison des populations atopiques et non atopiques à l'initiation de l'omalizumab .....	64

2-2 Tolérance et causes d'arrêt de l'omalizumab .....	66
2-3 Evolution des données sous omalizumab .....	66
3- Comparaison de l'effet de l'omalizumab dans l'asthme sévère atopique éosinophilique et non éosinophilique.....	73
3-1 Comparaison des populations éosinophiles $\geq 300/\text{mm}^3$ et $< 300/\text{mm}^3$ à l'initiation de l'omalizumab .....	73
3-2 Evolution des données sous omalizumab .....	75
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>80</b>
1- Efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère .....	81
2-Comparaison de l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère atopique et non atopique. ....	83
3-Comparaison de l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère atopique en fonction des taux d'éosinophiles.....	86
4-Limites de l'étude.....	88
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>94</b>

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

---

Tableau 1. Comorbidités de l’asthme.....	29
Tableau 2. Contrôle de l’asthme, selon GINA 2018 .....	30
Tableau 3. Posologie de l’omalizumab .....	53
Tableau 4. Caractéristiques des patients à l’initiation de l’omalizumab.....	58
Tableau 5. Evolution des données sous omalizumab.....	63
Tableau 6. Comparaison des données dans le groupe atopique et non atopique à l’initiation de l’omalizumab.....	65
Tableau 7. Evolution du taux annuel d’exacerbations sévères sous omalizumab dans le groupe atopique.....	66
Tableau 8. Evolution du taux annuel d’exacerbations sévères sous omalizumab dans le groupe non atopique .....	67
Tableau 9. Evolution de la proportion de patients corticodépendants sous omalizumab dans le groupe atopique.....	69
Tableau 10. Evolution de la proportion de patients corticodépendants sous omalizumab dans le groupe non atopique .....	69
Tableau 11. Comparaison des données sous omalizumab dans le groupe atopique et non atopique.....	72
Tableau 12. Comparaison des données dans les groupes éosinophiles $\geq 300/\text{mm}^3$ et $< 300/\text{mm}^3$ chez les patients atopiques, à l’initiation de l’omalizumab.....	74
Tableau 13. Evolution du taux annuel d’exacerbations sévères sous omalizumab dans le groupe éosinophiles $\geq 300/\text{mm}^3$ .....	75

Tableau 14. Evolution du taux annuel d'exacerbations sévères sous omalizumab dans le groupe éosinophiles $< 300/\text{mm}^3$ .....	75
Tableau 15. Comparaison des données, sous omalizumab, dans les groupes éosinophiles $\geq 300/\text{mm}^3$ et $< 300/\text{mm}^3$ chez les patients atopiques. ....	79
Figure 1. Les différents phénotypes dans l'asthme sévère .....	32
Figure 2. Rôle de l'IL-6 dans l'asthme .....	35
Figure 3. Les différents mécanismes de l'inflammation dans l'asthme sévère.....	36
Figure 4. Les thérapeutiques de l'asthme sévère.....	42
Figure 5. Rôle de l'omalizumab dans l'asthme.....	44
Figure 6. Effet de l'omalizumab sur l'éosinophilie.....	45
Figure 7. Stade de l'asthme selon GINA 2018 .....	52
Figure 8. Diagramme de flux de l'étude .....	61
Figure 9. Evolution du taux annuel d'exacerbations sévères sous omalizumab. ....	62
Figure 12. Comparaison de la proportion de patients corticodépendants dans le groupe atopique et non atopique, sous omalizumab.....	70
Figure 13. Comparaison du VEMS dans le groupe atopique et non atopique, sous omalizumab. ....	71
Figure 14. Comparaison du taux d'exacerbations sévères dans les groupes éosinophiles $\geq 300/\text{mm}^3$ et $< 300/\text{mm}^3$ , chez les patients atopiques, sous omalizumab. ....	76

## LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES

---

ERS : European Respiratory Society

ATS : American Thoracic Society

ACT : Asthma Control Test (ACT)

GINA : Global Initiative for Asthma

ACQ : Asthma Control Questionnaire

IgE : immunoglobulines E

SARP : Severe Asthma Research Program

PNS : polypose naso-sinusienne

FeNO : fraction exhalée du NO

IL : interleukine

Th : T helper

TSLP : thymic stromal lymphopoeitin

ILC2 : innate lymphoid cells of group 2

TGF $\beta$  : transforming growth factor- $\beta$

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

TNF $\alpha$  : tumour necrosis factor- $\alpha$

IV : intra-veineux

SC : sous-cutanée

VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde

CRTH2 : chemoattractant Receptor homologous molecule expressed on Th2 cells)

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

DEP : débit expiratoire de pointe

IMC : indice de masse corporelle

PA : paquet-année

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires

CVF : capacité vitale forcée

OR : odds-ratio

BDP : béclométhasone dipropionate

IC 95% : indice de confiance à 95%

# INTRODUCTION

## 1-Définition

### 1-1 Asthme sévère

Selon les recommandations de l'European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS), l'asthme sévère est défini par un asthme qui nécessite un traitement de fond par de fortes doses de corticoïdes inhalés et/ou la prise d'une corticothérapie orale  $\geq$  50% du temps durant l'année précédente associé à une autre thérapeutique, afin d'obtenir le contrôle de l'asthme ou qui reste incontrôlé malgré ce traitement (1).

### 1-2 Asthme difficile à traiter

Il est important de différencier un asthme sévère, d'un asthme difficile à traiter. Un asthme difficile à traiter est un asthme dont le diagnostic adéquat et le traitement de facteurs confondants améliorent considérablement le contrôle de l'asthme (1). Pour cela, il est nécessaire de confirmer le diagnostic d'asthme en éliminant les diagnostics différentiels et de prendre en compte les facteurs confondants qui sont multiples, il peut s'agir d'une mauvaise observance thérapeutique, d'une mauvaise technique d'inhalation, ou de la présence de comorbidités (1) (tableau 1).

Tableau 1. Comorbidités de l'asthme. D'après Chung et al. 2014 (1)

---

Rhino-sinusite /Polypose naso-sinusienne
Facteurs psychologiques : anxiété, dépression
Dysfonction des cordes vocales
Obésité
Tabac
Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
Syndrome d'hyperventilation
Facteurs hormonaux : prémenstruel, ménarche, ménopause dysthyroïdie
Reflux gastro-œsophagien
Médicaments : anti-inflammatoire non stéroïdiens, $\beta$ -bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion

---

### 1-3 Contrôle de l'asthme

Selon les recommandations ERS/ATS, un asthme non contrôlé est défini par au moins un des critères suivants parmi (1):

- Un mauvais contrôle des symptômes de l'asthme : Asthma Control Test (ACT) < 20 ou Asthma Control Questionnaire (ACQ) > 1,5.
- Des exacerbations sévères fréquentes :  $\geq 2$  cures de corticothérapie orale  $\geq 3$  jours dans l'année précédente.
- Une exacerbation grave : > 1 hospitalisation ou un séjour en soins intensifs ou un recours à la ventilation mécanique au cours de l'année précédente.
- Une obstruction des voies aériennes : volume expiré maximal en une seconde (VEMS) < 80% de la valeur prédite après arrêt des bronchodilatateurs.

Selon GINA 2018 (Global Initiative for Asthma), le contrôle de l'asthme est défini soit par un asthme contrôlé, partiellement contrôlé ou non contrôlé en fonction des symptômes diurnes et nocturnes, du recours au traitement, du retentissement sur la vie quotidienne et de la fonction respiratoire (2), (tableau 2).

Tableau 2. Contrôle de l'asthme, selon GINA 2018 (2).

Critères	Asthme contrôlé	Asthme partiellement contrôlé	Asthme non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun (deux ou moins/semaine)	Plus de 2 fois par semaine	
Symptômes ou réveils nocturnes	Aucun	Au moins 1 fois par semaine	
Fréquence du traitement de secours	Aucun (deux ou moins/semaine)	Plus de 2 fois par semaine	Au moins 3 critères d'asthme partiellement contrôlé
Retentissement sur les activités	Aucun	Au moins une fois	
Exacerbations	Aucun	Au moins une exacerbation	
VEMS ou DEP	Normale	< 80% valeur théorique ou de la meilleure valeur personnelle si connue	

## 2-Epidémiologie

3 à 10% des asthmatiques ont un asthme sévère (3), cependant leur prise en charge représente environ 50% des dépenses de l'asthme (4). Parmi ces asthmes sévères, la proportion d'asthme non atopique varie entre 17 à 50% en fonction des études (5,6).

### 3- Les phénotypes de l'asthme sévère

Il existe des différences physiopathologiques, cliniques et biologiques parmi les asthmes sévères (7). SARP et Leicester ont cherché à rassembler les patients asthmatiques ayant des caractéristiques communes (terrain atopique, symptômes fréquents, recours fréquent à la corticothérapie systémique ou au système de soins ...), dans le but d'identifier différents phénotypes (5,8). Des similitudes sont retrouvées entre les différents groupes des 2 cohortes, permettant ainsi d'individualiser 3 phénotypes (figure 1) (7) :

-Asthme atopique d'apparition précoce :

L'asthme se développe dans la petite enfance, sur un terrain atopique (rhinite allergique et/ou dermatite atopique). Les immunoglobulines E (IgE) totales sont élevées le plus souvent, en rapport avec une inflammation type Th2. Cependant dans certains cas, les taux d'IgE sont faibles, en lien avec une inflammation non Th2 (9).

-Asthme éosinophilique d'apparition tardive :

Il s'agit d'une forme plus sévère que dans le phénotype allergique, l'asthme apparaît plus tardivement et il est souvent associé à une polypose naso-sinusienne (PNS) ou une sinusite. Un terrain atopique est moins fréquemment retrouvé (9). Malgré l'absence de réaction atopique IgE-médiée, ce phénotype est en lien avec une inflammation type Th2 (9).

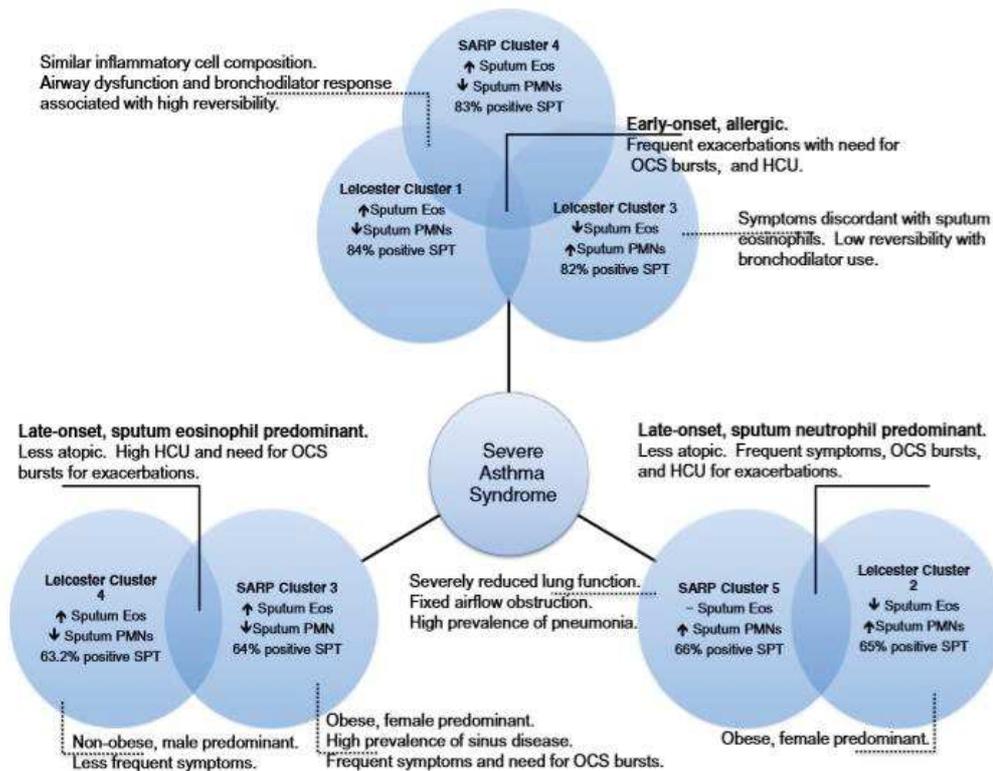
-Asthme neutrophilique :

Ces patients présentent le plus souvent une obstruction bronchique importante qui n'est pas totalement réversible après bronchodilatation (5). La neutrophilie peut-être favorisée par la corticothérapie. Dans cette forme, les corticoïdes sont moins efficaces (9).

-Wenzel a identifié un 4<sup>ème</sup> phénotype : l'asthme lié à l'obésité (9) :

Il s'agit le plus souvent de femmes obèses, très symptomatiques, pour qui la corticothérapie orale n'est pas très efficace et qui présentent une inflammation plutôt non Th2 (9).

Figure 1. Les différents phénotypes dans l'asthme sévère. D'après Opina *et al.* 2017 (7).



*PMN neutrophils; SPT skin prick testing; OCS oral corticostéroïd; HCU health care utilization*

La mise en évidence de ces différents phénotypes va orienter au mieux le traitement de l'asthme sévère.

#### 4- Inflammation dans l'asthme sévère.

Parmi les marqueurs que l'on peut mesurer afin d'identifier au mieux l'inflammation de l'asthme sévère, on retrouve la fraction exhalée du NO (FeNO), l'éosinophilie sanguine, les crachats induits et les marqueurs d'atopie (immunoglobuline E et tests cutanés).

Le milieu cytokinique dans lequel les lymphocytes naïfs Th0 vont rencontrer les cellules présentatrices d'antigènes, va orienter la différenciation des lymphocytes Th0 en Th2, Th17 ou encore Th1 (10).

##### 4-1 Inflammation type Th2

L'inflammation type Th2 est caractérisée par une éosinophilie sanguine  $\geq 300/\text{mm}^3$ , une éosinophilie  $\geq 2\%$  dans les crachats induits, une FeNO  $\geq 20$  ppb et la présence d'interleukines (IL)-4, IL-5 et IL-13 au niveau bronchique (3).

Elle n'est pas toujours associée à un terrain atopique (11). Les lymphocytes Th2 sont activés par des allergènes ou par des agents infectieux, des polluants ou des irritants via les alarmines, que sont l'IL-33 et le thymic stromal lymphopoietin (TSLP) produits par l'épithélium bronchique (3,10) (figure 3). Ces alarmines activent les cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2) (10). Les lymphocytes Th2 et les ILC2 seront alors en mesure de produire les cytokines clés de l'inflammation Th2 à savoir l'IL-4, IL-5 et IL-13), (figure 3) (3).

De plus, la baisse de la production d'IL-10 et de TGF $\beta$  par les lymphocytes T régulateurs, va renforcer l'inflammation Th2 (10).

L'IL-5 recrute et active les éosinophiles, alors que l'IL-4 et l'IL-13 sont responsables de la synthèse d'IgE par les lymphocytes B. Les IgE vont se fixer sur les mastocytes via les récepteurs de haute affinité Fc $\epsilon$ RI. La liaison IgE-antigènes activera les mastocytes qui

pourront libérer leurs médiateurs pré et néoformés (10). L'IL-13, les éosinophiles et les médiateurs libérés entraînent une hypertrophie, d'une constriction et d'une hyper-réactivité du muscle bronchique ainsi que d'une production de mucus (3).

#### 4-2 L'inflammation non Th2

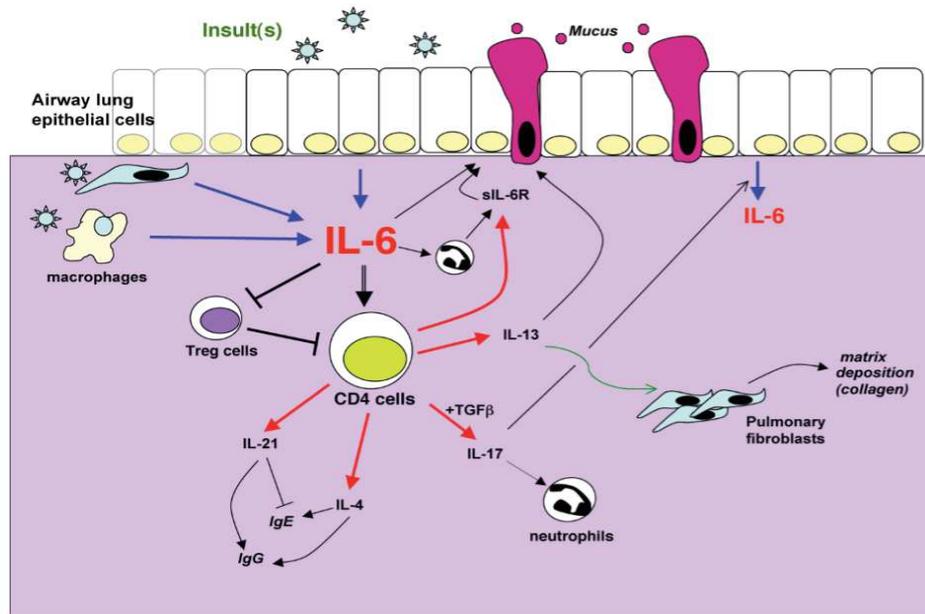
##### 4-2-1 Inflammation neutrophilique

L'inflammation neutrophilique est caractérisée par des taux de polynucléaires neutrophiles dans les crachats induits > 60% (12). Cette inflammation est déclenchée par des facteurs tels que des irritants, des facteurs infectieux ou des polluants qui induisent la synthèse d'IL-6, IL-23 et TGF $\beta$  par l'épithélium bronchique, entraînant la différenciation des lymphocytes Th17 (13). Par la suite, ces lymphocytes sécrètent de l'IL-17A et IL-17F, responsables de la production de chimiokines (IL-1B, IL-6, IL-8 et GM-CSF) par les fibroblastes et l'épithélium bronchique, entraînant le recrutement des neutrophiles (13). La voie Th1 activée, peut aussi jouer un rôle dans l'infiltration neutrophilique, via le TNF $\alpha$  (10) (figure 3).

##### 4-2-2 Inflammation mixte

Certains patients présentent un profil inflammatoire mixte avec la présence de marqueurs éosinophiliques et neutrophiliques. Les taux d'IL-6 sont souvent élevés chez ces patients (14). L'IL-6 est produite par les cellules du système immunitaire innée les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules de l'épithélium bronchique et elle induit la synthèse d'IL-4 et d'IL-13, mais elle peut également jouer un rôle dans la différenciation de la voie Th17 (figure 2) (15). L'IL-6 pourrait donc être une cible potentielle afin de traiter les patients présentant une inflammation mixte.

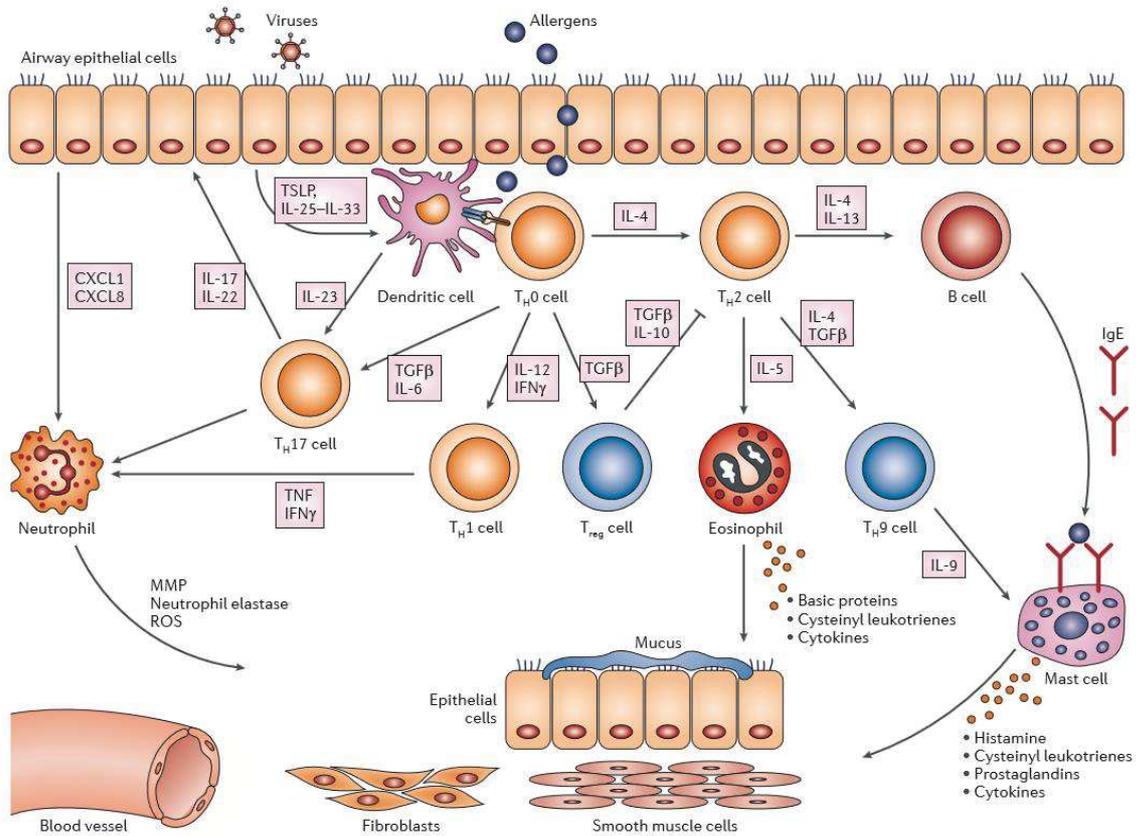
Figure 2. Rôle de l'IL-6 dans l'asthme. D'après Rincon *et al.* 2012 (15).



#### 4-2-3 *Inflammation pauci-granulocytaire*

Ces patients présentent peu de cellules inflammatoires au niveau bronchique avec des taux d'éosinophiles < 3% et des neutrophiles < 64% dans les expectorations induites (12). L'obstruction bronchique est en rapport avec d'autres mécanismes notamment une dysfonction du muscle bronchique (3,12).

Figure 3. Les différents mécanismes de l'inflammation dans l'asthme sévère. D'après Pelaia et al. 2012 (10).



## 5-Traitements de l'asthme sévère

### 5-1 Traitements ciblant la voie Th2

#### 5-1-1 Les anti IL-5

Il existe actuellement 3 molécules anti-IL-5 : le mépolizumab, le reslizumab et le benralizumab. Les 2 premiers sont des anticorps monoclonaux anti-IL-5, ils empêchent la liaison de l'IL-5 sur le récepteur (IL-5 $\alpha$ ) des éosinophiles. Le benralizumab, est un anticorps dirigé directement contre la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-5 (7).

#### 5-1-1-1 Mepolizumab

Initialement, les essais cliniques n'ont pas montré d'efficacité du mepolizumab, en raison du manque de sélection des patients (16). L'étude DREAM avait montré une réduction significative des taux d'exacerbations de 48, 39, et 52% respectivement à la dose de 75, 250 et 750 mg en intra-veineux (IV) chez des asthmatiques sévères présentant un phénotype éosinophilique (taux d'éosinophile  $\geq 3\%$  dans les crachats et/ou FeNO  $\geq 50$  ppb et/ou une éosinophile périphérique  $\geq 300/\text{mm}^3$ ) (17). Ortega *et al.* retrouvent des résultats similaires avec une réduction significative du taux d'exacerbations de 47% et de 53% respectivement à la dose de 75 mg en IV et à la dose de 100 mg en sous cutanée (SC) et une amélioration du VEMS (18). Le mepolizumab a également permis une épargne cortisonique chez des patients corticodépendants, tout en réduisant le taux d'exacerbations et en améliorant le contrôle de l'asthme (19). En France, c'est pour le moment le seul anti-IL5 commercialisé avec une posologie unique de 100mg en injection SC mensuelle.

#### 5-1-1-2 Reslizumab

2 études de phase III ont montré une réduction significative du taux d'exacerbations respectivement de 50% et 59% chez des asthmes sévères présentant une éosinophilie sanguine  $\geq 400/\text{mm}^3$  (20).

#### 5-1-1-3 Benralizumab

L'étude CALIMA avait retrouvé une baisse significative des taux d'exacerbations de 36% et de 28% respectivement à la dose de 30mg toutes les 4 et 8 semaines chez des asthme sévères présentant une éosinophilie sanguine  $\geq 300/\text{mm}^3$  (21). Le benralizumab a également réduit de 75% la corticothérapie orale chez des asthmes sévères corticodépendants ayant une

éosinophilie sanguine  $\geq 150/\text{mm}^3$ , tout en permettant une réduction du taux d'exacerbations (22).

### *5-1-2 Les anti IL-4 et anti IL-13*

#### *5-1-2-1 Dupilumab*

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti IL-4R  $\alpha$ , qui inhibe la synthèse d'IL-4 et IL-13. Récemment, une étude de phase III, a démontré une diminution du taux d'exacerbations de 47,7% et 46% respectivement dans le groupe dupilumab 200mg et 300mg toutes les 2 semaines dans une population d'asthmatiques modérés à sévères. De plus, une amélioration du VEMS est retrouvé dans les 2 groupes traités par dupilumab. Le bénéfice était d'autant plus important chez les patients ayant un profil éosinophilique (23). Chez les patients corticodépendants, le dupilumab a réduit la dose de corticothérapie orale tout en diminuant le taux d'exacerbations (24).

#### *5-1-2-2 Lebrikizumab*

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-IL-13. L'étude de phase II a montré une réduction de 60% du taux d'exacerbations et une amélioration du VEMS lorsque le taux de périostine était  $\geq 50\text{ng/mL}$  (25), cependant ces résultats n'ont pas été confirmés dans l'étude de phase III (26). Son développement a été stoppé.

#### *5-1-2-3 Tralokinumab*

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti IL-13, qui n'a pas démontré d'efficacité clinique. En revanche, dans une analyse post hoc, une amélioration du contrôle de l'asthme, du VEMS et une réduction du taux d'exacerbations ont été retrouvées lorsque le taux de périostine était élevé. (27). L'étude STRATOS 1 avait montré une efficacité de la molécule

chez les patients ayant une FeNO > 37ppb mais ce résultat n'a pu être reproduit dans STRATOS 2 (28).

Des données récentes suggèrent que l'utilisation simultanée des anti-IL-4 et anti-IL-13 pourrait avoir un rôle bénéfique chez des patients asthmatiques présentant un profil inflammatoire type Th2 (29).

### 5-1-3 Les autres molécules

*5-1-3-1 Les antagonistes CRTH2 (chemoattractant Receptor homologous molecule expressed on Th2 cells)*

Le CRTH2 est un récepteur présent sur les éosinophiles, les ILC2 et lymphocytes Th2. La prostaglandine D2 en se liant à ce récepteur, permet la synthèse de cytokines Th2 (16). Les antagonistes CRTH2 ont permis de réduire le nombre d'éosinophiles dans les expectorations, d'améliorer le VEMS et la qualité de vie (16).

### *5-1-3-2 Les antagonistes du TSLP*

Pour rappel, le TSLP est sécrété par l'épithélium bronchique et joue un rôle dans la différenciation des lymphocytes Th2. L'AMG 157 (tezepelumab) est un anticorps monoclonal anti-TSLP. Il a diminué le taux d'exacerbations de 61, 71 et 66% respectivement à la dose de 70mg toutes les 4 semaines, 210mg toutes les 4 semaines et 280mg toutes les 2 semaines, et amélioré le VEMS chez des asthmes modérés à sévères, indépendamment du taux d'éosinophiles (30). La phase III d'essai clinique est actuellement en cours, c'est un médicament prometteur qui cible la cascade de l'inflammation à un niveau très haut.

## 5-2 Traitements ciblant la voie non Th2

### 5-2-1 Traitements ciblant la voie Th17/phénotype neutrophilique

#### *5-2-1-1 Brodalumab*

Les cellules Th17 produisent 2 types de cytokines (IL-17A et IL-17F) qui jouent un rôle dans le recrutement des neutrophiles. Le brodalumab est un antagoniste du récepteur IL-17 qui n'a pas démontré d'efficacité clinique (31).

#### *5-2-1-2 Antagoniste CXCR2*

L'IL-8 en se liant aux récepteurs CXCR1 et CXCR2 situés à la surface des neutrophiles, permet le recrutement des neutrophiles (16). L'antagoniste du CXCR2 a montré une baisse taux d'exacerbations et une réduction de 36% des neutrophiles dans les expectorations chez des asthmatiques présentant un profil neutrophilique (32). Une seconde étude n'a pas permis de confirmer ces résultats (33).

#### *5-2-1-3 Les anti TNF $\alpha$*

Le TNF $\alpha$ , produit par les lymphocytes Th1 et les macrophages, permet le recrutement des neutrophiles et éosinophiles (10). Les anti-TNF $\alpha$  n'ont pas montré d'efficacité dans l'asthme. De plus, il a été retrouvé un nombre important d'effets indésirables chez les patients traités, notamment des tumeurs malignes et des infections (34).

#### *5-2-1-4 Les macrolides*

Les macrolides au long cours ont un effet anti-inflammatoire, ils ont prouvé leur efficacité dans la mucoviscidose, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les dilatations des bronches en diminuant le nombre d'exacerbations (16). Son rôle dans l'asthme sévère est moins clair. L'étude AZISAST, n'a pas montré de baisse significative du taux d'exacerbations dans l'asthme sévère. Cependant, une analyse en sous-groupe a montré une réduction du taux d'exacerbations et d'infections chez des asthmatiques ayant une éosinophilie  $< 200/\text{mm}^3$  (35).

### 5-2-2 Traitement ciblant l'inflammation mixte

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une inflammation mixte. Cependant des études préliminaires suggèrent que l'utilisation de thérapeutiques ciblant l'IL-6 pourrait être efficace (14).

### 5-2-3 Traitements ciblant l'inflammation pauci-ganulocytaire

Chez ces patients, il existe dysfonction du muscle lisse avec une hyperréactivité bronchique. Il est donc possible d'améliorer ces patients en jouant sur le muscle lisse bronchique en ajoutant des bronchodilatateurs et anti-muscariniques et dans les cas les plus sévères, il est possible d'avoir recours à la thermoplastie (12).

#### *5-2-3-1 Tiotropium*

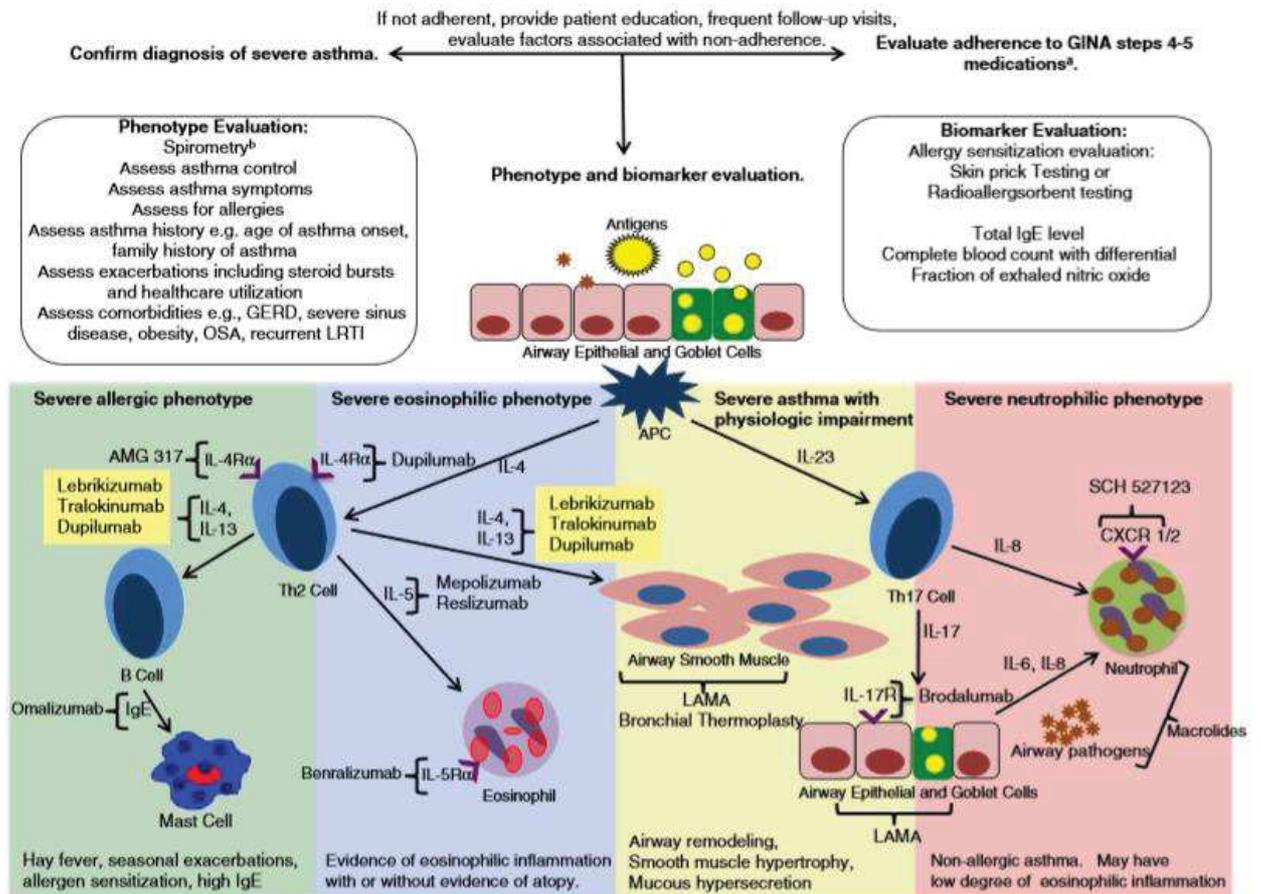
Il s'agit d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action, qui permet une amélioration du VEMS, une réduction du recours à la corticothérapie orale et augmente la durée jusqu'à la survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation chez les asthmatiques sévères présentant une limitation persistante de l'obstruction bronchique (36,37).

#### *5-2-3-2 Thermoplastie bronchique*

Cette technique réduit le muscle lisse bronchique en délivrant une énergie thermique (16). Castro *et al.* ont retrouvé une amélioration de la qualité de vie, une baisse du taux d'exacerbations sévères et du recours au système de soins dans l'année qui suit le traitement chez des asthmatiques sévères avec un VEMS > 60% (38).

Les thérapeutiques de l'asthme sévère sont résumées sur la figure 4.

Figure 4. Les thérapeutiques de l'asthme sévère. D'après Opina *et al.* 2017 (7).



## 6-L'Omalizumab

### 6-1 Rôle des IgE

#### 6-1-1 Asthme atopique

L'asthme atopique est caractérisé une production d'IgE au niveau de la muqueuse bronchique. Pour rappel, l'allergène est présenté aux lymphocytes T, qui vont se différencier en lymphocytes Th2 et synthétiser des cytokines de l'inflammation Th2 (39). L'IL-4 et l'IL-13 vont entrainer la différenciation des cellules B en plasmocytes sécrétant des IgE (40). Les IgE synthétisées se lient à leur récepteur de haute affinité FcεRI des basophiles et des mastocytes et entraînent après fixation de l'antigène spécifique, la libération de médiateurs pré et néoformés (histamine, leucotriènes, GM-CSF, prostaglandines D2, IL-3, IL-4, IL-5 et

IL-9...), à l'origine d'une réaction inflammatoire des voies aériennes et des symptômes de l'asthme (39).

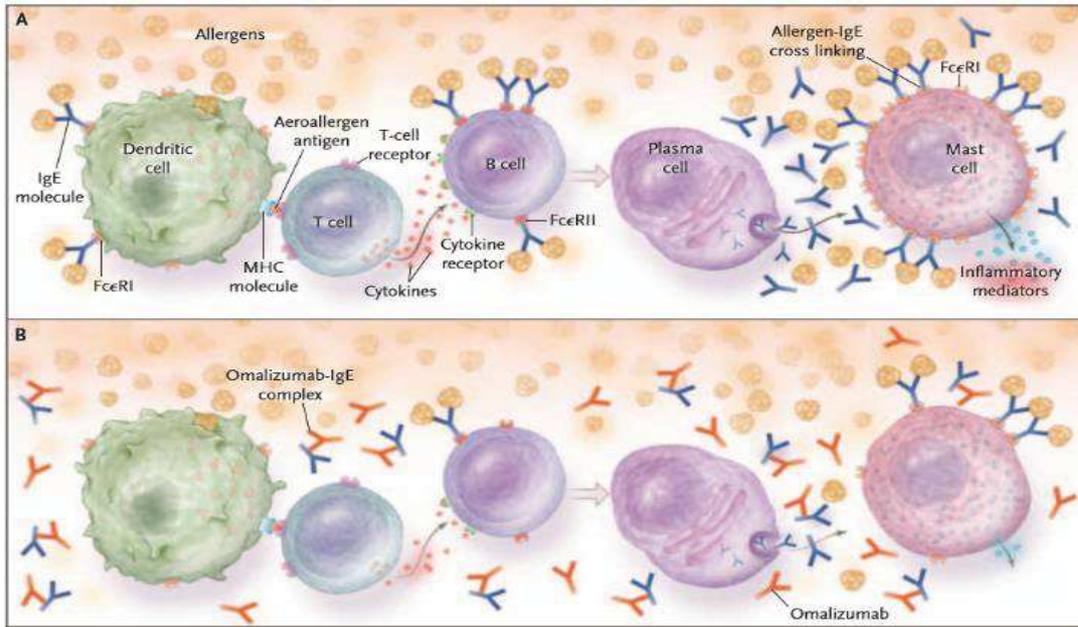
#### 6-1-2 Asthme non atopique

Il existe des similitudes sur le plan de la physiopathologie de l'asthme atopique et non atopique. On retrouve notamment une synthèse d'IgE, une expression du récepteur FcεRI et des cellules FcεRI +, chez les asthmatiques indépendamment de leur statut allergique (40). En effet, il peut y a production d'IgE dès lors qu'il y a la présence d'IL-4 et IL-13 produites par les lymphocytes Th2 activés par des agents tels que des antigènes viraux ou des entérotoxines staphylococciques (40,41).

#### 6-2 Mécanisme d'action de l'omalizumab

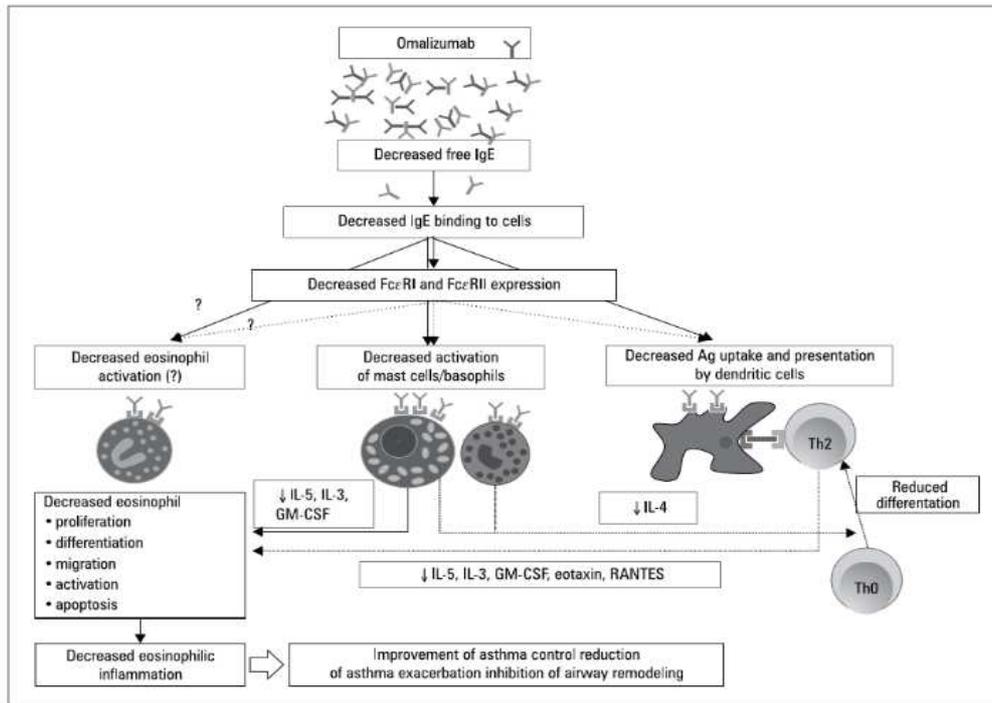
L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE. Il se lie à la partie constante Fc des IgE circulantes et empêche la liaison des IgE sur leur récepteur FcεRI (39) (figure 5). La réduction d'IgE libres entraîne une diminution de l'expression du récepteur FcεRI, quel que soit le statut allergique (42). Les IgE totales diminuent rapidement après l'administration de l'omalizumab alors que l'expression des récepteurs FcεRI diminuent seulement après quelques mois (43).

Figure 5. Rôle de l'omalizumab dans l'asthme. D'après Stronk *et al.* 2006 (44)



De plus, l'omalizumab permettrait également de réduire l'éosinophilie sanguine et bronchique, en modulant l'environnement dans lequel les éosinophiles se différencient, migrent et deviennent actifs (45). En réduisant le nombre de récepteurs FcεRI situés à la surface des cellules dendritiques, il affecte la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et inhibe leur différenciation en Th2 empêchant ainsi la synthèse de cytokines Th2 en particulier l'IL-5 qui est indispensable à l'activation des éosinophiles (45). De plus, les mastocytes et les basophiles inhibés ne libèrent plus de facteurs comme le GM-CSF, l'IL-5 ou l'IL-3, qui jouent un rôle dans le recrutement et l'activation des éosinophiles, (figure 6), (45).

Figure 6. Effet de l'omalizumab sur l'éosinophilie. D'après Kupryś-Lipinska *et al.* 2016 (45)



### 6-3 Efficacité de l'omalizumab

L'omalizumab est commercialisé initialement en Australie en 2002, puis aux États-Unis et en Europe respectivement en 2003 et 2005. L'étude Innovate, a démontré une baisse significative du taux d'exacerbations de 26% après 28 semaines de traitement par omalizumab chez des asthmatiques allergiques GINA stade 4 ou 5 non contrôlés, après ajustement du taux d'exacerbations dans l'année précédant le début de l'omalizumab. Il a également permis de réduire le nombre de consultations en urgence, d'améliorer la qualité de vie et le DEP matinal (46). Hanania *et al.* ont retrouvé des résultats similaires avec une réduction du taux d'exacerbations de 25% et une amélioration des scores de qualité de vie (47).

Par la suite, de nombreuses études de la « vie réelle » ont confirmé ces résultats. L'étude eXperience est une étude observationnelle réalisée sur 2 ans, incluant 943 asthmatiques allergiques non contrôlés et traités par omalizumab. 6,8% des patients n'avaient

pas présenté d'exacerbations durant l'année qui précède le début de l'omalizumab contre 54,1% à 12 mois et 67,3% à 24 mois de traitement. Une réduction de la corticothérapie orale a également été observée : 28,6% des patients bénéficiaient d'une corticothérapie orale au début du traitement contre 16,1% à 12 mois et 14,2% à 24 mois de traitement et la dose de la corticothérapie orale a pu être diminuée de 15,5 mg à 5,8 mg après 2 ans de traitement. Les symptômes de l'asthme et le recours au traitement de secours ont diminué de > 50% par rapport aux données initiales (48). En France, l'étude rétrospective PAX a montré une réduction du risque d'hospitalisations et de visites aux urgences de 43% et une réduction de la proportion de patients corticodépendants (49). En 2014, une méta-analyse a été publiée regroupant 3 260 patients, elle a confirmé la réduction du nombre d'exacerbations, mais a également retrouvé une réduction modérée mais significative de la dose de la corticothérapie inhalée, sans qu'il ne soit observé d'effet sur la corticothérapie orale (50). L'omalizumab semble avoir peu d'effet sur la fonction respiratoire. Les études Innovate et Solar ont retrouvé une amélioration significative du VEMS de 94 mL et 73 mL, cependant ces résultats n'ont pas été confirmés (46,50,51).

#### 6-4 Tolérance de l'omalizumab

Une méta-analyse reprenant 15 essais randomisés contre placebo, a retrouvé un nombre d'effets indésirables similaire dans les 2 groupes. La majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés. La rhinopharyngite était l'effet indésirable le plus souvent retrouvé dans les 2 groupes alors que la sinusite était plus fréquente dans le groupe placebo (52).

#### 6-5 Marqueurs prédictifs de réponse à l'omalizumab

La présence d'un de ces 3 biomarqueurs parmi : une éosinophile sanguine  $\geq 260/\text{mm}^3$ , une FeNO > 19,5 ppb et un taux de périostine > 50 ng/mL, permettrait une réduction plus importante du taux d'exacerbations (53). En revanche le taux d'IgE totales ne permet pas de

prédire une meilleure réponse au traitement. La diminution de l'expression du récepteur FcεRI et du taux d'IgE sous traitement est un marqueur d'exposition au traitement et non de son efficacité (39).

#### 6-6 Durée de traitement

La 16<sup>ème</sup> semaine semble être la période idéale afin d'évaluer la réponse au traitement par omalizumab. Néanmoins, certains patients sont des répondeurs tardifs et peuvent donc bénéficier d'une période de traitement plus longue (54). La durée du traitement n'est pas bien déterminée. Nopp *et al.* ont démontré une amélioration et une stabilisation du contrôle de l'asthme jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement par omalizumab chez 66% des patients ayant reçu un traitement pendant 6 ans, l'étude ayant inclus seulement 18 patients (55). Autant dire que les données sont peu importantes et que la question de la pérennité de l'immunomodulation se pose. En pratique une durée minimale de 3 ans est recommandée. Après 5 ans, il semble licite de stopper l'omalizumab, sachant qu'il peut être réintroduit en cas de réapparition des symptômes (39).

#### 6-7 Efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère non atopique

Comme nous avons pu le voir précédemment, il est retrouvé une synthèse d'IgE au sein de la muqueuse bronchique indépendamment du statut allergique (40), suggérant que l'omalizumab pourrait être efficace chez dans certaines formes d'asthme non atopique.

Quelques cas cliniques ont rapporté l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère non atopique (56,57). De Llano *et al.* ont comparé l'efficacité de l'omalizumab chez des asthmatiques atopiques et non atopiques. Durant la période de traitement, l'étude ne retrouvait pas de différence significative du taux d'exacerbations, des scores cliniques et du VEMS entre les 2 groupes (58).

## 7- Position du problème et exposé des objectifs

Le traitement par omalizumab a prouvé son efficacité dans l'asthme sévère atopique. Jusqu'à peu, il n'existait pas de ressources thérapeutiques dans l'asthme sévère excepté l'omalizumab, amenant certains praticiens à le prescrire dans les formes d'asthmes sévères non atopiques.

Les nouvelles thérapeutiques de l'asthme sévère ciblent la voie de l'inflammation Th2 et plus particulièrement les éosinophiles. Elles sont indiquées chez des asthmatiques sévères avec une hyperéosinophilie. Environ 50% des patients ayant un asthme sévère atopique présente également une hyperéosinophilie (59), il nous a donc semblé intéressant d'évaluer la place de l'omalizumab chez ce profil de patient.

L'objectif principal de notre travail était de comparer l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère non atopique par rapport à un groupe d'asthme sévère atopique.

# **MATERIELS ET METHODES**

### 1-Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective, monocentrique et observationnelle au sein du pôle de pathologie thoracique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

### 2-Population étudiée

Tous les patients asthmatiques ayant bénéficié d'un traitement par omalizumab, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 30 juin 2017 ont été inclus dans l'étude. Le diagnostic de l'asthme était laissé à l'appréciation du praticien.

### 3.-Recueil de données

Le recueil de données des patients a été réalisé de façon anonyme. Les données, provenant des dossiers médicaux, ont été recueillies tout d'abord sur une fiche de recueil au format papier que nous avons par la suite retranscrite dans un tableur Excel afin d'en faciliter l'interprétation. Les données de patients n'ont pas été diffusées ni transmises à des tiers.

### 4-Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de comparer l'efficacité de l'omalizumab dans une population d'asthme sévère non atopique par rapport à un groupe contrôle d'asthme sévère atopique.

Dans un premier temps, nous avons évalué l'effet de l'omalizumab sur l'ensemble de notre cohorte d'asthme sévère. Les données ont été comparées avant et durant la période de traitement par omalizumab.

Une analyse supplémentaire a été réalisée dans le groupe atopique, où nous avons comparé l'effet de l'anti-IgE chez les patients ayant des taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 300/\text{mm}^3$  avec ceux ayant des taux  $< 300/\text{mm}^3$ .

L'évaluation de l'efficacité de l'omalizumab a été faite à 4, 6 et 12 mois et portait sur le taux d'exacerbations sévères, le contrôle de l'asthme selon GINA 2018 (2), la pression thérapeutique à savoir la posologie de la corticothérapie inhalée et la proportion de patients qui bénéficiaient d'une corticothérapie orale, et le VEMS.

## 5-Données recueillies

### 5-1 Données à l'initiation de l'omalizumab

#### 5-1-1 Données cliniques

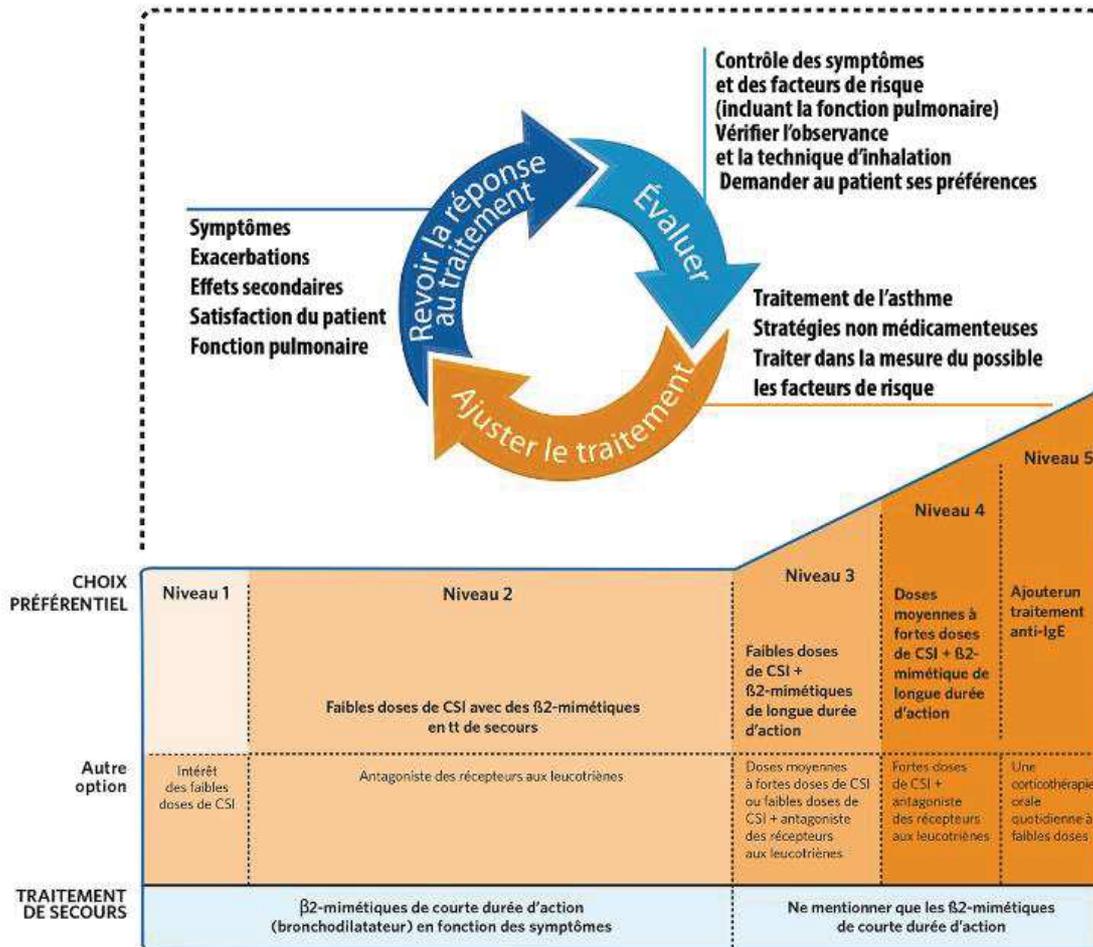
Parmi les données épidémiologiques, nous avons recueilli l'âge, le sexe, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC) et le tabagisme en paquet-année (PA).

Le statut atopique documenté par les tests cutanés vis-à-vis des principaux pneumallergènes : *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, chat, chien, blattes, pollen de graminées, bouleau, fagacées (chêne, châtaignier, hêtre), frêne, platane, ambroisie, plantain et armoise, a été recherché. Un test cutané était positif lorsque la papule mesurait  $> 3$  mm ou  $> 50\%$  du témoin positif (60). Un patient était considéré comme ayant un asthme atopique s'il présentait  $\geq 1$  test cutané positif parmi les pneumallergènes usuels. Nous avons également recensé la présence d'une PNS.

Le stade et le contrôle de l'asthme ont été défini à postériori selon les recommandations GINA 2018 (2) (tableau 2 et figure 7). Les exacerbations sévères dans l'année qui précède l'initiation de l'omalizumab ont été répertoriées. Une exacerbation sévère

était définie, selon les recommandations ERS/ATS, par l'introduction d'une corticothérapie orale ou une majoration  $\geq 50\%$  de la dose habituelle, pour une durée  $\geq 3$  jours, ou une hospitalisation ou un passage aux urgences conduisant l'initiation d'une corticothérapie orale (61).

Figure 7. Stade de l'asthme selon GINA 2018 (2).



### 5-1-2 Données biologiques

Parmi les critères biologiques, nous avons relevé le dosage des IgE totales en kU/L et le taux d'éosinophiles périphériques en cellules par  $\text{mm}^3$ , disponible avant l'introduction de l'omalizumab.

### 5-1-3 Traitement

La corticothérapie inhalée exprimée en  $\mu\text{g}$  d'équivalent béclométhasone dipropionate (BDP) par jour, la corticothérapie orale en mg d'équivalent prednisolone par jour, ainsi que le dosage de l'omalizumab et sa fréquence d'administration ont été recherchés. La dose d'omalizumab était basé sur le taux d'IgE totales et le poids (62) (tableau 3).

Tableau 3. Posologie de l'omalizumab. D'après Hochhaus *et al.* 2003 (62).

Body weight (kg)	30-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-150	
Baseline IgE (IU/mL)	Mg/dose				Frequency of dosing	
$\geq 30-100$	150	150	150	150	300	Q4wk
>100-200	300	300	300	300	225	Q2wk
>200-300	300	225	225	225	300	
>300-400	225	225	300	300		
>400-500	300	300	375	375		Not dosed
>500-600	300	375				
>600-700	375					

*Q2wk = every 2 weeks; Q4wk every 4 weeks.*

### 5-1-4 Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

Le rapport VEMS/CVF, le volume expiré maximal en une seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF) ont été recueillis en valeur absolue en mL et en pourcentage de la valeur prédite.

### 5-2 Données au cours du traitement par omalizumab

L'efficacité du traitement de l'omalizumab portait sur les critères suivants :

- Le contrôle de l'asthme selon GINA 2018 (2) (tableau 3). Nous avons classé les patients en 2 catégories : les patients ayant un asthme contrôlé et les patients ayant un asthme non contrôlé regroupant les asthmes partiellement et non contrôlés.
- Le nombres d'exacerbations sévères.
- La pression thérapeutique avec la posologie de la corticothérapie inhalée et la proportion de patients corticodépendants.
- Le VEMS en valeur absolue en mL et en pourcentage de la valeur prédite

Les critères ont été recueillis à 4, 6 et 12 mois de traitement, excepté le VEMS qui a été recensé uniquement à 6 et 12 mois.

La tolérance et les causes d'arrêt de traitement sont également analysées.

#### 6.-Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en valeurs absolues et en pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et écart-type lorsque leur distribution suivait une loi Normale (Test de Shapiro-Wilk) ou par leur médiane, extrêmes ou écart inter-quartile, dans le cas contraire.

Les données manquantes n'ont pas été prises en compte dans les analyses. A partir du moment où les patients arrêtaient le traitement, le patient était sorti du suivi et les données n'étaient plus analysées

La variable principale, à savoir le taux d'exacerbations sévères, a été analysée suivant un modèle de régression de Poisson en ajustant le nombre d'exacerbations sévères sur la période de suivi. A 4 et 6 mois de traitement, le taux d'exacerbations sévères a été annualisé (nombre annualisé d'exacerbations sévères sur une période donnée), afin de pouvoir comparer

le nombre d'exacerbations sur des périodes différentes. L'odds ratio (OR) pour les données quantitatives est exprimé en fonction de l'unité de la donnée.

Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Student ou par le test de Mann-Whitney lorsqu'elles n'étaient pas distribuées selon une loi Normale.

Concernant les variables qualitatives, lorsque les échantillons étaient indépendants, le test de Fischer a été utilisé pour les variables binomiales et le test du Khi-deux pour les variables multinomiales. Le test de Mac Nemar a été utilisé pour comparer des proportions lorsque les échantillons étaient appariés.

Pour tous les tests statistiques, le niveau de significativité retenu était de 0,05. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel R version 3.4.3.

# RESULTATS

## 1-Effet de l'omalizumab sur la cohorte d'asthme sévère

### 1-1 Caractéristiques des patients à l'initiation de l'omalizumab

Entre janvier 2006 et juin 2017, 181 patients asthmatiques ont reçu un traitement par omalizumab. Sur les 181 patients, 139 ont été inclus. Les autres patients n'ont pas été inclus en raison de l'absence de suivi ultérieur au sein du pôle de pathologie thoracique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et dans certains cas le dossier médical était manquant, ou les données du dossier médical n'étaient pas exploitables, (figure 8).

Il y avait 62 hommes (44,6%) et 77 femmes (55,4%) avec une moyenne d'âge de  $52,2 \pm 14,7$  ans [11 ; 84], et un IMC moyen de  $26,3 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup> [16 ; 48]. 36% des patients étaient fumeurs, avec une moyenne de  $24,6 \pm 16,9$  PA [3 ; 80], (tableau 4).

Sur le plan du phénotype de l'asthme, 31,7% des patients présentaient un asthme non atopique et 25,2% des patients avaient une PNS. Parmi les 68,3% des patients ayant un asthme atopique : 31,6% des patients étaient sensibilisés  $\geq 4$  pneumallergènes et 67,4% des patients présentaient une sensibilisation vis-à-vis de *Dermatophagoides pteronyssinus* et/ou *farinae*, (tableau 4).

Parmi les critères biologiques, le taux moyen d'IgE était de  $708,1 \pm 2\,026,6$  kU/L [2,8 ; 17 400] et le taux moyen d'éosinophiles était de  $367,2 \pm 327,8$ /mm<sup>3</sup> [0 ; 1 580].

Sur le plan de la sévérité de l'asthme, 81,3% des patients avaient un asthme GINA stade 5 et 18,7% avaient un asthme GINA stade 4. Aucun des patients ne présentait un asthme contrôlé. Le taux annuel d'exacerbations sévères était en moyenne de  $3,5 \pm 3$  [0 ; 13]. 34,5% des patients étaient corticodépendants avec une posologie moyenne de  $20,4 \pm 13,3$  mg par jour équivalent prednisolone [2,5 ; 60]. La dose moyenne de la corticothérapie inhalée était de

2 118 ± 1 204,1 µg par jour équivalent BDP [0 ; 5 000]. La dose moyenne d'omalizumab était de 510,1 ± 355,8 mg par mois [150 ; 1 200], (tableau 4).

La moyenne du VEMS était de 68,5 ± 21,4% [22 ; 128] en pourcentage de la valeur prédite et de 2 000 ± 840 mL [480 ; 4 330] en valeur absolue. La moyenne du rapport VEMS/CVF était de 0,68 ± 0,13 [0,32 ; 0,98], (tableau 4).

**Tableau 4.** Caractéristiques des patients à l'initiation de l'omalizumab

Age - année	
Médiane [min-max]	52 [11 ; 84]
Moyenne ± écart-type	52,2 ± 14,7
Sexe, <i>n</i> (%)	
Homme	62 (44,6)
Femme	77 (55,4)
IMC - kg/m <sup>2</sup>	
Médiane [min-max]	25 [16 ; 48]
Moyenne ± écart-type	26,3 ± 6,1
Fumeur, <i>n</i> (%)	50 (36)
Nombre de paquets/année	
Médiane [min-max]	20 [3 ; 80]
Moyenne ± écart-type	24,6 ± 16,9
Tests cutanés positifs, <i>n</i> (%)	
0	44 (31,7)
≥ 1	95 (68,3)
1	29 (30,5)
2	14 (14,7)
3	10 (10,5)
4	12 (12,6)
>4	30 (31,6)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> et/ou <i>farinae</i>	64 (67,4)
PNS, <i>n</i> (%)	35 (25,2)
GINA, <i>n</i> (%)	
Stade 4	26 (18,7)
Stade 5	113 (81,3)
Contrôle de l'asthme, <i>n</i> (%)	
Asthme contrôle	0 (0)
Asthme non contrôlé	139 (100)
IgE totales - kU/L	
Médiane [min-max]	209,5 [2,8 ; 17 400]
Moyenne ± écart-type	708,1 ± 2 026,6

Eosinophile - /mm <sup>3</sup>	
Médiane [min-max]	250 [0 ; 1 580]
Moyenne ± écart-type	367,2 ± 327,8
Exacerbations sévères dans l'année précédente	
Médiane [min-max]	3 [0 ; 13]
Moyenne ± écart-type	3,5 ± 3
Corticothérapie orale, <i>n</i> (%)	48 (34,5)
Dose - équivalent prednisolone en mg/jour	
Médiane [min-max]	20 [2,5 ; 60]
Moyenne (écart-type)	20,4 (13,3)
Dose CSI - équivalent BDP en µg/jour	
Médiane [min-max]	2 000 [0 ; 5 000]
Moyenne ± écart-type	2 118 ± 1 204,1
VEMS - % de la valeur prédite	
Médiane [min-max]	69 [22 ; 128]
Moyenne ± écart-type	68,5 ± 21,4
VEMS - mL	
Médiane [min-max]	1 940 [480 ; 4 330]
Moyenne ± écart-type	2 000 ± 840
VEMS/CVF	
Médiane [min-max]	0,68 [0,32 ; 0,98]
Moyenne ± écart-type	0,68 ± 0,13
Dose omalizumab - mg/mois	
Médiane [min-max]	450 [150 ; 1 200]
Moyenne ± écart-type	510,1 ± 355,8

*min = minimum ; max = maximum ; IMC = indice de masse corporelle ; PNS = polypose naso-sinusienne ; IgE = immunoglobulines E ; CSI = corticostéroïdes inhalés ; BDP = béclométhasone dipropionate ; VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde ; CVF = capacité vitale forcée.*

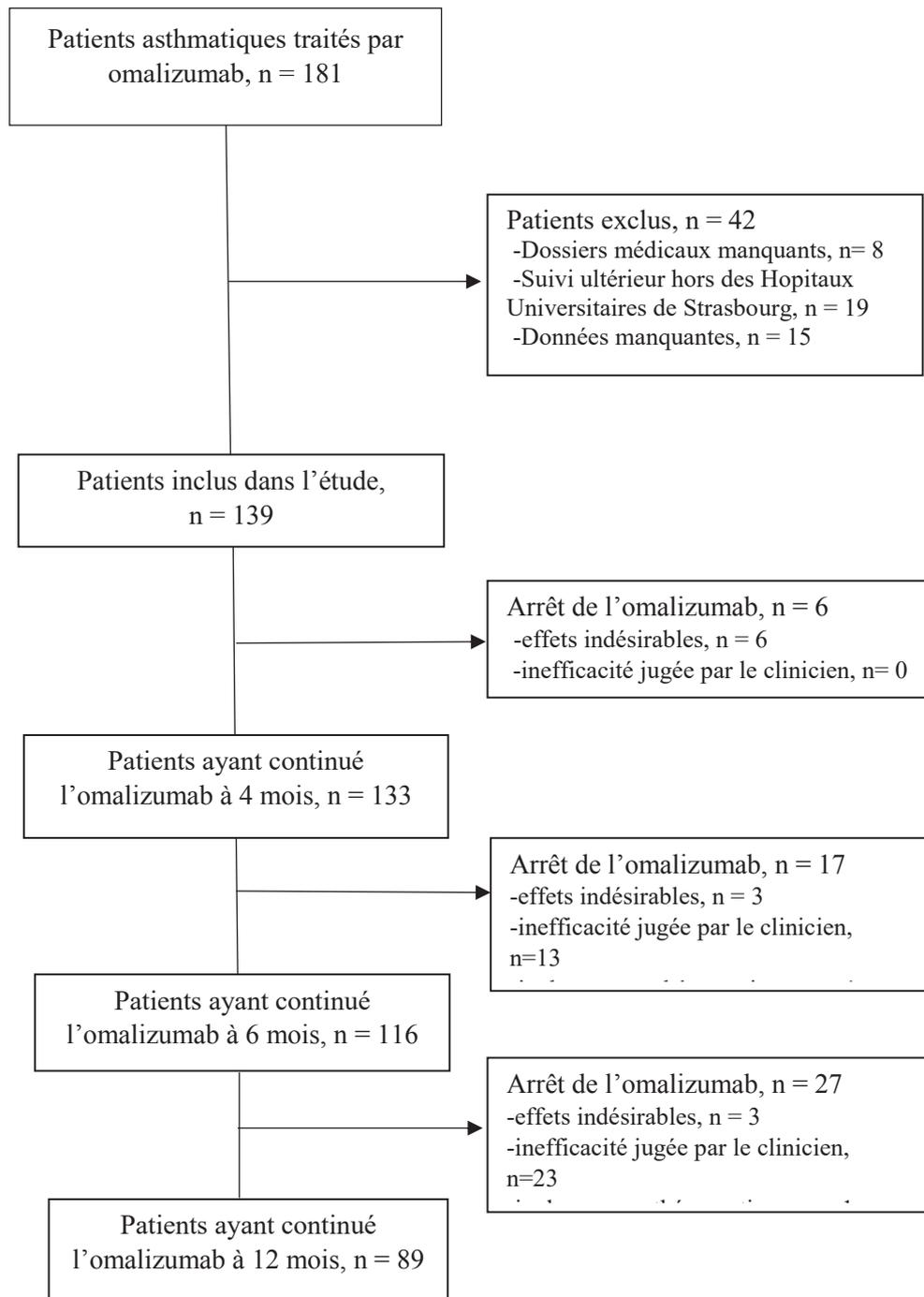
## 1-2 Tolérance et causes d'arrêt de l'omalizumab

Au 4<sup>ème</sup> mois, 4,3% (6/139) des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Au 6<sup>ème</sup> mois, 12,2% (17/133) des patients ont stoppé l'omalizumab dont 76,8% (13/17) pour inefficacité jugée par le clinicien, 17,7% (3/17) pour effets indésirables et 5,9% (1/17) pour inobservance thérapeutique. Au 12<sup>ème</sup> mois, 19,4% (27/116) des patients ont arrêté

l'omalizumab dont 85,2% (23/27) pour inefficacité jugée par le clinicien, 11,1% (3/27) pour effets indésirables et 3,7% (1/27) pour inobservance thérapeutique, (figure 8)

Au total, 36% (50/139) des patients ont stoppé le traitement avant la fin de la 1<sup>ère</sup> année : 25,9% (36/139) l'ont arrêté en raison d'une inefficacité jugée par le clinicien et 8,6% (12/139) pour des effets secondaires. Parmi les effets indésirables, nous avons répertorié des céphalées dans 50% des cas, des réactions au site d'injection dans 25% des cas, des réactions anaphylactiques et nausées dans 16,7% des cas et des diarrhées, myalgies, asthénie, anorexie et réactions immuno-allergiques dans 8,3% des cas.

Figure 8. Digramme de flux de l'étude

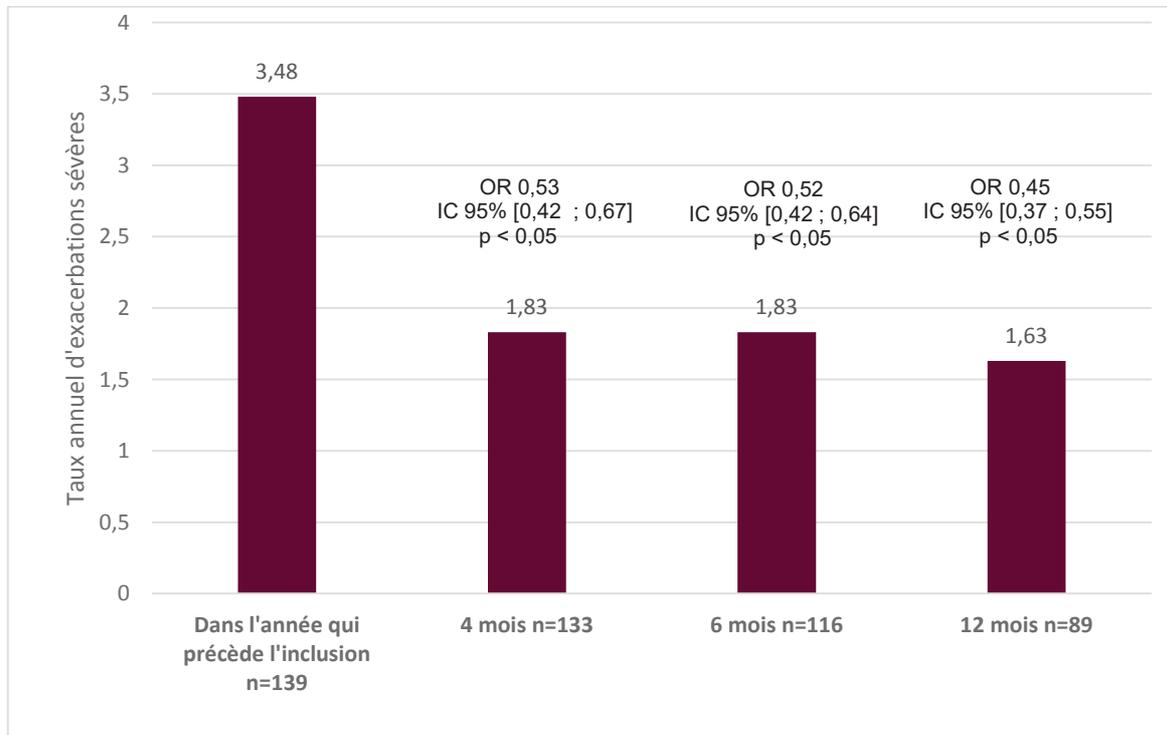


### 1-3 Evolution des données sous omalizumab

#### 1-3-1 Exacerbations sévères

Le taux annuel moyen d'exacerbations sévères a significativement diminué avec un taux annuel de 3,48 à l'inclusion contre 1,83 au 4<sup>ème</sup> mois (OR 0,53 IC 95% [0,42 ; 0,67],  $p < 0,05$ ) ; 1,83 au 6<sup>ème</sup> mois (OR 0,52 IC 95% [0,42 ; 0,64],  $p < 0,05$ ) et 1,63 au 12<sup>ème</sup> mois (OR 0,45 IC 95% [0,37 ; 0,55],  $p < 0,05$ ), (figure 9 et tableau 5).

**Figure 9.** Evolution du taux annuel d'exacerbations sévères sous omalizumab.



#### 1-3-2 Contrôle de l'asthme

A l'inclusion, aucun des patients ne présentait un asthme contrôlé. Sous omalizumab, le contrôle de l'asthme a été obtenu dans 28.6% (38/133) des cas à 4 mois ; 48.3% (56/116) des cas à 6 mois et 58.4% (52/89) des cas à 12 mois, (tableau 5).

### 1-3-3 Pression thérapeutique

34,5 % (48/139) des patients bénéficiaient d'une corticothérapie orale à l'inclusion contre 25,6% (34/133) à 4 mois ( $p < 0,05$ ) ; 21,6% (25/116) à 6 mois ( $p < 0,05$ ) et 19,1% (17/89) à 12 mois ( $p < 0,05$ ), (tableau 5).

Concernant la corticothérapie inhalée, il n'y a pas eu de réduction significative de la posologie au 4<sup>ème</sup> mois (+1,88 µg par jour,  $p = 0,98$ ) et au 6<sup>ème</sup> mois (-91,8 µg par,  $p = 0,29$ ). En revanche, au 12<sup>ème</sup> mois, la dose a été réduite de façon significative de -251,7 µg par jour, ( $p < 0,05$ ), (tableau 5).

### 1-3-4 Fonction respiratoire

La valeur moyenne du VEMS s'est améliorée de 128 mL à 6 mois ( $p < 0,05$ ) et 97 mL à 12 mois ( $p < 0,05$ ), (tableau 5).

**Tableau 5.** Evolution des données sous omalizumab.

	Initiation <i>n</i> = 139	4 mois <i>n</i> = 133	6 mois <i>n</i> = 116	12 mois <i>n</i> = 89
Taux annuel moyen d'exacerbations sévères	3,48	1,83 OR 0,53 $p < 0,05$	1,83 OR 0,52 $p < 0,05$	1,63 OR 0,45 $p < 0,05$
Contrôle de l'asthme, <i>n</i> (%)	0 (0)	38 (28,6)	56 (48,3)	52 (58,4)
Corticothérapie orale, <i>n</i> (%)	48 (34,5)	34 (25,6) $p < 0,05$	25 (21,6) $p < 0,05$	17 (19,1) $p < 0,05$
Dose moyenne CSI -équivalent BDP µg/jour	2 118	+ 1,88 $p = 0,98$	- 91,8 $p = 0,29$	- 251,7 $p < 0,05$
VEMS moyen - mL	1 995		+ 128 mL $p < 0,05$	+ 97 mL $p < 0,05$

*n* = nombre de patients ; CSI = corticostéroïdes inhalés ; BDP = béclométhasone dipropionate ; VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde.

## 2-Comparaison de l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère atopique et non atopique

### 2-1 Comparaison des populations atopiques et non atopiques à l'initiation de l'omalizumab

31,7% (44/139) des patients présentaient un asthme non atopique contre 68,4% (95/139) patients atopiques.

A l'inclusion, les données démographiques à savoir l'âge, le sexe et l'IMC, la proportion de patient fumeurs, ainsi que le contrôle, le stade de l'asthme selon GINA 2018, le taux annuel d'exacerbations sévères, le taux d'éosinophiles, la dose de corticothérapie inhalée et le VEMS étaient semblables dans les 2 groupes, (tableau 6).

40,9% des patients présentaient une PNS dans le groupe non atopique contre 17,9% dans le groupe atopique ( $p < 0,05$ ). Les IgE totales étaient significativement plus élevées dans le groupe atopique par rapport au groupe non atopique, avec un taux médian de 320 kU/L contre 66,5 kU/L, ( $p < 0,05$ ). Ainsi, la dose médiane d'omalizumab était significativement plus élevée dans le groupe atopique avec une dose de 600 mg par mois contre 150 mg par mois ( $p < 0,05$ ). A l'inverse, la proportion de patients corticodépendants était significativement plus élevée dans le groupe non atopique avec 47,7% patients corticodépendants contre 28,4% dans le groupe atopique, ( $p < 0,05$ ). La posologie de la corticothérapie orale était toutefois similaire dans les 2 groupes avec une dose médiane de 20 mg par jour équivalent prednisolone ( $p < 0,05$ ) (tableau 6).

Tableau 6. Comparaison des données dans le groupe atopique et non atopique à l'initiation de l'omalizumab.

	Non atopique n = 44	Atopique n = 95	p
Age - année	53,9 ± 14,4	51,4 ± 14,8	0,34
Sexe, n (%)			
Femme	28 (63,6)	49 (51,2)	0,2
Homme	16 (36,4)	46 (48,4)	
IMC - kg/m <sup>2</sup>	25 [21,8 ; 31]	25 [22 ; 31]	0,8
Fumeur, n (%)	17 (38,6)	33 (34,7)	0,79
<b>PNS, n (%)</b>	<b>18 (40,9)</b>	<b>17 (17,9)</b>	<b>&lt; 0,05</b>
GINA, n (%)			
Stade 4	8 (18,2)	18 (18)	0,99
Stade 5	36 (81,8)	77 (81,1)	
Eosinophile - cellules/mm <sup>3</sup>	230 [160 ; 510]	250 [158,3 ; 475]	0,77
<b>IgE totales - kU/L</b>	<b>66.5 [25,3 ; 202,3]</b>	<b>320 [113,3 ; 762,8]</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Exacerbations sévères dans l'année précédente	3 [1 - 5]	3 [1 - 5]	0,84
Contrôle de l'asthme, n (%)	0 (0)	0 (0)	
<b>Corticothérapie orale, n (%)</b>	<b>21 (47,7)</b>	<b>27 (28,4)</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Dose - équivalent prednisone en mg/jour	20 [10 ; 20]	20 [10 ; 20]	0,24
Dose CSI - équivalent BDP en µg/jour	2 000 [1 000 ; 2 125]	2000 [1 000 ; 3 500]	0,13
VEMS - mL	1 958 ± 833	2 013 ± 842	0,72
VEMS - % de la valeur prédite	72 ± 23,4	66,9 ± 20,4	0,2
VEMS/CVF	0,67 ± 0,11	0,69 ± 0,13	0,3
<b>Dose omalizumab - mg/mois</b>	<b>150 [150 ; 300]</b>	<b>600 [300 ; 825]</b>	<b>&lt; 0,05</b>

- Les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne +/- écart-type lorsque leur distribution suit une loi Normale, et par leur médiane et écart inter-quartile entre crochet dans le cas contraire. Les variables qualitatives sont décrites par leur effectif et pourcentage entre parenthèse.

- n = nombre de patients ; IMC = indice de masse corporelle ; PNS = polypose naso-sinusienne ; IgE = immunoglobulines E ; CSI = corticostéroïdes inhalés ; BDP = béclométhasone dipropionate ; VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde ; CVF capacité vitale forcée.

## 2-2 Tolérance et causes d'arrêt de l'omalizumab

Après 12 mois de traitement, 11,6% (11/95) des patients ont arrêté l'omalizumab en raison d'effets indésirables dans le groupe atopique, contre 2,3% (1/44) dans le groupe non atopique ( $p = 0,10$ ).

23,2% (22/95) des patients ont arrêté l'omalizumab pour inefficacité jugée par le clinicien dans le groupe atopique, contre 31,8% (14/44) dans le groupe non atopique ( $p = 0,3$ ).

## 2-3 Evolution des données sous omalizumab

### 2-3-1 Exacerbations sévères

Dans le groupe atopique, le taux annuel d'exacerbations sévères a diminué de façon significative. Le taux annuel était de 3,47 à l'inclusion, contre 2,36 à 4 mois (OR 0,52 IC 95% [0,39 ; 0,69],  $p < 0,05$ ) ; 1,71 à 6 mois (OR 0,5 IC 95% [0,36 ; 0,65],  $p < 0,05$ ) et 1,54 à 12 mois (OR 0,45 IC 95% [0,35 ; 0,57],  $p < 0,05$ ), (tableau 7).

Tableau 7. Evolution du taux annuel d'exacerbations sévères sous omalizumab dans le groupe atopique

	Taux annuel d'exacerbations sévères	OR IC 95%	p
Inclusion (n=95)	3,47		
4 mois (n=90)	2,36	0,52 [0,39 ; 0,69]	$p < 0,05$
6 mois (n=77)	1,71	0,5 [0,36 ; 0,65]	$p < 0,05$
12 mois (n=61)	1,54	0,45 [0,35 ; 0,57]	$p < 0,05$

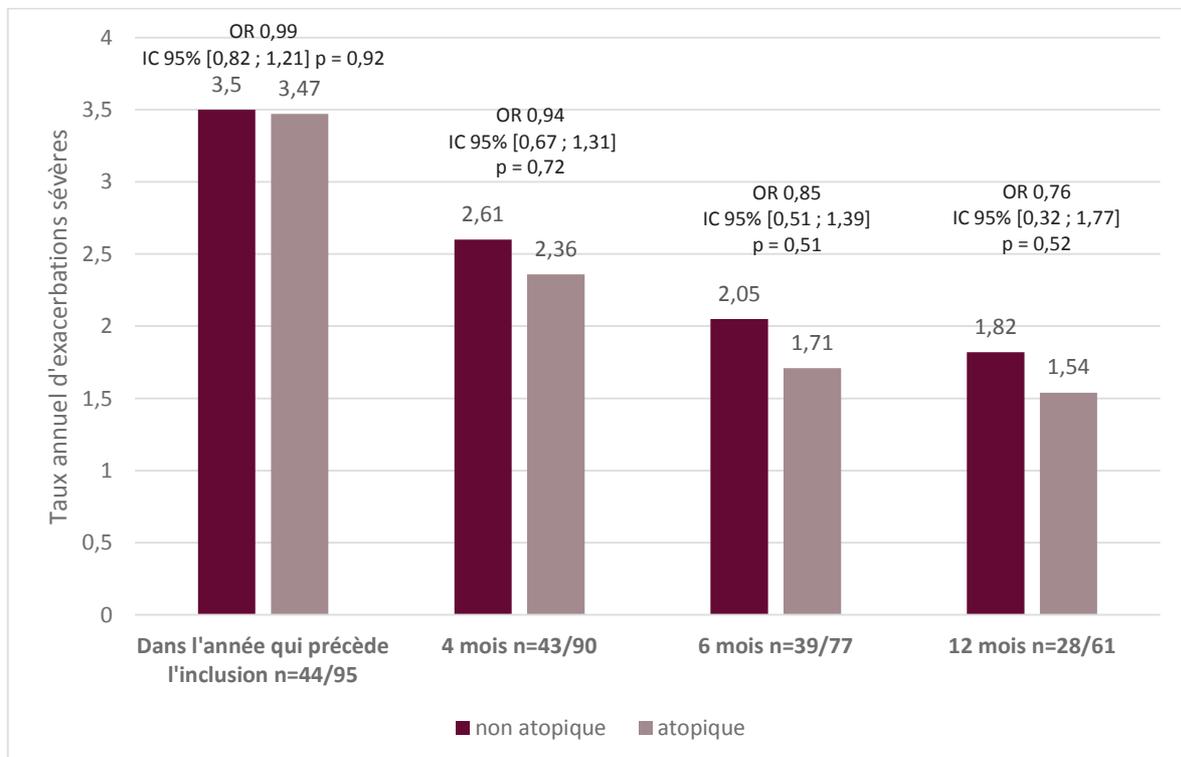
Dans le groupe non atopique, le taux annuel d'exacerbations sévères a diminué de façon significative. Le taux annuel était de 3,5 à l'inclusion, contre 2,61 à 4 mois (OR 0,56 IC 95% [0,36 ; 0,82],  $p < 0,05$ ) ; 2,05 à 6 mois (OR 0,57 IC 95% [0,4 ; 0,8],  $p < 0,05$ ) et 1,82 à 12 mois (OR 0,46 IC 95% [0,33 ; 0,64],  $p < 0,05$ ), (tableau 8).

**Tableau 8.** Evolution du taux annuel d'exacerbations sévères sous omalizumab dans le groupe non atopique

	Taux annuel d'exacerbations sévères	OR IC 95%	p
Inclusion (n=44)	3,5		
4 mois (n=43)	2,61	0,56 [0,36 ; 0,82]	p < 0,05
6 mois (n=39)	2,05	0,57 [0,4 ; 0,8]	p < 0,05
12 mois (n=28)	1,82	0,46 [0,33 ; 0,64]	p < 0,05

Le taux moyen annuel d'exacerbations sévères, respectivement dans le groupe non atopique et atopique, était de 2,6 contre 2,36 à 4 mois (OR 0,94 IC 95% [0,67 ; 1,31], p = 0,72) ; 2,05 contre 1,71 à 6 mois (OR 0,85 IC 95% [0,51 ; 1,39], p = 0,51) et 1,82 contre 1,54 à 12 mois (OR 0,76 IC 95% [0,32 ; 1,77], p = 0,52), (figure 10 et tableau 11).

**Figure 10.** Comparaison du taux annuel d'exacerbations sévères dans le groupe atopique et non atopique, sous omalizumab.



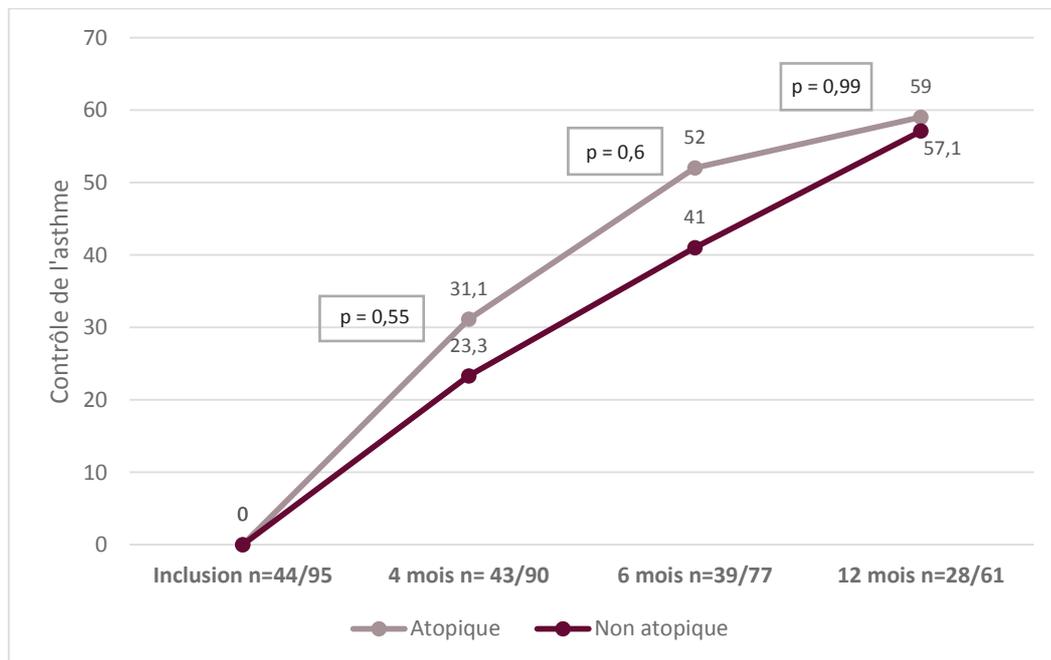
### 2-3-2 Contrôle de l'asthme

Dans le groupe atopique, à l'inclusion aucun des patients ne présentait un asthme contrôlé contre 31,1% (28/90) à 4 mois ; 52% (40/77) à 6 mois et 59% (36/61) à 12 mois.

Dans le groupe non atopique, à l'inclusion aucun des patients ne présentait un asthme contrôlé contre 23,3% (10/43) à 4 mois ; 41% (16/39) à 6 mois et 57,1% (16/28) à 12 mois.

La proportion de patients présentant un asthme contrôlé, respectivement dans le groupe non atopique et atopique était de 23,3% contre 31,1% à 4 mois ( $p = 0,55$ ) ; 41% contre 52% à 6 mois ( $p = 0,6$ ) et 57,1% contre 59% à 12 mois ( $p = 0,99$ ), (Figure 11 et tableau 11).

Figure 11. Comparaison de la proportion de patients ayant un contrôle de l'asthme dans le groupe atopique et non atopique, sous omalizumab.



### 2-3-3 Pression thérapeutique

Dans le groupe atopique, la proportion de patients corticodépendants est passé de 28,4% (27/95) à l'inclusion, contre 17,8% (16/90) à 4 mois ( $p < 0,05$ ) ; 11,7% (9/77) à 6 mois ( $p < 0,05$ ) et 11,5% (7/61) à 12 mois ( $p = 0,07$ ), (tableau 9).

**Tableau 9.** Evolution de la proportion de patients corticodépendants sous omalizumab dans le groupe atopique

	Proportion de patients corticodépendants (%)	p
Inclusion (n=95)	28,4	
4 mois (n=90)	17,8	$p < 0,05$
6 mois (n=77)	11,7	$p < 0,05$
12 mois (n=61)	11,5	$p = 0,07$

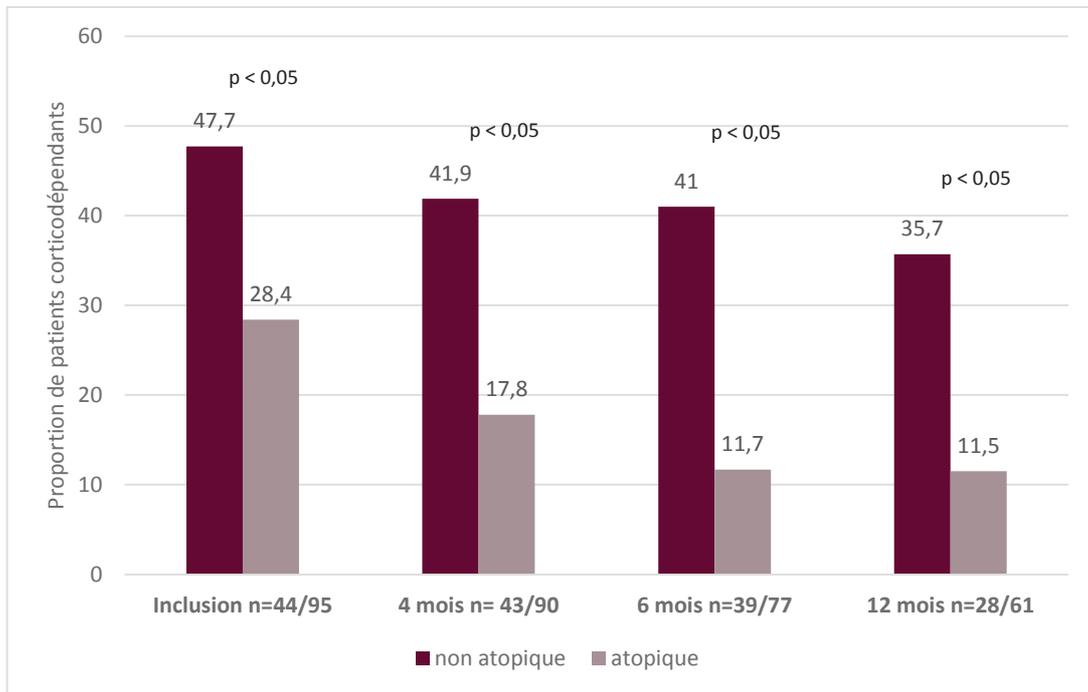
Dans le groupe non atopique, la proportion de patients corticodépendants est passé de 47,7% (21/44) à l'inclusion, contre 41,9% (18/43) à 4 mois ( $p = 0,37$ ) ; 41% (16/39) à 6 mois ( $p = 0,22$ ) et 35,7% (10/28) à 12 mois ( $p < 0,05$ ), (tableau 10).

**Tableau 10.** Evolution de la proportion de patients corticodépendants sous omalizumab dans le groupe non atopique

	Proportion de patients corticodépendants (%)	p
Inclusion (n=44)	47,7	
4 mois (n=43)	41,9	$p = 0,37$
6 mois (n=39)	41	$p = 0,22$
12 mois (n=28)	35,7	$p < 0,05$

La proportion de patients sous corticothérapie orale, respectivement dans le groupe non atopique et atopique, était de 41,9% contre 17,8% à 4 mois, ( $p < 0,05$ ) ; 41% contre 11,7% à 6 mois, ( $p < 0,05$ ) et 35,7% contre 11,5% à 12 mois, ( $p < 0,05$ ), (figure 12 et tableau 11).

**Figure 12.** Comparaison de la proportion de patients corticodépendants dans le groupe atopique et non atopique, sous omalizumab.



La dose médiane de la corticothérapie inhalée est restée identique dans les groupes à 4, 6 et 12 mois à savoir 2000 µg par jour équivalent BDP (tableau 11).

#### 2-3-4 Fonction respiratoire

Dans le groupe atopique, le VEMS a augmenté de 159 mL à 6 mois, ( $p < 0,05$ ) et de 114 mL à 12 mois, ( $p < 0,05$ ).

Dans le groupe non atopique, le VEMS a augmenté de 67 mL à 6 mois, ( $p = 0,32$ ) et de 61 mL à 12 mois, ( $p = 0,42$ ).

La moyenne du VEMS, respectivement dans le groupe non atopique et atopique, était de 2 056 mL contre 2 184 mL ( $p = 0,46$ ) à 6 mois et de 2 027 mL contre 2 236 mL ( $p = 0,34$ ) à 12 mois (figure 13 et tableau 11).

Figure 13. Comparaison du VEMS dans le groupe atopique et non atopique, sous omalizumab.

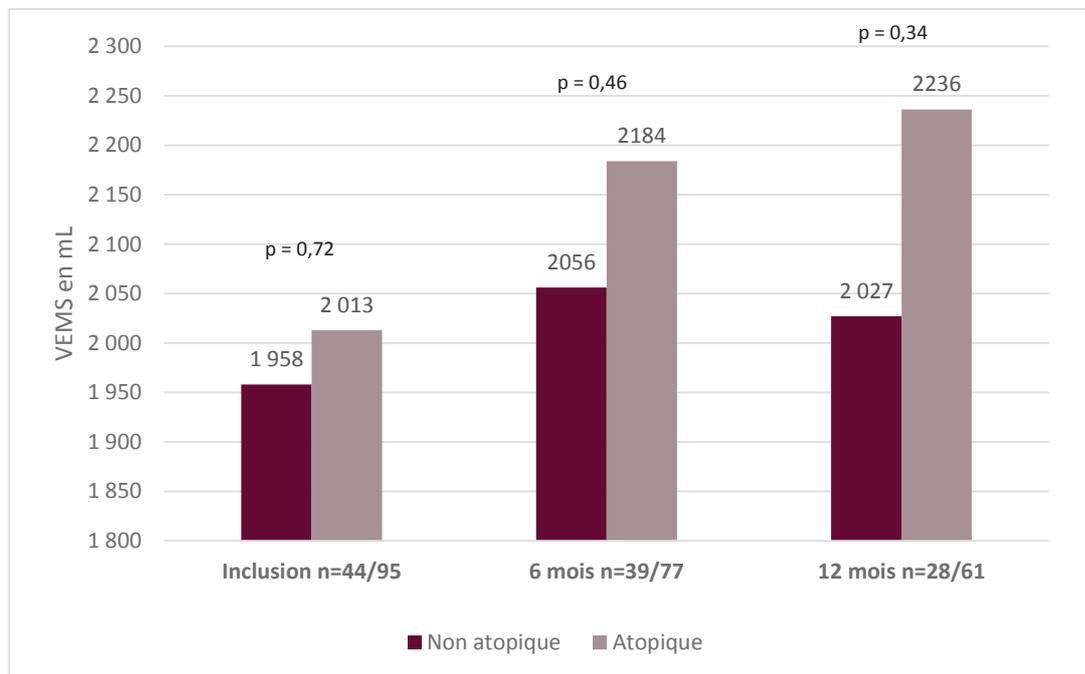


Tableau 11. Comparaison des données sous omalizumab dans le groupe atopique et non atopique.

	Non Atopique	Atopique	<i>p</i>
<b>Taux moyen annuel d'exacerbations sévères</b>			
Inclusion ( <i>n</i> =44/95)	3,5	3,47	0,92
4 mois ( <i>n</i> =43/90)	2,61	2,36	0,71
6 mois ( <i>n</i> =39/77)	2,05	1,71	0,51
12 mois ( <i>n</i> =28/61)	1,82	1,54	0,52
<b>Contrôle de l'asthme (%)</b>			
Inclusion ( <i>n</i> =44/95)	0	0	
4 mois ( <i>n</i> =43/90)	23,3	31,1	0,55
6 mois ( <i>n</i> =39/77)	41	51,9	0,6
12 mois ( <i>n</i> =28/61)	57,1	59	0,99
<b>Corticothérapie orale (%)</b>			
Inclusion ( <i>n</i> =44/95)	47,7	28,4	< 0,05
4 mois ( <i>n</i> =43/90)	41,9	17,8	< 0,05
6 mois ( <i>n</i> =39/77)	41	11,7	< 0,05
12 mois ( <i>n</i> =28/61)	35,7	11,5	< 0,05
<b>CSI - dose médiane équivalent BDP en µg/jour</b>			
Inclusion ( <i>n</i> =44/95)	2 000	2 000	0,13
4 mois ( <i>n</i> =43/90)	2 000	2 000	0,83
6 mois ( <i>n</i> =39/77)	2 000	2 000	0,2
12 mois ( <i>n</i> =28/61)	2 000	2 000	0,15
<b>VEMS moyen - mL</b>			
Inclusion ( <i>n</i> =44/95)	1 958	2 013	0,72
6 mois ( <i>n</i> =39/77)	2 056	2 184	0,46
12 mois ( <i>n</i> =28/61)	2 027	2 236	0,34

*n* = nombre de patients ; CSI = corticostéroïdes inhalés ; BDP = béclométhasone dipropionate ; VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde

### 3- Comparaison de l'effet de l'omalizumab dans l'asthme sévère atopique éosinophilique et non éosinophilique

#### 3-1 Comparaison des populations éosinophiles $\geq 300/\text{mm}^3$ et $< 300/\text{mm}^3$ à l'initiation de l'omalizumab

Parmi les patients atopiques, 39,8% (35/88) des patients avaient des éosinophiles sanguins  $\geq 300/\text{mm}^3$ . Sur les 95 patients atopiques à l'inclusion, le taux d'éosinophiles n'a pas été retrouvé chez 7 patients.

A l'inclusion, les données démographiques à savoir l'âge, le sexe et l'IMC, la proportion de patient fumeurs, ainsi que le nombre d'exacerbations dans l'année précédente, le contrôle de l'asthme, la proportion de patients corticodépendants, la dose de corticothérapie inhalée et le VEMS étaient semblables dans les 2 groupes, (tableau 12).

Les IgE totales étaient plus élevées dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$ , avec un taux médian de 720 kU/L contre 176 kU/L dans le groupe éosinophiles  $< 300/\text{mm}^3$ , ( $p < 0,05$ ). La posologie de l'omalizumab était donc également plus élevée dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  avec une dose médiane de 750 mg par mois contre 450 mg par mois, ( $p < 0,05$ ), (tableau 12).

Tableau 12. Comparaison des données dans les groupes éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$  chez les patients atopiques, à l'initiation de l'omalizumab.

	Eosinophiles $\geq 300/\text{mm}^3$ n = 35	Eosinophiles $< 300/\text{mm}^3$ n = 53	p
Age - année	53,9 $\pm$ 15,3	50 $\pm$ 15,1	0,24
Sexe, n (%)			
Femme	18 (51,4)	30 (56,6)	0,8
Homme	17 (48,6)	23 (43,4)	
IMC - $\text{kg}/\text{m}^2$	25 [22 ; 31,5]	27 [22 - 30]	0,30
Fumeur, n (%)	13 (37,1)	16 (30,2)	0,65
<b>Eosinophiles - cellules/<math>\text{mm}^3</math></b>	<b>530 [387.5 ; 805]</b>	<b>180 [130 ; 240]</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>IgE totales - kU/L</b>	<b>720 [268.5 ; 1434]</b>	<b>176 [87 ; 458]</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Exacerbations sévères dans l'année précédente	3 [1 ; 5]	3 [1 ; 5]	0,9
Contrôle de l'asthme, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Corticothérapie orale, n (%)	14 (40)	13 (24,5)	0,19
Dose - équivalent prednisone en mg/jour	20 [11,2 ; 33,8]	20 [10 ; 20]	0,58
Dose CSI - équivalent BDP en $\mu\text{g}/\text{jour}$	2 000 [1250 ; 3 500]	2 000 [1 000 ; 2 000]	0,54
VEMS - mL	1 940 $\pm$ 815	2 067 $\pm$ 897	0,49
VEMS - % de la valeur prédite	65,8 $\pm$ 20	68,8 $\pm$ 21,2	0,51
VEMS/CVF	0,68 $\pm$ 0,12	0,71 $\pm$ 0,14	0,51
<b>Dose omalizumab - mg/mois</b>	<b>750 [525 ; 1050]</b>	<b>450 [300 ; 750]</b>	<b>&lt; 0,05</b>

- Les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne  $\pm$  écart-type lorsque leur distribution suivait une loi Normale, et par leur médiane et écart inter-quartile entre crochet dans le cas contraire. Les variables qualitatives sont décrites par leur effectif et pourcentage entre parenthèse.

- n = nombre de patients ; IMC = indice de masse corporelle ; IgE = immunoglobulines E ; CSI = corticostéroïdes inhalés ; BDP = béclométhasone dipropionate ; VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde ; CVF capacité vitale forcée.

### 3-2 Evolution des données sous omalizumab

#### 3-2-1 Exacerbations sévères

Dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$ , le taux annuel d'exacerbations sévères a significativement diminué, avec un taux annuel de 3,7 contre 2,67 à 4 mois (OR 0,54 IC 95% [0,33 ; 0,84],  $p < 0,05$ ) ; 1,94 à 6 mois (OR 0,52 IC 95% [0,34 ; 0,76],  $p < 0,05$ ) et 1,38 à 12 mois (OR 0,38 [0,24 ; 0,58],  $p < 0,05$ ), (tableau 13).

Tableau 13. Evolution du taux annuel d'exacerbations sévères sous omalizumab dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$ .

	Taux annuel d'exacerbations sévères	OR IC 95%	p
Inclusion (n=35)	3,7		
4 mois (n=33)	2,67	0,54 [0,33 ; 0,84]	$p < 0,05$
6 mois (n=31)	1,94	0,52 [0,34 ; 0,76]	$p < 0,05$
12 mois (n=21)	1,38	0,38 [0,24 ; 0,58]	$p < 0,05$

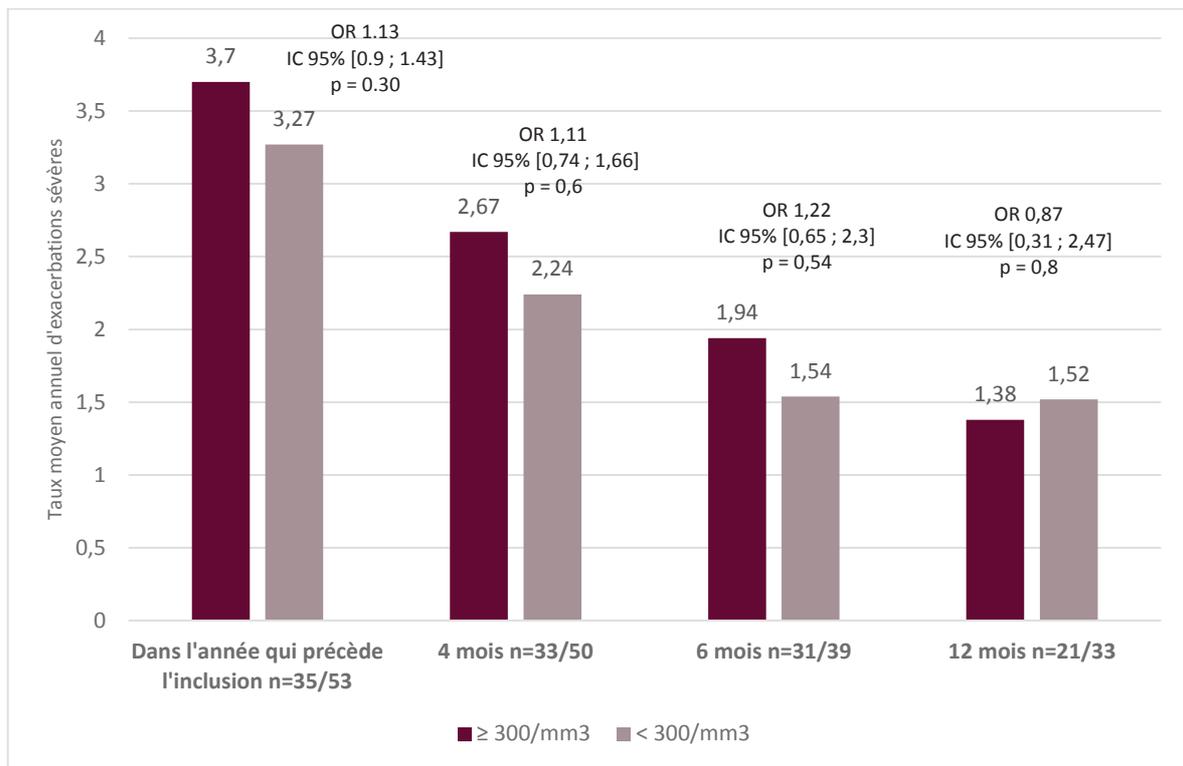
Dans le groupe éosinophiles  $< 300/\text{mm}^3$ , le taux annuel d'exacerbations sévères a significativement diminué, avec un taux annuel de 3,27 à l'inclusion, contre 2,24 à 4 mois (OR 0,53 IC 95% [0,35 ; 0,78],  $p < 0,05$ ) ; 1,54 à 6 mois (OR 0,48 IC 95% [0,32 ; 0,7],  $p < 0,05$ ) et 1,52 à 12 mois (OR 0,47 IC 95% [0,33 ; 0,63],  $p < 0,05$ ), (tableau 14).

Tableau 14. Evolution du taux annuel d'exacerbations sévères sous omalizumab dans le groupe éosinophiles  $< 300/\text{mm}^3$

	Taux annuel d'exacerbations sévères	OR IC 95%	p
Inclusion (n=53)	3,27		
4 mois (n=50)	2,24	0,53 [0,35 ; 0,78]	$p < 0,05$
6 mois (n=39)	1,54	0,48 [0,32 ; 0,7]	$p < 0,05$
12 mois (n=33)	1,52	0,47 [0,33 ; 0,63]	$p < 0,05$

Le taux annuel d'exacerbations sévères, respectivement dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$ , était de 2,67 contre 2,24 à 4 mois (OR 1,11 IC 95% [0,74 ; 1,66],  $p = 0,6$ ) ; 1,94 contre 1,54 à 6 mois (OR 1,22 IC 95% [0,65 ; 2,3],  $p = 0,54$ ) et 1,38 contre 1,51 à 12 mois (OR 0,87 IC 95% [0,31 ; 2,47],  $p = 0,8$ ), (Figure 14 et tableau 15).

**Figure 14.** Comparaison du taux d'exacerbations sévères dans les groupes éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$ , chez les patients atopiques, sous omalizumab.



### 3-2-2 Contrôle de l'asthme

Dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$ , à l'inclusion aucun des patients ne présentait un asthme contrôlé contre 36,4% (12/33) à 4 mois ; 51,6% (16/31) à 6 mois et 71,4% (15/21) à 12 mois.

Dans le groupe éosinophiles  $< 300/\text{mm}^3$ , à l'inclusion aucun des patients ne présentait un asthme contrôlé contre 28% (14/50) à 4 mois ; 51,3% (20/39) à 6 mois et 51,5% (17/33) à 12 mois.

La proportion de patients présentant un asthme contrôlé, respectivement dans le groupe  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$  était de 36,4% contre 28% au 4<sup>ème</sup> mois, ( $p = 0,65$ ) ; 51,6% contre 51,3% au 6<sup>ème</sup> mois, ( $p = 0,99$ ) et 71,4% contre 51,5% (17/33) au 12<sup>ème</sup> mois, ( $p = 0,50$ ), (tableau 15).

### 3-2-3 Pression thérapeutique

Dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$ , à l'inclusion 40% (14/35) des patients bénéficiaient d'une corticothérapie orale, contre 21,2% (7/33) à 4 mois ( $p < 0,05$ ), 12,9% (4/31) à 6 mois ( $p < 0,05$ ) et 9,5% (2/21) à 12 mois ( $p = 0,13$ ).

Dans le groupe éosinophiles  $< 300/\text{mm}^3$ , à l'inclusion 24,5% (13/53) des patients bénéficiaient d'une corticothérapie orale contre 18% (9/50) à 4 mois ( $p = 0,13$ ), 12,8% (5/39) à 6 mois ( $p = 0,25$ ) et 15,2% (5/33) à 12 mois ( $p = 0,62$ ).

La proportion de patients sous corticothérapie orale, respectivement dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$ , était de 21,2% contre 18% à 4 mois, ( $p = 0,78$ ) ; 12,9% contre 12,8% à 6 mois, ( $p = 0,99$ ) et de 9,5% contre 15,2% à 12 mois, ( $p = 0,69$ ), (tableau 15).

La dose médiane de la corticothérapie inhalée est restée la même dans les 2 groupes à savoir 2000  $\mu\text{g}$  par jour équivalent BDP, à 4 et 6 mois ( $p = 0,35$  et  $p = 0,83$ ). Au 12<sup>ème</sup> mois, la dose médiane était de 2000  $\mu\text{g}$  par jour équivalent BDP dans le groupe  $\geq 300/\text{mm}^3$  contre 1000  $\mu\text{g}$  par jour équivalent BDP dans le groupe  $< 300/\text{mm}^3$  ( $p = 0,16$ ), (tableau 15).

### 3-2-4 Fonction respiratoire

Dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$ , le VEMS a augmenté de 188 mL à 6 mois ( $p < 0,05$ ) et de 115 mL à 12 mois ( $p = 0,16$ ).

Dans le groupe éosinophiles  $< 300/\text{mm}^3$ , le VEMS a augmenté de 134 mL à 6 mois ( $p = 0,06$ ) et de 91 mL à 12 mois ( $p = 0,2$ ).

La moyenne du VEMS, respectivement dans les groupes  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$ , était de 2 107 mL contre 2 256 mL à 6 mois, ( $p = 0,53$ ) et de 2 176 mL contre 2 286 mL à 12 mois, ( $p = 0,68$ ), (tableau 15).

Tableau 15. Comparaison des données, sous omalizumab, dans les groupes éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$  chez les patients atopiques.

	Eosinophiles $\geq 300/\text{mm}^3$	Eosinophiles $< 300/\text{mm}^3$	<i>p</i>
<b>Taux moyen annuel d'exacerbations sévères</b>			
Inclusion ( <i>n</i> =35/53)	3,7	3,27	0,3
4 mois ( <i>n</i> =33/50)	2,67	2,24	0,6
6 mois ( <i>n</i> =31/39)	1,94	1,54	0,54
12 mois ( <i>n</i> =21/33)	1,38	1,52	0,8
<b>Contrôle de l'asthme (%)</b>			
Inclusion ( <i>n</i> =35/53)	0 (0)	0 (0)	
4 mois ( <i>n</i> =33/50)	36,4	28	0,65
6 mois ( <i>n</i> =31/39)	51,6	51,3	0,99
12 mois ( <i>n</i> =21/33)	71,4	51,5	0,5
<b>Corticothérapie orale (%)</b>			
Inclusion ( <i>n</i> =35/53)	40	24,5	0,19
4 mois ( <i>n</i> =33/50)	21,2	18	0,78
6 mois ( <i>n</i> =31/39)	12,9	12,8	0,99
12 mois ( <i>n</i> =21/33)	9,5	15,2	0,69
<b>CSI - dose médiane équivalent BDP en <math>\mu\text{g}</math> par jour</b>			
Inclusion ( <i>n</i> =35/53)	2 000	2 000	0,54
4 mois ( <i>n</i> =33/50)	2 000	2 000	0,35
6 mois ( <i>n</i> =31/39)	2 000	2 000	0,83
12 mois ( <i>n</i> =21/33)	2 000	1 000	0,16
<b>VEMS moyen - mL</b>			
Inclusion ( <i>n</i> =35/53)	1 940	2 067	0,49
6 mois ( <i>n</i> =31/39)	2 107	2 256	0,53
12 mois ( <i>n</i> =21/33)	2 176	2 286	0,68

CSI = corticostéroïdes inhalés ; BDP = béclométhasone dipropionate ; VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde

# **DISCUSSION**

### 1- Efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère

Ce travail rétrospectif portant sur une cohorte d'asthmatiques sévères traités par omalizumab au sein du pôle de pathologie thoracique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, nous a permis de dresser un tableau du phénotype des patients que nous prenons en charge et de revenir sur nos pratiques médicales. Les patients qui ont été traités par omalizumab présentaient tous des critères de sévérité, à savoir un asthme non contrôlé classé GINA stade 5 ou 4. Contrairement aux essais randomisés ayant étudié l'omalizumab dans l'asthme atopique (46,47,63), notre cohorte comprenait 68% d'asthmatiques atopiques et 32% non atopiques et était donc plus représentative des différents phénotypes d'asthmes sévères. Ces proportions étaient semblables à celles retrouvées dans le travail de Moore *et al.* dans laquelle 204 asthmatiques sévères ont été inclus, avec 71% patients atopiques et 29% patients non atopiques (64). Par ailleurs, les données de notre cohorte étaient similaires à celles de Moore *et al.* et de Silkoff *et al.* (64,65).

Si nous comparons nos patients à ceux inclus dans l'étude Innovate constituée uniquement d'asthmatiques atopiques (46), on remarque que dans notre cohorte les taux d'IgE étaient plus élevés avec un taux moyen de 708 contre 198 kU/L, la proportion de patients corticodépendants était plus importante (35% contre 22%) et le nombre moyen d'exacerbations était plus élevé (environ 3,5 contre 2,5 par an) (46).

Les résultats que nous avons retrouvés sont à peu similaires aux données de la littérature concernant l'asthme atopique. L'omalizumab est efficace dans le traitement de l'asthme sévère atopique en réduisant le nombre d'exacerbations, en améliorant le contrôle de l'asthme et en diminuant l'utilisation de la corticothérapie orale (46,53,66). Dans l'étude Innovate, qui est une étude randomisée contre placebo, le taux d'exacerbations sévères a

diminué de 26%, à la 28<sup>ème</sup> semaine de traitement. Ces résultats sont inférieurs aux nôtres puisque le taux d'exacerbations sévères a significativement diminué de 47%, 48% et 55% respectivement à 4, 6 et 12 mois de traitement par rapport à l'année précédente. Cependant les exacerbations étaient définies différemment et elles ne prenaient pas en compte ni les hospitalisations, ni les visites aux urgences (46). Par ailleurs, une méta-analyse parue en 2011, a montré une réduction de 43% du taux d'exacerbations (67). Le contrôle de l'asthme s'est amélioré sous traitement, à l'inclusion aucun des patients ne présentait un asthme contrôlé alors que sous omalizumab, le contrôle a été obtenu dans 28%, 48% et 58% des cas, à 4, 6 et 12 mois. L'étude eXperience a retrouvé une diminution du score ACT à 12 et 24 mois de traitement et une amélioration des scores de qualité de vie a été mise en évidence dans d'autres études (46–48). En ce qui concerne l'épargne cortisonique, 35% des patients étaient corticodépendants à l'inclusion contre 19% après 12 mois de traitement, on retrouve des proportions similaires dans l'étude eXperience où 28,6% des patients étaient corticodépendants à l'inclusion contre 16,1% après 1 an de traitement (48). La posologie de la corticothérapie inhalée a diminué significativement seulement au 12<sup>ème</sup> mois. Il existe peu de données sur l'effet de l'omalizumab sur la corticothérapie inhalée, cependant Soler *et al.* ont démontré que 79% des patients sous omalizumab avaient pu diminuer de plus de 50% la dose de la corticothérapie inhalée, contre 55% dans le groupe placebo (68). Enfin, sur le plan de la fonction respiratoire, nous avons retrouvé une amélioration de 128 mL à 6 mois et 97 mL à 12 mois. Dans la littérature, les résultats sont discordants en fonction des études. Si les études Innovate et Solar ont démontré une amélioration significative du VEMS de 94 mL et 73 mL, ces résultats n'ont pas été confirmés (46,50,51). Lorsqu'il est démontré une amélioration significative, celle-ci est toutefois modérée.

Dans cette analyse rétrospective, l'omalizumab a été bien toléré mais nous avons pu analyser uniquement les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de l'omalizumab, ce qui a été le cas dans 8,6% des cas. Les effets indésirables apparaissaient essentiellement durant les 6 premiers mois de traitement. Les céphalées étaient le plus fréquemment retrouvées. 25,9% des patients ont arrêté le traitement en raison d'une inefficacité jugée par le clinicien. Ces résultats sont bien supérieurs à ceux de l'étude rétrospective PAX, où sur les 374 patients traités par omalizumab, 16,3% ont stoppé le traitement au cours du suivi dont 4,8% des cas pour manque d'efficacité et 3,7% pour des effets indésirables (49).

## 2-Comparaison de l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère atopique et non atopique.

A l'inclusion de l'omalizumab, les groupes d'asthmatiques atopiques et non atopiques étaient comparables en termes de sévérité de l'asthme au prix d'une pression thérapeutique tout de même plus intense chez les asthmes non atopiques, puisque la proportion de patients corticodépendants était de 48% contre 28% dans le groupe atopique. Cependant la dose médiane de la corticothérapie inhalée et de la corticothérapie orale étaient similaires dans les deux groupes. De Llano *et al.* ont comparé l'efficacité de l'omalizumab chez 29 asthmatiques non atopiques par rapport à un groupe de 266 asthmatiques atopiques. Mise à part le fait que les patients étaient plus âgés dans le groupe non atopique, les caractéristiques des populations atopiques et non atopiques étaient à peu près comparables à nos deux groupes. De la même façon à ce que nous avons retrouvé, la proportion de patients corticodépendants était significativement plus élevée dans le groupe non atopique avec 55,2% de patients corticodépendants contre 33,5% dans le groupe atopique. En effet, les asthmes non atopiques sont décrits comme ayant un profil plus sévère, comparé aux asthmes atopiques (69).

L'omalizumab a largement prouvé son efficacité dans l'asthme sévère atopique (46,48,63). Certains praticiens ont été amenés à le prescrire également dans l'asthme sévère

non atopique car jusqu'à peu il n'existait pas d'alternative thérapeutique pour ce profil de patient. Il existe d'ailleurs des similitudes sur le plan physiopathologique entre l'asthme atopique et non atopique, suggérant que l'omalizumab pourrait être efficace dans l'asthme non atopique. La production d'IgE totales et de leurs récepteurs FcεRI au niveau de la muqueuse bronchique a été mise en évidence dans les 2 formes d'asthme (40). De plus, sous omalizumab, il a été démontré une réduction significative de l'expression des récepteurs FcεRI des cellules présentatrices d'antigènes et des basophiles, ainsi qu'une réduction de l'expression de cellules IgE+ au niveau bronchique indépendamment du statut allergique (41,42,69,70).

Il existe actuellement peu de données sur le bénéfice de l'omalizumab dans l'asthme sévère non atopique. Quelques cas cliniques ont été publiés (56,57). C'est pourquoi, nous avons cherché à comparer son efficacité dans l'asthme non atopique par rapport à une population d'asthme atopique.

Dans notre série, le taux annuel d'exacerbations sévères a significativement diminué dans les groupes atopique et non atopique, respectivement de 48% et 44% à 4 mois, de 50% et 43% à 6 mois et de 55% et 54% à 12 mois. La baisse du taux d'exacerbations était légèrement plus importante dans le groupe atopique mais sans que cela ne soit significatif.

Le contrôle de l'asthme s'est également amélioré dans les 2 groupes. A 4 et 6 mois de traitement, la proportion de patients ayant un asthme contrôlé était plus importante dans le groupe atopique, cependant à 12 mois de traitement, les proportions de patients ayant un asthme contrôlé étaient sensiblement identiques dans les 2 groupes (59% dans le groupe atopique contre 57% dans le groupe non atopique). De plus la proportion de patients ayant un asthme contrôlé n'était pas significativement différente entre les 2 groupes.

Si l'on a démontré une réduction significative de la proportion de patients corticodépendants dans le groupe atopique à 4 et 6 mois, cela n'a pas été le cas dans le groupe non atopique, excepté au 12<sup>ème</sup> mois de traitement. La proportion de patients corticodépendants était significativement plus élevée dans le groupe non atopique par rapport au groupe atopique, sachant que cette différence était déjà présente à l'inclusion.

De manière similaire, le VEMS a augmenté de façon significative uniquement dans le groupe atopique, sans que l'on retrouve de différence significative des valeurs moyennes du VEMS entre les 2 groupes.

De Llano *et al.* ont démontré une réduction significative des taux d'exacerbations, des scores cliniques et du VEMS dans la population atopique, alors que dans la population non atopique, seuls les scores cliniques se sont améliorés. Néanmoins, les résultats obtenus sous omalizumab n'étaient pas différents entre les 2 populations (58). Nous avons retrouvé des résultats identiques avec tout de même une réduction significative du taux d'exacerbations sévères dans le groupe non atopique.

Parmi les causes d'arrêt de l'omalizumab, les effets indésirables étaient plus importants dans le groupe atopique (11,6% contre 2,3%) alors que l'arrêt pour cause d'inefficacité jugée par le clinicien était plus important dans le groupe non atopique (31,8% contre 21,3%), sans qu'il n'y ait de différence significative entre les 2 groupes.

Ces données nous montrent que l'omalizumab a eu une efficacité remarquable y compris dans la population non atopique, même s'il existe une tendance à une efficacité supérieure de l'omalizumab dans le groupe atopique. La différence d'efficacité pourrait être affinée sur de plus grands effectifs mais et surtout devrait être confirmée lors d'études randomisées en double aveugle.

### 3-Comparaison de l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère atopique en fonction des taux d'éosinophiles

Les nouvelles thérapeutiques qui se sont développées ces dernières années dans l'asthme sévère cible la voie de l'inflammation Th2 et plus particulièrement les éosinophiles. Ces thérapeutiques ont prouvé leur efficacité chez des asthmatiques sévères ayant un profil hyperéosinophilique (17,19–21). Environ 50% des patients ayant un asthme atopique présentent également une hyperéosinophilie (59), dans ce cas, le choix de la biothérapie à utiliser peut se poser. Il nous a donc semblé intéressant de vérifier l'efficacité de l'omalizumab chez nos patients atopiques selon qu'ils présentaient une éosinophilie  $\geq 300/\text{mm}^3$  ou  $< 300/\text{mm}^3$ .

La proportion de patients atopiques avec une hyperéosinophilie était d'environ 52% dans l'étude Stellair et Extra (53,71), cependant dans l'étude Extra, le taux retenu était  $\geq 260/\text{mm}^3$ . Dans notre cohorte d'atopiques, seulement 40% des patients avaient une éosinophilie  $\geq 300/\text{mm}^3$ , or la proportion de patients sous corticothérapie orale chez les patients atopiques était similaire à celle que l'on retrouve dans l'étude Stellair, à savoir environ 30% (63). De manière paradoxale, la proportion de patients corticodépendants était plus élevée dans le groupe où les éosinophiles étaient  $\geq 300/\text{mm}^3$ , avec une proportion de 40% contre 25% dans le groupe  $< 300/\text{mm}^3$ , cette différence n'étant toutefois pas significative.

Les 2 populations éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$  étaient comparables à l'inclusion, hormis le taux médian d'IgE totales (720 contre 176 kU/L) et donc la dose médiane d'omalizumab qui étaient largement supérieurs dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$ .

L'omalizumab a été tout aussi efficace dans les 2 groupes. Le taux annuel d'exacerbations sévères a diminué de 46%, 48% et 62% à 4, 6 et 12 mois dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  et de 47%, 52% et 53% à 4, 6 et 12 mois dans le groupe  $< 300/\text{mm}^3$ . Après 12 mois de traitement, 78% des patients avaient un asthme contrôlé dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$ , contre 52% dans le groupe  $< 300/\text{mm}^3$ , cette différence n'étant néanmoins pas significative. La diminution de la proportion de patients corticodépendants à 4 et 6 mois et l'augmentation du VEMS à 6 mois étaient significatives uniquement dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$ , sans qu'on puisse observer de différence significative entre les 2 groupes pour ce qui était de la pression thérapeutique et la fonction respiratoire.

Il faut mentionner que la dose médiane d'omalizumab qui est notamment calculée sur le taux d'IgE totales était donc supérieure dans le groupe éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  avec une dose de 750mg par mois, contre 450mg par mois dans le groupe  $< 300/\text{mm}^3$ . Sur le plan économique, le coût mensuel du traitement par omalizumab passe de 1080 euros par mois à 1800 euros par mois ce qui n'est pas négligeable. Pour comparaison, le mepolizumab, qui est à l'heure actuelle la seule autre alternative thérapeutique commercialisée en France, coûte à peu près 1030 euros par mois (dose unique sans adaptation posologique). Il serait donc intéressant de pouvoir réaliser une réelle étude comparative randomisée de ces 2 biothérapies voire une étude coût-efficacité dans l'asthme sévère allergique et hyperéosinophilique.

Nos données confirment celles publiées dans l'étude rétrospective Stellair où la réduction du taux d'exacerbations et les scores d'évaluation clinique n'étaient pas différents entre les groupes éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$  (71). Cependant, certaines études post-hoc ont montré une baisse plus importante du taux d'exacerbations chez des patients avec des taux d'éosinophiles élevés (53,72,73). Cette différence que l'on retrouve entre les études post-hoc et les études rétrospectives de la vie réelle est peut-être lié au fait que les

patients inclus dans les études de la vie réelle présentaient un profil d'asthme plus sévère, avec notamment des taux d'exacerbations plus élevés avant l'initiation de l'omalizumab (53,71,73).

A l'avenir, le clinicien aura encore plus de choix entre différentes possibilités thérapeutiques pour un profil d'asthme donné. Il est critique de trouver des marqueurs de réponse à ces différentes biothérapies et d'avoir des études comparatives pour les différents endotypes d'asthme et en particulier lorsque l'inflammation bronchique est mixte. Pour le moment cela relève de discussions d'experts qui incluent d'autres paramètres que l'atopie et l'éosinophilie sanguine, tels que les antécédents d'asthme dans l'enfance, l'âge de survenu de l'asthme, la présence d'autres maladies allergiques, la multiplicité des sensibilisations, la présence d'une PNS, d'une intolérance à l'aspirine, la FeNO, les expectorations induites et la réponse aux corticoïdes oraux (74–77).

#### 4-Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. La nature rétrospective et monocentrique de l'étude ne permet pas de poser des conclusions définitives.

Afin de pouvoir comparer, les taux d'exacerbations avant et après traitement, le nombre d'exacerbations à 4 et 6 mois a été extrapolé sur une période de 12 mois, or dans l'asthme, le nombre d'exacerbations est influencé par la période de l'année, en effet en période pollinique ou hivernale, les exacerbations sont plus fréquentes.

Nous avons comparé les données avant et après traitement et en l'absence de groupe placebo, on ne peut donc pas exclure que l'amélioration clinique soit en lien avec un effet placebo, indépendamment du traitement par omalizumab. D'autant plus, que certaines études ont montré une amélioration du contrôle de l'asthme sans qu'il n'y ait de différence

significative avec le groupe placebo (78). L'impact sur l'analyse statistique comparative entre les différents groupes devrait cependant être moindre puisque les patients ont tous été traités de la même façon.

Bien qu'il s'agisse d'une étude de la vie réelle, il existe un biais de suivi du fait que l'omalizumab s'administre en sous-cutanée 1 à 2 fois par mois sous supervision médicale. Le suivi médical rapproché a donc permis une meilleure observance thérapeutique.

Un biais majeur de cette étude est l'absence de données sur les patients ayant arrêté l'omalizumab car le plus souvent ces patients n'étaient plus suivis dans les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. 23,7% ont arrêté le traitement en raison d'une inefficacité jugée par le clinicien, ces patients étant exclus de l'analyse, cela a entraîné une surestimation de l'efficacité de l'omalizumab. Cette surestimation était particulièrement importante au 12<sup>ème</sup> mois car 33 patients ont arrêté l'omalizumab entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois, pour inefficacité, contre seulement 13 patients entre l'inclusion et le 6<sup>ème</sup> mois. Cependant, la proportion de patients ayant interrompu le traitement pour inefficacité n'était pas significativement différente dans le groupe atopique (21,3%) et non atopique (31,8%).

Le manque d'effectifs limite la significativité statistique de certains résultats et notamment les résultats obtenus au 12<sup>ème</sup> mois de traitement car les effectifs dans les différents groupes ont nettement diminué du fait de l'arrêt du traitement chez un certain nombre de patients. De la même façon, certains résultats n'étaient pas significatifs dans le groupe non atopique, probablement du fait d'un manque d'effectifs par rapport au groupe atopique.

# CONCLUSION

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE. Il a prouvé son efficacité dans l'asthme sévère atopique, en réduisant les exacerbations sévères, en améliorant le contrôle de l'asthme et en diminuant l'utilisation de la corticothérapie orale. Rapidement, la question s'est posée de l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme non atopique, sachant qu'il existe de nombreuses similitudes entre l'asthme atopique et non atopique avec notamment une expression des IgE et de leur récepteur de haute affinité FcεRI au niveau bronchique dans les 2 formes d'asthme. Jusqu'à peu, il n'existait pas de ressource thérapeutique dans l'asthme sévère, excepté l'omalizumab, amenant certains praticiens à le prescrire dans l'asthme sévère non atopique.

C'est pourquoi, il nous a semblé intéressant de connaître l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme atopique et non atopique sachant que l'omalizumab a été utilisé très précocement à Strasbourg (dès 2000).

Dans un premier temps, nous avons évalué son efficacité sur l'ensemble de notre cohorte d'asthmes sévères. Puis les données sous omalizumab ont été comparées entre le groupe atopique et non atopique. Une analyse en sous-groupe a également été réalisée dans le groupe atopique, afin d'analyser l'effet de l'anti-IgE chez les patients avec des taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$ . L'évaluation a été faite à 4, 6 et 12 mois et portait sur le taux d'exacerbations sévères, le contrôle de l'asthme selon GINA 2018, la pression thérapeutique (posologie de la corticothérapie inhalée et proportion de patients corticodépendants) et le VEMS.

Cette étude monocentrique et rétrospective a inclus 139 asthmatiques sévères traités par omalizumab, entre 2006 et 2017, dont 44 patients (32%) non atopiques et 95 patients (68%) atopiques, au sein du pôle de pathologie thoracique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Dans notre cohorte d'asthme sévère, le taux annuel d'exacerbations sévères a significativement diminué sous traitement par omalizumab au 4<sup>ème</sup> mois (OR 0,53 [0,42 ; 0,67] ;  $p < 0,05$ ) ; au 6<sup>ème</sup> mois (OR 0,52 [0,42 ; 0,64] ;  $p < 0,05$ ) ; et au 12<sup>ème</sup> mois (OR 0,45 [0,37 ; 0,55] ;  $p < 0,05$ ). Le contrôle de l'asthme, l'utilisation de la corticothérapie orale et le VEMS ont été significativement améliorés sous omalizumab.

Les populations atopiques et non atopiques étaient similaires à l'initiation du traitement, excepté le taux d'IgE plus faibles ( $p < 0,05$ ) et la proportion plus importante de patients corticodépendants ( $p = 0,04$ ), dans le groupe non atopique. Les taux d'exacerbations sévères n'étaient significativement pas différents dans les groupes atopiques et non atopiques au 4<sup>ème</sup> mois (OR 0,94 IC 95% [0,67 ; 1,31],  $p = 0,71$ ), au 6<sup>ème</sup> mois (OR 0,85 IC 95% [0,51 ; 1,39],  $p = 0,51$ ) et au 12<sup>ème</sup> mois (OR 0,76 IC 95% [0,32 ; 1,77],  $p = 0,52$ ). La proportion de patients qui bénéficiaient d'une corticothérapie orale au long cours était significativement plus élevée dans le groupe non atopique [41.86% contre 17.8 % ( $p < 0,05$ ) à 4 mois, 41 % contre 11.7 % ( $p < 0,05$ ) à 6 mois et 35.71% contre 11.48% ( $p < 0,05$ ) à 12 mois]. Le contrôle de l'asthme, le VEMS et la posologie de la corticothérapie inhalée n'étaient pas différents entre les 2 groupes, à 4, 6 et 12 mois.

Par ailleurs nous avons réalisé une analyse supplémentaire dans la population atopique en comparant l'effet de l'omalizumab en fonction des taux d'éosinophiles  $\geq 300/\text{mm}^3$  ou  $< 300/\text{mm}^3$ . Les résultats que nous avons obtenus retrouvent une efficacité similaire de l'omalizumab dans les deux groupes. Ces données corroborent les résultats de la littérature à ce sujet.

Ainsi, nos données confirment celles publiées par De Llano *et al.* L'asthme non atopique peut-être amélioré par un anti-IgE. Ce qui permet de penser que l'absence de terrain atopique n'est pas un facteur limitant pour traiter un asthme sévère par un anti-IgE. Notre

travail est au cœur de discussions actuelles sur l'indication des biothérapies dans l'asthme atopique et non atopique avec ou sans hyperéosinophilie. Le développement de nouvelles biothérapies dans l'asthme permettra sûrement de répondre à ces questions dans un futur proche.

VU  
Strasbourg, le 9/9/2018  
Le président du Jury de Thèse

Professeur Frédéric DE BLAY

VU et approuvé  
Strasbourg, le 21 SEP 2018  
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILA



## BIBLIOGRAPHIE

---

1. 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*. 1 févr 2014;43(2):343- 73.
2. GINA 2018. <https://ginasthma.org>.
3. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 7 sept 2017;377(10):965- 76.
4. Al Efraij K, FitzGerald JM. Current and emerging treatments for severe asthma. *J Thorac Dis*. nov 2015;7(11):E522-525.
5. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2010;181(4):315- 23.
6. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. sept 2003;22(3):470- 7.
7. Opina MTD, Moore WC. Phenotype-Driven Therapeutics in Severe Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. févr 2017;17(2):10.
8. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. août 2008;178(3):218- 24.
9. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. mai 2012;18(5):716- 25.
10. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov*. déc 2012;11(12):958- 72.
11. de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EHD. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res*. mai 2015;1(1).
12. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med*. 2017;4:158.
13. Newcomb DC, Peebles RS. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr Opin Immunol* [Internet]. déc 2013 [cité 15 avr 2018];25(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3855890/>
14. Chu DK, Al-Garawi A, Llop-Guevara A, Pillai RA, Radford K, Shen P, et al. Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2015;11(1):14.

15. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1281- 90.
16. Fajt ML, Wenzel SE. Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* janv 2017;9(1):3- 14.
17. 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.
18. 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.
19. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 25 sept 2014;371(13):1189- 97.
20. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* mai 2015;3(5):355- 66.
21. 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.
22. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 22 juin 2017;376(25):2448- 58.
23. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 21 mai 2018;
24. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 21 mai 2018;
25. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax.* août 2015;70(8):748- 56.
26. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2016;4(10):781- 96.

27. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* sept 2015;3(9):692- 701.
28. Panettieri RA, Sjöbring U, Péterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med.* juill 2018;6(7):511- 25.
29. Parulekar AD, Kao CC, Diamant Z, Hanania NA. Targeting the interleukin-4 and interleukin-13 pathways in severe asthma: current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(1):50- 5.
30. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 07 2017;377(10):936- 46.
31. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2013;188(11):1294- 302.
32. Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* juill 2012;42(7):1097- 103.
33. O'Byrne PM, Metev H, Puu M, Richter K, Keen C, Uddin M, et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(10):797- 806.
34. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleeker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén S-E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2009;179(7):549- 58.
35. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* avr 2013;68(4):322- 9.
36. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 27 sept 2012;367(13):1198- 207.
37. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* août 2011;128(2):308- 14.
38. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2010;181(2):116- 24.

39. Pradère P, Garcia G, Humbert M, Aubier M, Taillé C. Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10ans d'utilisation ? *Rev Mal Respir.* févr 2016;33(2):117- 27.
40. Babu KS, Arshad SH, Holgate ST. Anti-IgE treatment: an update. *Allergy.* 1 déc 2001;56(12):1121- 8.
41. Pillai P, Chan Y-C, Wu S-Y, Ohm-Laursen L, Thomas C, Durham SR, et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J.* déc 2016;48(6):1593- 601.
42. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A Proof-of-Concept, Randomized, Controlled Trial of Omalizumab in Patients With Severe, Difficult-to-Control, Nonatopic Asthma. *Chest.* août 2013;144(2):411- 9.
43. D'Amato G, Stanziola A, Sanduzzi A, Liccardi G, Salzillo A, Vitale C, et al. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): a review. *Multidiscip Respir Med.* 2014;9(1):23.
44. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for Asthma. *N Engl J Med.* 22 juin 2006;354(25):2689- 95.
45. Kupryś-Lipińska I, Molińska K, Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory tract in patients with allergic asthma. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016;84(4):232- 43.
46. 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.
47. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 3 mai 2011;154(9):573- 82.
48. Braunstahl G-J, Chen C-W, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry: The 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med.* août 2013;107(8):1141- 51.
49. 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.
50. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 janv 2014;(1):CD003559.
51. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* juill 2004;59(7):709- 17.

52. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* juin 2009;39(6):788- 97.
53. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh H-J, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2013;187(8):804- 11.
54. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* juill 2007;101(7):1483- 92.
55. Nopp A, Johansson SGO, Adédoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy.* janv 2010;65(1):56- 60.
56. van den Berge M, Pauw RG, de Monchy JGR, van Minnen CA, Postma DS, Kerstjens HAM. Beneficial Effects of Treatment With Anti-IgE Antibodies (Omalizumab) in a Patient With Severe Asthma and Negative Skin-Prick Test Results. *Chest.* janv 2011;139(1):190- 3.
57. Menzella F, Piro R, Facciolongo N, Castagnetti C, Simonazzi A, Zucchi L. Long-term benefits of omalizumab in a patient with severe non-allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 24 mai 2011;7(1):9.
58. de Llano LP, Vennera M del C, Álvarez FJ, Medina JF, Borderías L, Pellicer C, et al. Effects of Omalizumab in Non-Atopic Asthma: Results from a Spanish Multicenter Registry. *J Asthma.* avr 2013;50(3):296- 301.
59. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* janv 2016;116(1):37- 42.
60. Bourrain J-L. [Methodology for rapid readout tests]. *Ann Dermatol Venereol.* sept 2009;136(8- 9):661- 7.
61. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2009;180(1):59- 99.
62. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, Johnson C, Matthews J, Ren S, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(6):491- 8.
63. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* avr 2004;34(4):632- 8.
64. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2007;119(2):405- 13.

65. Silkoff PE, Strambu I, Laviolette M, Singh D, FitzGerald JM, Lam S, et al. Asthma characteristics and biomarkers from the Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) longitudinal profiling study. *Respir Res.* 17 nov 2015;16:142.
66. Braunstahl G-J, Chlumský J, Peachey G, Chen C-W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 4 déc 2013;9(1):47.
67. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest.* janv 2011;139(1):28- 35.
68. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* août 2001;18(2):254- 61.
69. Nieves A, Magnan A, Boniface S, Proud'hon H, Lanteaume A, Romanet S, et al. Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. *Respir Med.* mars 2005;99(3):347- 54.
70. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of Fc $\epsilon$ RI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* nov 2010;104(11):1608- 17.
71. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* mai 2018;51(5).
72. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy.* févr 2018;73(2):490- 7.
73. Manga V, Humbert M, Djukanovic R. Blood Eosinophils and Serum IgE Predict Response to Omalizumab in Patients with Severe Allergic Asthma: Innovate Trial Post-Hoc Analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: AB16.
74. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2015;192(6):660- 8.
75. Borish L. The immunology of asthma: Asthma phenotypes and their implications for personalized treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(2):108- 14.
76. Pembrey L, Barreto ML, Douwes J, Cooper P, Henderson J, Mpairwe H, et al. Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. *ERJ Open Res.* juill 2018;4(3).
77. Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, Bakakos P, Loukides S, Gaga M. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ Open Res.* janv 2018;4(1).

78. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. mars 2012;49(2):144- 52.

**RESUME**

**Introduction** : Dans l'asthme, il est retrouvé une production d'IgE au niveau bronchique indépendamment du statut atopique. L'omalizumab (anticorps monoclonal anti-IgE), a prouvé son efficacité dans l'asthme sévère atopique. L'objectif principal a été de comparer l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère non atopique et atopique.

**Patients et Méthodes** : Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective. Nous avons comparé l'effet de l'omalizumab chez 44 (31,7%) asthmatiques sévères non atopiques avec un groupe contrôle de 95 (68,3%) asthmatiques sévères atopiques. L'évaluation de l'anti-IgE a été faite à 4, 6 et 12 mois et portait sur le taux d'exacerbations sévères, le contrôle de l'asthme selon GINA 2018, la posologie corticothérapie inhalée, la proportion de patients corticodépendants et la fonction respiratoire.

**Résultats** : A l'inclusion, les 2 populations étaient semblables, à l'exception des taux plus faibles d'IgE ( $p < 0,05$ ) et d'une proportion plus importante de patients corticodépendants ( $p < 0,05$ ), dans le groupe non atopique. Le taux annuel d'exacerbations sévères, dans l'année qui précédait l'inclusion, était de  $3,5 \pm 2,88$  dans le groupe non atopique contre  $3,47 \pm 3$  dans le groupe atopique ( $p = 0,84$ ). Les taux moyen annualisés d'exacerbations sévères n'étaient pas différents entre le groupe non atopique et atopique [2,6 contre 2,36 à 4 mois ( $p = 0,71$ ), 2,05 contre 1,71 ( $p = 0,51$ ) à 6 mois et 1,82 contre 1,54 ( $p = 0,52$ ) à 12 mois]. La proportion de patients corticodépendants était significativement plus élevée dans le groupe non atopique respectivement à 4, 6 et 12 mois. Le contrôle de l'asthme, le VEMS, la posologie de la corticothérapie inhalée n'étaient significativement pas différents entre les 2 groupes. L'analyse supplémentaire réalisée dans le groupe atopique ne montrait pas de différence significative du taux d'exacerbations sévères, du contrôle de l'asthme, du VEMS et de la pression thérapeutique, entre les patients présentant des éosinophiles sanguins  $\geq 300/\text{mm}^3$  et  $< 300/\text{mm}^3$ .

**Conclusion** : Ces résultats suggèrent que l'omalizumab est aussi efficace dans l'asthme sévère non atopique que dans l'asthme sévère atopique. Le taux d'éosinophiles ne semble pas influencer l'efficacité de l'omalizumab dans l'asthme sévère atopique.

**Rubrique de classement** : Pneumologie

**Mots-clés** : Asthme sévère non atopique, Anti-IgE, Exacerbation sévère, Corticothérapie systémique

**Président** : Professeur Frédéric DE BLAY

**Assesseurs** : Docteur Naji KHAYATH (Directeur de thèse), Professeur Romain KESSLER, Docteur Irina ENACHE

**Adresse de l'auteur** : 18 Rue Sainte-Madeleine 67 000 STRASBOURG

Université  
de Strasbourg



Faculté  
de médecine

### DECLARATION SUR L'HONNEUR

**Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MASCOTÉ Prénom : Lux

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

**Signature originale :**

A Strasbourg, le 10/9/18

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**