

---

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021

N° 51

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. de Pneumologie

PAR

LEROUX Justine

Née le 20/03/1992 à Clamart (92)

---

Thermoplastie bronchique chez le patient asthmatique sévère exacerbateur fréquent

-

Thermascort, une étude contrôlée, randomisée

---

Président de thèse : Monsieur le Professeur Frédéric de BLAY de GAIX

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Naji KHAYATH

---



Faculté de médecine  
médecine et sciences de la santé  
Université de Strasbourg

# **FACULTÉ DE MÉDECINE** (U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. BIBLIA Jean
- **Assesseur du Doyen** (13.01.10 et 08.02.11) : M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires** : (1975-1983) M. DORNER Marc  
(1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie  
(1989-1994) M. VINCENDON Guy  
(1994-2001) M. GERLINGER Pierre  
(2001-2011) M. LUDS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
M. GALY Michaël



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

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

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

BAHRAM Sélimak 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)**

| NOM et Prénoms                           | CS*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|--|-------------|--|---|
| ADAM Philippe<br>P0001                   | NRP5<br>CS  | • Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| AKLADIOS Cherif<br>P0131                 | NRP5<br>CS  | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie-Obstétrique / HP   | 54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale<br>Option : Gynécologie-Obstétrique  |
| ANDRES Emmanuel<br>P0002                 | RP5<br>CS   | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC | 53.01 Option : médecine interne   |
| ANHEIM Mathieu<br>P0003                  | NRP5<br>NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre   | 49.01 Neurologie  |
| ARNAUD Laurent<br>P0186                  | NRP5<br>NCS | • Pôle MIRNED<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre   | 50.01 Rhumatologie  |
| BACHELLIER Philippe<br>P0004             | RP5<br>CS   | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP        | 53.02 Chirurgie générale  |
| BAHRAM Sélimak<br>P0005                  | NRP5<br>CS  | • Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil<br>- Institut d'Hématologie et d'immunologie / Hôpital Civil / Faculté         | 47.03 Immunologie (option biologique)   |
| BALDAUF Jean-Jacques<br>P0006            | NRP5<br>NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre  | 54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale<br>Option : Gynécologie-Obstétrique  |
| BAUMERT Thomas<br>P0007                  | NRP5<br>CS  | • Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil<br>- Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté   | 52.01 Gastro-entérologie : hépatologie<br>Option : hépatologie                            |
| Mme BEAU-FALLER Michèle<br>M0007 / P0170 | NRP5<br>NCS | • Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique)   |
| BEAUJELIX Rémy<br>P0008                  | NRP5<br>CS  | • Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales<br>- Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre  | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)                                   |
| BECMEUR François<br>P0009                | NRP5<br>NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre  | 54.02 Chirurgie infantile   |
| BERNA Fabrice<br>P0192                   | NRP5<br>CS  | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie<br>- Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil   | 49.03 Psychiatrie d'adultes : Addictologie<br>Option : Psychiatrie d'Adultes              |
| BERTSCHY Gilles<br>P0013                 | RP5<br>CS   | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil   | 49.03 Psychiatrie d'adultes   |
| BIERRY Guillaume<br>P0176                | NRP5<br>NCS | • Pôle d'Imagerie<br>- Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre  | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)                                   |
| BILBAULT Pascal<br>P0014                 | RP5<br>CS   | • Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP<br>- Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre                                  | 48.02 Réanimation : Médecine d'urgence<br>Option : médecine d'urgence                     |
| BLANC Frédéric<br>P0213                  | NRP5<br>NCS | • Pôle de Gériatrie<br>- Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau  | 53.01 Médecine interne : addictologie<br>Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| BODIN Frédéric<br>P0187                  | NRP5<br>NCS | • Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie<br>- Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil                            | 50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie                     |
| BONNEMAINS Laurent<br>M0009 / P0215      | NRP5<br>NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre   | 54.01 Pédiatrie   |
| BONNOMET François<br>P0017               | NRP5<br>CS  | • Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP   | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| BOURCIER Tristan<br>P0018                | NRP5<br>NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO<br>- Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil  | 55.02 Ophtalmologie   |
| BOURGIN Patrice<br>P0020                 | NRP5<br>CS  | • Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil  | 49.01 Neurologie  |
| Mme BRIGAND Cécile<br>P0022              | NRP5<br>NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP  | 53.02 Chirurgie générale  |

| NOM et Prénoms                           | CS*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|--|-------------|---|---|
| BRIANT-RODIER Catherine<br>P0023         | NRP0<br>CS  | + Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP   | 50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique   |
| Mme CAILLARD-CHLMANN<br>Sophie<br>P0171  | NRP0<br>NCS | + Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Néphrologie-Transplantation / NHC   | 52.03 Néphrologie   |
| CASTELAIN Vincent<br>P0027               | NRP0<br>NCS | + Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoisson<br>- Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre                                  | 48.02 Réanimation   |
| CHAKFE Nabil<br>P0029                    | NRP0<br>CS  | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC                           | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire                            |
| CHARLES Yann-Philippe<br>M0113 / P0172   | NRP0<br>NCS | + Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| Mme CHARLOUX Anne<br>P0028               | NRP0<br>NCS | + Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC  | 44.02 Physiologie (option biologique)   |
| Mme CHARPIDT Annie<br>P0030              | NRP0<br>NCS | + Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP  | 55.01 Oto-rhino-laryngologie  |
| Mme CHENARD-NEU<br>Marie-Pierre<br>P0041 | NRP0<br>CS  | + Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre  | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)   |
| CLAVERT Philippe<br>P0044                | NRP0<br>CS  | + Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP  | 42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)  |
| COLLANGE Olivier<br>P0193                | NRP0<br>NCS | + Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / NHC                                     | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation - Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique) |
| CRIBIER Bernard<br>P0045                 | NRP0<br>CS  | + Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil   | 50.03 Dermato-Vénérologie   |
| de BLAY de GAIX Frédéric<br>P0048        | RP0<br>CS   | + Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.01 Pneumologie   |
| de SEZE Jérôme<br>P0057                  | NRP0<br>CS  | + Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre   | 49.01 Neurologie  |
| DEBRY Christian<br>P0049                 | RP0<br>CS   | + Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP  | 55.01 Oto-rhino-laryngologie  |
| DERUELLE Philippe<br>P0199               | RP0<br>NCS  | + Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre  | 54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique                         |
| DIEMUNSCH Pierre<br>P0051                | NRP0<br>NCS | + Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre                  | 48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)   |
| Mme DOLLFUS-WALTMANN<br>Hélène<br>P0054  | NRP0<br>CS  | + Pôle de Biologie<br>- Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre  | 47.04 Génétique (type clinique)   |
| EHLINGER Matthieu<br>P0188               | NRP0<br>NCS | + Pôle de l'Appareil Locomoteur<br>- Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre   | 50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique   |
| Mme ENTZ-WERLE Natacha<br>P0059          | NRP0<br>NCS | + Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre   | 54.01 Pédiatrie   |
| Mme FACCA Sybille<br>P0179               | NRP0<br>CS  | + Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| Mme FAFI-KREMER Samira<br>P0060          | NRP0<br>CS  | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté  | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique              |
| FAITOT François<br>P0216                 | NRP0<br>NCS | + Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale  |
| FALCOZ Pierre-Emmanuel<br>P0052          | NRP0<br>NCS | + Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil   | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| FORNECKER Luc-Matthieu<br>P0058          | NRP0<br>NCS | + Pôle d'Oncologie-Hématologie<br>- Service d'Hématologie / ICANS   | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie  |
| GALLIX Benoît<br>P0214                   | NCS         | + IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil  | 43.02 Radiologie et imagerie médicale   |
| GANGI Afshin<br>P0062                    | RP0<br>CS   | + Pôle d'imagerie<br>- Service d'imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil  | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)   |
| GAUCHER David<br>P0063                   | NRP0<br>NCS | + Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil  | 55.02 Ophtalmologie   |
| GENY Bernard<br>P0064                    | NRP0<br>CS  | + Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC  | 44.02 Physiologie (option biologique)   |
| GEORG Yannick<br>P0200                   | NRP0<br>NCS | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC                           | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire                            |
| GICQUEL Philippe<br>P0065                | NRP0<br>CS  | + Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre  | 54.02 Chirurgie infantile   |
| GICHOT Bernard<br>P0068                  | NRP0<br>CS  | + Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine interne et de nutrition / HP          | 54.04 Endocrinologie; diabète et maladies métaboliques  |
| Mme GONZALEZ Maria<br>P0067              | NRP0<br>CS  | + Pôle de Santé publique et santé au travail<br>- Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC                                       | 46.02 Médecine et santé au travail Travail  |
| GOTTENBERG Jacques-Eric<br>P0068         | NRP0<br>CS  | + Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre             | 50.01 Rhumatologie  |

| NOM et Prénoms                       | CS*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Sous-section du Conseil National des Universités                                      |
|--------------------------------------|-------------|--|---|
| HANNEDOUCH Thierry<br>P0071          | NRP0<br>CS  | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil   | 52.03 Néphrologie   |
| HANSMANN Yves<br>P0072               | RP0<br>NCS  | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil  | 45.03 Option : Maladies infectieuses  |
| Mme HELMS Julie<br>M0114 / P0203     | NRP0<br>NCS | + Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison<br>- Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil   | 48.02 Médecine Intensive-Réanimation  |
| HERBRECHT Raoul<br>P0074             | NRP0<br>CS  | + Pôle d'Oncologie-Hématologie<br>- Service d'Hématologie / ICANS  | 47.01 <b>Hématologie</b> : Transfusion  |
| HIRSCH Edouard<br>P0075              | NRP0<br>NCS | + Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre   | 49.01 Neurologie  |
| IMPERIALE Alessio<br>P0104           | NRP0<br>NCS | + Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| ISNER-HOROBETI Marie-Eve<br>P0189    | RP0<br>CS   | + Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation<br>- Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau  | 49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>  |
| JAULHAC Benoît<br>P0078              | NRP0<br>CS  | + Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.   | 45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)                           |
| Mme JEANDIER Nathalie<br>P0079       | NRP0<br>CS  | + Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC                                  | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                                |
| Mme JESEL-MOREL Laurence<br>P0201    | NRP0<br>NCS | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil   | 51.02 Cardiologie   |
| KALTENBACH Georges<br>P0081          | RP0<br>CS   | + Pôle de Gériatrie<br>- Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau<br>- Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau                             | 53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement                                |
| Mme KESSLER Laurence<br>P0084        | NRP0<br>NCS | + Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC           | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                                |
| KESSLER Romain<br>P0085              | NRP0<br>NCS | + Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil   | 51.01 Pneumologie   |
| KINDO Michel<br>P0195                | NRP0<br>NCS | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil   | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire                                       |
| Mme KORGANOW Anne-Sophie<br>P0087    | NRP0<br>CS  | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC   | 47.03 Immunologie (option clinique)   |
| KREMER Stéphane<br>M0038 / P0174     | NRP0<br>CS  | + Pôle d'Imagerie<br>- Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP  | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)                               |
| KUHN Pierre<br>P0175                 | NRP0<br>CS  | + Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP   | 54.01 Pédiatrie   |
| KURTZ Jean-Emmanuel<br>P0089         | RP0<br>NCS  | + Pôle d'Oncologie-Hématologie<br>- Service d'Hématologie / ICANS  | 47.02 Option : Cancérologie (clinique)  |
| Mme LALANNE-TONGIO Laurence<br>P0202 | NRP0<br>CS  | + Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie<br>- Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil   | 49.03 Psychiatrie d'adultes : <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)             |
| LANG Hervé<br>P0090                  | NRP0<br>NCS | + Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil      | 52.04 Urologie  |
| LAUGEL Vincent<br>P0092              | RP0<br>CS   | + Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre  | 54.01 Pédiatrie   |
| Mme LEJAY Anne<br>M0102 / P0217      | NRP0<br>NCS | + Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire<br>- Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC   | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire   |
| LE MINOR Jean-Marie<br>P0100         | NRP0<br>NCS | + Pôle d'Imagerie<br>- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine<br>- Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre | 42.01 <b>Anatomie</b>   |
| LESSINGER Jean-Marc<br>P0            | RP0<br>CS   | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre                | 82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie   |
| LIPSKER Dan<br>P0093                 | NRP0<br>NCS | + Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil                     | 50.03 Dermato-vénéréologie  |
| LIVERNEAUX Philippe<br>P0094         | RP0<br>NCS  | + Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique                                       |
| MALOUF Gabriel<br>P0209              | NRP0<br>NCS | + Pôle d'Oncologie-hématologie<br>- Service d'Oncologie médicale / ICANS   | 47.02 <b>Cancérologie</b> : Radiothérapie<br>Option : Cancérologie                    |
| MARK Manuel<br>P0098                 | NRP0<br>NCS | + Pôle de Biologie<br>- Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC  | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MARTIN Thierry<br>P0099              | NRP0<br>NCS | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC   | 47.03 Immunologie (option clinique)   |
| Mme MASCAUX Céline<br>P0210          | NRP0<br>NCS | + Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil   | 51.01 <b>Pneumologie</b> : Addictologie   |
| Mme MATHELIN Carole<br>P0101         | NRP0<br>CS  | + Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Unité de Sénologie / ICANS  | 54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> : Gynécologie Médicale                           |

| NOM et Prénoms                           | CS*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|--|-------------|---|---|
| MAUVIEUX Laurent<br>P0102                | NRP5<br>CS  | + Pôle d'Onco-Hématologie<br>- Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre<br>- Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine   | 47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion<br>Option Hématologie Biologique                           |
| MAZZUCOTELLI Jean-Philippe<br>P0103      | NRP5<br>CS  | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil  | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| MERTES Paul-Michel<br>P0104              | RP5<br>CS   | + Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil  | 48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation<br>(type mixte)  |
| MEYER Nicolas<br>P0105                   | NRP5<br>NCS | + Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil<br>+ Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil                             | 48.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| MEZIANI Ferhat<br>P0106                  | NRP5<br>CS  | + Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison<br>- Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil  | 48.02 Réanimation   |
| MONASSIER Laurent<br>P0107               | NRP5<br>CS  | + Pôle de Pharmacologie-pharmacologie<br>- Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac  | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale   |
| MOREL Olivier<br>P0108                   | NRP5<br>NCS | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.02 Cardiologie   |
| MOULIN Bruno<br>P0109                    | NRP5<br>CS  | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil  | 52.03 Néphrologie   |
| MUTTER Didier<br>P0111                   | RP5<br>NCS  | + Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil<br>- Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC  | 52.02 Chirurgie digestive   |
| NAMER Izzie Jacques<br>P0112             | NRP5<br>CS  | + Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| NOEL Georges<br>P0114                    | NRP5<br>NCS | + Pôle d'Imagerie<br>- Service de radiothérapie / ICANS   | 47.02 <b>Cancérologie ; Radiothérapie</b><br>Option Radiothérapie biologique                      |
| NOLL Eric<br>MD111 / P0218               | NRP5<br>NCS | + Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR<br>- Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HF   | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation   |
| OHANA Mickael<br>P0211                   | NRP5<br>NCS | + Pôle d'Imagerie<br>- Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC   | 43.02 Radiologie et imagerie médicale<br>(option clinique)  |
| OHLMANN Patrick<br>P0115                 | RP5<br>CS   | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.02 Cardiologie   |
| Mme OLLAND Anne<br>P0204                 | NRP5<br>NCS | + Pôle de Pathologie Thoracique<br>- Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil   | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| Mme FAILLARD Catherine<br>P0180          | NRP5<br>CS  | + Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre   | 54.01 Pédiatrie   |
| PELACCIA Thierry<br>P0205                | NRP5<br>NCS | + Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté  | 48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b><br>Option : Médecine d'urgences                     |
| Mme PERRETTE Silvana<br>P0117            | NRP5<br>NCS | + Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil<br>- Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil   | 52.02 Chirurgie digestive   |
| PESSAUX Patrick<br>P0118                 | NRP5<br>CS  | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil  | 52.02 Chirurgie Digestive   |
| PETIT Thierry<br>P0119                   | CDp         | + ICANS<br>- Département de médecine oncologique  | 47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie<br>Option : Cancérologie Clinique                       |
| PIVOT Xavier<br>P0206                    | NRP5<br>NCS | + ICANS<br>- Département de médecine oncologique  | 47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie<br>Option : Cancérologie Clinique                       |
| POTTECHER Julien<br>P0181                | NRP5<br>CS  | + Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre   | 48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b><br>Médecine d'urgence (option clinique)                  |
| PRADIGNAC Alain<br>P0123                 | NRP5<br>NCS | + Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie,<br>Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine interne et nutrition / HP  | 44.04 Nutrition   |
| PROUST François<br>P0182                 | NRP5<br>CS  | + Pôle Tête et Cou<br>- Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre   | 49.02 Neurochirurgie  |
| Pr RAUL Jean-Sébastien<br>P0125          | NRP5<br>CS  | + Pôle de Biologie<br>- Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires<br>et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC<br>+ Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé  |
| REIMUND Jean-Marie<br>P0126              | NRP5<br>NCS | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP   | 52.01 Option : Gastro-entérologie   |
| Pr RICCI Roméo<br>P0127                  | NRP5<br>NCS | + Pôle de Biologie<br>- Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| ROHR Serge<br>P0128                      | NRP5<br>CS  | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP   | 53.02 Chirurgie générale  |
| Mme ROSSIGNOL-BERNARD<br>Sylvie<br>P0196 | NRP5<br>NCS | + Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre  | 54.01 Pédiatrie   |
| ROUL Gérard<br>P0129                     | NRP5<br>NCS | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.02 Cardiologie   |
| Mme ROY Catherine<br>P0140               | NRP5<br>CS  | + Pôle d'Imagerie<br>- Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC   | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)  |

| NOM et Prénoms                        | CS*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|---------------------------------------|-------------|---|---|
| SANANES Nicolas<br>P0112              | NRP0<br>NCS | + Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie-Obstétrique / HP  | 54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> : gynécologie médicale<br>Option : Gynécologie-Obstétrique   |
| SAUER Amand<br>P0183                  | NRP0<br>NCS | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil   | 55.02 Ophtalmologie   |
| SAULEAU Erik-André<br>P0184           | NRP0<br>NCS | + Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Service de Santé Publique / Hôpital Civil<br>+ Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC   | 48.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| SAUSSINE Christian<br>P0143           | RP0<br>CS   | + Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil  | 52.04 Urologie  |
| Mme SCHATZ Claude<br>P0147            | NRP0<br>CS  | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil   | 55.02 Ophtalmologie   |
| SCHNEIDER Francis<br>P0144            | NRP0<br>CS  | + Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison<br>- Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre   | 48.02 Réanimation   |
| Mme SCHRÖDER Carmen<br>P0185          | NRP0<br>CS  | + Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil  | 49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> : Addictologie   |
| SCHULTZ Philippe<br>P0145             | NRP0<br>NCS | + Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP  | 55.01 Oto-rhino-laryngologie  |
| SERFATY Lawrence<br>P0157             | NRP0<br>CS  | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP   | 52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie<br>Option : <b>Hépatologie</b>              |
| SIBILLA Jean<br>P0146                 | NRP0<br>NCS | + Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre  | 50.01 Rhumatologie  |
| STEIB Jean-Paul<br>P0149              | NRP0<br>CS  | + Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre   | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| STEPHAN Dominique<br>P0150            | NRP0<br>CS  | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC  | 51.04 Option : Médecine vasculaire  |
| THAVEAU Fabien<br>P0152               | NRP0<br>NCS | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC   | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire   |
| Mme TRANCHANT Christine<br>P0153      | NRP0<br>CS  | + Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre  | 49.01 Neurologie  |
| VEILLON Francis<br>P0155              | NRP0<br>CS  | + Pôle d'imagerie<br>- Service d'imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP  | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)   |
| VELTEN Michel<br>P0156                | NRP0<br>NCS | + Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil<br>+ Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac. de Médecine | 48.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)                       |
| VETTER Denis<br>P0157                 | NRP0<br>NCS | + Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC  | 52.01 Option : Gastro-entérologie   |
| VIDALHET Pierre<br>P0158              | NRP0<br>CS  | + Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychiatrie / Hôpital Civil   | 49.03 Psychiatrie d'adultes   |
| VIVILLE Stéphane<br>P0159             | NRP0<br>NCS | + Pôle de Biologie<br>- 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<br>P0160                 | NRP0<br>CS  | + Pôle de Gériatrie<br>- Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau  | 51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement  |
| WEBER Jean-Christophe Pierre<br>P0162 | NRP0<br>CS  | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil   | 53.01 Option : Médecine Interne   |
| WOLF Philippe<br>P0257                | NRP0<br>NCS | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP<br>- Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU    | 53.02 Chirurgie générale  |
| Mme WOLFF Valérie<br>P0001            | NRP0<br>CS  | + Pôle Tête et Cou<br>- Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre   | 49.01 Neurologie  |

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Csp : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

RP : Pôle

Cons. : Consultatif hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(2)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

| NOM et Prénoms       | CS*        | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités |
|----------------------|------------|---|--|
| CALVEL Laurent       | NRP0<br>CS | + Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>Service de Soins palliatifs / NHC | 46.05 Médecine palliative                        |
| HABERSETZER François | CS         | + Pôle Hépato-digestif<br>Service de Gastro-Entérologie - NHC                           | 52.01 Gastro-Entérologie                         |
| MIYAZAKI Toru        |            | + Pôle de Biologie<br>Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC                         |  |
| SALVAT Eric          | CS         | + Pôle Tête-Cou<br>Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP              |  |

**MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

| NOM et Prénoms                       | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités   |
|--------------------------------------|-----|---|--|
| AGIR Arnaud<br>MO001                 |     | + Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS  | 43.01 Biophysique et Médecine nucléaire  |
| Mme ANTAL Maria Cristina<br>MO003    |     | + Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hautepierre<br>+ Institut d'Histologie / Faculté de Médecine  | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)   |
| Mme ANTONI Delphine<br>MO109         |     | + Pôle d'Imagerie<br>- Service de Radiothérapie / ICANS   | 47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>  |
| Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle<br>MO117   |     | + Pôle de Pharmacologie<br>- Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine  | 48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie<br>Option : pharmacologie fondamentale |
| Mme BIANCALANA Valérie<br>MO006      |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil  | 47.04 Génétique (option biologique)  |
| BLONDET Cyrille<br>MO001             |     | + Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)  |
| BOUSIGES Olivier<br>MO002            |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire  |
| Mme BUND Caroline<br>MO120           |     | + Pôle d'Imagerie<br>- Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire  |
| CARAPITO Raphaël<br>MO113            |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil   | 47.03 Immunologie  |
| CAZZATO Roberto<br>MO118             |     | + Pôle d'Imagerie<br>- Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC   | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)  |
| Mme CEBULA Hélène<br>MO124           |     | + Pôle Tête-Cou<br>- Service de Neurochirurgie / HP   | 49.02 Neurochirurgie   |
| CERAILINE Jocelyn<br>MO012           |     | + Pôle de Biologie<br>- Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC   | 47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)  |
| CHOQUET Philippe<br>MO014            |     | + Pôle d'Imagerie<br>- UF6237 - Imagerie Préclinique / HP   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire  |
| COLLONGUES Nicolas<br>MO016          |     | + Pôle Tête et Cou-CETD<br>- Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP  | 49.01 Neurologie   |
| DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim<br>MO017   |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire  |
| DELHORME Jean-Baptiste<br>MO130      |     | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP   | 53.02 Chirurgie générale   |
| DEVYS Didier<br>MO019                |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil  | 47.04 Génétique (option biologique)  |
| Mme DINKELACKER Vera<br>MO131        |     | + Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire  | 49.01 Neurologie   |
| DOLLÉ Pascal<br>MO021                |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire  |
| Mme ENACHE Irina<br>MO024            |     | + Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC  | 44.02 Physiologie  |
| Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey<br>MO034 |     | + Pôle de Biologie<br>- Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC<br>+ Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé   |
| FILISSETTI Denis<br>MO025            | CS  | + Pôle de Biologie<br>- Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté  | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)   |
| FOUCHER Jack<br>MO027                |     | + Institut de Physiologie / Faculté de Médecine<br>+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil  | 44.02 Physiologie (option clinique)  |
| GANTNER Pierre<br>MO132              |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté  | 45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière<br>Option Bactériologie-Virologie biologique               |
| GRILLON Antoine<br>MO133             |     | + Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.  | 45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)   |
| GUERIN Eloi<br>MO032                 |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP  | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique)  |
| GUFFROY Aurélien<br>MO125            |     | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique / NHC  | 47.03 Immunologie (option clinique)  |
| Mme HARSAN-RASTEI Laura<br>MO119     |     | + Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire  |
| HUBELE Fabrice<br>MO033              |     | + Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS<br>- Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire  |
| JEHL François<br>MO035               |     | + Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté  | 45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)   |
| KASTNER Philippe<br>MO089            |     | + Pôle de Biologie<br>- Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC   | 47.04 Génétique (option biologique)  |

| NOM et Prénoms                            | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Sous-section du Conseil National des Universités                                      |
|---|-----|--|---|
| Mme KEMMEL Véronique<br>M0038             |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| KOCH Guillaume<br>M0128                   |     | - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine  | 42.01 Anatomie (Option clinique)  |
| Mme KRASNY-PACINI Agata<br>M0134          |     | + Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation<br>- Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau  | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation   |
| Mme LAMOUR Valérie<br>M0040               |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| Mme LANNES Béatrice<br>M0041              |     | + Institut d'Histologie / Faculté de Médecine<br>+ Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre   | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)                    |
| LAVAL Thomas<br>M0042                     |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.03 Biologie cellulaire   |
| LENORMAND Cédric<br>M0103                 |     | + Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil  | 50.03 Dermato-Vénéréologie  |
| Mme LETSCHER-BRU Valérie<br>M0045         |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS<br>+ Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine   | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)                                  |
| LHERMITTE Benoît<br>M0115                 |     | + Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre  | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques   |
| LUTZ Jean-Christophe<br>M0046             |     | + Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil | 55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                                       |
| MEYER Alain<br>M0050                      |     | + Institut de Physiologie / Faculté de Médecine<br>+ Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC                                      | 44.02 Physiologie (option biologique)   |
| MIGUET Laurent<br>M0047                   |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC  | 44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)                                   |
| Mme MOUTOU Céline<br>ép. GUNTHER<br>M0048 | CS  | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim   | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MULLER Jean<br>M0050                      |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil   | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| Mme NICOLAE Alina<br>M0127                |     | + Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre  | 42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)                           |
| Mme NOURRY Nathalie<br>M0011              |     | + Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC   | 46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)                                  |
| PENCREACH Erwan<br>M0052                  |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| PFAFF Alexander<br>M0053                  |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS  | 45.02 Parasitologie et mycologie  |
| Mme PITON Amélie<br>M0094                 |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC  | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| Mme PORTER Louise<br>M0135                |     | + Pôle de Biologie<br>- Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre  | 47.04 Génétique (type clinique)   |
| PREVOST Gilles<br>M0057                   |     | + Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté   | 45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)                           |
| Mme RADOSAVLJEVIC<br>Mirjana<br>M0058     |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil  | 47.03 Immunologie (option biologique)   |
| Mme REIX Nathalie<br>M0059                |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC<br>- Service de Chirurgie / ICANS   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| ROGUE Patrick (cf. A2)<br>M0060           |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)                           |
| Mme ROLLAND Delphine<br>M0121             |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre  | 47.01 <b>Hématologie</b> : transfusion (type mixte : Hématologie)                     |
| ROMAIN Benoît<br>M0061                    |     | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP  | 53.02 Chirurgie générale  |
| Mme RUPPERT Elisabeth<br>M0106            |     | + Pôle Tête et Cou<br>- Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil   | 49.01 Neurologie  |
| Mme SABOU Alina<br>M0066                  |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS<br>- Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine   | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)                                  |
| Mme SCHEIDECKER Sophie<br>M0122           |     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil   | 47.04 Génétique   |
| SCHRAMM Frédéric<br>M0068                 |     | + Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté   | 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 SOLIS Morgane<br>M0123                     | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre  | 45.01  | <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière<br>Option : Bactériologie-Virologie          |
| Mme SORDET Christelle<br>M0069                 | + Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre | 50.01  | Rhumatologie   |
| TALHA Samy<br>M0070                            | + Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC  | 44.02  | Physiologie (option clinique)  |
| Mme TALON Isabelle<br>M0039                    | + Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre   | 54.02  | Chirurgie infantile  |
| TELETIN Marius<br>M0071                        | + Pôle de Biologie<br>- Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim  | 54.05  | Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)                    |
| VALLAT Laurent<br>M0074                        | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre  | 47.01  | <b>Hématologie</b> ; Transfusion<br>Option Hématologie Biologique                                  |
| Mme VELAY-RUSCH Aurélie<br>M0128               | + Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil  | 45.01  | <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière<br>Option Bactériologie-Virologie biologique |
| Mme VILLARD Odile<br>M0076                     | + Pôle de Biologie<br>- Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac  | 45.02  | Parasitologie et mycologie (option biologique)   |
| Mme WOLF Michèle<br>M0010                      | + Chargé de mission - Administration générale<br>- Direction de la Qualité / Hôpital Civil  | 48.03  | Option : Pharmacologie fondamentale  |
| Mme ZALOSZYC Ariane<br>ép. MARCANTONI<br>M0116 | + Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre  | 54.01  | Pédiatrie  |
| ZOLL Joffrey<br>M0077                          | + Pôle de Pathologie thoracique<br>- 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 |
|---------------------|-------|---|----|---|

## 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 | M0042 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72 | Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| Mr ZIMMER Alexis      |       | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72 | Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |

---

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

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

|                        |       |  |
|------------------------|-------|--|
| Pr ASS. GRIES Jean-Luc | M0064 | Médecine générale (01.09.2017)               |
| Pr GUILLLOU Philippe   | M0069 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Pr HILD Philippe       | M0066 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Dr ROUGERIE Fabien     | M0067 | Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017) |

---

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

|                    |       |                                      |
|--------------------|-------|--------------------------------------|
| Dr CHAMBE Juliette | M0108 | 53.03 Médecine générale (01.09.2015) |
| Dr LORENZO Mathieu |       |                                      |

---

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

|                             |       |  |
|-----------------------------|-------|--|
| Dr BREITWILLER-DUMAS Claire |       | Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) |
| Dr GROS-BERTHOU Anne        | M0109 | Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018) |
| Dr SANSELMÉ Anne-Elisabeth  |       | Médecine générale                            |
| Dr SCHMITT Yannick          |       | Médecine générale                            |

---

## D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

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

|                             |       |  |
|-----------------------------|-------|--|
| Mme ACKER-KESSLER Pia       | M0065 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)  |
| Mme CANDAS Peggy            | M0068 | Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99) |
| Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle | M0067 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11) |
| Mme JÜNGER Nicole           | M0066 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)  |
| Mme MARTEN Susanne          | M0066 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14) |

---

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

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Dr ASTRUC Dominique             | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>• Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre |
| Dr DE MARCHI Martin             | • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie<br>• Service d'Oncologie Médicale / ICANS  |
| Mme Dr GERARD Bénédicte         | • Pôle de Biologie<br>• Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil   |
| Mme Dr GOURIEUX Bénédicte       | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie<br>• Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil   |
| Dr KARCHER Patrick              | • Pôle de Gériatrie<br>• Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau                |
| Mme Dr LALLEMAN Lucie           | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation<br>• Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)                     |
| Dr LEFEBVRE Nicolas             | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMD)<br>• Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil      |
| Mme Dr LICHTBLAU Isabelle       | • Pôle de Biologie<br>• Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim  |
| Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine | • Pôle de Gériatrie<br>• Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau  |
| Dr NISAND Gabriel               | • Pôle de Santé Publique et Santé au travail<br>• Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil  |
| Mme Dr PETIT Flore              | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMD)<br>• UCSA  |
| Dr PIRRELLO Olivier             | Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique<br>• Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO  |
| Dr REY David                    | • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>• «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil    |
| Mme Dr RONDE OUSTEAU Cécile     | • Pôle Locomax<br>• Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre  |
| Mme Dr RONGIERES Catherine      | • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique<br>• Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO   |
| Dr TCHOMAKOV Dimitar            | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie<br>• Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre                     |
| Mme Dr WEISS Anne               | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation<br>• SAMU   |

---

---

### F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie* (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1<sup>er</sup> septembre 2018 au 31 août 2021)*
  - Mme DANON-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  - GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o *pour trois ans (1<sup>er</sup> avril 2019 au 31 mars 2022)*
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1<sup>er</sup> septembre 2019 au 31 août 2022)*
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1<sup>er</sup> septembre 2020 au 31 août 2023)*
  - BELLOQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  - DANON Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

---

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

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

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

|                         |             |
|-------------------------|-------------|
| Pr CHARRON Dominique    | (2019-2020) |
| Pr KINTZ Pascal         | (2019-2020) |
| Pr LAND Walter G.       | (2019-2020) |
| Pr MAHE Antoine         | (2019-2020) |
| Pr MASTELLI Antoine     | (2019-2020) |
| Pr REIS Jacques         | (2019-2020) |
| Prs RONGIERES Catherine | (2019-2020) |

(\* 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) / 01.09.11                  |
| BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95             | LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19                              |
| BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10                  | LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95                              |
| BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16                      | LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10                           |
| BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18                                 | LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16                                |
| BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04                     | MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03                       |
| BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17                 | MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13          |
| BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95                                | MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16                           |
| BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20                          | MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14                        |
| BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03                              | MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94                 |
| BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19                          | MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19                        |
| BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99                       | MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16                 |
| BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10          | MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99     |
| BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86                               | MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07                                 |
| BURSZEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18                        | MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13                    |
| CANTINEAU Alain (Médecine 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) / 01.09.11                           |
| CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18                             | MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09                   |
| CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20                | MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09                        |
| CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12                  | OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13                      |
| CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16                | PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15              |
| COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00                             | PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15                             |
| CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98                  | Mme PAUL Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11                        |
| CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11 | PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19                          |
| DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17                         | POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18              |
| DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17                       | REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98                      |
| DUCLOS Bernard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.19                | RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02                   |
| 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                   | SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20                  |
| FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16                             | SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04                      |
| FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09                          | SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95                            |
| GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13                    | SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01                 |
| GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04              | SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.08.11                |
| GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97                    | SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12                           |
| GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14                              | SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87                           |
| HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18                 | SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06                           |
| HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06               | STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10                                  |
| HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04                               | STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09                                |
| IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09                          | STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15                      |
| IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98                            | STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03                        |
| JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17                                | TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06                |
| JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11                        | TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02                                |
| JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11               | TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.98                |
| JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04        | VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16 |
| KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18                                 | VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13               |
| KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06                     | VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.06                               |
| KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95                        | WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09                     |
| KREMER Michel / 01.05.98  | WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11                      |
| KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18                | WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13                 |
| KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07                                | WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15                 |
| KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08                          | WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96                              |
| KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07                            | WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96                          |

### ende des adresses :

:: 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  
**ITAUX 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. : 03.68.11.67.98  
 HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00  
**Hôpital de La Robertsau** : 22, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.65.11  
**Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Gramsch - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68  
 CO : Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00  
 O.M. : Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Kirch Grafenstaeden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00  
 S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25  
**tre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** : 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24  
 C : 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  
À 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'Etre 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

Aux membres de ce jury qui me font l'honneur de juger mon travail,

A Monsieur le Professeur de Blay de Gaix,

X

X

X

A Monsieur le Docteur Khayath,

X

X

X

A Monsieur le Professeur Kessler,

X

X

X

A Madame le Professeur Mascaux,

X

X

X

A Monsieur le Professeur Ohana,

X

X

X

A Monsieur le Docteur Matau,

X

X

X

A Madame le Docteur Molard,

X

X

A Monsieur le Docteur Lefebvre,

X

A l'ensemble des équipes médicales, médecins, internes et étudiants en médecine,

A l'ensemble des équipes paramédicales.

A mes parents,

X

A mes frères,

X

X

X

X

X

X

Pour votre amitié si précieuse, merci.

A Paul,

X

A ma famille, je vous dédie ce travail.

## TABLE DES MATIERES

|   |    |
|---|----|
| 1   LISTE DES ABREVIATIONS -----  | 18 |
| 2   LISTE DES ILLUSTRATIONS-----  | 19 |
| 3   INTRODUCTION-----   | 21 |
| 3.1   Asthme-----   | 21 |
| 3.1.1   Définitions-----  | 21 |
| 3.1.2   Altérations histologiques dans l’asthme-----                                | 28 |
| 3.1.3   Fréquence de l’asthme-----  | 29 |
| 3.1.4   Dépenses de santé dans l’asthme-----  | 30 |
| 3.2   Thermoplastie-----  | 32 |
| 3.2.1   Définition -----  | 32 |
| 3.2.2   Technique de la thermoplastie-----  | 32 |
| 3.2.3   Hypothèses physiopathologiques -----  | 35 |
| 3.2.3.1   Le muscle lisse bronchique -----  | 37 |
| 3.2.3.2   La structure de l’épithélium des voies aériennes -----                    | 38 |
| 3.2.3.3   Les facteurs de l’inflammation -----                                      | 39 |
| 3.2.3.4   La matrice extra-cellulaire -----   | 40 |
| 3.2.3.5   L’innervation -----   | 40 |
| 3.2.3.6   La vascularisation -----  | 41 |
| 3.2.3.7   Nombre d’activations -----  | 41 |
| 3.2.3.8   Perspectives futures -----  | 41 |
| 3.2.4   Coût de la thermoplastie bronchique -----                                   | 42 |
| 3.2.5   Où en sommes-nous ?-----  | 43 |
| 4   THERMASCORT, MATÉRIEL ET MÉTHODE-----   | 53 |
| 4.1   Population étudiée-----   | 54 |
| 4.2   Recueil des données-----  | 55 |
| 4.3   Analyses statistiques -----   | 59 |
| 5   RESULTATS-----  | 60 |
| 5.1   Population étudiée-----   | 60 |
| 5.2   Caractéristiques généraux-----  | 60 |
| 5.3   Critère de jugement principal : nombre d'exacerbations sévères d'asthme ----- | 64 |
| 5.4   Critères de jugement secondaires -----  | 65 |
| 6   DISCUSSION-----   | 75 |
| 7   CONCLUSION-----   | 81 |
| 8   ANNEXES -----   | 83 |
| 9   BIBLIOGRAPHIE -----   | 85 |

## 1 | LISTE DES ABREVIATIONS

ACQ-7 : Asthma Control Questionnaire

ACT : Asthma Control Test

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire

ATS : American Thoracic Society

BDCA : bronchodilatateur de courte durée d'action

BDLA : bronchodilatateur de longue durée d'action

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CSI : corticostéroïde inhalé

CSO : corticostéroïde oral

CVF : capacité vitale forcée

DEP : débit expiratoire de pointe

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires

ERS : European Respiratory Society

GINA : Global Initiative for Asthma

IMC : index de masse corporelle

LBA : lavage broncho-alvéolaire

NO : monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : paquets années

PNE : polynucléaires éosinophiles

SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil

TDM : tomodensitométrie

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde

## 2 | LISTE DES ILLUSTRATIONS

|   |       |
|---|-------|
| <b>Figure 1 :</b> Algorithme de la prise en charge de l’asthme – GINA 2020 -----  | 22    |
| <b>Figure 2 :</b> Evaluation de la proportion d’asthmatiques sévères parmi la population asthmatique -----  | 25    |
| <b>Figure 3 :</b> Score d’évaluation du contrôle de l’asthme - Asthma Control Questionnaire (Test ACQ-7) ----   | 26    |
| <b>Figure 4 :</b> Score d’évaluation du contrôle de l’asthme – Asthma Control Test (Test ACT) -----   | 27    |
| <b>Figure 5 :</b> Prévalence de l’asthme chez l’adulte dans le monde -----  | 29    |
| <b>Figure 6 :</b> Schéma simplifié de l’inflammation chronique des voies respiratoires chez les patients<br>asthmatiques -----                          | 31    |
| <b>Figure 7 :</b> Représentation schématique d’une endoscopie bronchique -----  | 33    |
| <b>Figure 8 :</b> Représentation schématique du geste de thermoplastie au niveau des bronches -----   | 33    |
| <b>Figure 9 :</b> Représentation schématique de l’arbre bronchique -----  | 34    |
| <b>Figure 10 :</b> Représentation schématique des différents éléments intervenant dans la physiopathologie<br>des voies respiratoires de l’asthme ----- | 36    |
| <b>Figure 11 :</b> Algorithme de la de la prise en charge de l’asthme -----   | 51    |
| <b>Figure 12 :</b> Diagramme de flux concernant la population étudiée dans Thermascort -----  | 60    |
| <b>Figure 13 :</b> Evolution du taux d’exacerbations sévères -----  | 64    |
| <b>Figure 14 :</b> Evolution de la consommation de corticoïdes, équivalent prednisolone -----   | 65    |
| <b>Figure 15 :</b> Evolution de la consommation cumulée de corticoïdes, équivalent prednisolone -----   | 66    |
| <b>Figure 16 :</b> Evolution du score ACQ-7 -----   | 67    |
| <b>Figure 17 :</b> Evolution du score ACT -----   | 68    |
| <b>Figure 18 :</b> Evolution du score AQLQ -----  | 69    |
| <b>Figure 19 :</b> Evolution du NO -----  | 72    |
| <b>Figure 20 :</b> Score d’évaluation de qualité de vie dans l’asthme – Asthma Quality of life questionnaire<br>(AQLQ) -----                            | 83-84 |

|  |       |
|--|-------|
| <b><u>Tableau 1</u></b> : Diagnostics différentiels de l'asthme -----  | 22    |
| <b><u>Tableau 2</u></b> : Comorbidités spécifiques de l'asthme -----   | 23    |
| <b><u>Tableau 3</u></b> : Tableau récapitulatif des 3 études initiales sur la thermoplastie bronchique -----         | 45    |
| <b><u>Tableau 4</u></b> : Suivi à 5 ans des patients des études AIR, RISA et AIR2 -----                              | 47    |
| <b><u>Tableau 5</u></b> : Etude sur l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie chez le patient asthmatique ---- | 49-50 |
| <b><u>Tableau 6</u></b> : Protocole de suivi de l'étude Thermascort -----  | 58    |
| <b><u>Tableau 7</u></b> : Caractéristiques de la population Thermascort à l'inclusion lors de la visite n°1 -----    | 60-61 |
| <b><u>Tableau 8</u></b> : Lésions scannographiques à l'inclusion (n=30) ; à un an post thermoplastie (n=13) -----    | 73    |
| <b><u>Tableau 9</u></b> : Effets indésirables rapportés au décours des trente-neuf procédures de thermoplastie ----  | 74    |
| <b><u>Tableau 10</u></b> : Echelle de Sadoul – Dyspnée d'origine respiratoire -----                                  | 84    |

### 3 | INTRODUCTION

#### 3.1 | Asthme

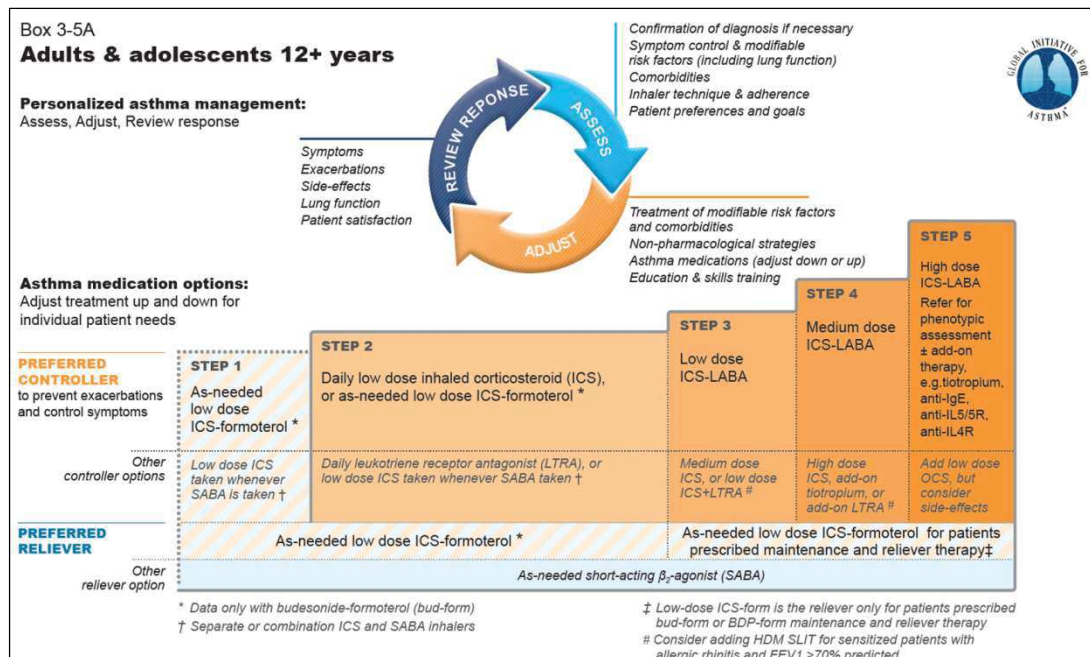
##### 3.1.1 | Définitions

##### Asthme

Selon les recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>[1]</sup>, l'asthme est défini par une inflammation chronique des voies aériennes inférieures. Cette inflammation s'exprime par un épaissement de la paroi bronchique, une production accrue de mucus qui entraîne une hyperréactivité bronchique et une obstruction des voies aériennes ainsi qu'une variabilité du débit expiratoire. Cliniquement, l'asthme se manifeste par des symptômes respiratoires paroxystiques – respiration sifflante, sensation d'oppression thoracique, dyspnée, toux – dont la survenue, la fréquence et l'intensité varient dans le temps.

Selon les recommandations du GINA, l'asthme comporte différents niveaux de sévérité responsables d'une charge thérapeutique plus ou moins importante. En effet, 5 stades sont décrits selon le GINA, du stade 1 correspondant à l'asthme intermittent aux stades persistants correspondants aux stades 2 à 5.

(Figure 1)



**Figure 1 :** Algorithme de la prise en charge de l'asthme – GINA 2020 <sup>[1]</sup>

La prise en charge de l'asthme nécessite une certaine rigueur. Tout d'abord, il est important de confirmer le diagnostic d'asthme et d'éliminer les diagnostics différentiels. (Tableau 1)

---

Dysfonction des cordes vocales  
Bronchopneumopathie chronique obstructive  
Syndrome d'hyperventilation  
Bronchiolite oblitérante  
Insuffisance cardiaque  
Dilatations des bronches / Mucoviscidose  
Pneumopathie d'hypersensibilité  
Syndrome hyperéosinophilique  
Embolie pulmonaire  
Trachéobronchite herpétique  
Lésion endobronchique / corps étranger  
Aspergillose broncho-pulmonaire allergique  
Trachéobronchomalacie  
Syndrome de Churg-Strauss

---

**Tableau 1 :** Diagnostics différentiels de l'asthme. <sup>[2]</sup>

De plus, la prise en charge doit être globale, il est important de rechercher les comorbidités spécifiques associées à l'asthme. (Tableau 2)

---

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

---

**Tableau 2 :** Comorbidités spécifiques de l'asthme. <sup>[2]</sup>

L'évaluation de l'environnement domestique et professionnel à la recherche de facteurs influençant l'évolution de l'asthme fait également partie de la prise en charge avec l'aide possible de conseillers médicaux en environnement intérieur.

Enfin, il est important de prendre en compte l'ensemble des facteurs confondants possibles tels qu'une mauvaise observance thérapeutique voire une mauvaise technique d'inhalation ou encore une mauvaise compréhension de la pathologie de fond.

### Asthme sévère

Selon les recommandations internationales de l'European Respiratory Society (ERS) et de l'American Thoracic Society (ATS) en 2000, un asthme est dit sévère lorsqu'il nécessite un traitement de fond (critère majeur) par

- une corticothérapie inhalée à dose élevée ou
- une corticothérapie orale pendant  $\geq 50\%$  du temps de l'année précédente ;

et au moins deux critères, considérés mineurs, parmi :

- un traitement complémentaire quotidien ( $\beta_2$  de longue durée d'action, théophylline ou antagoniste des leucotriènes),

- des symptômes nécessitant le recours quasi quotidien à des  $\beta_2$  de courte durée d'action,
- une obstruction bronchique au cours de l'année (VEMS < 80% des valeurs prédites, variabilité DEP > 20%),
- une à plusieurs hospitalisations en urgence,
- un traitement par corticostéroïdes oraux au moins trois fois par an,
- une détérioration clinique ou paraclinique rapide à la baisse de 25% des corticoïdes oraux ou inhalés,
- un antécédent d'asthme aigu grave.

Dans les dernières recommandations de l'European Respiratory Society (ERS) et de l'American Thoracic Society (ATS) publiées en 2014, seuls les critères majeurs sont retenus pour définir un asthme sévère avec la nécessité :

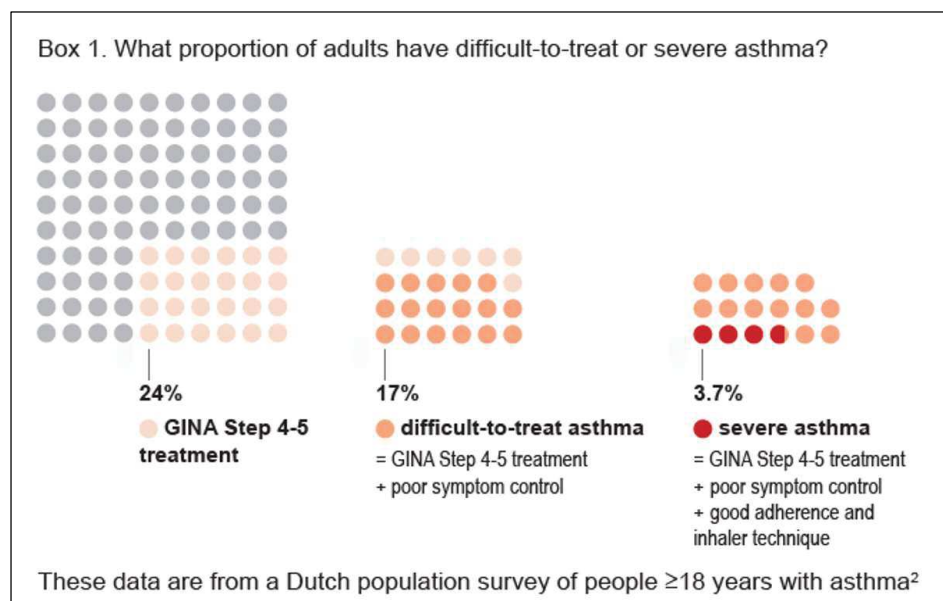
- d'une corticothérapie inhalée à dose élevée associée à un bronchodilatateur de longue durée d'action +/- un autre traitement ou
- d'une corticothérapie orale pendant  $\geq 50\%$  du temps de l'année précédente afin d'obtenir son contrôle ou qui reste incontrôlé malgré ce traitement. <sup>[2]</sup>

Selon les recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA 2019), l'asthme sévère est un sous-groupe de l'asthme difficile à traiter. (Figure 2) Il s'agit d'un asthme non contrôlé malgré l'observance d'un traitement optimisé et le traitement des facteurs contributifs, ou qui s'aggrave lorsque le traitement à dose élevée est diminué. L'asthme sévère, selon le GINA est à l'heure actuelle une interprétation rétrospective, correspondant aux stades 4 et 5 de la classification du GINA.

### Asthme difficile à traiter

Il est important de différencier un asthme sévère d'un asthme difficile à traiter. L'asthme sévère correspond à un sous-groupe de patients asthmatiques GINA 4-5 difficiles à traiter. (Figure 2)

Selon le GINA<sup>[1]</sup>, l'asthme difficile à traiter est l'asthme non contrôlé malgré des traitements par doses moyennes à élevées de corticoïdes inhalés associé à un deuxième traitement contrôleur ou nécessitant une corticothérapie orale en entretien. Dans de nombreux cas, l'asthme peut sembler difficile à traiter en raison de facteurs modifiables, tels qu'une technique d'inhalation incorrecte, une mauvaise observance, un tabagisme, des comorbidités (rhinite allergique, polypose naso-sinusienne, reflux gastro-oesophagien, syndrome d'apnées du sommeil, obésité) ou encore en raison d'un diagnostic incorrect.



**Figure 2** : Evaluation de la proportion d'asthmatiques sévères parmi la population asthmatique <sup>[3]</sup>

### Asthme non contrôlé

Selon les recommandations internationales de l'ERS et de l'ATS, l'asthme est dit non contrôlé lorsqu'il présente au moins une des caractéristiques suivantes :

- Mauvais contrôle des symptômes : Asthma Control Questionnaire (ACQ-7)  $\geq 1,5$  ; Asthma Control Test (ACT)  $< 20$ .

- Exacerbations sévères fréquentes : introduction d'une corticothérapie orale ou majoration  $\geq 50\%$  de la dose de corticoïdes orale habituelle pendant  $\geq 3$  jours à  $\geq 2$  reprises au cours de l'année précédente.
- Exacerbation grave :  $\geq 1$  hospitalisation en soins intensifs avec ou sans ventilation artificielle au cours de l'année précédente.
- Obstruction des voies aériennes : volume maximal expiré en une seconde (VEMS)  $< 80\%$  de la valeur théorique sans administration de bronchodilatateur.<sup>[2]</sup>

Selon les recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA 2019), l'asthme est dit non contrôlé s'il présente au moins une des caractéristiques suivantes :

- Mauvais contrôle des symptômes de l'asthme (symptômes fréquents ou utilisation fréquente des traitements de secours, limitation des activités en rapport avec l'asthme, réveils nocturnes en rapport avec l'asthme)
- $\geq 2$  exacerbations sévères par an nécessitant une corticothérapie orale ou  $\geq 1$  exacerbation grave par an.

### Questionnaires d'évaluation du contrôle de l'asthme

A remplir par le patient, au cours de la dernière semaine :

| 1. Vous êtes-vous réveillé la nuit à cause de votre asthme ? |                |               |                |                    |                         |                       | Points |
|--|----------------|---------------|----------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|--------|
| Jamais   | Presque jamais | Quelques fois | Plusieurs fois | De nombreuses fois | De très nombreuses fois | Je n'ai pas pu dormir |        |
| 0  | 1              | 2             | 3              | 4                  | 5                       | 6                     |        |

| 2. Comment ont été vos symptômes d'asthme le matin au réveil ? |             |        |         |               |         |              | Points |
|--|-------------|--------|---------|---------------|---------|--------------|--------|
| Aucun  | Très légers | Légers | Modérés | Assez sévères | Sévères | Très sévères |        |
| 0  | 1           | 2      | 3       | 4             | 5       | 6            |        |

| 3. Avez-vous noté des sifflements quand vous respirez ? |                |          |         |               |                       |               | Points |
|---|----------------|----------|---------|---------------|-----------------------|---------------|--------|
| Jamais  | Presque jamais | Rarement | Parfois | Assez souvent | Presque tout le temps | Tout le temps |        |
| 0   | 1              | 2        | 3       | 4             | 5                     | 6             |        |

| 4. Combien de produit inhalé « à la demande » avez-vous pris par jour, la plupart des jours ? |              |              |              |               |                |              | Points |
|---|--------------|--------------|--------------|---------------|----------------|--------------|--------|
| Aucun   | 1-2 bouffées | 3-4 bouffées | 5-8 bouffées | 9-12 bouffées | 13-16 bouffées | >16 bouffées |        |
| 0   | 1            | 2            | 3            | 4             | 5              | 6            |        |

| 5. Avez-vous été essoufflé(e) à cause de votre asthme ? |             |        |                       |                 |                |                       | Points |
|---|-------------|--------|-----------------------|-----------------|----------------|-----------------------|--------|
| Jamais  | Presque pas | Un peu | Moyennement essoufflé | Assez essoufflé | Très essoufflé | Extrêmement essoufflé |        |
| 0   | 1           | 2      | 3                     | 4               | 5              | 6                     |        |

| 6. Vous êtes-vous senti(e) limité(e) dans vos activités à cause de votre asthme ? |                 |               |                    |             |                    |                     | Points |
|---|-----------------|---------------|--------------------|-------------|--------------------|---------------------|--------|
| Pas du tout   | Très peu limité | Un peu limité | Moyennement limité | Très limité | Extrêmement limité | Complètement limité |        |
| 0   | 1               | 2             | 3                  | 4           | 5                  | 6                   |        |

A remplir par le médecin :

| 7. VEMS de base (% des valeurs théoriques) |        |        |        |        |        |      | Points |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|------|--------|
| >95%                                       | 95-90% | 80-89% | 70-79% | 60-69% | 50-59% | <50% |        |
| 0  | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6    |        |

**Figure 3 :** Score d'évaluation du contrôle de l'asthme - Asthma Control Questionnaire (Test ACQ-7) – de 0 à 7.

<1,5 asthme contrôlé ou partiellement contrôlé - >1,5 asthme non contrôlé

Variation de 0,5 point = variation significative du score ACQ-7 dans le suivi d'un même patient<sup>[4]</sup>

|   |   |   |   |   |                |
|---|---|---|---|---|----------------|
| 1. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il <b>empêché(e) de pratiquer vos activités</b> au travail, à l'école/université ou chez vous ?   |   |   |   |   |                |
| <input type="radio"/> Tout le temps   | <input type="radio"/> La plupart du temps     | <input type="radio"/> Quelques fois           | <input type="radio"/> Rarement                    | <input type="radio"/> Jamais              | Score :        |
| 1   | 2   | 3   | 4   | 5   |                |
| 2. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été <b>essoufflé(e)</b> ?   |   |   |   |   |                |
| <input type="radio"/> Plus d'1 fois par jour  | <input type="radio"/> 1 fois par jour         | <input type="radio"/> 3 à 6 fois par semaine  | <input type="radio"/> 1 ou 2 fois par semaine     | <input type="radio"/> Jamais              | Score :        |
| 1   | 2   | 3   | 4   | 5   |                |
| 3. Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils <b>réveillé(e) la nuit</b> ou plus tôt que d'habitude le matin ? |   |   |   |   |                |
| <input type="radio"/> 4 nuits ou plus par semaine   | <input type="radio"/> 2 à 3 nuits par semaine | <input type="radio"/> 1 nuit par semaine      | <input type="radio"/> Juste 1 ou 2 fois           | <input type="radio"/> Jamais              | Score :        |
| 1   | 2   | 3   | 4   | 5   |                |
| 4. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois avez-vous utilisé votre <b>inhalateur/aérosol-doseur de secours</b> ?   |   |   |   |   |                |
| <input type="radio"/> 3 fois ou plus par jour   | <input type="radio"/> 1 ou 2 fois par jour    | <input type="radio"/> 2 ou 3 fois par semaine | <input type="radio"/> 1 fois ou moins par semaine | <input type="radio"/> Jamais              | Score :        |
| 1   | 2   | 3   | 4   | 5   |                |
| 5. Comment évalueriez-vous votre <b>maîtrise de l'asthme</b> au cours des 4 dernières semaines ?  |   |   |   |   |                |
| <input type="radio"/> Pas maîtrisé du tout  | <input type="radio"/> Très peu maîtrisé       | <input type="radio"/> Un peu maîtrisé         | <input type="radio"/> Bien maîtrisé               | <input type="radio"/> Totalemant maîtrisé | Score :        |
| 1   | 2   | 3   | 4   | 5   |                |
|   |   |   |   |   | <b>TOTAL :</b> |

**Figure 4 :** Score d'évaluation du contrôle de l'asthme – Asthma Control Test (Test ACT)

<15 asthme non contrôlé – 15 à 19 partiellement contrôlé – 20 à 25 asthme bien contrôlé

Variation de 3 points = variation significative du score ACT dans le suivi d'un même patient<sup>[5]</sup>

### Exacerbation sévère

Selon les recommandations internationales de l'ERS et de l'ATS, une exacerbation sévère est définie par l'introduction d'une corticothérapie orale ou une majoration  $\geq 50\%$  de la dose de corticoïdes

orale habituelle pendant au moins trois jours, ou une hospitalisation, ou un passage aux urgences conduisant à l'initiation d'une corticothérapie orale.<sup>[2]</sup>

### 3.1.2 | Altérations histologiques dans l'asthme

L'asthme est une pathologie chronique des voies aériennes caractérisée par un remodelage structurel des voies aériennes inférieures associé à une réponse inflammatoire.<sup>[6,7]</sup> Ce remodelage comprend notamment une augmentation de la masse musculaire lisse des voies aériennes<sup>[8]</sup>, conséquence de l'hyperplasie et de l'hypertrophie des cellules musculaires lisses des voies respiratoires.<sup>[9-11]</sup>

Dans l'asthme, cette augmentation de la masse musculaire lisse des voies respiratoires est associée à :

- une hyperréactivité des voies respiratoires,
- une augmentation de l'épaisseur de la paroi des voies aériennes,
- un rétrécissement de calibre des voies aériennes.

L'ensemble de ces modifications est responsable d'une altération de la fonction respiratoire ainsi que des symptômes respiratoires.<sup>[12]</sup>

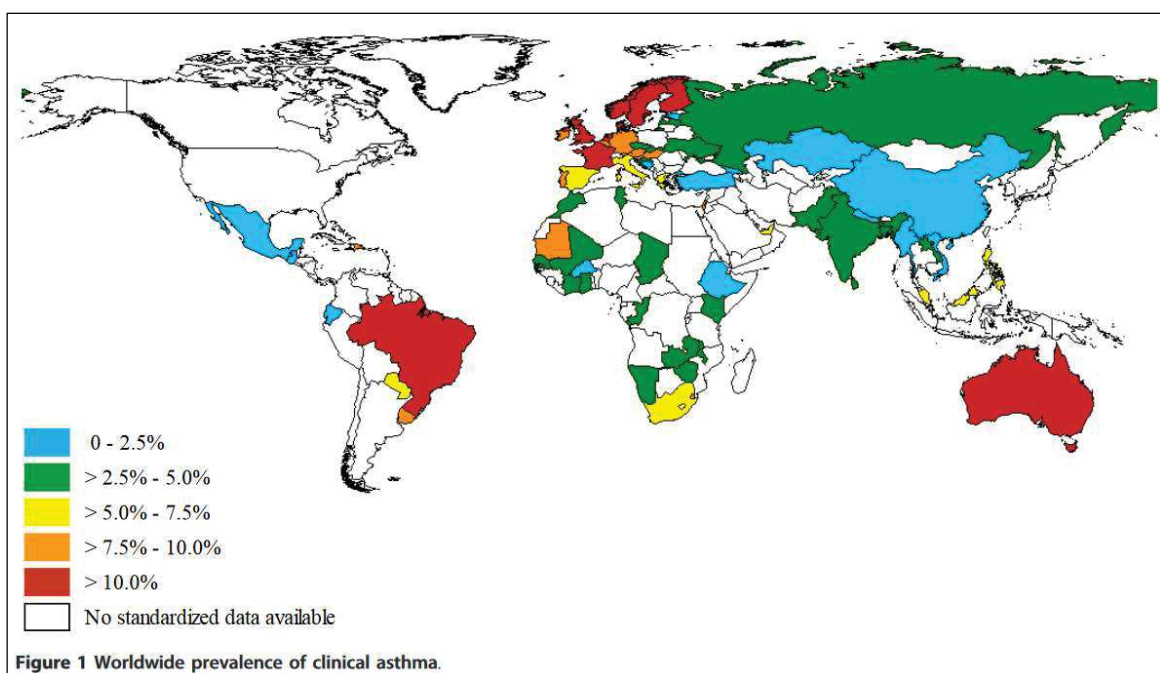
Des altérations au niveau de l'innervation des voies aériennes sont également mises en évidence du fait de la mise à nu des terminaisons nerveuses sensibles par la destruction de l'épithélium bronchique et activée par les médiateurs inflammatoires. L'activation de ces terminaisons nerveuses induit une contraction du muscle lisse qui provoque une bronchoconstriction.

Les études ont également démontré des altérations au niveau de l'ensemble des structures de la paroi bronchique avec un épaissement de la membrane basale épithéliale bronchique, une desquamation épithéliale, une augmentation de la vascularisation ainsi qu'une hypertrophie des muqueuses.<sup>[13]</sup>

### 3.1.3 | Fréquence de l'asthme

À l'échelle mondiale, la prévalence de l'asthme a augmenté au cours des 30 dernières années<sup>[14]</sup> ; il s'agit actuellement de la pathologie respiratoire chronique la plus fréquente et de l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes. (Figure 5) En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé estime que plus de 339 millions de personnes souffraient d'asthme en 2016<sup>[15]</sup> dont 30 millions en Europe.<sup>[16]</sup>

Selon les pays, l'asthme atteint 1 à 18% de la population nationale.<sup>[17,18]</sup>



**Figure 5 :** Prévalence de l'asthme chez l'adulte dans le monde.<sup>[17]</sup>

En France, les données les plus récentes concernant la prévalence de l'asthme chez l'adulte proviennent d'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) 2012 (défini par la déclaration d'asthme au cours des 12 derniers mois) à partir de laquelle elle a été estimée entre 7,1 % par l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES)<sup>[19]</sup> et 7,4%<sup>[20]</sup> chez les adultes âgés de 15 ans et plus, soit plus de 4 millions de patients en France. L'IRDES considérant les non réponders comme non asthmatiques.

Pour la majorité des patients, un bon contrôle de l'asthme est obtenu.<sup>[21]</sup>

Il n'existe pas d'évaluation précise de la proportion d'asthmatiques sévères en France. Toutefois, les études dans d'autres pays européens rapportent entre 3 et 10% d'asthmatiques sévères parmi les patients asthmatiques. <sup>[2,3,22]</sup>

Ces patients connaissent une morbidité considérable en raison d'une maladie mal contrôlée et des effets secondaires liés à l'utilisation prolongée et à fortes doses des corticostéroïdes (cutanés, osseux, oculaire, psychique, diabète, prise de poids, hypertension artérielle et pathologies cardiovasculaires, immunodépression, insuffisance surrénalienne à l'arrêt du traitement).<sup>[23]</sup>

Selon l'OMS, 417 918 décès sont liés à l'asthme dans le monde en 2016. <sup>[24]</sup>

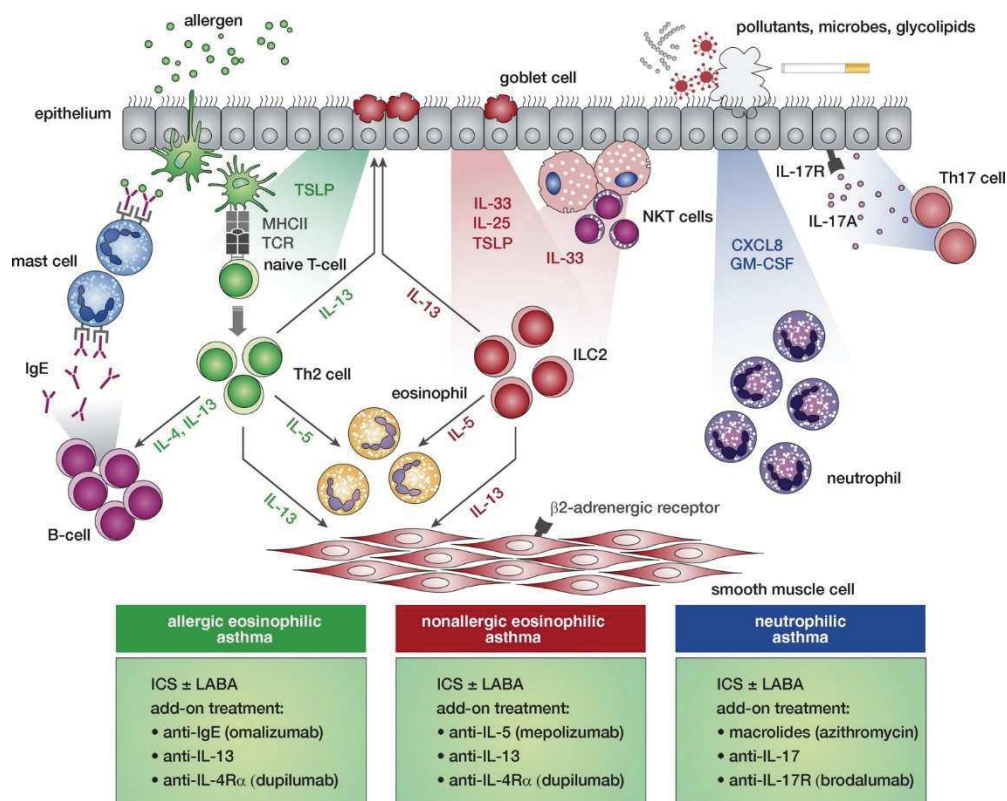
Selon Santé Publique France et le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc), le taux de mortalité par asthme a diminué entre 2000 et 2014, avec 851 décès par asthme survenus en France en 2014, soit un taux brut de mortalité par asthme de 1,3/100 000 habitants.

Bien que l'asthme sévère concerne une minorité parmi les asthmatiques, la part majeure de morbi-mortalité et des dépenses de santé en lien avec cette pathologie chronique est due à la prise en charge des patients asthmatiques sévères. La morbidité est lourde et les coûts particulièrement importants.<sup>[25]</sup>

### 3.1.4 | Dépenses de santé dans l'asthme

Le déficit économique dans le cadre des asthmatiques sévères est élevé en raison des dépenses de santé en lien avec les thérapeutiques prescrites, les hospitalisations, les admissions aux urgences ainsi que l'absentéisme au travail.<sup>[26]</sup> Ainsi, le coût de la prise en charge des exacerbations, réparti en coûts directs (visites médicales, traitements prescrits, admissions aux urgences, hospitalisations) et indirects (arrêts maladie, manque d'efficacité au travail, décès prématurés) représente à elles seules 50 à 70% du coût total de l'asthme.<sup>[27-31]</sup> A ce titre, la recherche de traitement visant à prévenir ces exacerbations est un objectif majeur pour les systèmes de santé. Au cours de la dernière décennie, la connaissance croissante de la physiopathologie de l'asthme et la prise de conscience des phénotypes cliniques

individuels ont conduit au développement de nouveaux traitements pour l'asthme. La plupart des nouvelles thérapies en développement se sont concentrées sur la modulation de la réponse inflammatoire. Le traitement anti-immunoglobuline E avec l'anticorps monoclonal Omalizumab est utilisé depuis plusieurs années et plus récemment, les agents anti-interleukine-5 : Mepolizumab, Reslizumab et Benralizumab sont devenus disponibles. (Figure6) <sup>[32]</sup>



**Figure 6 :** Schéma simplifié de l'inflammation chronique des voies respiratoires chez les patients asthmatiques. <sup>[32]</sup>

*GM-CSF = facteur de stimulation des granulocytes / macrophages ; ICS = corticostéroïdes inhalés ; LABA = agoniste β2 de longue durée d'action ; CMH = complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR = récepteur des cellules T ; TSLP = lymphopoïétine stromale thymique.*

La thérapie biologique apporte des résultats prometteurs, mais ne semble efficace que dans certains sous-groupes de patients asthmatiques et son coût reste élevé. Ainsi, la thermoplastie bronchique (BT – bronchial thermoplasty), une nouvelle thérapie non pharmacologique, est en cours de développement dans le but d'améliorer le contrôle de l'asthme.

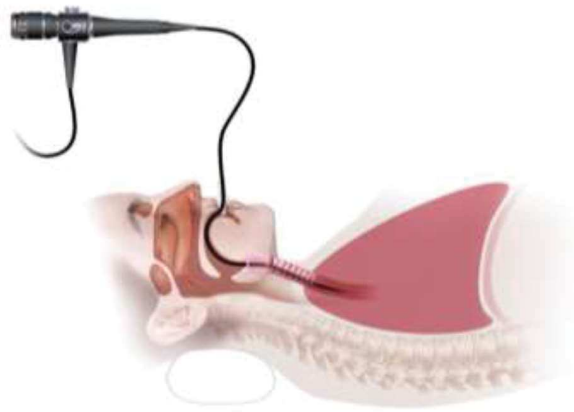
## 3.2 | Thermoplastie

### 3.2.1 | Définition

Approuvée par the Food and Drug Administration en 2010 dans le traitement de l'asthme sévère chez les patients de plus de 18 ans, la thermoplastie bronchique est une technique récente (première publication en 2004 <sup>[33]</sup>), peu pratiquée en France (premiers cas français de réalisation de cet acte en janvier 2013). Seul traitement ponctuel disponible, il s'agit d'une intervention non pharmacologique qui repose sur l'application d'énergie thermique par voie endobronchique sur la muqueuse des bronches de petit calibre. L'objectif de cette nouvelle procédure est de réduire le volume et la contractilité du muscle lisse des voies aériennes dans le but de diminuer l'hyperréactivité bronchique afin de réduire les symptômes d'asthme. <sup>[33]</sup>

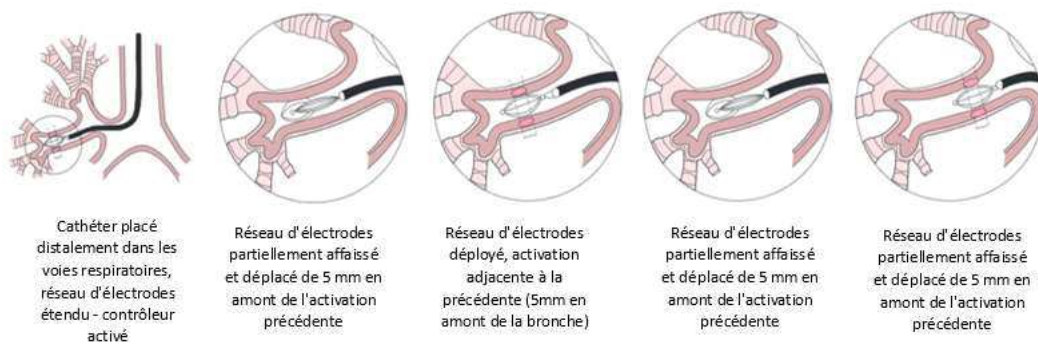
### 3.2.2 | Technique de la thermoplastie

Actuellement, un seul système de thermoplastie bronchique est disponible. Il s'agit du dispositif ALAIR, proposé par Boston Scientific, qui comprend un cathéter et un régulateur de radiofréquence. L'intervention de thermoplastie bronchique consiste en l'application d'une énergie thermique à 65°C pendant 10 secondes, par radiofréquence, sur les bronches distales des différents lobes. Cette énergie thermique est appliquée par voie endoscopique souple à l'aide d'un cathéter rétractable présentant un réseau d'électrodes extensible à son extrémité distale. <sup>[34–36]</sup>



**Figure 7 :** Représentation schématique d'une endoscopie bronchique

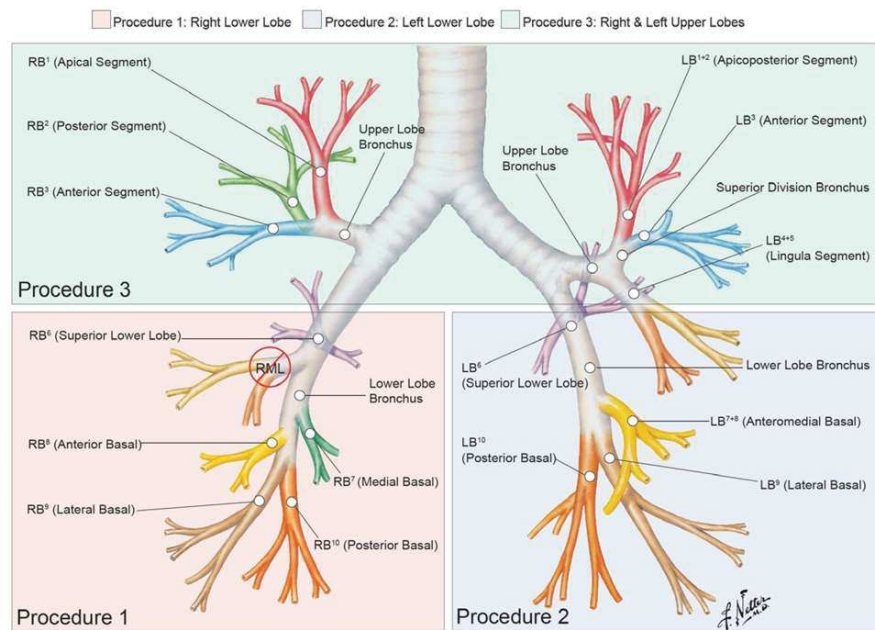
L'endoscope est dirigé vers le lobe concerné et maintenu en regard de la paroi bronchique à traiter. Le cathéter de thermoplastie est alors introduit dans le fibroscope jusqu'à la partie la plus distale des voies aériennes (> 3 mm de diamètre). Le réseau de 4 électrodes, semblable à un panier métallique, est suffisamment ouvert pour être en contact avec les parois bronchiques. (Figure 8) L'énergie thermique est alors appliquée pour chauffer le muscle lisse de la paroi bronchique pendant 10 secondes à 65°C.



**Figure 8 :** Représentation schématique du geste de thermoplastie au niveau des bronches

Après chaque application le panier est rétracté et le cathéter retiré de 5 millimètres pour l'application suivante. Des applications répétées sont effectuées dans une bronche donnée tous les 5 millimètres, des bronches les plus distales vers les bronches proximales. La totalité du traitement est délivrée au cours de

trois interventions. Chaque intervention est espacée de trois semaines. La première séance est généralement consacrée au lobe inférieur droit, la deuxième au lobe inférieur gauche tandis que la dernière s'intéresse simultanément aux deux lobes supérieurs. (Figure 9)



**Figure 9 :** Représentation schématique de l'arbre bronchique – représentation de l'ordre des procédures (1 : lobe inférieur droit – 2 : lobe inférieur gauche – 3 : lobes supérieurs droit et gauche)

Par crainte de favoriser une atélectasie, en partie liée au calibre plus faible de ses bronches, le lobe moyen n'était initialement pas traité. Cependant, en 2013, une étude ne rapporte pas de surrisque concernant le traitement du lobe moyen par thermoplastie bronchique.<sup>[37]</sup> Plus récemment, une étude réalisée sur 17 patients signale que le traitement par thermoplastie bronchique du lobe moyen pourrait non seulement être réalisé en toute sécurité mais pourrait également être bénéfique pour le patient avec une diminution significative de la corticothérapie orale ( $p=0,003$ ) et une amélioration significative du VEMS en post intervention ( $p=0,002$ ).<sup>[38]</sup>

La majorité des bronches des voies aériennes est traitée, 40 à 70 applications sont généralement réalisées dans le lobe inférieur droit ainsi que dans le lobe inférieur gauche ; 50 à 100 au total pour les lobes supérieurs.

Les complications les plus courantes pendant la procédure comprennent la bronchoconstriction, l'hypersécrétion muqueuse et les saignements mineurs liés à un traumatisme superficiel.

Selon les centres, ces interventions sont réalisées soit sous anesthésie générale soit sous sédation vigile. Une séance dure généralement 45 minutes.<sup>[39]</sup>

### 3.2.3 | Hypothèses physiopathologiques

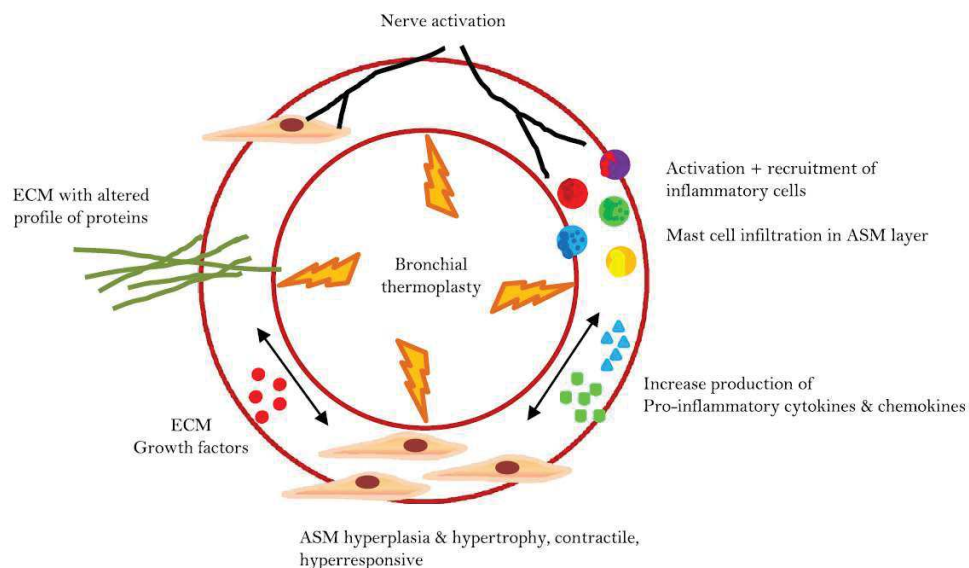
Les premières études, réalisées chez le chien, étudiaient les effets de l'application d'une énergie thermique contrôlée sur la contractilité des muscles lisses bronchiques. L'énergie délivrée dans chacune des trois régions pulmonaires traitées a été contrôlée à des températures différentes (55, 65 et 75°C) ; la région pulmonaire non traitée servait de témoin. La réactivité des muscles bronchiques a été mesurée à la suite d'une provocation locale au chlorure de méthacholine. De 65°C jusqu'à 75°C, les résultats obtenus démontrent une réduction significative et persistante de la bronchoconstriction de manière inversement proportionnelle à l'étendue de l'altération du muscle lisse des voies aériennes ( $p < 0,001$ ).<sup>[40]</sup>

La première application chez l'homme a été réalisée chez 9 patients nécessitant une résection pulmonaire pour un cancer du poumon suspecté ou avéré. Dans cette étude, l'intervention semblait bien tolérée, il n'y a eu aucun effet clinique indésirable, ni de nouveau symptôme ou de consultation imprévue. L'analyse histologique retrouvait une réduction significative de 25 à 50% de la masse musculaire lisse des bronches traitées.<sup>[41]</sup>

L'étape suivante consistait à appliquer la thermoplastie chez le patient asthmatique. La première étude réalisée étudiait l'impact et la sécurité de la thermoplastie sur la fonction pulmonaire et l'hyperréactivité bronchique, sur 2 ans, chez 16 patients souffrant d'un asthme léger à modéré. La procédure était bien tolérée ; des effets indésirables légers à modérés observés pendant la semaine

suivant la procédure étaient rapidement résolutifs moyennant l'introduction d'une antibiothérapie ou l'ascension temporaire du traitement de fond. Il n'y a eu aucun évènement indésirable grave. Il n'a pas été constaté de détérioration de la fonction respiratoire ni d'anomalie parenchymateuse au scanner thoracique. Concernant l'efficacité, les résultats étaient encourageants avec une diminution de l'hyperréactivité bronchique, une amélioration significative de la fonction respiratoire (Peak Flow matinal et vespéral, nombre de jours sans symptômes) dont les effets persistaient au moins deux ans après la procédure.<sup>[42]</sup>

La thermoplastie bronchique, appliquée au patient asthmatique, vise à diminuer les symptômes de la maladie. Initialement basée sur une réduction de la masse musculaire lisse des voies aériennes, l'ensemble des mécanismes directs et indirects sur les composants des voies respiratoires n'est pas encore pas complètement identifié. De nombreuses hypothèses sont actuellement émises.



**Figure 10 :** Représentation schématique des différents éléments intervenant dans la physiopathologie des voies respiratoires de l'asthme - mécanismes susceptibles d'être associés à l'intervention par thermoplastie bronchique.<sup>[7]</sup>

### 3.2.3.1 | Le muscle lisse bronchique

La première hypothèse, et la mieux documentée, cible le muscle lisse bronchique. Chez l'asthmatique, l'augmentation de la masse musculaire lisse<sup>[8]</sup>, principal effecteur de la bronchoconstriction, contribue à la bronchoconstriction, à l'inflammation et au remodelage des voies aériennes. Une corrélation importante a été démontrée entre l'importance du volume de muscle bronchique lisse et les patients asthmatiques les plus graves.<sup>[8]</sup> C'est pourquoi il semble raisonnable de supposer que la réduction de volume de muscle lisse bronchique pourrait diminuer le potentiel de bronchoconstriction et le remodelage des voies aériennes afin d'obtenir un meilleur contrôle de l'asthme.

La réduction de la masse musculaire lisse bronchique grâce à la thermoplastie bronchique chez le patient asthmatique a été mise en évidence pour la première fois en France, en 2014. Il s'agissait d'une étude sur 10 patients qui visait à déterminer l'effet de la thermoplastie bronchique sur la réduction de masse du muscle lisse chez des patients souffrant d'un asthme sévère non contrôlé. Dix biopsies bronchiques, 15 jours avant la première séance de thermoplastie et 3 mois après la dernière séance, étaient réalisées. Une réduction significative était observée chez 7 des 10 patients, avec une baisse de 12,93% ( $p=0,0001$ ) de la surface musculaire lisse bronchique après intervention par trois séances de thermoplastie.<sup>[43]</sup> Cette observation confirmée dans une autre étude, sur 11 patients, retrouvait également une diminution significative de la masse musculaire lisse ( $\alpha$ -smooth muscle actin) de  $38\pm 5\%$  à  $16\pm 5\%$  ( $p<0,001$ ) chez 6 des 11 patients, 6 semaines après la première séance de thermoplastie.<sup>[44]</sup> Ces résultats étaient confirmés dans une autre étude sur 17 patients qui retrouvait une diminution significative de la masse musculaire lisse au décours de séances de thermoplastie avec une diminution de  $12,9\pm 1,2\%$  de la surface totale de la biopsie à  $4,6\pm 0,8\%$  ( $p < 0,0001$ ) trois semaines après la première séance.<sup>[45]</sup> Plus récemment, ces résultats ont également été retrouvés chez 14 patients asthmatiques sévères pour lesquels des biopsies bronchiques étaient réalisées avant et six semaines après la première séance thermoplastie bronchique (soit pendant la troisième et dernière séance) avec une diminution significative de l' $\alpha$ -ASM ( $2,41\%$  ( $1,97$ - $2,96\%$ ) vs  $7,39\%$  ( $5,28$ - $8,49\%$ ) ;  $p=0,0002$ ).<sup>[46]</sup>

Dans une autre étude réalisée chez 15 patients asthmatiques sévères ( $ACT \leq 15$ ), les résultats rapportaient à nouveau une réduction significative de la masse musculaire lisse bronchique (5,3% (3,5-10,1%) vs 19,7% (15,9-22,4%) ;  $p < 0,001$ ) à 3 mois de l'intervention mais également une augmentation du collagène de manière inversement proportionnelle à la réduction du muscle lisse. Un autre élément renforçait l'hypothèse d'un bénéfice clinique en lien avec la modification des éléments structuraux bronchiques. En effet, 4 patients parmi les 15 étudiés, continuaient de présenter un mauvais contrôle de leur asthme. Les résultats de l'analyse du sous-groupe, montrent chez ces patients une altération de la réduction de la masse musculaire lisse et du nombre de cellules épithéliales neuroendocrines. <sup>[47]</sup>

Actuellement, la relation entre thermoplastie bronchique et réduction de masse musculaire lisse bronchique semble bien établie. Cependant, les mécanismes d'action restent inconnus. En dehors d'une réduction de la masse en tant que telle, toute perte de contractilité et de relaxation du muscle lisse bronchique pourrait jouer un rôle.

Par ailleurs, la corrélation entre cette réduction musculaire et l'évolution clinique du patient asthmatique reste très controversée. <sup>[45-48]</sup> Une étude récente chez 99 patients rapporte une diminution de la masse musculaire lisse bronchique rapidement après thermoplastie bronchique avec persistance des effets à long terme, sans que celle-ci ne semble corrélée à l'amélioration clinique. <sup>[49]</sup>

### 3.2.3.2 | La structure de l'épithélium des voies aériennes

Au cours d'une séance de thermoplastie bronchique, l'épithélium des voies respiratoires est la première structure au contact de l'énergie thermique délivrée par le cathéter. Cependant, les effets de cette intervention sur l'épithélium sont mal connus.

Seule une étude met en évidence une réduction significative du nombre de cellules PGP1 neuroendocrines épithéliales ( $p=0,02$ ) après thermoplastie. Aucune différence quant à la proportion d'épithélium bronchique en régénération ou d'épithélium cylindrique, métaplasique ou squameux stratifié normal, ni d'hypertrophie ou hyperplasie des cellules en gobelet n'a été mise en évidence à la

suite de la procédure.<sup>[47]</sup> Une étude plus récente, ne retrouvait pas non plus de variation significative dans la composition de l'épithélium bronchique.<sup>[50]</sup>

### 3.2.3.3 | Les facteurs de l'inflammation

Les facteurs de l'inflammation dépendant de leur environnement, toute variation des structures adjacentes telle que le muscle lisse pourrait logiquement faire varier leur composition. En effet, le muscle lisse bronchique, lui-même responsable de synthèse de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance, participe également activement à l'inflammation bronchique.<sup>[51]</sup>

Plusieurs études se sont donc intéressées à l'influence de la thermoplastie bronchique sur la composition du lavage broncho-alvéolaire. Dans une étude réalisée chez 11 patients asthmatiques sévères, une réduction significative du taux de TGF- $\beta$ 1 dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) était observée dès la 3<sup>ème</sup> semaine ( $2,3 \pm 0,9$  pg/ml vs  $4,9 \pm 1,3$  pg/ml avant traitement soit  $p=0,04$ ) et encore davantage à la 6<sup>ème</sup> semaine ( $1,2 \pm 0,7$  pg/ml ;  $p=0,03$ ) suivant le traitement par thermoplastie ; une diminution des protéines de l'inflammation CCL5/RANTES était également observée à 3 et 6 semaines du traitement ( $p<0,05$ ). En revanche, le ligand du TNF induisant l'apoptose (TRAIL) était significativement augmenté de  $9,1 \pm 2,7$  à  $56,4 \pm 15,2$  pg/ml ( $p<0,05$ ). Concernant d'autres cytokines clés pour l'asthme (Eotaxine, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 et 17), leur taux ne semblait pas modifié.<sup>[44]</sup> Cependant, dans une étude plus récente, le taux de TGF- $\beta$ 1 ne semblait pas modifié dans le lavage broncho-alvéolaire à 6 semaines de la thermoplastie ; le taux de l'interleukine IL-17A n'était effectivement pas modifié.<sup>[46]</sup>

Concernant le taux d'éosinophiles dans le lavage bronchoalvéolaire, celui-ci était significativement diminué ( $p<0,01$ ), sous réserve d'une corticothérapie systémique administrée en péri-procédure.<sup>[44]</sup> Concernant l'éosinophilie sanguine, une étude réalisée sur 15 patients rapportait une diminution significative de l'éosinophilie sanguine à un an du traitement par thermoplastie de  $0,33 \cdot 10^9/L$  à  $0,17 \cdot 10^9/L$  en moyenne.<sup>[52]</sup> Toutefois, l'étude des biopsies des voies respiratoires réalisées 3 mois après la procédure, le taux d'éosinophiles et de neutrophiles dans les muqueuses ne semblait pas modifié.<sup>[47]</sup>

### 3.2.3.4 | La matrice extra-cellulaire

L'effet de la thermoplastie bronchique sur la matrice extra-cellulaire est incertain.

Une diminution de l'épaisseur de la membrane basale réticulaire est globalement constatée sans modification significative des vaisseaux sanguins et lymphatiques, sans relation avec l'évolution clinique.<sup>[47,49]</sup>

### 3.2.3.5 | L'innervation

La stimulation des nerfs cholinergiques dans les voies aériennes est responsable d'une bronchoconstriction associée à une sécrétion de mucus et une vasodilatation bronchique. L'étude de Pretolani retrouve une diminution significative de l'effet cholinergique avec une diminution des fibres nerveuses du système autonome dans la sous-muqueuse et de la masse musculaire lisse bronchique à trois mois du traitement par thermoplastie chez 15 patients asthmatiques sévères. Cette réduction était associée de manière significative à une diminution du nombre d'exacerbations sévères.<sup>[47]</sup> Plus récemment, une étude chez 12 patients asthmatiques sévères soutient ces résultats. Une diminution significative du nombre de fibres nerveuses dans la sous-muqueuse ainsi que de la masse musculaire lisse bronchique était retrouvée à 2 mois (T2) de la thermoplastie ( $p=0,002$  et  $p=0,004$  respectivement) et persistait à 12 mois de la procédure (T12). Ces effets étaient également corrélés à une amélioration clinique. L'altération de l'innervation bronchique pourrait donc avoir un rôle dans l'efficacité de la thermoplastie bronchique dans le contrôle de l'asthme sévère. Toutefois il est intéressant de noter une tendance à la régénération nerveuse dans le muscle lisse des voies respiratoires puisqu'une augmentation significative des fibres à T12 par rapport à T2 était observée ( $p=0,024$ ).<sup>[50]</sup>

### 3.2.3.6 | La vascularisation

Concernant la vascularisation, d'après deux études récentes, aucune modification significative n'a été observée sur la quantité de vaisseaux sanguins ni de vaisseaux lymphatiques dans les voies aériennes. <sup>[46,47]</sup>

### 3.2.3.7 | Nombre d'activations

Récemment, l'équipe de Langton D a étudié la relation entre le nombre d'activations délivrées au cours du traitement par thermoplastie bronchique et le bénéfice sur le contrôle de l'asthme, évalué par le questionnaire ACQ-7 chez 24 patients asthmatiques. Sous réserve d'un faible effectif de patients, la seule différence significative retrouvée entre les groupes de patients « répondeurs » et « non-répondeurs » était le nombre d'applications délivrées au cours de l'intervention ( $139 \pm 11$  activations chez les non-répondeurs vs  $221 \pm 45$  activations chez les répondeurs ;  $p < 0,01$ ). Les résultats permettaient de mettre en évidence une relation significative entre l'amélioration clinique du patient et le nombre élevé d'applications reçues au cours de l'intervention ( $p < 0,05$ ). <sup>[53]</sup>

### 3.2.3.8 | Perspectives futures

Au-delà des mécanismes d'action de la thermoplastie bronchique qui ne sont que partiellement compris, il subsiste une interrogation majeure quant à la population d'asthmatiques susceptible de bénéficier de cette nouvelle thérapeutique. Quelques pistes sont évoquées.

Une étude récente compare la masse musculaire lisse bronchique initiale et sa diminution à la suite d'un traitement par thermoplastie chez des patients asthmatiques sévères. Les résultats mettent en évidence une masse musculaire initiale plus importante ainsi qu'une réduction significativement plus importante à 6 mois du traitement chez les patients présentant un VEMS  $< 80\%$ . Il reste maintenant à déterminer si ce phénotype de patients asthmatiques sévères avec un VEMS bas présente une meilleure

réponse à ce traitement, notamment une amélioration du contrôle de sa maladie et si un VEMS bas devrait devenir un critère de sélection.<sup>[47,54]</sup>

Chez 40 patients, une étude récente ne retrouve pas de corrélation entre l'importance de masse musculaire lisse bronchique initiale, sa diminution et le bénéfice clinique obtenu. En revanche, une association significative est mise en évidence entre le taux d'IgE totales ( $p=0,001$ ) ainsi que le taux d'éosinophilie initial ( $p=0,006$ ) et la réponse au traitement par thermoplastie bronchique. Ces résultats suggèreraient que les patients présentant un taux élevé d'éosinophiles et/ou d'IgE totales initial seraient plus susceptibles de répondre au traitement par thermoplastie.<sup>[55]</sup>

Face à ces premiers résultats, une orientation thérapeutique guidée par le VEMS du patient, son taux d'éosinophilie sanguine ou encore son taux d'IgE totales nécessite des études supplémentaires. D'avantage d'études seront évidemment nécessaires afin de mettre, si possible, en évidence un phénotype de patients asthmatiques répondeurs à la thermoplastie bronchique.

### 3.2.4 | Coût de la thermoplastie bronchique

Ces dernières années, la rentabilité de la thermoplastie bronchique a été étudiée. Il s'agit d'une procédure coûteuse mais des études récentes ont montré que les coûts directs pouvaient être partiellement compensés par la réduction des coûts directs et indirects supportés par le service de santé en raison de la réduction des consultations et des hospitalisations en urgence, du recours aux thérapeutiques d'urgences ainsi que de l'absentéisme à l'école ou au travail.

En Italie, une étude rapporte que l'augmentation des coûts directs en lien avec la thermoplastie bronchique serait compensée par une économie à long terme sur la réduction des consultations et des hospitalisations en urgence chez les patients présentant un asthme sévère non contrôlé par les thérapeutiques standards.<sup>[50]</sup> Aux Etats-Unis, les études ont également constaté que la thermoplastie était rentable chez les patients asthmatiques sévères à haut risque d'exacerbations (population de l'étude AIR2).<sup>[57]</sup> Une autre étude confirme que la thermoplastie bronchique a 60% de chance d'être économique

en terme de coût annuel en comparaison à une thérapeutique standard chez les patients présentant un asthme modéré à sévère.<sup>[58]</sup> Cependant, à Singapour, une étude plaide pour une technique non rentable par rapport à un traitement optimisé de l'asthme.<sup>[59]</sup> La rentabilité de cette nouvelle procédure diffère selon les coûts locaux de prise en charge aigue et chronique de la pathologie asthmatique ; elle semble en effet plus rentable dans les pays où les coûts de l'hospitalisation et de la prise en charge en urgence sont élevés.<sup>[39]</sup>

### 3.2.5 | Où en sommes-nous ?

Lors de la conception de notre étude, les principales preuves de l'efficacité et de la sécurité à court terme du traitement par thermoplastie bronchique chez les patients asthmatiques de gravité modérée à sévère reposaient sur les résultats de trois essais contrôlés randomisés. Deux de ces essais ont comparé la thermoplastie bronchique par rapport aux soins habituels (Asthma Intervention Research, AIR et Research In Severe Asthma, RISA)<sup>[60,61]</sup> ; le troisième comparait la thermoplastie bronchique à une procédure contrôle (Asthma Intervention Research2, AIR2).<sup>[35]</sup>

Dans l'étude AIR, à 12 mois de la thermoplastie, l'évolution du taux moyen d'exacerbations légères était significativement meilleure dans le groupe thermoplastie que dans le groupe témoin avec une diminution de 0,17 versus une augmentation de 0,03 exacerbations légères par patient et par semaine dans le groupe témoin ( $p=0,005$ ) ; sans différence significative entre les deux groupes concernant le nombre d'exacerbations sévères. A 12 mois, le groupe thermoplastie présentait une amélioration significativement meilleure du score AQLQ avec une augmentation de 1,27 point ( $p=0,003$ ), du score ACQ avec une diminution de 1,18 points ( $p=0,001$ ), du débit expiratoire de pointe (DEP) mesuré le matin avec une augmentation de 349L/min à 388L/min ( $p=0,003$ ) (sans différence du VEMS pré-bronchodilatation), du nombre de jours sans symptômes d'asthme avec une augmentation de 25 à 65 jours sans symptômes

dans le groupe thermoplastie ( $p=0,005$ ), de l'utilisation des traitements de secours avec une diminution de 10 bouffées par semaine ( $p=0,04$ ).<sup>[61]</sup>

L'étude RISA retrouvait également une amélioration significative dans le groupe interventionnel concernant l'utilisation des médicaments de secours, avec 25 fois moins de bouffées hebdomadaires nécessaires dans le groupe traité par rapport au groupe témoin par semaine ( $p<0,05$ ). Une augmentation de 15% du VEMS pré-bronchodilatateur ( $p=0,04$ ), sans variation du VEMS post-bronchodilatation, était également décrit dans cette étude. Quant à l'évaluation du contrôle de l'asthme, les scores ACQ et AQLQ s'amélioraient 8 fois plus dans le groupe traité (augmentation de 1,21 point du score AQLQ et de 1,04 point du score ACQ dans le groupe traité ;  $p=0,02$ ). Ces améliorations restaient stables à un an de suivi.<sup>[60]</sup>

L'étude de plus grande ampleur, AIR2, avait inclus 288 patients, soit le plus grand nombre de sujets. Les patients étaient randomisés en deux groupes ; les patients du groupe témoin bénéficiaient d'une fausse procédure. L'objectif principal concernait la différence d'évolution de la qualité de vie, entre les deux groupes, évaluée au moyen du questionnaire AQLQ jusqu'à un an de la procédure. La thermoplastie était associée à une amélioration supérieure de la qualité de vie dans le groupe interventionnel avec une augmentation de 1,35 du score AQLQ comparé à une augmentation de 1,16 dans le groupe témoin. La thermoplastie était également associée à une réduction du taux d'exacerbations sévères de 32%, des consultations en urgence ainsi que du taux d'absentéisme au travail.<sup>[62]</sup> (Tableau 3)

Bien que les résultats concernant l'efficacité de cette nouvelle thérapeutique soient encourageants, elle ne semble pas totalement dénuée de risque notamment durant la période péri-interventionnelle (jusqu'à 6 semaines post intervention). En effet, des effets indésirables (douleur thoracique, exacerbation, dyspnée, atelectasie, hémoptysie...) ont pu être observés. Toutefois, bien qu'ils aient parfois rallongé la durée de l'hospitalisation suivant la procédure, la gravité de ces effets secondaires a toujours été modérée, et ils ont toujours été rapidement résolutifs.<sup>[63]</sup>

| Etude                    | Nombre de patients       | Sévérité de l'asthme   | Groupe contrôle - Randomisation        | Résultats  | Tolérance   |
|--------------------------|--------------------------|--|--|--|---|
| AIR, Cox et al. 2007     | 112 (11 centres, 4 pays) | Corticoïdes inhalés 1000µg/j (équivalent Bécloéthasone)<br><br>BDLA 108,5µg/j (équivalent Salmétérol)<br><br>VEMS 74,38% | Pas d'intervention - 1:1               | -Diminution du taux d'exacerbations légères (à M3 et M12) (p=0,005)<br>-Amélioration du contrôle de l'asthme (ACQ) et de la qualité de vie (AQLQ)<br>-Diminution du recours aux traitements d'urgence<br>-Amélioration du DEP matinal<br>-Plus de jours sans symptômes<br>-Pas d'impact sur le VEMS pré-bronchodilatateur (BD), ni sur la réactivité du VEMS à la Méthacholine                                       | Plus d'hospitalisations (6) dans le groupe traité en péri-procédure :<br>-Augmentation des hospitalisations jusqu'à la 6 <sup>ème</sup> semaine post BT : exacerbation (4), atelectasie (1) et pleurésie (1)<br>-Augmentation des symptômes respiratoires entre J1 et J7 post BT (dyspnée, toux, gêne thoracique), résolu en moins de 7 jours<br>-Pas de différence significative de symptômes respiratoires entre la 6 <sup>ème</sup> et la 52 <sup>ème</sup> semaine.                                   |
| RISA, Pavord et al. 2007 | 32 (8 centres, 3 pays)   | Corticoïdes inhalés 900µg/j (équivalent Bécloéthasone)<br><br>BDLA 130,5µg/j (équivalent Salmétérol)<br><br>VEMS 64,65%  | Pas d'intervention - 1:1               | -Amélioration ACQ et AQLQ (p=0,02), persistante à la baisse des corticoïdes per os (PO) ou inhalés<br>-Diminution du recours aux traitements d'urgence (p<0,05), persistante à la diminution des corticoïdes PO ou inhalés sauf pour VEMS pré-BD<br>-Amélioration du VEMS pré-BD (p=0,04)<br>-Pas d'impact sur le DEP matinal, sur le nombre de jours sans symptômes, ni sur la réactivité du VEMS à la Méthacholine | Plus d'hospitalisations (7) dans le groupe traité en péri-procédure :<br>-Augmentation des hospitalisations jusqu'à la 6 <sup>ème</sup> semaine post BT : exacerbation (5) et atelectasie (2) du lobe le plus récemment traité<br>-Augmentation des symptômes respiratoires entre J1 et J7 post BT (toux, gêne respiratoire, wheezing, expectorations), résolu en moins de 7 jours<br>Pas de différence d'hospitalisations entre les 2 groupes entre la 6 <sup>ème</sup> et la 52 <sup>ème</sup> semaine. |
| AIR2, Castro et al. 2010 | 288 (30 centres, 6 pays) | Corticoïdes inhalés 2000µg/j (équivalent Bécloéthasone)<br><br>BDLA 113,5µg/j (équivalent Salmétérol)<br><br>VEMS 78,75% | Bronchoscopie sans thermoplastie - 2:1 | -Amélioration du score AQLQ dans les deux groupes (effet placebo) ; plus importante dans groupe interventionnel<br>-Diminution du taux d'exacerbations sévères, des consultations en urgences, de l'absentéisme au travail   | Plus d'hospitalisations (18) dans le groupe traité en péri-procédure :<br>-Augmentation des hospitalisations de 6% jusqu'à la 6 <sup>ème</sup> semaine post BT : exacerbation (12), atelectasie (3), infection respiratoire (1), baisse du VEMS (1) et hémoptysie (1)<br>-Augmentation des symptômes respiratoires entre J1 et J7 post BT (wheezing, gêne respiratoire, toux et douleur thoracique)   |

**Tableau 3 :** Tableau récapitulatif des 3 études initiales sur la thermoplastie bronchique – Etudes prospectives, interventionnelles et randomisées. Sur 52 semaines.

ACQ= AQLQ= BDLA= Bronchodilatateur de longue durée d'action ; BT= thermoplastie bronchique ; DEP = Débit expiratoire de pointe ; PO = Per os ; VEMS = Volume expiré maximal en une seconde

Par ailleurs, la tolérance de la procédure et les effets à long terme semblent tout à fait acceptables. 162 des 190 sujets (85,3%) traités par thermoplastie bronchique dans l'étude Asthma Intervention Research 2 (AIR2)<sup>[35]</sup> ont pu être suivis à long terme. Ainsi, à 5 ans de la procédure, les taux d'exacerbations sévères et d'admissions aux urgences au cours de chacune des années 1 à 5 sont restés faibles et surtout inférieurs à ceux observés au cours des 12 mois précédant le traitement, réduction moyenne respectivement de 44% et de 78%. Le taux d'événements indésirables respiratoires ainsi que le taux d'hospitalisations liées à des pathologies pulmonaires sont restés inchangés au cours des années 2 à 5 par rapport à la première année. Les valeurs de VEMS pré-bronchodilatateur sont restées stables entre les années 1 et 5, malgré une réduction de 18% de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés.<sup>[64]</sup>

Un suivi à 5 ans a également été proposé aux patients des études AIR et RISA. 45 des 52 patients traités dans AIR et 14 des 15 patients traités dans RISA ont bénéficié d'un suivi de 1 à 5 ans. Les études ont ainsi permis de mettre en évidence l'absence d'augmentation du nombre de passages aux urgences ou du nombre d'hospitalisations sans détérioration de la fonction pulmonaire à 5 ans de la procédure.<sup>[65,66]</sup>

(Tableau 4)

Plus récemment, les premiers résultats d'une étude publiée dans le Lancet portant sur 192 (45%) des 429 patients inclus dans les études AIR, RISA et AIR2 rapporte le suivi à 10 ans de la procédure de thermoplastie bronchique. Les résultats suggèrent une persistance de l'efficacité de la thermoplastie avec un maintien de la diminution des exacerbations sévères à 10 ans, une proportion similaire d'exacerbations sévères observées à 10 ans comparativement à 1 an et à 5 ans après le geste. L'évaluation de la qualité de vie et de la fonction respiratoire étaient similaires à 1 an, 5 ans et 10 ans post thermoplastie.<sup>[67]</sup> A noter cependant, 6 patients (soit 7%) des 89 participants traités ont développé des dilatations de bronches (5 considérées de faible importance, 1 de moyenne importance), sans traduction clinique, non visualisées au scanner pulmonaire d'origine.

| Suivi à 5 ans des études AIR, RISA et AIR2           |   |                                 |   |  |
|--|---|---------------------------------|---|--|
| Etude  | Nombre de patients                              | Groupe contrôle – Randomisation | Résultats   | Sécurité   |
| Thomson et al, <i>BMC Pulm Med</i> , 2011            | 45 (86,5%) des sujets traités par BT dans AIR   | Prospective, observationnelle   | <u>Résultats à 5 ans de la procédure :</u><br>-Pas de majoration des événements respiratoires ni des admissions au SAU ou des hospitalisations par rapport aux résultats à 1 an de la procédure.  | -Pas de dégradation de la fonction respiratoire, ni sur la CVF ni sur le VEMS pré-BD par rapport aux résultats 1 an après la procédure.  |
| Wechsler et al, <i>J Allergy Clin Immunol</i> , 2013 | 162 (85,3%) des sujets traités par BT dans AIR2 | Prospective, observationnelle   | <u>Résultats à 5 ans de la procédure :</u><br>-Persistance de la diminution des exacerbations sévères et des admissions au SAU par rapport à l'année avant la procédure<br>-Pas de majoration des événements respiratoires indésirables ni des hospitalisations par rapport aux résultats à 1 an de la procédure. | -Pas de dégradation de la fonction respiratoire, VEMS pré-BD stable par rapport à celui mesuré 1 an après la procédure (malgré une diminution de 17% de la corticothérapie inhalée). |
| Pavord et al, <i>AJRCCM</i> , 2011                   | 12 (80%) des sujets traités par BT dans RISA    | Prospective, observationnelle   | <u>Résultats à 5 ans de la procédure :</u><br>-Pas de majoration des événements respiratoires indésirables ni des hospitalisations par rapport aux résultats à 1 an de la procédure.<br>-Pas de majoration de la corticothérapie systémique   | -Pas de dégradation de la fonction respiratoire, VEMS pré-BD stable par rapport à celui mesuré 1 an après la procédure.  |

**Tableau 4 :** Suivi à 5 ans des patients des études AIR, RISA et AIR2

BD = Bronchodilatateur ; BT= thermoplastie bronchique ; CVF : Capacité vitale fonctionnelle ; DEP = Débit expiratoire de pointe ; PO = Per os ; VEMS = Volume expiré maximal en une seconde ; SAU : Service d'accueil des urgences

Au total, chez l'asthmatique modéré à sévère, un peu moins d'une dizaine d'essais cliniques ont actuellement été publiés. (Tableau 5)

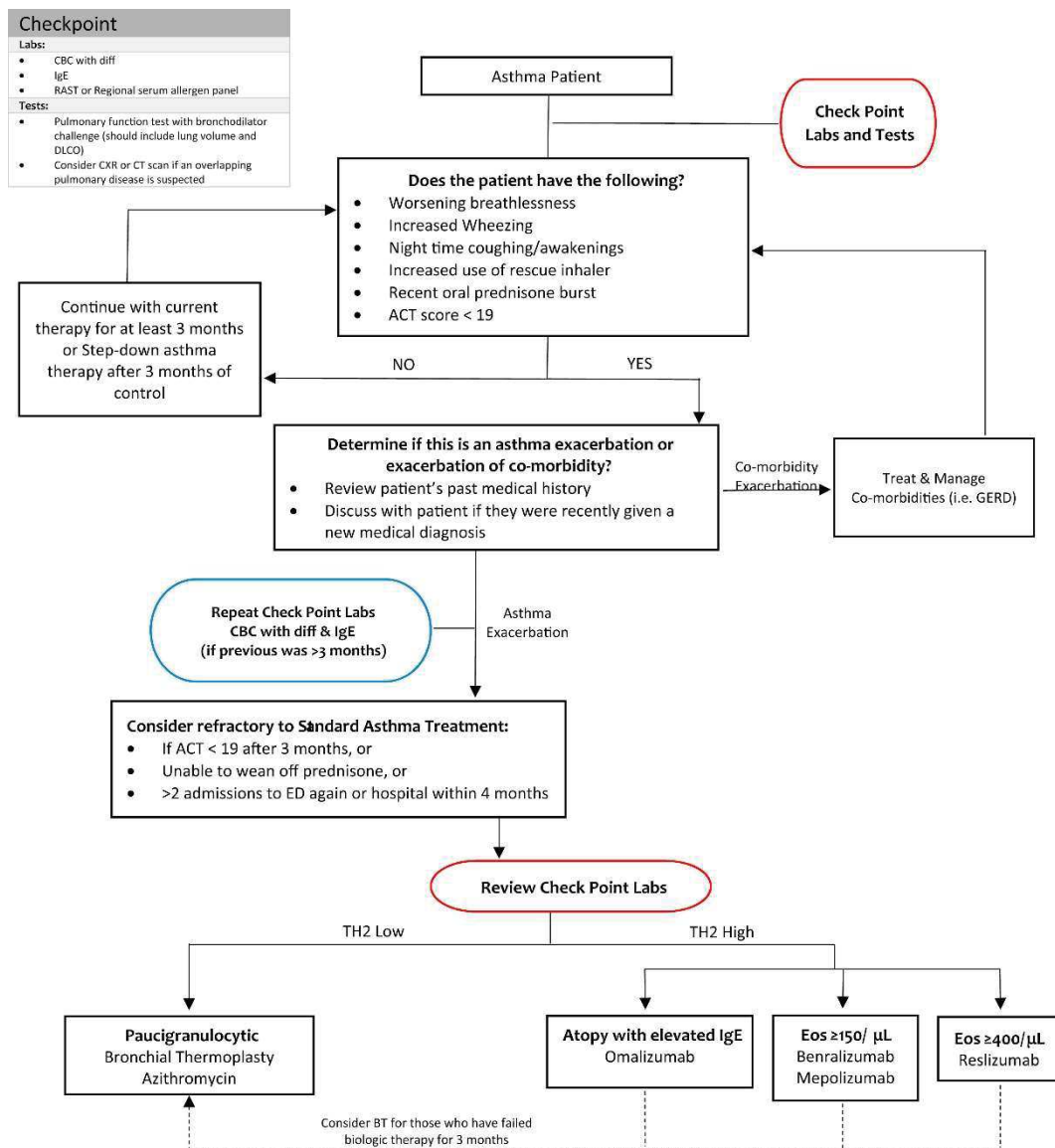
| Etude   | Nombre de patients | Sévérité de l'asthme   | Groupe contrôle - Randomisation                               | Résultats  | Sécurité  |
|---|--------------------|--|---|--|---|
| Doering et al, <i>Journal of Asthma</i> , 2013        | 8                  | ICS 1000µg/j<br>OCS 4/8 patients<br>BDLA >100µg/j<br>VEMS pré-BD 51,8%   | Rétrospective, observationnelle, monocentrique                | Résultats à 72 semaines de la procédure :<br>-Pas de d'aggravation de l'obstruction bronchique (p=0,4) ou d'augmentation des hospitalisations  | -Effets indésirables modérés en péri-procédure (11 événements concernant 5 patients): wheezing (2), atelectasie (1), exacerbations nécessitant la majoration du recours aux BDCA (5), infection respiratoire basse (2), hémoptysie de petite abondance (1)<br>-Pas d'effet indésirable grave en lien avec la procédure (ni ventilation mécanique ni décès). |
| Chakir et al, <i>Ann ATS journal</i> , 2015           | 17                 | ICS 1500µg/j<br>OCS 10mg/j<br>BDLA 100µg/j<br>VEMS pré-BD 60%            | Prospective, interventionnelle, non randomisée, monocentrique | Résultats à 1 an de la procédure :<br>-Diminution des doses de corticothérapie inhalée (p=0,002), des exacerbations sévères (p=0,005) et amélioration du contrôle de l'asthme (p=0,02).  |   |
| Pretolani et al, <i>J Allergy Clin Immunol</i> , 2016 | 15                 | ICS 2133µg/j<br>OCS 31,5mg/j<br>BDLA 15/15 patients<br>VEMS pré-BD 67,1% | Prospective, interventionnelle, non randomisée, monocentrique | Résultats à 3 mois maintenus à 12 mois de la procédure :<br>-Amélioration du score ACT (amélioration AQLQ significative seulement à 12 mois) (p<0,001)<br>-Diminution des exacerbations sévères, des admissions au SAU et des hospitalisations conventionnelles (p<0,001) et en soins intensifs (p=0,02)<br>-Diminution de la corticothérapie orale (p=0,002) et de BDCA (p<0,001)<br>-Corrélation entre diminution de l'ASM et des fibres nerveuses et les résultats cliniques. | -Pas d'effet sur le VEMS pré-BD.  |
| Watchorn et al, <i>IMJ</i> 2016                       | 7                  | GINA 4-5<br>OCS 5/7 patients avec 16mg/j                                 | Rétrospective, observationnelle, monocentrique                | Résultats à 1 an de la procédure :<br>-Amélioration du score ACT (p=0,036)<br>-Amélioration non significative du nombre d'hospitalisations (p=0,059) et du PeakFlow (p=0,059)<br>-Pas d'effet sur la corticothérapie orale ni sur le nombre d'exacerbations.   | Effets indésirables en péri-procédure :<br>-4 exacerbations légères survenant dans les 24heures suivant le geste<br>-2 douleurs thoraciques survenant immédiatement après le geste, résolues dans les 24-48heures<br>-1 pneumonie dans les 48h post procedure.  |

|   |             |   |   |  |   |
|---|-------------|---|---|--|---|
| PAS2,<br>Chupp et al,<br>ERI,<br>2017   | 284         | ICS 2300µg/j<br>OCS 9,13mg/j<br>BDIA 107µg/j<br>VEMS pré-BD 79,6%   | Prospective,<br>observationnelle,<br>multicentrique<br><br><b>-RESULTATS<br/>PRELIMINAIRES-</b> | <p><u>Résultats (préliminaires) à 3 ans de la procédure :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Diminution significative de la corticothérapie inhalée (p=0,003) et systémique (p=0,0004)</li> <li>-Diminution des exacerbations sévères (&lt;0,0001), des consultations au SAU (p=0,003) et des hospitalisations (p=0,055, non significatif)</li> </ul> <p><u>Résultats à 6 mois de la procédure :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Amélioration du score ACQ (p&lt;0,001)</li> <li>-Diminution de la consommation de BDCA (p&lt;0,001), de la corticothérapie systémique (p&lt;0,005) et des exacerbations (p&lt;0,001).</li> </ul> | <p><u>Effets indésirables en péri-procédure :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prolongation de l'hospitalisation (13,2%), exacerbations sévères (55,8%), admission au SAU (15,8%)</li> <li>-Pas d'évènement indésirable grave</li> <li>-Pas de dégradation de la fonction respiratoire</li> <li>-Pas d'évènement indésirable grave. Deux hospitalisations pour une même patiente : après T2 (exacerbation) et après T3 (VNI)-Pas de dégradation de la fonction respiratoire</li> <li>-Amélioration du VEMS dans le sous-groupe des patients les plus sévères avec VEMS de base &lt;60% (p&lt;0,05).</li> </ul> |
| Langton et al,<br>Intern Med J,<br>2017   | 24          | ICS 2215µg/j<br>OCS 10/20 patients avec 10mg/j en moyenne<br>BDIA 20/20 patients<br><br>VEMS pré-BD 62,8% (10<60% et 4<50%) | Rétrospective,<br>observationnelle,<br>multicentrique   | <p><u>Résultats à 4 ans de la procédure (résultats non significatifs) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tendance à l'amélioration du score ACT (p=0,249)</li> <li>-Tendance à la diminution des hospitalisations (p=0,059) et des exacerbations (p=0,402).</li> </ul> <p><u>Résultats à 1 an de la procédure :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Amélioration des scores ACQ (p=0,004) et AQLQ (p=0,008)</li> <li>-Amélioration du VEMS pré-BD (p=0,006), de la CVF (p=0,041) et du rapport VEMS/CVF (p=0,016)</li> <li>-Pas d'impact sur la mesure du NO exhalé.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pas de majoration des effets indésirables, pas d'aggravation significative</li> <li>-Pas de majoration significative de la corticothérapie orale (p=1) ni de diminution significative du VEMS pré-BD (p=0,463).</li> <li>-Augmentation des symptômes respiratoires (p=0,003), des consultations en urgence chez le généraliste (p=0,005), de la corticothérapie orale (p=0,009) et des antibiotiques (p=0,003)</li> <li>-Pas de majoration des traitements inhalés, des admissions au SAU ni des hospitalisations.</li> </ul>   |
| O'Reilly et al,<br>QJM<br>2018<br>(résultats à 4ans de la cohorte de Watchorn, 2016)<br>Madsen et al,<br>Journal of Asthma,<br>2019 | 7<br><br>16 | GINA 4-5<br>OCS 5/7 patients avec 16mg/j<br>VEMS pré-BD 54%   | Rétrospective,<br>observationnelle,<br>monocentrique  | <p><u>Résultats à 1 an de la procédure :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Amélioration des scores ACQ (p=0,004) et AQLQ (p=0,008)</li> <li>-Amélioration du VEMS pré-BD (p=0,006), de la CVF (p=0,041) et du rapport VEMS/CVF (p=0,016)</li> <li>-Pas d'impact sur la mesure du NO exhalé.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Augmentation des symptômes respiratoires (p=0,003), des consultations en urgence chez le généraliste (p=0,005), de la corticothérapie orale (p=0,009) et des antibiotiques (p=0,003)</li> <li>-Pas de majoration des traitements inhalés, des admissions au SAU ni des hospitalisations.</li> </ul>   |

**Tableau 5 :** Etudes sur l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie chez le patient asthmatique.

ASM = muscle lisse bronchique ; ACT = Asthma Control Test (test de contrôle de l'asthme) ; ACQ = Asthma Control Questionnaire (test de contrôle de l'asthme) ; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire (questionnaire de qualité de vie de l'asthme) ; BD = bronchodilatateur ; BDCA = bronchodilatateurs de courte durée d'action ; BDIA = bronchodilatateurs de longue durée d'action équivalent Salmétérol ; BT= thermoplastie bronchique ; CVF = capacité vitale fonctionnelle ; DEP = débit expiratoire de pointe ; ICS = corticothérapie inhalée en équivalent Bécloéthasone ; NO = monoxyde d'azote ; OCS = corticothérapie per os en équivalent prednisone ; PO = per os ; SAU = service d'accueil des urgences ; VEMS = volume expiré maximal en une seconde ; VEMS/CVF = coefficient de Tiffeneau

Cependant, à l'heure actuelle, la place de la thermoplastie bronchique dans la stratégie thérapeutique, concerne généralement des patients asthmatiques plus sévères que ceux recrutés dans ces études contrôlées. En effet, les avis d'experts recommandent la thermoplastie bronchique chez les patients asthmatiques sévères exacerbateurs, soit en échec thérapeutique, soit non éligible pour les différentes biothérapies disponibles (endotype non T2, non éosinophilique non atopique). (Figure 11) <sup>[34]</sup>



**Figure 11 :** Algorithme de la prise en charge de l'asthme <sup>[34]</sup>

ACT = Asthma Control Test ; CBC = complete blood count ; CT = computed tomography ; CXR = chest X-ray ; DLCO = diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide ; ED = emergency department ; Eos = eosinophils ; GERD = gastroesophageal reflux disease ; RAST = radioallergosorbent test.

Dans ce contexte, il nous a donc semblé important, d'évaluer pour la première fois dans une étude randomisée et contrôlée, l'efficacité et la sécurité d'un traitement par thermoplastie bronchique dans la population d'asthmatiques sévères GINA 5 présentant de fréquentes exacerbations.

#### 4 | THERMASCORT, MATÉRIEL ET MÉTHODE

Compte tenu des données actuelles concernant la thermoplastie bronchique dans l'asthme, nous émettons l'hypothèse que les patients asthmatiques sévères selon les critères ERS/ATS 2014 non contrôlés avec au moins 4 exacerbations sur les derniers 12 mois malgré un traitement aux paliers 4 ou 5 du GINA présenteront une diminution du nombre d'exacerbations sévères d'asthme un an après thermoplastie par rapport à des patients identiques n'ayant pas été traités par thermoplastie.

Notre critère de jugement principal était la réduction significative du **nombre d'exacerbations sévères**, définies selon les critères ERS/ATS 2014, sur la totalité des 15 mois de suivi chez les patients traités par thermoplastie par rapport au groupe témoin. Les taux d'exacerbations à V3 et V5 (soit 6 et 12 mois après la dernière procédure de thermoplastie) étaient également analysés.

Les critères de jugement secondaires étudiés étaient :

- la **dose moyenne de corticoïdes oraux** (exprimée en mg d'équivalent prednisolone) prise par patient et par jour dans chacun des groupes à V3 et à V5 ; l'évolution de la dose consommée par patient et par jour sur l'ensemble de l'étude ; ainsi que la **dose cumulée de corticoïdes oraux** prise dans chacun des deux groupes et par patient sur l'ensemble de l'étude ;
- le contrôle de l'asthme évalué au moyen du questionnaire **Asthma Control Questionnaire (ACQ-7)** dans chacun des groupes à V3 et à V5 (soit 9 et 15 mois après l'inclusion ; 6 et 12 mois post thermoplastie) ; l'évolution de l'**ACQ-7** dans chacun des groupes de V1, l'inclusion, à V3 ainsi que de V1 à V5 ;
- le contrôle de l'asthme évalué au moyen du questionnaire **Asthma Control Test (ACT)** dans chacun des groupes à V5 (soit 15 mois après l'inclusion ; 12 mois post thermoplastie) ; l'évolution de l'**ACT** dans chacun des groupes sur l'ensemble de l'étude, soit de V1 à V5 ;
- la qualité de vie des patients évaluée au moyen du questionnaire de l'**Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)** dans chacun des groupes à V3 et V5 (soit 9 et 15 mois après l'inclusion ; 6 et 12

mois post thermoplastie) ; l'évolution de l'**AQLQ** dans chacun des groupes sur l'ensemble de l'étude, soit de V1 à V5 ;

- la **fonction respiratoire** (VEMS pré- et post-bronchodilatation) à V3 et V5 (soit 9 et 15 mois après l'inclusion ; 6 et 12 mois post thermoplastie) dans chacun des groupes ; l'évolution du VEMS pré- et post-bronchodilatation de V1 à V3 ainsi que de V1 à V5 ;

- l'inflammation évaluée par la mesure du **NO exhalé** dans les expectorations induites à V3 et V5 (soit 9 et 15 mois après l'inclusion ; 6 et 12 mois post thermoplastie) dans chacun des groupes ; l'évolution du NO entre V1 et V3 ainsi qu'entre V1 et V5 ;

- les lésions parenchymateuses, **trappage expiratoire, bronchectasies et verre dépoli**, visualisées au scanner thoracique à l'inclusion pour l'ensemble des patients et l'évolution un an après la dernière procédure pour les patients du groupes thermoplastie.

La tolérance de la thermoplastie a également été analysée dans le groupe traité.

#### 4.1 | Population étudiée

##### Les critères d'inclusion ont été :

- Patients  $\geq 18$  ans et  $\leq 68$  ans présentant un asthme sévère selon les critères ERS/ATS 2014 (traitement en continu par un traitement recommandé aux paliers 4 ou 5 du GINA (doses élevées de CSI+LABA ou anti-leucotriènes/théophylline) au cours des 12 derniers mois ou des corticoïdes systémiques) et restant malgré ce traitement non contrôlé avec au moins 4 exacerbations sévères selon la définition ERS/ATS dans l'année précédant l'inclusion.

- Sujet affilié à un régime de sécurité sociale

- Sujet ayant signé un consentement éclairé

- Sujet ayant été informé des résultats lors de la visite médicale préalable.

Les critères de non-inclusion ont été :

- Asthme hypersécrétant et aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA).
- Tabagisme actif ou sevré > 10 PA.
- Traitement par Omalizumab ou Mepolizumab en cours ou arrêté depuis moins de 4 mois
- Patient ayant eu des exacerbations sévères de leur asthme nécessitant des doses de corticoïdes oraux > 60 mg/j en équivalent de prednisolone pendant plus d'un mois.
- VEMS < 30% après bronchodilatation - BPCO et insuffisance respiratoire chronique
- Troubles de l'hémostase - anomalie des plaquettes - traitement anticoagulant
- Contre-indication à l'utilisation du dispositif de radiofréquence (pacemaker, défibrillateur implantable)
- Contre-indication à la réalisation d'une endoscopie bronchique ou d'une anesthésie générale
- Insuffisance cardiaque non contrôlée
- Infection respiratoire datant de moins d'un mois
- Présence d'un cancer ou d'antécédents de cancer du poumon en rémission moins de 12 mois auparavant
- Patientes enceintes ou allaitantes
- Femme ayant un désir de grossesse dans la période correspondant à l'étude (contraception efficace demandée pendant toute la durée de participation du sujet à la recherche)
- Sujet ayant été inclus ou inclusion dans un autre protocole thérapeutique depuis moins de 3 mois
- Impossibilité d'obtenir un consentement éclairé
- Sujet sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou curatelle.

#### 4.2 | Recueil des données

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, contrôlée, randomisée 1:1, en deux groupes parallèles. Les patients ont été sélectionnés dans le service de pneumologie, d'allergologie et de pathologie respiratoire de l'environnement. Lors de la visite de sélection, au minimum 3 jours avant la visite d'inclusion, le consentement éclairé a été sollicité.

Les patients sélectionnés ont alors été randomisés lors de la visite d'inclusion (V1) :

- soit dans le bras expérimental « thermoplastie »
- soit dans le bras de suivi simple « témoin ».

Les patients du groupe « thermoplastie » ont donc bénéficié à 3 reprises de la procédure de thermoplastie sous anesthésie générale (AG) encadrée d'une hospitalisation de 24 heures. Chaque procédure a été espacée de 3 semaines. La sortie d'hospitalisation n'était validée qu'à la condition que le VEMS de sortie, le lendemain de la procédure, corresponde à au moins 80% de son VEMS avant la procédure.

Ils ont donc été hospitalisés à J1 pour la première procédure puis contactés à J7 et J14 afin de s'assurer de la bonne tolérance du geste. Ces mêmes patients ont été de nouveau hospitalisés à J22 dans les mêmes conditions où les mêmes examens seront réalisés que pour J1 et recontactés par téléphone à J28 et J35. Puis de nouveau hospitalisés à J42 et recontactés par téléphone à J48 et J54.

Les deux groupes, « thermoplastie » et « témoin », ont ensuite été suivis de la même façon.

Lors de la visite n°2, (à 3 mois de la dernière procédure pour le groupe « thermoplastie » et à 6 mois après la visite n°1 pour le groupe « témoin »), les patients ont bénéficié d'un examen clinique, d'une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) ainsi que d'une spirométrie.

Lors de la visite n°3, (à 6 mois de la dernière procédure et à 9 mois après la visite n°1), ils ont bénéficié d'un examen clinique, d'une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire AQLQ, d'une pléthysmographie avec réversibilité, d'une mesure du NO exhalé, d'un examen des expectorations induites ainsi qu'une prise de sang.

Lors de la visite n°4, (à 9 mois de la dernière procédure et à 12 mois après la visite n°1), ils ont bénéficié d'un examen clinique, d'une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire AQLQ et d'une spirométrie.

Enfin, lors de la visite n°5, (à 12 mois de la dernière procédure et à 15 mois après la visite n°1), ils ont bénéficié d'un examen clinique, d'une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire AQLQ, d'une pléthysmographie avec réversibilité, d'une mesure du NO exhalé, d'un examen des expectorations induites, et d'une prise de sang. Un scanner thoracique non injecté a été réalisé uniquement dans le groupe interventionnel.

Le protocole de suivi de l'étude est rapporté dans le tableau 6.

|                         | Visite d'inclusion<br>(V1) | T1                     | T2                     | T3                     | V2<br>(6 mois)<br>(T3 + 3 mois) | V3<br>(9 mois)<br>(T3 + 6 mois) | V4<br>(12 mois)<br>(T3 + 9 mois) | V5<br>(15 mois)<br>(T3 + 12 mois) |
|-------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Examen clinique         | X                          | Groupe interventionnel | Groupe interventionnel | Groupe interventionnel | X                               | X                               | X                                | X                                 |
| AQLQ                    | X                          |                        |                        |                        | X                               | X                               | X                                | X                                 |
| Spirométrie             | X                          |                        |                        |                        | X                               |                                 | X                                |                                   |
| EFR avec réversibilité  | X                          |                        |                        |                        |                                 | X                               |                                  | X                                 |
| NO exhalé               | X                          |                        |                        |                        |                                 | X                               |                                  | X                                 |
| Expectorations induites | X                          |                        |                        |                        |                                 | X                               |                                  | X                                 |
| Prise de sang           |                            |                        |                        |                        |                                 | X                               |                                  | X                                 |
| TDM thoracique          | X                          |                        |                        |                        |                                 |                                 |                                  | X (groupe<br>interventionnel)     |

**Tableau 6 :** Protocole de suivi de l'étude Thermascort

AQLQ = *Asthma Quality of Life Questionnaire* (questionnaire de qualité de vie de l'asthme) ; EFR = *explorations fonctionnelles respiratoires* ; NO = *monoxyde d'azote* ; T1-T2-T3 = 1<sup>ère</sup>-2<sup>ème</sup>-3<sup>ème</sup> séance de thermoplastie ; TDM = *tomodensitométrie* ; V1-V2-V3-V4-V5 = *visites 1-2-3-4-5* ;

### 4.3 | Analyses statistiques

L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle.

L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque variable, les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles) ainsi que les paramètres de dispersion (variance, écart-type, étendue, écart interquartile).

Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk et par des diagrammes quantiles-quantiles.

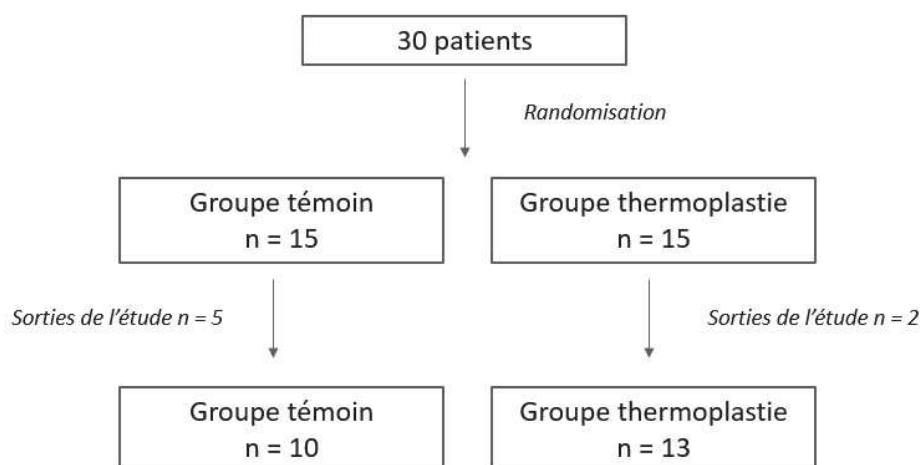
Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon. Chaque fois que cela a été utile, des tableaux croisés ont été donnés avec effectifs, proportions par ligne, proportions par colonne et proportions par rapport au total, pour chaque case du tableau.

L'analyse inférentielle pour les variables quantitatives continues s'est faite avec des régressions linéaires généralisées pour prendre en compte la distribution de la variable à expliquer. Pour les variables quantitatives discrètes, des régressions de poisson ou binomiales négatives en cas de surdispersion ont été réalisées. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter après imputation des données manquantes par imputation multiple.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R dans sa version 4.0.2 ainsi qu'avec tous les logiciels requis pour mener à bien les analyses.

## 5 | RESULTATS

### 5.1 | Population étudiée



**Figure 12 :** Diagramme de flux concernant la population étudiée dans Thermascort

### 5.2 | Caractéristiques généraux

|  | Groupe témoin<br>(n=15) | Groupe thermoplastie<br>(n=15) | p              |
|--|-------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>Sexe Homme/Femme</b>  | 4 (27%) / 11 (73%)      | 2 (13%) / 13 (87%)             | p=0,65 ; NS*   |
| <b>Âge (ans)</b>   | 53,2 (±7,9)             | 46,1 (±10,4)                   | <b>p=0,046</b> |
| <b>IMC (kg/m²)</b>   | 28,7 (±6,1)             | 27,7 (±4,8)                    | p=0,62         |
| <b>Age de début de l'asthme</b>                                  | 23,3 (±18,7)            | 19,7 (±16,6)                   | p=0,58         |
| <b>Aggravation (nb d'années)</b>                                 | 2,0 [0 ; 8,5]           | 4,0 [0 ; 6,5]                  | p=0,82         |
| <b>Polypose naso-sinusienne</b>                                  | 4 (27%)                 | 3 (20%)                        | p=0,36         |
| <b>Intolérance aux AINS</b>                                      | 4 (27%)                 | 2 (13%)                        | p=0,62         |
| <b>Eosinophilie sanguine maximale<br/>recueillie par patient</b> | 642,4 (±535)            | 504,6 (±416)                   | p=0,44         |
| <b>Dyskinésie des cordes vocales</b>                             | 2 (13%)                 | 3 (20%)                        | p=1            |
| <b>Terrain atopique</b>  |                         |                                |                |
| Positivité des tests cutanés                                     | 10 (67%)                | 8 (53%)                        | p=0,46         |
| Rhinite  | 5 (33%)                 | 9 (60%)                        | p=1            |
| Eczéma   | 3 (20%)                 | 3 (20%)                        | p=1            |
| IgE totales  | 162 [104 ; 507]         | 121 [43,5 ; 309]               | p=0,44         |
| Sensibilisation aux acariens                                     | 7 (47%)                 | 6 (40%)                        | p=0,59         |

|  |                    |                    |        |
|--|--------------------|--------------------|--------|
| Manifestation clinique aux allergènes                  | 7 (47%)            | 7 (47%)            | p=0,84 |
| Allergie médicamenteuse                                | 3 (20%)            | 1 (6%)             | p=0,31 |
| Allergie alimentaire                                   | 1 (6%)             | 2 (13%)            | p=1    |
| <b>Comorbidités</b>                                    |                    |                    |        |
| SAOS   | 4 (27%)            | 2 (13%)            | p=0,42 |
| Reflux gastro-oesophagien                              | 8 (53%)            | 9 (60%)            | p=1    |
| Immunodépression                                       | 0                  | 0                  | NS     |
| Bêta-bloquants   | 0                  | 0                  | NS     |
| Cardiopathie   | 1 (6%)             | 0                  | p=0,94 |
| <b>Stade GINA 5</b>                                    | 15 (100%)          | 15 (100%)          | NS     |
| <b>Traitements antérieurs</b>                          |                    |                    |        |
| Omalizumab   | 14 (93%)           | 11 (73%)           | p=0,37 |
| Efficacité   | 4 (27%)            | 2 (13%)            | p=0,56 |
| Mepolizumab  | 2 (13%)            | 2 (13%)            | p=1    |
| Efficacité   | 0                  | 1                  | p=0,67 |
| Benralizumab   | 0                  | 1 (6%)             | p=1    |
| <b>EFR</b>   |                    |                    |        |
| VEMS pré-BD (mL)                                       | 1830 [1255 ; 2395] | 1640 [1305 ; 2070] | p=0,58 |
| VEMS pré-BD (%)  | 69,3 (±23,3)       | 60,3 (±16,3)       | p=0,23 |
| VEMS post-BD (mL)                                      | 2000 [1455 ; 2545] | 1740 [1555 ; 2275] | p=0,48 |
| VEMS post-BD (%)                                       | 75,3 (±22)         | 66,3 (±18,7)       | p=0,23 |
| VEMS/CVF   | 64,0 [53,0 ; 72,0] | 61,0 [53,0 ; 72,0] | p=0,85 |
| Réversibilité  | 5 (33%)            | 4 (27%)            | p=1    |
| <b>Scanner thoracique</b>                              |                    |                    |        |
| Trappage bronchique                                    | 3 (20%)            | 6 (40%)            | p=0,43 |
| Bronchectasies   | 2 (13%)            | 3 (20%)            | p=1    |
| Verre dépoli   | 4 (27%)            | 2 (13%)            | p=0,65 |
| <b>Traitements</b>                                     |                    |                    |        |
| Corticoïdes inhalés, µg/j (équivalent Bécloéthasone)   | 3000 [1250 ; 4000] | 2000 [1800 ; 2250] | p=0,46 |
| BDLA, µg/j (équivalent Salmétérol)                     | 125 [100 ; 200]    | 200 [100 ; 200]    | p=0,59 |
| Corticoïdes per os, mg/j (équivalent Prednisolone)     | 9,33 (±12,2)       | 11 (±17,1)         | p=0,96 |
| <b>Nombre d'exacerbations sur les 12 derniers mois</b> | 6 [4 ; 7,5]        | 5 [4,5 ; 6]        | p=0,73 |
| <b>Contrôle de l'asthme</b>                            |                    |                    |        |
| ACQ-7  | 3,21 (±1,49)       | 3,76 (±0,97)       | p=0,24 |
| ACT  | 9 [6 ; 13]         | 8 [7 ; 11,5]       | p=0,62 |
| AQLQ   | 2,94 [2,39 ; 3,53] | 2,91 [2,34 ; 3,31] | p=0,59 |
| <b>NO exhalé à V1 (ppb)</b>                            | 68 [29,5 ; 102]    | 31 [10 ; 62]       | p=0,07 |

Les effectifs sont également exprimés en pourcentage (%).

Les moyennes sont accompagnées de leur déviation standard (±SD) ; les médianes de leurs interquartiles [IQR].

\*NS : non significatif

**Tableau 7 :** Caractéristiques de la population Thermascort à l'inclusion lors de la visite n°1 - V1

Les caractéristiques de la population de l'étude Thermascort sont rapportées dans le tableau 7. Au total, trente patients ont été randomisés. Deux patients du groupe interventionnel inclus dans l'étude et randomisés sont finalement sortis de l'étude avant le début des séances de thermoplastie bronchique (l'un devant la découverte fortuite de lésions en verre dépoli au scanner thoracique, l'autre pour des raisons administratives) ; cinq patients du groupe témoin sont également sortis de l'étude après randomisation (trois ont été perdus de vue, deux étaient trop sévères et ont finalement dû reprendre un traitement par biothérapie).

Concernant les caractéristiques initiaux, les deux groupes étaient parfaitement comparables en dehors de l'âge. En effet, les patients du groupe thermoplastie étaient statistiquement plus jeunes (46,1 ans en moyenne dans le groupe thermoplastie versus 53,2 ans dans le groupe témoin ;  $p=0,046$ ). Par ailleurs, il y avait plus de femmes dans chacun des deux groupes ; les patients étaient globalement en surpoids (IMC à 27,7 en moyenne dans le groupe thermoplastie versus 28,8 kg/m<sup>2</sup> dans le groupe témoin). L'évolution de leur asthme était comparable avec un début de la maladie à l'âge de 20 ans en moyenne dans le groupe thermoplastie versus 23 ans dans le groupe témoin. La gravité de leur asthme était similaire avec uniquement des asthmatiques au stade 5 du GINA. Vingt-six des trente patients avaient reçu antérieurement une biothérapie (Omalizumab, Mépolizumab ou Benralizumab) ; trois patients du groupe thermoplastie et un du groupe témoin n'avaient pas reçu de biothérapie. Leur fonction respiratoire était similaire avec une médiane du VEMS pré-bronchodilatation à 1640mL (60,3%) et à 1830mL (69,3%) et une médiane du VEMS post-bronchodilatation à 1740 (66,3%) et à 2000mL (75,3%), respectivement dans les groupes thermoplastie et témoin. Les images scannographiques étaient peu fréquentes et comparables avec du trappage expiratoire, des bronchectasies et du verre dépoli visualisés dans les mêmes proportions. En ce qui concerne leur traitement de fond, les deux groupes recevaient des corticostéroïdes inhalés à forte dose, des bronchodilatateurs de longue durée d'action et des corticoïdes oraux dans les mêmes proportions. La fréquence des exacerbations était comparable avec une médiane à 5 dans le groupe thermoplastie et à 6 exacerbations dans le groupe témoin par patient sur l'année

précédant l'étude. Lorsque les patients étaient soumis à des questionnaires les interrogeant sur le contrôle de leur asthme et de son retentissement sur leur qualité de vie, les résultats étaient également comparables avec des asthmes non contrôlés. En effet, la moyenne du score ACQ-7 variait entre 3,76 dans le groupe thermoplastie et 3,21 dans le groupe témoin ; l'asthme est considéré contrôlé lorsque ce score est inférieur à 1,5 pour le score ACQ-7. La médiane du score ACT variait entre 8 et 9 pour un asthme considéré contrôlé lorsque ce score est supérieur à 20. La médiane du score AQLQ variait entre 2,91 et 2,94 ce qui correspond à une qualité de vie altérée. Le NO exhalé était plus bas dans le groupe thermoplastie avec une médiane à 31ppb versus 68ppb dans le groupe témoin sans différence statistiquement significative.

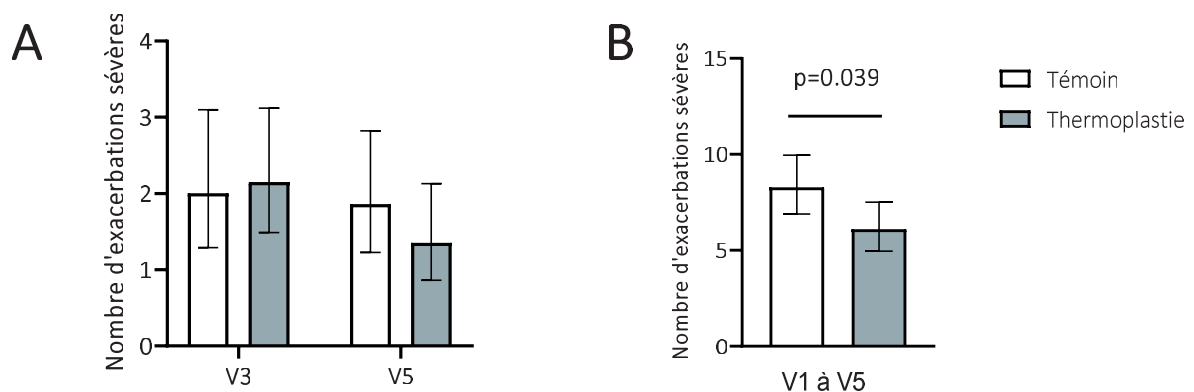
Les patients ont bénéficié chacun de trois séances de thermoplastie bronchique, chaque séance étant espacée de trois semaines. En moyenne, 47 à 54 activations ont été réalisées par lobe inférieur et par patient ; la moyenne d'activations pour les deux lobes supérieurs était de 72 activations.

### 5.3 | Critère de jugement principal : nombre d'exacerbations sévères d'asthme

A V3 (M9), soit sur une période de 3 mois correspondant à la période entre V2 (M6) et V3 (M9), les patients du groupe thermoplastie ont présenté en moyenne 2,15 (1,49 ; 3,12) exacerbations sévères, soit 1,07 (0,61 ; 1,91) fois le nombre d'exacerbations présentées par le groupe témoin qui est de 2,00 (1,29 ; 3,10), sans différence significative entre les deux groupes ( $p=0,803$ ). **(Figure 13A)**

A V5 (M15), soit sur une période de 3 mois allant de V4 (M12) à V5 (M15), les patients du groupe thermoplastie ont présenté en moyenne 1,35 (0,86 ; 2,13) exacerbations sévères, soit 0,73 (0,39 ; 1,34) fois le nombre d'exacerbations présentées par le groupe témoin qui est de 1,86 (1,23 ; 2,82), sans différence significative entre les deux groupes ( $p=0,31$ ). **(Figure 13A)**

Au total, sur la période de V1 (M0) à V5 (M15), les patients du groupe thermoplastie ont présenté 6,09 (4,95 ; 7,50) exacerbations sévères, soit 0,73 (0,56 ; 0,97) fois le nombre d'exacerbations sévères présentées par les patients du groupe placebo qui est de 8,28 (6,89 ; 9,96), avec une différence significative entre les deux groupes ( $p=0,039$ ). **(Figure 13B)**



**Figure 13 :** Evolution du taux d'exacerbations sévères. **Figure 13A :** Comparaison du nombre d'exacerbations sévères, sur les trois derniers mois, évalué à V3 et V5 entre les groupes témoin et thermoplastie. **Figure 13B :** Comparaison du nombre total d'exacerbations sévères entre les groupes témoin et thermoplastie sur l'ensemble de l'étude.

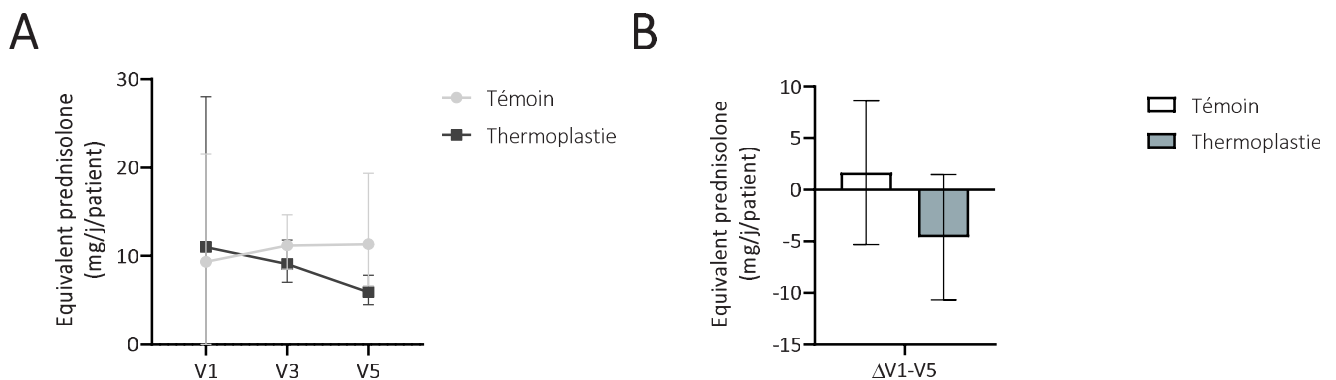
#### 5.4 | Critères de jugement secondaires

##### *Consommation quotidienne de corticoïdes oraux par patient*

A V3 (M9), les patients du groupe thermoplastie consomment en moyenne 9,09 (7,00 ; 11,81) mg par patient et par jour de corticostéroïdes oraux, tandis que les patients du groupe témoin consomment 11,18 (8,52 ; 14,67) mg par patient et par jour, sans différence significative ( $p=0,285$ ). (**Figure 14A**)

A V5 (M15), les patients du groupe thermoplastie consomment en moyenne 5,91 (4,48 ; 7,80) mg par patient et par jour de corticostéroïdes oraux, tandis que les patients du groupe témoin consomment 11,35 (6,65 ; 19,37) mg par patient et par jour, sans différence significative ( $p=0,147$ ). (**Figure 14A**)

Entre V1 et V5, la quantité de corticostéroïdes oraux consommée a diminué de 4,60 (-10,68 ; 1,48) mg par patient et par jour dans le groupe thermoplastie, tandis que celle du groupe témoin a augmenté de 1,67 (-5,32 ; 8,65) mg par patient et par jour sans différence significative ( $p=0,219$ ). (**Figure 14B**)

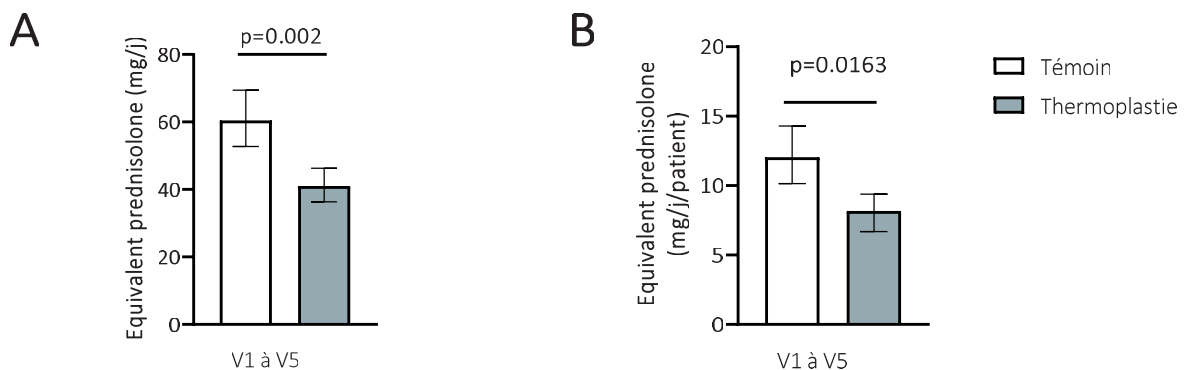


**Figure 14 :** Evolution de la consommation de corticoïdes, équivalent prednisolone. **Figure 14A :** Comparaison de la consommation quotidienne de corticoïdes par jour et par patient à V1, V3 et V5 entre les groupes témoin et thermoplastie. **Figure 14B :** Evolution de la consommation de corticoïdes par jour et par patient sur l'ensemble de l'étude.

### *Consommation cumulée de corticoïdes oraux sur l'ensemble de l'étude*

Au total, de V1 (M0) à V5 (M15), l'ensemble du groupe thermoplastie a reçu en moyenne 41,05 (36,37 ; 46,32) mg de corticoïdes par jour sur l'ensemble de l'étude, soit 0,68 (0,58 ; 0,80) fois la quantité de corticoïdes reçue dans le groupe témoin, 60,53 (52,74 ; 69,46) mg par jour sur l'ensemble de l'étude, avec une différence statistiquement significative ( $p=0,002$ ). (Figure 15A)

Au total, sur l'ensemble de l'étude, les patients du groupe thermoplastie ont reçu en moyenne 8,18 (6,69 ; 9,99) mg de corticostéroïdes oraux par jour et par patient tandis que les patients du groupe témoin en ont reçu 12,04 (10,14 ; 14,29) mg par jour et par patient, avec une différence statistiquement significative ( $p=0,0163$ ) ; soit 32% de moins de corticostéroïdes dans le groupe thermoplastie. (Figure 15B)



**Figure 15 :** Evolution de la consommation cumulée de corticoïdes, équivalent prednisolone. **Figure 15A :** Comparaison de la consommation totale de corticoïdes par jour et par groupe sur l'ensemble de l'étude. **Figure 15B :** Comparaison de la consommation de corticoïdes par jour et par patient sur l'ensemble de l'étude entre les groupes témoin et thermoplastie.

De manière descriptive, parmi les patients inclus dans le groupe thermoplastie, cinq recevaient un traitement par corticoïdes oraux à l'inclusion. Parmi eux, deux patients ont pu diminuer la posologie de leur corticothérapie systémique, respectivement de 25 et de 33%, le troisième était sevré de ce traitement lors de la dernière visite V5 réalisée au cours de l'étude.

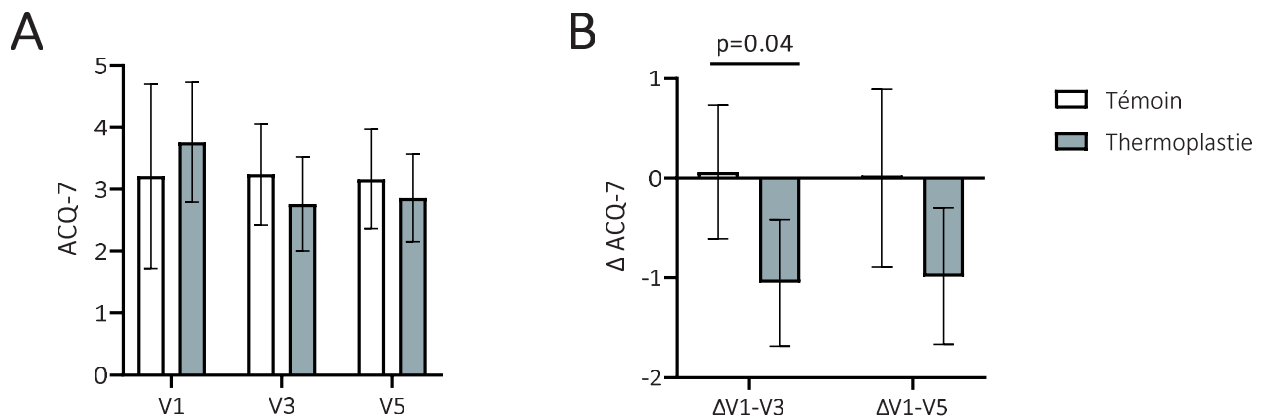
*Evaluation du contrôle de l'asthme - Asthma Control Questionnaire (ACQ-7)*

A V3, les patients du groupe thermoplastie ont un score ACQ-7 en moyenne de 2,76 (2,00 ; 3,52) alors que celui du groupe témoin est de 3,24 (2,42 ; 4,05) ; soit une différence de 0,48 (-1,58 ; 0,64) points, sans différence significative ( $p=0,41$ ). **(Figure 16A)**

A V5, les patients du groupe thermoplastie ont un score ACQ-7 en moyenne de 2,86 (2,15 ; 3,57) alors que celui du groupe témoin est de 3,16 (2,36 ; 3,97) ; soit une différence de 0,30 (-1,34 ; 0,72) points, sans différence significative ( $p=0,57$ ). **(Figure 16A)**

Entre V1 et V3, le score ACQ-7 dans le groupe thermoplastie a diminué de 1,05 (-1,69 ; -0,42), tandis que celui du groupe témoin a augmenté de 0,06 (-0,61 ; 0,73) avec une différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,04$ ). **(Figure 16B)**

Entre V1 et V5, le score ACQ-7 dans le groupe thermoplastie a diminué de 0,99 (-1,67 ; -0,30), tandis que celui du groupe témoin a diminué de 0,003 (-0,89 ; 0,89) avec une différence non significative entre les deux groupes ( $p = 0,11$ ). **(Figure 16B)**

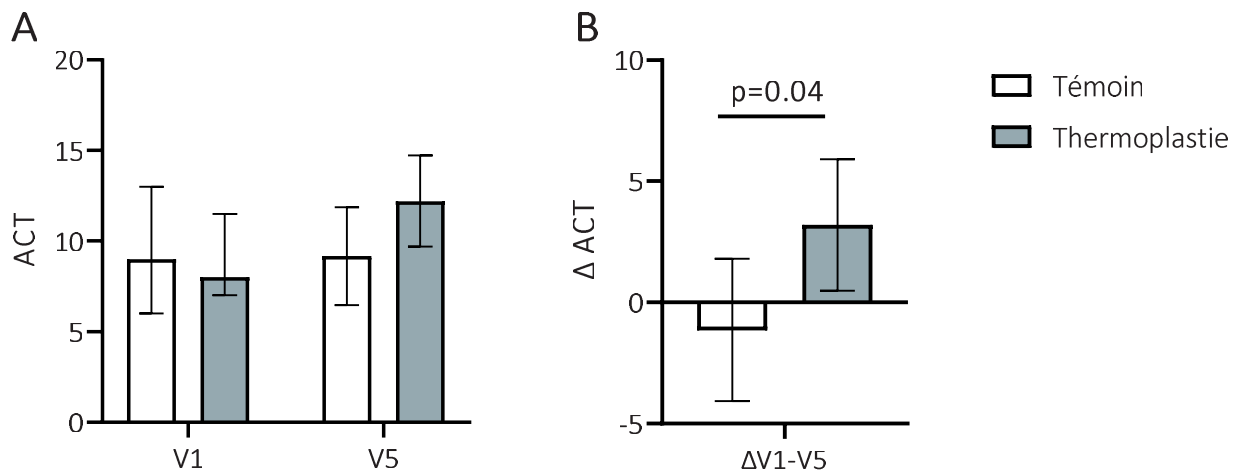


**Figure 16 :** Evolution du score ACQ-7. **Figure 16A :** Comparaison du score ACQ-7 à V1, V3 et V5 entre les groupes témoin et thermoplastie. **Figure 16B :** Evolution du score ACQ-7 entre V1 et V3 ainsi qu'entre V1 et V5 dans les groupes témoin et thermoplastie.

### Evaluation du score de contrôle de l'asthme - ACT

A V5, les patients du groupe thermoplastie ont un score ACT en moyenne de 12,21 (9,69 ; 14,72) tandis que celui du groupe témoin est en moyenne de 9,17 (6,48 ; 11,87) ; sans différence significative ( $p=0,11$ ). (**Figure 17A**)

Entre V1 et V5, le score ACT dans le groupe thermoplastie a augmenté de 3,19 (0,48 ; 5,91), tandis qu'il a diminué de 1,14 (-4,07 ; 1,80) dans le groupe témoin ; avec une différence significative entre les deux groupes ( $p=0,04$ ). (**Figure 17B**)



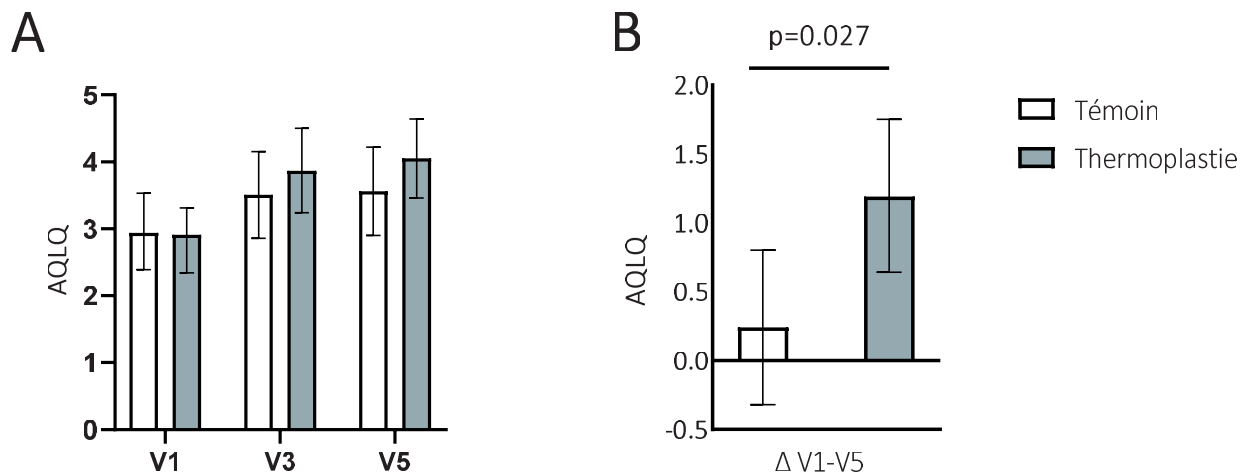
**Figure 17 :** Evolution du score ACT. **Figure 17A :** Comparaison du score ACT à V1 et V5 entre les groupes témoin et thermoplastie. **Figure 17B :** Evolution du score ACT entre V1 et V5 dans les groupes témoin et thermoplastie.

*Evaluation de la qualité de vie - Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)*

A V3, le score AQLQ des patients du groupe thermoplastie est en moyenne à 3,87 (3,24 ; 4,50) ; tandis que celui des patients du groupe témoin est environ à 3,51 (2,86 ; 4,15), soit une différence de 0,36 (-1,28 ; 0,55) entre les deux groupes, sans différence significative ( $p=0,44$ ). **(Figure 18A)**

A V5, le score AQLQ des patients du groupe thermoplastie est en moyenne à 4,05 (3,46 ; 4,64) tandis que celui des patients du groupe témoin est environ à 3,56 (2,90 ; 4,22), soit une différence de 0,49 (-0,41 ; 1,39) entre les deux groupes, sans différence significative ( $p=0,30$ ). **(Figure 18A)**

Entre V1 et V5, le score AQLQ dans le groupe thermoplastie a augmenté de 1,19 (0,64 ; 1,75), tandis que celui du groupe témoin a augmenté de 0,24 (-0,32 ; 0,80) avec une différence significative ( $p=0,027$ ). **(Figure 18B)**



**Figure 18** : Evolution du score AQLQ. **Figure 18A** : Comparaison du score AQLQ à V1, V3 et V5 entre les groupes témoin et thermoplastie. **Figure 18B** : Evolution du score AQLQ entre V1 et V5 dans les groupes témoin et thermoplastie.

*Evaluation de la fonction respiratoire – VEMS pré-bronchodilatation*

A V3, les patients du groupe thermoplastie présentent un VEMS pré-bronchodilatation en moyenne à 62,61 (51,17 ; 74,04) %, tandis que celui des patients du groupe témoin est en moyenne de 68,41 (56,18 ; 80,63) %, soit une différence de 5,80 (-22,92 ; 11,32), non significative (p=0,51).

A V5, les patients du groupe thermoplastie présentent un VEMS pré-bronchodilatation en moyenne à 64,40 (52,48 ; 76,32) %, tandis que celui des patients du groupe témoin est en moyenne de 63,51 (51,13 ; 75,90) %, soit une différence de 0,89 (-16,32 ; 18,09), non significative (p=0,92).

De V1 et V3, le VEMS pré-bronchodilatation du groupe thermoplastie a augmenté de 2,01 (-4,75 ; 8,77) % tandis qu'il a augmenté de 0,40 (-7,53 ; 8,33) % dans le groupe témoin, sans différence significative (p=0,77).

Entre V1 et V5, le VEMS pré-bronchodilatation du groupe thermoplastie a augmenté de 4,02 (-3,21 ; 11,25) % tandis qu'il a diminué de 3,67 (-12,56 ; 5,21) % dans le groupe témoin, sans différence significative (p=0,19).

*Evaluation de la fonction respiratoire – VEMS post-bronchodilatation*

A V3, les patients du groupe thermoplastie présentent un VEMS post-bronchodilatation en moyenne à 68,62% tandis que celui des patients du groupe témoin est en moyenne de 74,60% sans différence significative (p=0,566).

A V5, les patients du groupe thermoplastie présentent un VEMS post-bronchodilatation en moyenne à 72,18% tandis que celui des patients du groupe témoin est en moyenne de 74% sans différence significative (p=0,859).

Entre V1 et V3, le VEMS post-bronchodilatation du groupe thermoplastie a augmenté de 1,66 (-4,44 ; 7,76) % entre V1 et V3, tandis que celui du groupe témoin a augmenté de 0,47 (-8,26 ; 9,21) % (p=0,82).

Entre V1 et V5, le VEMS post-bronchodilatation du groupe thermoplastie a augmenté de 3,21 (-5,68 ; 12,10) % entre V1 et V5, tandis que celui du groupe témoin a augmenté de 0,37 (-9,41 ; 10,14) % ( $p=0,67$ ).

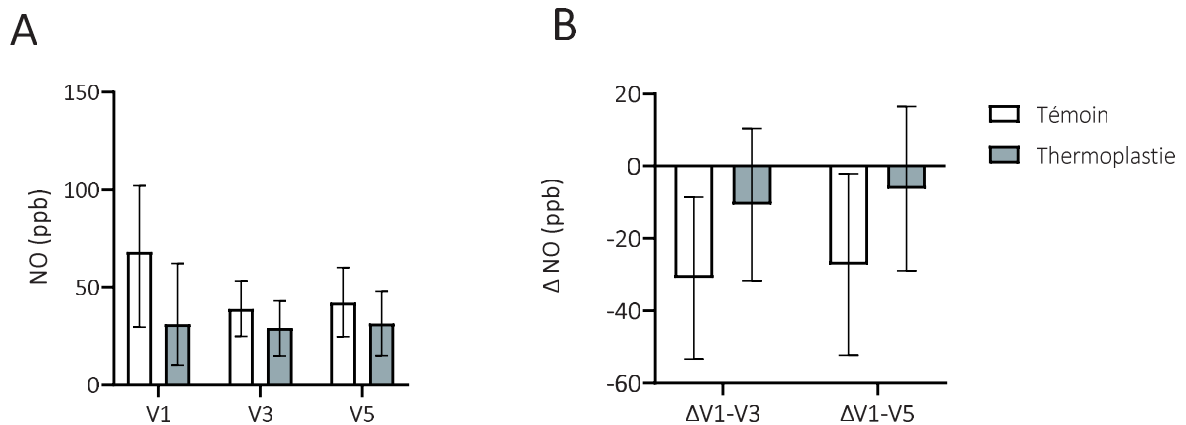
#### *Evolution du NO exhalé*

A V3, le NO exhalé des patients du groupe thermoplastie est en moyenne à 29,02 (14,80 ; 43,24) ppb, tandis que celui du groupe témoin est en moyenne à 38,95 (24,79 ; 53,1) ppb. Les patients du groupe thermoplastie présentent donc un NO exhalé inférieur de 9,93 (-29,27 ; 9,41) à celui des patients du groupe témoin, avec une différence statistiquement non significative ( $p=0,32$ ). **(Figure 19A)**

A V5, le NO exhalé des patients du groupe thermoplastie est en moyenne à 31,42 (14,91 ; 47,93) ppb, tandis que celui du groupe témoin est en moyenne à 42,34 (24,57 ; 60,11) ppb. Les patients du groupe thermoplastie présentent donc un NO exhalé inférieur de 10,92 (-34,98 ; 13,14) à celui des patients du groupe témoin, avec une différence statistiquement non significative ( $p=0,38$ ). **(Figure 19A)**

Entre V1 et V3, le NO exhalé du groupe thermoplastie a diminué de 10,66 (-31,68 ; 10,36) ppb, tandis que celui du groupe témoin a diminué de 30,95 (-53,35 ; -8,55) ppb sans différence significative ( $p = 0,22$ ). **(Figure 19B)**

Entre V1 et V5, le NO exhalé du groupe thermoplastie a diminué de 6,23 (-28,94 ; 16,47) ppb, tandis que celui du groupe témoin a diminué de 27,26 (-52,33 ; -2,19) ppb sans différence significative ( $p = 0,24$ ). **(Figure 19B)**



**Figure 19 :** Evolution du NO. **Figure 19A :** Comparaison du NO à V1, V3 et V5 entre les groupes témoin et thermoplastie. **Figure 19B :** Evolution du NO entre V1 et V3 ainsi qu'entre V1 et V5 dans les groupes témoin et thermoplastie.

#### *Caractéristiques scannographiques*

De manière descriptive, lors de la réalisation du scanner thoracique initial, les images de trappage, bronchectasies et verre dépoli étaient présentes en proportions comparables dans les deux groupes, concernant sept (47%) patients dans le groupe témoin et neuf (60%) patients dans le groupe thermoplastie.

Concernant la comparaison entre les scanners thoraciques réalisés à l'inclusion et un an après le traitement par thermoplastie :

- des lésions de trappage bronchique sont visualisées chez trois patients contre six lors du scanner initial ; deux de ces trois patients ne présentaient pas ces lésions lors de la réalisation du scanner pré-thérapeutique;
- des images de bronchectasies sont visualisées chez quatre patients contre trois à l'inclusion ; les trois patients pour lesquels les bronchectasies décrites à l'inclusion sont retrouvées au scanner de V5 ;

- des images en verre dépoli sont retrouvées sur un seul scanner à V5. Il s'agit d'un patient différent des deux patients pour lesquels ces lésions étaient décrites sur le scanner d'inclusion. (Tableau 8)

| Lésions<br>scannographiques | Scanner initial V1 (n=30) |                                | Scanner post thermoplastie V5  |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                             | Groupe témoin<br>(n=15)   | Groupe<br>thermoplastie (n=15) | Groupe<br>thermoplastie (n=13) |
| Trappage                    | 3                         | 6                              | 3                              |
| Bronchectasies              | 2                         | 3                              | 4                              |
| Verre dépoli                | 4                         | 2                              | 1                              |

**Tableau 8 :** Lésions scannographiques à l'inclusion (n=30) ; à un an post thermoplastie (n=13).

Concernant la tolérance du traitement, les effets indésirables, observés en période péri-procédure, ont été peu nombreux, de gravité faible à modérée et rapidement contrôlés, sur un total de trente-neuf procédures (2 patients sortis d'étude). En effet, une majoration des expectorations a été observée au décours de dix procédures ; les expectorations étaient principalement muqueuses d'une quantité jugée faible à modérée. Deux épisodes d'atélectasie sont survenus chez un même patient, liés à un bouchon muqueux nécessitant une fibroscopie bronchique sous anesthésie locale, pour aspiration bronchique, le lendemain de la séance de thermoplastie. Des épisodes d'hémoptysie de faible abondance, sans nécessité de prise en charge thérapeutique spécifique, ont été observés chez trois patients. Huit ont présenté une douleur thoracique post procédure, rapidement contrôlée sous antalgique de palier 1. Une dyspnée d'intensité variable a été rapportée chez huit patients, évaluée entre 1 et 4 sur l'échelle de Sadoul.

Une surinfection bronchique et une sinusite ont été rapportées au décours d'une intervention.

Par ailleurs, neuf hospitalisations sur trente-neuf procédures ont été prolongées de un à quatre jours (dont sept de 1 jour, une de 2 jours et une de 4 jours) ; la corticothérapie a été poursuivie (de 2,3,5 et 14

jours) au-delà de l'hospitalisation au décours de quatre procédures chez des patients différents. (Tableau 9)

| Effets indésirables                |          | Proportion observée sur 39 procédures (%) |
|------------------------------------|----------|---|
| Majoration des expectorations      |          | 10 (25,6%)                                |
| Atélectasie                        |          | 2 (5,1%)                                  |
| Hémoptysie                         |          | 3 (7,7%)                                  |
| Douleur thoracique                 |          | 8 (20,5%)                                 |
| Dyspnée                            |          | 8 (20,5%)                                 |
| Surinfection bronchique            |          | 1 (2,6%)                                  |
| Sinusite                           |          | 1 (2,6%)                                  |
| Prolongation d'hospitalisation     |          |   |
|                                    | 1 jour   | 7 (17,9%)                                 |
|                                    | 2 jours  | 1 (2,6%)                                  |
|                                    | 4 jours  | 1 (2,6%)                                  |
| Prolongation de la corticothérapie |          |   |
|                                    | 2 jours  | 1 (2,6%)                                  |
|                                    | 3 jours  | 1 (2,6%)                                  |
|                                    | 5 jours  | 1 (2,6%)                                  |
|                                    | 14 jours | 1 (2,6%)                                  |

**Tableau 9 :** Effets indésirables rapportés au décours des trente-neuf procédures de thermoplastie.

## 6 | DISCUSSION

Notre étude a porté sur un faible effectif de 30 patients, qui reste cependant conséquent par rapport aux données de la littérature. En effet, en dehors des trois études princeps subventionnées par Boston Scientific (AIR, RISA et AIR2), les études rapportées concernaient sept à vingt-quatre patients.

Contrairement aux études AIR et AIR-2, les patients recrutés dans Thermascort étaient plus sévères et représentaient une population d'asthmatiques en échec thérapeutique avec :

- de fréquentes exacerbations (de 4 à 16 exacerbations sévères d'asthme sur l'année précédant l'inclusion) ;
- une fonction respiratoire très altérée avec un VEMS pré-bronchodilatation en moyenne de 65% du VEMS théorique, au plus bas jusqu'à 31% ;
- une cortico-dépendance pour 13 patients sur 30 (soit 43% des patients) à 10mg/j d'équivalent prednisolone en moyenne, au maximum 60mg/j ;
- un traitement par biothérapie au préalable pour 26 des 30 patients ;
- des patients avec un endotype inflammatoire non T2 (non éosinophilique non atopique) pour lesquels aucune biothérapie n'est actuellement disponible.

Dans l'étude AIR2<sup>[35]</sup>, qui comporte le plus gros effectif de sujets (n=288), et dans l'étude RISA<sup>[60]</sup>, les patients les plus sévères étaient exclus. Dans l'étude AIR2, les patients présentant plus de trois exacerbations sévères d'asthme par an, consommant plus de 10mg de corticoïdes par jour, ayant un VEMS pré-bronchodilatation inférieur à 60% ou une maladie sinusienne chronique étaient exclus. Dans l'étude RISA<sup>[60]</sup>, les patients consommant plus de trente milligrammes de corticoïdes par jour, ayant un VEMS pré-bronchodilatation inférieur à 50% ou post-bronchodilatation inférieur à 55% ou une maladie sinusienne non contrôlée étaient exclus.

Par ailleurs, près de 85% de nos patients avaient reçu antérieurement une biothérapie. Ces données concernant les caractéristiques des patients inclus dans les études AIR, RISA et AIR2 n'étaient pas rapportées.<sup>[35,60,61]</sup>

Concernant le critère de jugement principal, les résultats de notre étude objectivent, sur l'ensemble des 15 mois de suivi, une diminution de 27% du nombre d'exacerbations sévères d'asthme dans le groupe thermoplastie par rapport au groupe témoin ( $p=0,039$ ). Nos analyses étant réalisées sur l'ensemble de l'étude, il est possible que le taux d'exacerbations sévères du groupe thermoplastie soit majoré par le risque accru d'exacerbation en post-procédure immédiat. Toutefois, ces résultats confortent les données préalablement publiées, qui rapportaient une diminution significative des exacerbations légères<sup>[61]</sup> et sévères<sup>[35,45,47,53,69]</sup>, dans une population de patients d'asthmatiques particulièrement sévères en échec thérapeutique. Parmi les 13 patients ayant eu la thermoplastie, 3 patients ont bénéficié d'une réduction de plus de 50% du taux d'exacerbations sévères d'asthme.

Concernant la consommation de corticostéroïdes oraux, à un an de la thermoplastie, la consommation quotidienne par patient dans le groupe thermoplastie était de 0,52 fois celle du groupe témoin sans différence significative ( $p=0,147$ ). L'absence de significativité de ces résultats pourrait être attribuée à un manque de puissance lié au faible effectif de notre étude. En effet, nous n'avions que 6 patients traités par corticothérapie orale dans le groupe thermoplastie (dont une sortie de l'étude avant la procédure) et 7 dans le groupe témoin. Cette tendance à l'épargne cortisonique est soutenue par le fait que la consommation totale de prednisolone sur l'ensemble de l'étude était de 32% plus faible dans le groupe thermoplastie ( $p=0,002$ ). De plus, l'évolution de la posologie moyenne de corticoïdes oraux par patient et par jour diminuait de 4,60mg dans le groupe thermoplastie entre la visite d'inclusion V1 et la dernière visite V5 tandis qu'elle augmentait de 1,67mg par patient et par jour dans le groupe témoin, sans différence significative ( $p=0,219$ ). Ces résultats sont également en accord avec les données de la littérature qui rapportent notamment dans les études de Pretolani *et al*<sup>[47]</sup> et Langton *et al*<sup>[53]</sup> une diminution significative de la corticothérapie orale chez les patients traités par thermoplastie bronchique.

Concernant l'évaluation du contrôle de l'asthme, il n'y avait pas de différence significative à V3 ( $p=0,41$ ) concernant le score ACQ-7 ainsi qu'à V5 ( $p=0,57$  et  $p=0,11$ ) pour les scores ACQ-7 et ACT, respectivement. Cependant, on retrouve une diminution significative de l'ACQ-7 entre V1 et V3 ( $p=0,04$ ) et une augmentation significative de l'ACT entre V1 et V5 ( $p=0,04$ ). Il y a donc une tendance à l'amélioration du contrôle de l'asthme qui n'a peut-être pas pu être mise en évidence en raison d'un manque de puissance. Cependant, la diminution de 1 point sur le score de l'ACQ-7 est un résultat cliniquement pertinent (variation de près de 15% sur une échelle de 7 points) ; dans notre étude, c'est le cas de 6 patients sur 13 (46%) traités par thermoplastie. De plus, l'amélioration du score ACT de plus de 3 points de V1 à V5 dans le groupe traité est cliniquement pertinente. Le score d'évaluation de qualité de vie AQLQ n'était significativement pas différent à V3 et V5 entre les groupes. Cependant, l'évolution du score AQLQ de V1 à V5 était significativement meilleure dans le groupe thermoplastie par rapport au groupe témoin ( $p=0,027$ ), avec une variation cliniquement pertinente de 1,19. En effet, une variation de 0,5 point du score AQLQ étant considérée significative sur le plan clinique<sup>[70]</sup>, 10 patients sur 13 de nos patients traités par thermoplastie présentaient une amélioration de plus 0,5 point (77%).

Il faut préciser qu'il existe un biais notable dans cette étude puisqu'il n'y a pas de procédure endoscopique dans le groupe témoin. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans la littérature. [35,45,47,53,60,61,69,71,72] Cependant, seule l'étude AIR2 a été réalisée en double aveugle avec des procédures endoscopiques simulées mais ne retrouvait pas de différence significative de l'AQLQ entre les deux groupes. Le score AQLQ augmentait de  $1,35(\pm 1,10)$  dans le groupe traité et de  $1,16(\pm 1,23)$  dans le groupe témoin, sans différence significative ( $p=0,96$ ).

Concernant le NO exhalé, les patients du groupe témoin présentaient, initialement, un taux de NO exhalé plus élevé que celui des patients du groupe interventionnel, respectivement 68 [29,5 ; 102] ppb versus 31 [10 ; 62] ppb, sans différence significative ( $p=0,072$ ). A V1, nous n'avions pas de numération formule sanguine disponible, mais les valeurs du NO concordent avec l'éosinophilie sanguine maximale retrouvée pour chaque patient, également plus élevée dans le groupe témoin de manière non

significative. Malgré l'absence de différence significative entre les deux groupes, la tendance à une inflammation T2 dans le groupe témoin peut avoir biaisé les résultats. L'évolution du NO de V1 à V5 ne montre pas de différence significative, avec une baisse respective de 6,23ppb et 27,26ppb dans les groupes thermoplastie et témoin ( $p=0,24$ ). Madsen *et al*, dans leur étude prospective, observationnelle sur 16 patients sévères (5 GINA 4 et 11 GINA 5) traités par thermoplastie, n'avaient pas rapporté non plus d'impact de la thermoplastie sur l'évolution du NO exhalé.<sup>[71]</sup> Concernant l'étude des polynucléaires éosinophiles (PNE), Denner *et al* rapportaient une diminution significative des PNE de 4 à 1% en moyenne dans le lavage broncho-alvéolaire à 6 semaines de la thermoplastie ( $n=11$ ).<sup>[44]</sup> Une étude de Ryan *et al* rapportait une diminution significative de l'éosinophilie sanguine à un an du traitement par thermoplastie de  $0,33 \cdot 10^9/L$  à  $0,17 \cdot 10^9/L$  en moyenne ( $n=15$ ).<sup>[52]</sup>

Concernant l'impact de la thermoplastie sur la fonction respiratoire, nous n'avons pas objectivé de tendance à la dégradation du VEMS pré-bronchodilatation, de manière similaire aux données disponibles dans la littérature.<sup>[61,73]</sup> En effet, nous avons même pu observer une tendance à l'amélioration avec une discrète augmentation du VEMS pré-bronchodilatation de 4,02% entre V1 et V5 dans le groupe thermoplastie, sans évolution significativement différente entre les deux groupes. Dans l'étude RISA, une amélioration du VEMS pré-bronchodilatation était observée avec une augmentation de 14,9% à 22 semaines de la procédure sous réserve de patients sous corticostéroïdes oraux au décours de la thermoplastie ( $n=32$ ). Par ailleurs, dans l'étude menée par Madsen *et al*, une augmentation de 24% du VEMS pré-bronchodilatation était rapportée à 2ans de la thermoplastie ( $n=16$ ).<sup>[60,71]</sup>

Concernant la tolérance du geste, les effets indésirables observés ont été peu nombreux, de gravité faible à modérée et rapidement contrôlés par majoration des traitements standards, de manière similaire aux résultats sur la tolérance de la thermoplastie bronchique rapportés dans la littérature. Les effets indésirables, de gravité faible à modéré, qui nous ont été rapportés comprenaient : une majoration des expectorations muqueuses, une majoration de dyspnée, des douleurs thoraciques ainsi que des hémoptysies de faible abondance ne nécessitant pas de prise en charge spécifique. Les effets secondaires

concernant le traitement par thermoplastie bronchique dans l'asthme actuellement décrits dans la littérature sont similaires et de gravité comparable à ceux que nous avons pu observer. En effet, les études princeps, AIR, RISA et AIR2, rapportaient une majoration des symptômes (dyspnée, gêne thoracique, toux, wheezing) durant la semaine suivant l'intervention, contrôlée par des thérapeutiques standards résolutives en moins de sept jours. Une majoration des hospitalisations durant les six semaines suivants le geste était également rapportée avec des épisodes d'exacerbations, un épisode d'atélectasie, un épisode d'hémoptysie ou encore un épisode de pleurésie. Après six semaines, il n'était pas constaté de différence en terme de symptomatologie entre les deux groupes. Des événements secondaires similaires étaient constatés dans les études disponibles dans la littérature.

D'autre part, nous notifions une prolongation de la durée de l'hospitalisation de 1 à 4 jours pour neuf de nos trente-neuf procédures (23%). Parmi les résultats préliminaires présentés dans l'étude PAS2, une prolongation de la durée d'hospitalisation en post procédure était rapportée pour 13,2% des patients.<sup>[74]</sup>

A long terme les études ayant suivi les patients inclus dans AIR, RISA et AIR-2, montrent l'absence d'effet indésirable persistant ou de survenue tardive.<sup>[64,65,75]</sup>

Alors que dans la littérature une étude publiée par Langton *et al* en 2017 rapporte une corrélation entre le nombre d'activations et l'efficacité de la thermoplastie, nous n'avons pas observé ces résultats dans notre étude ( $p=0,5$ ). Il faut cependant préciser que nous avons réalisé moins d'activations que dans l'étude de Langton. En effet nous réalisons en moyenne 47 à 54 activations par lobe inférieur et 72 activations pour les lobes supérieurs réunis, soit entre  $173\pm7$  activations au total. Langton *et al* rapportaient des résultats positifs pour une moyenne de  $221\pm45$ .

Il n'a également pas été constaté de meilleure réponse à la thermoplastie bronchique en cas de taux élevé d'IgE totaux ou d'hyper éosinophilie comme rapporté par Goorsenberg *et al* dans l'ATS journal en 2019.

Dans notre étude, 4 patients sur 13 (soit 31%) ont eu une réponse très favorable au traitement par thermoplastie avec sevrage de la corticothérapie orale ou une diminution de plus de 50% du taux d'exacerbations sévères. Il n'était cependant pas possible de dégager des marqueurs prédictifs de bonne réponse au traitement sur des effectifs si réduits.

Actuellement, la HAS recommande de réserver la thermoplastie bronchique aux patients asthmatiques sévères en échec de traitement par biothérapie ou non éligibles aux biothérapies disponibles (endotype inflammatoire non T2, non éosinophilique non atopique). L'étude Thermascort conforte la place de la thermoplastie bronchique dans la prise en charge de l'asthme sévère selon les recommandations de la HAS.

En effet, les patients recrutés étaient en échec thérapeutique avec une consommation de soins élevée. Réalisée au cours de trois séances d'endoscopie bronchique, la thermoplastie a l'avantage d'être le seul traitement ponctuel dans l'asthme sévère. L'intérêt de réaliser une étude multicentrique de plus grande ampleur chez les patients les plus sévères, semble incontestable. Il serait intéressant de mettre en évidence des facteurs prédictifs de bonne réponse à la thermoplastie afin de préciser la place de ce traitement dans la prise en charge de l'asthme sévère et de rendre cette technique encore plus coût-efficace.

## 7 | CONCLUSION

L'asthme est l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes. En 2016, on estimait le nombre d'asthmatiques à plus de 339 millions dans le monde, dont 30 millions en Europe. Parmi eux, 3 à 10% sont asthmatiques sévères et représentent la majeure partie de la morbi-mortalité et des dépenses de santé en lien avec cette pathologie. Malgré le développement de nouvelles biothérapies pour traiter l'asthme sévère, de nombreux patients présentent encore une maladie mal contrôlée.

Développée dans les années 2000, la thermoplastie bronchique est une procédure endoscopique destinée à traiter l'asthme sévère. Il s'agit du seul traitement ponctuel actuellement proposé dans l'asthme sévère. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé mais la thermoplastie bronchique semble réduire l'hyperréactivité bronchique par réduction de l'épaisseur du muscle lisse et de l'innervation bronchique.

Les principales preuves de l'efficacité et de la sécurité du traitement par thermoplastie bronchique reposent sur 3 études contrôlées réalisées chez des patients asthmatiques de gravité modérée à sévère. La thermoplastie bronchique était associée, dans les 12 mois suivant l'intervention, à une réduction du taux d'exacerbations sévères et à une amélioration de la qualité de vie des patients. Cependant, aucune étude contrôlée n'avait été spécifiquement réalisée chez des patients asthmatiques sévères présentant des exacerbations fréquentes. L'objectif de notre étude était donc d'évaluer l'efficacité de la thermoplastie bronchique dans cette population.

Un an après l'intervention, nos résultats montrent une réduction significative de 27% ( $p=0,039$ ) du nombre d'exacerbations sévères ainsi qu'une réduction significative de 32% ( $p=0,002$ ) de la quantité totale de corticoïdes oraux consommée dans le groupe traité par thermoplastie par rapport au groupe témoin. L'évolution des scores de qualité de vie et de contrôle de l'asthme étaient également significativement améliorés dans le groupe traité par rapport au groupe témoin.

VU

Strasbourg, le... 3/03/24  
Le président du Jury de Thèse

Professeur de BLAY



VU et approuvé  
Strasbourg, le... 1.04.24  
Administrateur provisoire de la Faculté de  
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



## 8 | ANNEXES

| Au cours des deux dernières semaines, à quel point avez-vous été limité(e) par votre asthme pour faire les activités suivantes ?     |                        |             |      |             |        |          |            |
|--|------------------------|-------------|------|-------------|--------|----------|------------|
|  | Complètement limité(e) | Extrêmement | Très | Moyennement | Un peu | Très peu | Pas limité |
| 1. Activités physiques importantes (course, sport...)  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 2. Activités physiques modérées (monter des escaliers, faire le ménage...)   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 3. Activités collectives (rendre visite à des amis, jouer avec des animaux...)   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 4. Activités professionnelles ou scolaires   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 5. Dormir  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| Au cours des deux dernières semaines, à quel point avez-vous été limité(e) par votre asthme ?<br>(physiquement ou psychologiquement) |                        |             |      |             |        |          |            |
|  | Complètement limité(e) | Extrêmement | Très | Moyennement | Un peu | Très peu | Pas limité |
| 6. Avez-vous été gêné(e) par une oppression dans la poitrine ?   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 7. Avez-vous été inquiet(e) du fait d'avoir de l'asthme ?  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 8. Avez-vous été essoufflé(e) à cause de votre asthme ?  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 9. Avez-vous eu des symptômes en lien à l'exposition de fumée ?  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 10. Avez-vous noté des sifflements lorsque vous respirez ?   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 11. Avez-vous dû éviter une situation à cause de la fumée de cigarette ?   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| Au cours des deux dernières semaines, à quel point avez-vous été limité(e) par votre asthme ?<br>(physiquement ou psychologiquement) |                        |             |      |             |        |          |            |
|  | Complètement limité(e) | Extrêmement | Très | Moyennement | Un peu | Très peu | Pas limité |
| 12. Avez-vous été gêné(e) par la toux ?  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| En général, au cours des deux dernières semaines :   |                        |             |      |             |        |          |            |
|  | Complètement limité(e) | Extrêmement | Très | Moyennement | Un peu | Très peu | Pas limité |
| 13. Avez-vous eu de la frustration parce que vous ne pouviez pas faire ce que vous vouliez à cause de votre asthme ?                 | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 14. Avez-vous ressenti une pesanteur dans la poitrine ?  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 15. Avez-vous été inquiet(e) du fait de prendre des traitements pour votre asthme ?  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 16. Avez-vous ressenti le besoin de vous racler la gorge ?   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 17. Avez-vous eu des symptômes d'asthme suite à une exposition à de la poussière ?   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 18. Avez-vous eu du mal à respirer à cause de votre asthme ?   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 19. Avez-vous dû éviter un lieu à cause de la poussière ?  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 20. Vous êtes-vous réveillé avec des symptômes d'asthme ?  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 21. Avez-vous eu peur de ne pas avoir vos médicaments sous la main ?   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 22. Avez-vous été gêné(e) parce que vous aviez du mal à respirer ?   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 23. Avez-vous eu des symptômes à cause du temps ou de la pollution ?   | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |
| 24. Vous êtes-vous réveillé la nuit à cause de votre asthme ?  | 1                      | 2           | 3    | 4           | 5      | 6        | 7          |

|  |   |   |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|---|---|
| 25. Avez-vous limité vos sorties du fait du temps ou de la pollution ?                     | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 26. Avez-vous eu des symptômes après une exposition à des odeurs ?                         | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 27. Avez-vous eu peur de manquer d'air ?   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 28. Avez-vous du éviter un lieu à cause des odeurs ?                                       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 29. Votre asthme vous a-t-il empêché de passer une bonne nuit ?                            | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 30. Avez-vous eu besoin de faire de gros efforts pour respirer ?                           | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 31. Dans quelle mesure le nombre des activités a-t-il été limité à cause de votre asthme ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 32. A quel point vous sentez-vous limité(e) par votre asthme ?                             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

**Figure 20 :** Score d'évaluation de qualité de vie dans l'asthme – Asthma Quality of life questionnaire (AQLQ)

Variation de 0,5 point = variation significative du score AQLQ dans le suivi d'un même patient.<sup>[70]</sup>

| Stade | Dyspnée  |
|-------|--|
| 1     | Pour des efforts importants ou au-delà du 2 <sup>ème</sup> étage |
| 2     | Au 1 <sup>er</sup> étage, à la marche rapide ou en pente         |
| 3     | A la marche normale, à plat                                      |
| 4     | A la marche lente  |
| 5     | Au moindre effort (habillage, rasage...)                         |

**Tableau 10 :** Echelle de Sadoul – Dyspnée d'origine respiratoire

## 9 | BIBLIOGRAPHIE

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2020. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343-73.
3. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):896-902.
4. Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99(5):553-8.
5. Schatz. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *JACI* 2009;
6. Benayoun L, Druilhe A, Dombret M-C, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(10):1360-8.
7. d'Hooghe JNS, Ten Hacken NHT, Weersink EJM, Sterk PJ, Annema JT, Bonta PI. Emerging understanding of the mechanism of action of Bronchial Thermoplasty in asthma. *Pharmacol Ther* 2018;181:101-7.
8. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(2):405-10.
9. James AL, Elliot JG, Jones RL, Carroll ML, Mauad T, Bai TR, et al. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(10):1058-64.
10. Pepe C, Foley S, Shannon J, Lemiere C, Olivenstein R, Ernst P, et al. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):544-9.
11. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2 Suppl):S2-17.
12. Zuyderduyn S, Sukkar MB, Fust A, Dhaliwal S, Burgess JK. Treating asthma means treating airway smooth muscle cells. *Eur Respir J* 2008;32(2):265-74.
13. Benayoun L, Pretolani M. Le remodelage bronchique dans l'asthme : mécanismes et enjeux thérapeutiques. *médecine/sciences* 2003;19(3):319-26.
14. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The Asthma Epidemic. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr054308> 2009;
15. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2017;390(10100):1211-59.
16. « Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. » E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes, J. Bousquet, J.M. Drazen, J.M. FitzGerald, P. Gibson, K. Ohta, P.

- O'Byrne, S.E. Pedersen, E. Pizzichini, S.D. Sullivan, S.E. Wenzel and H.J. Zar. *Eur Respir J* 2008; 31: 143-178. *Eur Respir J* 2018;51(2).
17. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
  18. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5(9):691-706.
  19. Célant N, Dourgnon P, Guillaume S, Pierre A, Sermet C. L'Enquête santé et protection sociale (ESPS) 2012. Premiers résultats. 2012;6.
  20. Riviere S, Delmas M-C, Iwatsubo Y. [Asthma and socioeconomic characteristics in France in 2012]. *Rev Mal Respir* 2018;35(3):287-94.
  21. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
  22. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med* 2017;377(10):965-76.
  23. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2016;71(4):339-46.
  24. GHE2016\_Deaths\_Global\_2000\_2016.xls [Internet]. 2016;Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/)
  25. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators--a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2014;44(2):212-21.
  26. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2015;70(4):376-8.
  27. Al Efraij K, FitzGerald JM. Current and emerging treatments for severe asthma. *J Thorac Dis* 2015;7(11):E522-525.
  28. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004;23(5):723-9.
  29. Fitzgerald JM, Bateman E, Hurd S, Boulet L-P, Haahtela T, Cruz AA, et al. The GINA Asthma Challenge: reducing asthma hospitalisations. *Eur Respir J* 2011;38(5):997-8.
  30. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;9:24.

31. Hsu J, Qin X, Beavers SF, Mirabelli MC. Asthma-Related School Absenteeism, Morbidity, and Modifiable Factors. *Am J Prev Med* 2016;51(1):23-32.
32. Brusselle G, Bracke K. Targeting Immune Pathways for Therapy in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(Supplement 5):S322-8.
33. Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J* 2004;24(4):659-63.
34. Tan LD, Yoneda KY, Louie S, Hogarth DK, Castro M. Bronchial Thermoplasty: A Decade of Experience: State of the Art. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):71-80.
35. 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* 2010;181(2):116-24.
36. Bicknell S, Chaudhuri R, Thomson NC. How to: Bronchial thermoplasty in asthma. *Breathe* 2014;10(1):48-59.
37. Tanya Wiese, Murali Kondapaneni. The safety of treating the right middle lobe with bronchial thermoplasty. *Eur Respir J* 2013;
38. Eisenmann S, Schütte W, Funke F, Oezkan F, Islam S, Darwiche K. Bronchial Thermoplasty Including the Middle Lobe Bronchus Significantly Improves Lung Function and Quality of Life in Patients Suffering from Severe Asthma. *Lung* 2019;197(4):493-9.
39. Thomson NC. Recent Developments In Bronchial Thermoplasty For Severe Asthma. *J Asthma Allergy* 2019;12:375-87.
40. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2004;97(5):1946-53.
41. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005;127(6):1999-2006.
42. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):965-9.
43. Pretolani M, Dombret M-C, Thabut G, Knap D, Hamidi F, Debray M-P, et al. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(12):1452-4.
44. Denner DR, Doeing DC, Hogarth DK, Dugan K, Naureckas ET, White SR. Airway Inflammation after Bronchial Thermoplasty for Severe Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(9):1302-9.
45. Chakir J, Haj-Salem I, Gras D, Joubert P, Beaudoin È-L, Biardel S, et al. Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Collagen Deposition in Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(11):1612-8.

46. Ichikawa T, Panariti A, Audusseau S, Mogas AK, Olivenstein R, Chakir J, et al. Effect of bronchial thermoplasty on structural changes and inflammatory mediators in the airways of subjects with severe asthma. *Respir Med* 2019;150:165-72.
47. Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G, Dombret M-C, Knapp D, Hamidi F, et al. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: Clinical and histopathologic correlations. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(4):1176-85.
48. Salem IH, Boulet L-P, Biardel S, Lampron N, Martel S, Laviolette M, et al. Long-Term Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Reticular Basement Membrane Thickness in Severe Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(8):1426-8.
49. Russell R, Aubier M, Pretolani M, Laviolette M, Chakir J, Bonta P, et al. Bronchial Thermoplasty leads to rapid and persistent improvements in airway remodeling. *Eur Respir J* [Internet] 2019;54(suppl 63). Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl\\_63/PA3718](https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA3718)
50. Facciolo N, Di Stefano A, Pietrini V, Galeone C, Bellanova F, Menzella F, et al. Nerve ablation after bronchial thermoplasty and sustained improvement in severe asthma. *BMC Pulm Med* [Internet] 2018;18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806286/>
51. Frossard N. Role of bronchial smooth muscle in inflammation. *Rev Mal Respir* 2000;
52. Ryan DM, Fowler SJ, Niven RM. Reduction in peripheral blood eosinophil counts after bronchial thermoplasty. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(1):308-310.e2.
53. Langton D, Sha J, Ing A, Fielding D, Thien F, Plummer V. Bronchial thermoplasty: activations predict response. *Respir Res* 2017;18(1):134.
54. d'Hooghe JNS, Goorsenberg AWM, Ten Hacken NHT, Weersink EJM, Roelofs JJTH, Mauad T, et al. Airway smooth muscle reduction after bronchial thermoplasty in severe asthma correlates with FEV1. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2019;49(4):541-4.
55. Goorsenberg AWM, d'Hooghe JNS, Srikanthan K, Ten Hacken NHT, Weersink EJM, Roelofs JJTH, et al. Bronchial Thermoplasty Induced Airway Smooth Muscle Reduction and Clinical Response in Severe Asthma: The TASMA Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;
56. Menzella F, Zucchi L, Piro R, Galeone C, Castagnetti C, Facciolo N. A budget impact analysis of bronchial thermoplasty for severe asthma in clinical practice. *Adv Ther* 2014;31(7):751-61.
57. Zein JG, Menegay MC, Singer ME, Erzurum SC, Gildea TR, Cicens JC, et al. Cost effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe uncontrolled asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma* 2016;53(2):194-200.
58. Zafari Z, Sadatsafavi M, Marra CA, Chen W, FitzGerald JM. Cost-Effectiveness of Bronchial Thermoplasty, Omalizumab, and Standard Therapy for Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *PloS One* 2016;11(1):e0146003.
59. Nguyen HV, Bose S, Mital S, Yip ACA, Ang SY, Lam SSW, et al. Is bronchial thermoplasty cost-effective as treatment for problematic asthma patients? Singapore's perspective on a global model. *Respirol Carlton Vic* 2017;22(6):1102-9.

60. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(12):1185-91.
61. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356(13):1327-37.
62. Torrego A, Solà I, Munoz AM, Roqué i Figuls M, Yepes-Nuñez JJ, Alonso Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2014;2014(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986472/>
63. D'Anci KE, Lynch MP, Leas BF, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness and Safety of Bronchial Thermoplasty in Management of Asthma [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493517/>
64. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial Thermoplasty – Long Term Safety and Effectiveness in Severe Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1295-302.
65. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
66. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, Corris PA, Chung KF, Cox G, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2013;111(5):402-7.
67. Chaudhuri R, Rubin A, Fiterman JDC, Sumino K, Silva JRLE, Niven R, et al. Ten-year follow-up of subjects who received bronchial thermoplasty (BT) in 3 randomized controlled studies (BT10+). *Eur Respir J* [Internet] 2019;54(suppl 63). Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl\\_63/RCT3782](https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/RCT3782)
68. Chaudhuri R, Rubin A, Fiterman JDC, Sumino K, Silva JRLE, Niven R, et al. Ten-year follow-up of subjects who received bronchial thermoplasty (BT) in 3 randomized controlled studies (BT10+). *Eur Respir J* [Internet] 2019;54(suppl 63). Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl\\_63/RCT3782](https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/RCT3782)
69. O'Reilly A, Lane S. What is the role of bronchial thermoplasty in the management of severe asthma? *Ther Adv Respir Dis* 2018;12:1753466618792410.
70. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47(1):81-7.
71. Madsen H, Henriksen DP, Backer V, Siersted HC, Bjerring N, Ulrik CS. Efficacy of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *J Asthma* 2021;58(2):216-22.
72. Watchorn DC. The Efficacy of Bronchial Thermoplasty for Severe Persistent Asthma: The First National Experience. *Irish medical journal* 2016;

73. Doeing DC, Mahajan AK, White SR, Naureckas ET, Krishnan JA, Hogarth DK. Safety and Feasibility of Bronchial Thermoplasty in Asthma Patients with Very Severe Fixed Airflow Obstruction: A Case Series. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma* [Internet] 2013;50(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842587/>
74. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* [Internet] 2017;50(2). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/50/2/1700017>
75. Pavord ID. 5-Year Safety Of Bronchial Thermoplasty Demonstrated In Patients With Severe Refractory Asthma: Research In Severe Asthma (RISA) Trial. *AJRCCM* 2011;183.

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 : LEPouxPrénom : Justine

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 pris connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

**Signature originale :**

A STRASBOURG, le 24/02/21.

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