



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation de l'efficacité du dupilumab dans la polypose
naso-sinusienne en pratique courante.**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2022 à 18h
Au Pôle Formation

Par Amélie CHOCHOY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Asseseurs :

Madame le Professeur Cécile CHENIVESSE

Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE

Madame le Docteur Céline DESVANT

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

| | |
|------------------|--|
| ACT | Asthma Control Test |
| AINS | Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| CRP | Protéine C-réactive |
| CRSwNP | Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux |
| CVF | Capacité vitale forcée |
| Eos | Éosinophilie sanguine |
| EPOS | European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps |
| ESS | Endoscopic sinus surgery |
| EUFOREA | European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases |
| EVA | Echelle Visuelle Analogique |
| GEPA | Granulomatose éosinophile avec polyangéite |
| GINA | Global initiative for asthma |
| IgE | Immunoglobuline E |
| IL | Interleukine |
| ILC2 | Innate Lymphoid cell type 2 |
| M0 | données initiale |
| M3 | données à 3 mois |
| M6 | données à 6mois |
| MCID | Minimal clinically important difference |
| NCS | Nasal congestion score |
| NPS | Nasal polyp score |
| PNS | Polypose naso-sinusienne |
| RSC | Rhinosinusite chronique |
| SARS-CoV2 | Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| SC | Sous cutanée |
| SNOT-22 | SinoNasal Outcome Test 22 |
| TARC | Thymus and activation regulated chemokine |
| TDM | Tomodensitométrie |
| Th2 /T2 | T helper de type 2 |
| TSLP | Thymic Stromal Lymphopoietin |
| UPSIT | University of Pennsylvania Smell Identification Test |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 7 |
| 1) LA POLYPOSE NASO-SINUSIENNE : | 7 |
| 1.1 Définition : | 7 |
| 1.2 Diagnostic et bilan | 7 |
| 1.3 Traitement | 8 |
| 2) ÉTIOLOGIES ET PATHOGENESE. | 8 |
| 2.1. Rôle des facteurs environnementaux et des agents infectieux : | 8 |
| 2.2 Les phénotypes..... | 9 |
| 2.3 Les endotypes..... | 9 |
| 2.4 Mécanismes d'action des biothérapies. | 11 |
| 3) PROBLEMATIQUE | 12 |
| 3.1 Contexte..... | 12 |
| 3.2 Problématique..... | 12 |
| 3.2 Objectifs..... | 14 |
| MATERIEL ET METHODES | 15 |
| 1) SCHEMA DE L'ETUDE | 15 |
| 2) POPULATION..... | 16 |
| 3) CRITERE PRINCIPAL D'INTERET..... | 17 |
| 4) CRITERES SECONDAIRES D'INTERET..... | 18 |
| 5) ANALYSE STATISTIQUE | 19 |
| RESULTATS | 20 |
| 1) CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION AVANT INITIATION DE LA BIOTHERAPIE | 20 |
| 2) REPONSE CLINIQUE SYMPTOMATIQUE SOUS BIOTHERAPIE..... | 26 |
| 3) REPONSE CLINIQUE OBJECTIVE SOUS BIOTHERAPIE..... | 26 |
| 4) TOLERANCE BIOLOGIQUE SOUS BIOTHERAPIE..... | 26 |
| 5) TOLERANCE CLINIQUE SOUS BIOTHERAPIE | 27 |
| DISCUSSION..... | 28 |
| 1) FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE | 28 |
| 1.1 Forces de l'étude..... | 28 |
| 2.2 Limites de l'étude..... | 28 |
| 2) COMPARAISON DES RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE | 29 |
| 3) TOLERANCE BIOLOGIQUE : HYPEREOSINOPHILIE SOUS DUPILUMAB | 31 |
| 4) TOLERANCE CLINIQUE DE LA BIOTHERAPIE | 33 |
| 5) PROFILS DE REPONSE CLINIQUE SOUS DUPILUMAB DANS LA PNS..... | 34 |
| 5.1 Sous-groupe de patients avec une anosmie persistante sous biothérapie..... | 34 |
| 5.2 Sous-groupe de patients en échec de réponse sur le volume des polypes | 35 |
| 5.3 Sous-groupe de patient en échec de réponse sur le score SNOT22..... | 36 |
| 6) PLACE DES BIOTHERAPIES PAR RAPPORT A LA CHIRURGIE ENDOSCOPIQUE DES SINUS EN SITUATION D'ECHEC DU TRAITEMENT PAR CORTICOÏDES..... | 37 |
| CONCLUSION | 38 |
| ANNEXES | 39 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 44 |

Liste des Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Mécanisme d'action des biothérapies dans l'inflammation T2 au cours de la polypose naso-sinusienne. | 11 |
| Figure 2: Diagramme de flux | 20 |
| Figure 3 : Répartitions des doses cumulées annuelles de corticoïde per os en mg par patient. | 22 |
| Figures 4A à 4F : Comparaison des moyennes des scores cliniques symptomatiques. | 26 |
| Figures 5A à 5B : Comparaison des moyennes des scores cliniques objectifs (taille des polypes (A) et score TDM (B) | 26 |
| Figures 6A à 6B : Comparaison des moyennes des taux d'éosinophilies (A) et d'IgE totales (B). | 27 |

Liste des Tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Indications d'une biothérapie selon EPOS 2020 | 13 |
| Tableau 2 : Données recueillies lors de la visite d'inclusion à M0..... | 16 |
| Tableau 3 : Données recueillies à M3 et M6 | 16 |
| Tableau 4 : Critère de non inclusion de l'étude | 18 |
| Tableau 5 : Description de la population PNS avant l'initiation de la biothérapie..... | 20 |
| Tableau 6 : Profil de prise en charge de la PNS avant initiation de la biothérapie.... | 21 |
| Tableau 7 : Profil de sévérité clinique de la PNS avant initiation de la biothérapie... 22 | |
| Tableau 8 : Profil de sévérité clinique en cas d'asthme associé (%) avant initiation de la biothérapie. | 23 |
| Tableau 9 : Profil biologique avant initiation de la biothérapie. | 23 |
| Tableau 10 : Comparaison population à l'inclusion SINUS 24/52 et notre étude..... | 30 |
| Tableau 11 : Résultats d'un sous-groupe de 4 patients | 35 |

Introduction

1) La polypose naso-sinusienne :

1.1 Définition :

La polypose naso-sinusienne (PNS) est une maladie inflammatoire chronique appartenant aux pathologies rhino sinusiennes chroniques et diffuses (RSC) et caractérisée par la présence de polypes dans les fosses nasales, issus des complexes ethmoïdaux de façon bilatérale(1) . La prévalence est de 2 - 4% dans les pays occidentaux. (2) Elle se manifeste par des symptômes rhino-sinusiens chroniques dominés par l'obstruction nasale chronique ainsi que la perte de l'odorat et de la flaveur.(3) Cette gêne peut être à l'origine d'une altération importante de la qualité de vie à fort impact médico-économique et psycho social. (4)

1.2 Diagnostic et bilan

Le diagnostic repose sur l'examen clinique avec mise en évidence de polypes bilatéraux au niveau des méats moyens et des récessus sphéno-éthmoïdaux. Le scanner des sinus permet de préciser la topographie des opacités naso-sinusiennes et de rechercher des lésions associées à type de mucocèles ou de foyers infectieux dentaires. Il est nécessaire de rechercher un asthme retrouvé dans près de 40% des cas (2), une intolérance à l'aspirine ou une exacerbation de la maladie sous AINS, fréquemment associés et rentrant dans le cadre d'un syndrome de Widal. (5) On recherche aussi la présence d'une rhinite allergique associée, ou reflux gastro-oesophagien pouvant aggraver la symptomatologie fonctionnelle. (1)

1.3 Traitement

Le traitement de la PNS est symptomatique. Il est en première intention médicale et doit être utilisé quotidiennement et à vie. Il consiste en des lavages à grand volume des fosses nasales par des solutions salines puis en application locale de corticoïdes en spray ou en gouttes. Des courtes cures de corticoïdes oraux peuvent être proposées. Celles-ci s'effectuent par un maximum de 3 cures de 5 à 7 jours par an (soit une dose cumulée annuelle de 1g d'équivalent prednisolone) et aident à la réduction des symptômes en cas d'épisodes inflammatoires aigus.(1) (6) La PNS est dite sévère si elle n'est plus contrôlée par le traitement médical bien conduit après 3-4 mois de suivi. Dans cette situation, une prise en charge chirurgicale est habituellement proposée. Elle consiste en une ouverture des cavités naso-sinusiennes par voie endoscopique allant de la polypectomie à l'ethmoïdectomie bilatérale fonctionnelle ou radicale pour désobstruer les cavités sinusiennes et ainsi permettre une meilleure diffusion et efficacité du traitement local.(7) Le choix de la chirurgie reste à l'appréciation du chirurgien en fonction de son expérience, de l'état général et du choix du patient. Ces interventions comprennent en effet des risques potentiellement graves, surtout en situation de reprise chirurgicale, à savoir le risque de complications basi-crâniennes (brèche méningée) ou péri orbitaires (hématome intra-orbitaire) (8)

2) Étiologies et pathogénèse.

2.1. Rôle des facteurs environnementaux et des agents infectieux :

Sur le plan anatomique, les cavités naso-sinusiennes constituent le premier filtre de l'arbre respiratoire face aux agents agressifs de l'environnement. L'exposition aux toxines (tabac, ozone, dioxyde de sulfure, particules de diesel) est susceptible d'induire un stress oxydatif et nitrosatif à l'origine de lésions tissulaires inflammatoires altérant la barrière épithéliale (9,10). Le rôle de ces expositions dans le développement de la PNS n'est pourtant pas clair. Il n'a pas été montré de différence de prévalence de la PNS selon le mode de vie ou l'exposition professionnelle à des agents irritants. (11) L'impact du tabagisme et de la pollution n'est pas non plus établi. (2,11)

L'agression de l'épithélium nasal par les agents microbiens est proposée dans de nombreuses études récentes comme un facteur étio-pathogénique majeur de la PNS. Les toxines produites par *Staphylococcus Aureus* se comporteraient comme des super-antigènes amplifiant la réponse inflammatoire lymphocytaire T-helper 2 dépendante (Th2) à l'origine du recrutement et de l'activation des polynucléaires éosinophiles (EOs) (12). L'altération des interactions hôte-environnement au niveau naso-sinusien mettrait en jeu à la fois les mécanismes de l'immunité innée et de l'immunité acquise (ou adaptative) dans le déclenchement et l'entretien de la boucle inflammatoire tissulaire.

2.2 Les phénotypes

Le phénotype est l'ensemble des caractères observables, apparents, d'un individu : L'asthme est observé dans 42% des cas et détermine un groupe de patients avec une pathologie nasale plus difficile à contrôler. (2) L'allergie est observée chez 20% des patients et a une prévalence dans la PNS équivalente à celle rapportée dans la population générale (13) et ne semble pas influencer le profil inflammatoire associé à la PNS(14). Une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est observée dans 9,7-16% des cas, aggravant la réponse inflammatoire.(5) La quantification de nombre d'EOs dans le sang, dans le tissu ou des IgE totales montrent l'importance de l'infiltration éosinophilique et l'intensité globale de la réponse inflammatoire. Une meilleure caractérisation des phénotypes dans la PNS est nécessaire dans les études afin de cibler des profils de patients avec un potentiel de réponse plus efficace pour un traitement donné.(1)(1)

2.3 Les endotypes

Une extrême diversité d'endotypes inflammatoires semble exister dans la rhinosinusite chronique (RSC) au sein même de certains phénotypes. L'endotype est défini par un groupe de patients partageant le même profil immunitaire. Dans la PNS, la population caucasienne est essentiellement concernée par la voie inflammatoire lymphocytaire T helper de type 2 (Th2 ou T2) marquée par une surexpression des cytokines pro Th2 (IL-4, IL-5, IL-13). La réponse T2 fait intervenir les acteurs de

l'immunité innée et adaptative. L'antigène, substance étrangère à l'organisme et présent sur la muqueuse nasale est phagocyté par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les CPA induisent la différenciation des lymphocytes T auxiliaires en lymphocytes TH2. La libération des interleukines(IL) (IL-4, IL-5 et IL-13) génère un milieu inflammatoire TH2 et entraîne la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IgE. (15) L'œdème muqueux et la libération de facteurs pro inflammatoires sont la conséquence d'une activation des mastocytes par la réticulation, liaison de l'allergène aux IgE à ce niveau. Les ILC2 (Innate Lymphoid Cells) sont des acteurs de la réponse inflammatoire innée et contribuent également au chimiotactisme des EO en produisant des cytokines Th2 sous l'action des alarmines, (IL-25, IL-33, TSLP : thymic stromal lymphopoietin) libérées par l'épithélium nasal suite à un dommage de celui-ci. (16–19).

Les populations asiatiques suivies pour PNS développent le plus souvent un profil inflammatoire de type Th1 (ou T1) ou Th17 (T17) médié avec une association moins fréquente à l'asthme et une infiltration neutrophilique plus marquée. Les différences dans les profils biologiques peuvent s'expliquer par des facteurs génétiques intrinsèques mais les facteurs environnementaux (pathogènes, pollution, antibiotiques, toxiques) peuvent également jouer un rôle dans le profil inflammatoire. (20)(21) Dans la PNS, le portage nasal chronique de staphylocoque aureus peut contribuer à la différenciation d'un profil Th1 en profil Th2 au fil du temps dans une même zone géographique (22). Il est associé à une élévation du taux de cytokines pro Th2, une formation d'IgE et une inflammation à EO. (12)

L'EPOS 2020 souligne l'importance des sous-groupes de RSC sur la base de l'endotypage et du phénotypage et scinde schématiquement les maladies de profil T2 ou non. Les recherches ont révélé que les patients porteurs d'un endotype T2 pur ou prédominant ont tendance à être beaucoup plus résistants au traitement symptomatique médical et chirurgical de la PNS. (1)(23) Une meilleure identification des endotypes pourrait ainsi permettre de mieux cibler un processus physiopathologique et d'adopter un traitement personnalisé plus efficace pour un groupe de patients. Cependant, il n'a pas encore été trouvé de biomarqueurs discriminant pour déterminer avec fiabilité un endotype pour un patient donné et prédire la réponse d'un traitement.(24)

2.4 Mécanismes d'action des biothérapies.

Les molécules actuellement disponibles ciblent les cytokines pro-T2 (Figure 1).

L'IL4 et L'IL13 sont deux médiateurs puissants et jouent un rôle dans la différenciation des lymphocytes et la production d'IgE. Ils stimulent également le chimiotactisme des EO de la périphérie vers le site inflammatoire en induisant la production d'IL-5, IL-9, IL-13, TARC et les éotaxines (chimioattracteurs d'EOs). (16) Cette voie de signalisation peut être inhibée par le dupilumab, un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4, qui se fixe au récepteur IL-4R α et au récepteur alpha de l'IL-13 (partageant une sous unité α commune) et présents à la surface des lymphocytes Th2, des cellules innées lymphoïdes de type 2 (ILC2) ainsi qu'au niveau de l'épithélium nasal et de l'endothélium vasculaire. (16) (17)

Les IgE produites par les lymphocytes B peuvent être inhibées par l'omalizumab en bloquant son interaction avec les mastocytes et les basophiles.

Le mépolizumab cible l'interleukine (IL)-5 soluble, tandis que le benralizumab cible la chaîne alpha du récepteur de l'IL-5 (IL-5Ra), réduisant l'activation, le recrutement et la survie des EO. (18)(19)

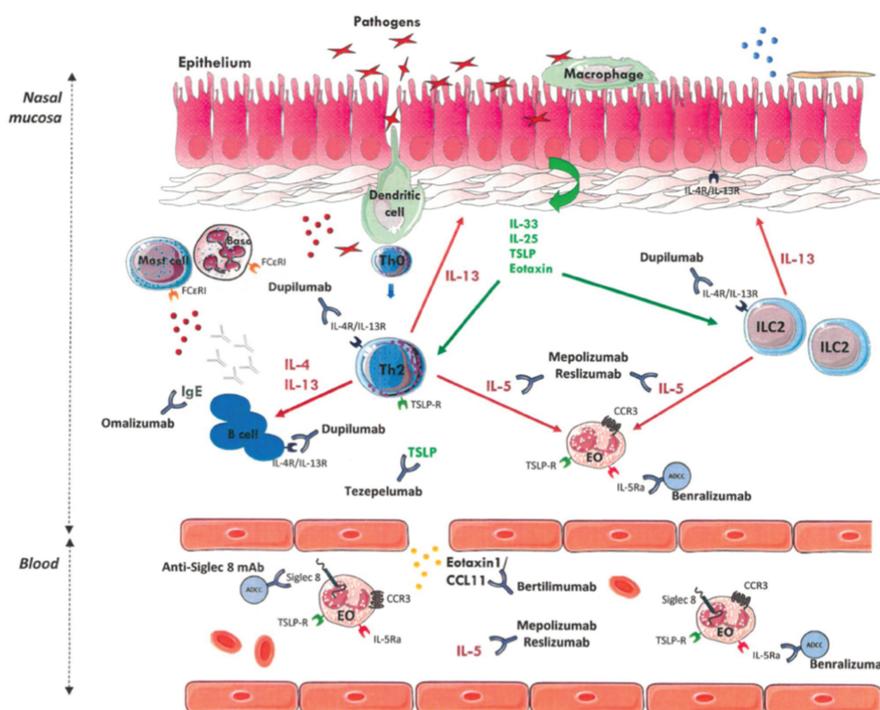


Figure 1 : Mécanisme d'action des biothérapies dans l'inflammation T2 au cours de la polyposse naso-sinusienne. (D'après Vanderhaegen et al.)

3) Problématique

3.1 Contexte

Différentes pathologies sont connues pour avoir une réponse immunitaire de type T2 (asthme, dermatite atopique, maladies à EOs). Le traitement de ces réactions inflammatoires éosinophiliques s'avère souvent difficile quand elles ne sont plus contrôlées par le traitement médical standard souvent basé sur la corticothérapie. Les biothérapies ouvrent la voie à un traitement étiologique, immunomodulateur et ciblé susceptible d'apporter un meilleur contrôle de la maladie.

Dans ce champ thérapeutique, le double blocage des voies cytokiniques liées à IL-4 et IL-13 a démontré des effets anti-inflammatoires importants (25)(26). Les résultats des essais de phase III dans la PNS montre de très bons résultats sur le plan symptomatique avec une réduction du recours à la chirurgie et une diminution de la consommation de corticoïdes oraux (27)(28–32).Le dupilumab a pu montrer son efficacité en dermatologie dans la dermatite atopique (33) en pneumologie dans l'asthme sévère.(34) ou en gastro-entérologie dans l'œsophagite à EOs. (35)(36)

3.2 Problématique

Suite aux essais cliniques de phase III SINUS 24 ET SINUS 52, Le dupilumab a obtenu l'AMM en France en septembre 2020 et son remboursement en juillet 2021 dans la PNS sévère non contrôlée par le traitement médical ou chirurgical (37) Des recommandations européennes en ORL ont été proposées pour essayer de guider l'utilisation des biothérapies dans la PNS. Les critères de l'EPOS 2020 stipulent qu'un patient doit avoir bénéficié d'un traitement médical approprié avec ou sans corticoïdes oraux ou d'une chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus avant d'initier une biothérapie en essayant d'authentifier la présence d'un profil T2.(Tableau 1) (1). Les critères de l'EUFORÉA 2021 sont moins exigeants sur l'indication chirurgicale avant l'utilisation d'une biothérapie, et notent que la décision sur le choix de la molécule doit être prise en partenariat avec un patient informé (38).

En France, le champ de remboursement du dupilumab implique que les patients aient reçu à la fois un traitement médical maximal et une intervention chirurgicale. Il s'agit actuellement de la seule molécule accessible à la prescription en ORL pour la PNS.

Afin de mieux cerner les patients les plus susceptibles de bénéficier de ce traitement et de mieux préciser les critères cliniques de sévérité de la PNS et d'échec du traitement classique conduisant à la prescription des biothérapies, des études en vie réelle sont nécessaires. Elles permettent de s'affranchir des contraintes d'inclusion des essais de phase III et du biais de suivi des patients dans les protocoles d'étude. Dans cette perspective, à l'initiative de l'Association Française d'ORL, un registre national de suivi des patients sous biothérapie a été mis en place en France depuis février 2022 avec un suivi rétrospectif et prospectif des patients sous biothérapie pour PNS depuis le début d'utilisation du dupilumab dans cette indication en Août 2021.

Tableau 1 : Indications d'une biothérapie selon EPOS 2020

| Présence bilatérale de polypes chez un patient déjà traité par chirurgie* | |
|---|---|
| <i>3 critères parmi les 5 suivants sont nécessaires pour retenir une indication de biothérapie :</i> | |
| Critères : | Méthodes d'évaluation : |
| 1. Identification d'une inflammation de type T2 | <ul style="list-style-type: none"> • Plus de 10 Eos par champ de lecture en microscopie optique (×400) sur coupe histopathologique de polype • Eosinophilie sanguine $\geq 250/\text{mm}^3$ • Concentration sérique en IgE totale $\geq 100 \text{ UI/ml}$ |
| 2. Besoin d'une corticothérapie systémique (ou contre-indication à la corticothérapie <i>per os</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • 2 cures de corticostéroïdes per os par an (1mg/Kg/J pendant 7 à 10 J) • ou traitement continu par corticostéroïdes per os à faible dose pendant plus de 3 mois |
| 3. Altération de la qualité de vie | <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 $\geq 40/110$ |
| 4. Perte de l'odorat | <ul style="list-style-type: none"> • Test olfactif |
| 5. Association à un asthme | <ul style="list-style-type: none"> • Selon les critères diagnostiques pneumologiques |

* Polypectomie, ethmoïdectomie fonctionnelle ou radicale
Eos = éosinophiles

3.2 Objectifs

En s'appuyant sur les critères de jugement principal et secondaires utilisés dans le registre BIOPOSE (BIOthérapies dans la POlypose nasale SEvère), l'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'évolution de la qualité de vie des patients sous dupilumab jusqu'à 6 mois par le score SNOT-22 (SinoNasal Outcome Test). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la réponse clinique subjective et objective par l'évaluation des signes fonctionnels (obstruction nasale, rhinorrhées, douleurs, troubles olfactifs), la mesure de la taille des polypes en endoscopie, le score tomodensitométrique, d'évaluer la tolérance clinique du traitement et enfin de décrire l'évolution des paramètres biologiques (éosinophilie sanguine, taux IgE totales sérique) jusqu'à 6 mois de traitement par biothérapie.

Matériel et méthodes

1) Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique menée au CHU de Lille dans le service d'oto-rhino-laryngologie, d'août 2021 à juillet 2022, incluant consécutivement 25 patients adultes suivis dans le cadre du registre BIOPOSE. Les patients étaient traités selon la modalité thérapeutique définie par l'AMM, soit une injection sous cutanée de 300 mg de dupilumab toutes les deux semaines avec maintien du traitement local nasal par corticoïdes topiques et lavages de nez. Une phase de screening était réalisée pendant un mois avant la première injection afin de s'assurer de l'interruption de toute corticothérapie systémique sur cette période. En cas d'asthme associé, l'initiation de la biothérapie était réalisée en concertation avec le pneumologue référent du patient. En cas d'asthme sévère de palier GINA 5, la décision d'initiation du traitement était réalisée après évaluation du dossier en RCA (réunion concertation dans l'asthme). La lettre d'information sur le déroulé du suivi était remise au patient et le formulaire de consentement était signé avant la première injection. La première injection était réalisée en hôpital de jour pour s'assurer de la bonne tolérance du traitement, puis l'injection était organisée tous les 15 jours avec l'aide d'un(e) infirmier(e) en ville. Les données cliniques et biologiques étaient recueillies à la visite d'inclusion (1^{ère} injection) puis un suivi était organisé à 3 et 6 mois (et **Tableau 3**). L'ensemble du protocole BIOPOSE avait fait l'objet d'une procédure promotionnelle par la DRI du CHU de Lille avec inscription au registre EudraCT (N° 2021-A01338-33) et obtention du CPP le 05/11/2021.

Tableau 2 : Données recueillies lors de la visite d'inclusion à M0

- Age, sexe, antécédent d'asthme, d'allergie respiratoire, de tabagisme intolérance, AINS, date de diagnostic de la PNS.
 - Protocole de corticothérapie systémique dans l'année précédente, et dose quotidienne de corticoïdes en spray.
 - Antécédent de chirurgie naso-sinusienne (techniques et dates opératoires),
 - Score de qualité SNOT22 (de 0 à 110) et Echelle Visuelle Analogique (EVA) clinique (de
-

0 à 100 mm).

- Score endoscopique de taille des polypes (0 à 4) et tomodensitométrie de Lund-Mackay (0-24).
 - Score ACT (Asthma Control Test) de contrôle de l'asthme (de 0 à 25) et paliers thérapeutiques GINA chez les patients présentant un asthme associé et le nombre d'exacerbations d'asthme. (Annexe 4 et Annexe 5)
 - Eosinophilie sanguine (Nbr/mm³) et concentration sérique en IgE totales (UI/ml)
-

Tableau 3 : Données recueillies à M3 et M6

- Traitement par biothérapie depuis la dernière visite : Poursuite de la biothérapie depuis la dernière visite, arrêt temporaire ou définitif et pour quel motif.
 - Conditions d'utilisation de la biothérapie : posologie au moment de la visite, modification de doses et/ou d'intervalles, modification de biothérapie.
 - Evènements indésirables (EI) et évènements indésirables graves (EIG) observés depuis la dernière visite.
 - Score de qualité de vie SNOT-22 et EVA mesurant respectivement obstruction nasale, troubles de l'odorat, rhinorrhées et douleurs cranio-faciales.
 - Score endoscopique de taille des polypes.
 - Score tomodensitométrie de Lund-Mackay (de 0 à 24) uniquement à M6.
 - Nombre de cures de corticostéroïdes depuis la précédente visite et pour quel motif avec posologie et date.
 - Réalisation d'une chirurgie naso-sinusienne depuis la précédente visite, motif du geste, date et type d'intervention.
 - Nombre d'utilisation quotidienne du spray corticoïde.
 - Eosinophilie sanguine (Nbr/mm³) et concentration sérique en IgE totales (UI/ml)
-

Certaines des données recueillies dans le cadre du registre BIOPOSE à M0, M3 et M6 n'ont pas été analysées dans le cadre de la thèse.

2) Population

Les patients éligibles étaient tout patient homme ou femme, ayant signé un consentement libre et éclairé, âgé de plus de 18 ans, bénéficiant d'une assurance sociale et recevant une biothérapie pour la PNS sévère dans le cadre de son AMM et du champ de remboursement, donc insuffisamment contrôlé par des corticostéroïdes

systemiques et par la chirurgie. Le patient est disposé à se conformer à toutes les procédures de l'étude et à sa durée.

- Le reprend les critères de non inclusion.

Tableau 4 : Critère de non inclusion de l'étude

- Prise d'une corticothérapie orale dans le mois précédent l'inclusion
 - Traitement par toutes autres biothérapies dans les 6 mois précédents l'inclusion à l'exception des traitements par biothérapie administrés pour un asthme sévère.
 - Antécédent d'hypersensibilité à un médicament de classe similaire (anticorps humanisés).
 - Patient ayant présenté une infection à SARS-Cov2 documentée de moins de 3 mois et présentant des troubles olfactifs persistants liés à cette infection,
 - Toute femme enceinte ou allaitante.
 - Personnes privées de liberté ou personnes bénéficiant d'un régime de protection juridique (tutelle / curatelle).
 - Personnes incapables de recevoir une information éclairée. Personnes refusant de signer le consentement
-

3) Critère principal d'intérêt

Le critère de jugement principal retenu était la fréquence de patients à 24 semaines (6 mois) de traitement par biothérapie présentant une diminution relative du score SNOT-22 validé en français(4), entre M0 (inclusion) et M6, supérieur ou égal à la différence minimale cliniquement importante » (MCID) de 8,9, établie dans la littérature(39). Le patient évalue la sévérité de 22 symptômes sur échelle de Likert de 0 (« aucun problème ») à 5 (« problème très sévère »). Le score minimal est 0, le score maximal est 110. (Annexe 1) Une stratification statistiquement validée du SNOT-22 est proposée : (40) la catégorie légère étant définie par le score SNOT-22 comme 8-20 inclus, la catégorie modérée comme >20-50 et la catégorie sévère comme >50.

4) Critères secondaires d'intérêt

Les critères de jugement secondaire étaient la comparaison des données cliniques et biologiques recueillies à M0, M3, et M6 :

1. Mesure du score SNOT-22 à M0, M3, M6

2. Mesure de plusieurs scores symptomatiques :

- par EVA de l'intensité de chacun des symptômes, de l'obstruction nasale, troubles de l'odorat, rhinorrhées, douleurs cranio-faciales côté de 0 à 100 en mm (0 = pas de gêne, 100 = gêne maximale ressentie) à M0, M3, M6.

- par un score de congestion nasal (NCS),(41) le patient évalue la gravité des symptômes liés aux polypes nasaux, en mettant l'accent sur la congestion et l'obstruction au cours des 24 dernières heures sur une échelle de 0 à 3.

0 est égal à l'absence de symptômes

1 équivaut à des symptômes légers et facilement tolérés.

2 est égal à des symptômes modérés gênants mais tolérables

3 équivaut à des symptômes graves, difficiles à tolérer et interférant avec les activités de la vie quotidienne et/ou le sommeil.

3. Comparaison du nombre de cures de corticoïdes systémiques (*per os* ou IV) reçu par le patient dans les 12 mois précédents l'inclusion dans l'étude et du nombre de cures administré pendant la période de traitement par biothérapie (totalisation du nombre de cures de corticostéroïdes reçu entre M0 et M3 (relevé à M3 avec date de début, date de fin et posologie) et entre M3 et M6 (relevé à M6).

4. Prélèvement de sang pour mesurer la concentration en EOs sanguins (nombre / mm³) et prélèvement de sérum pour mesurer la concentration en IgE totales (UI/ml) au screening, à M3 et M6.

5. Mesure du score moyen endoscopique NPS (Nasal Polyp Score) décrit par Meltzer et al. (42) en fonction du volume des polypes entre 0 et 4 pour chaque fosse nasale avec un total sur 8 à M0, M3, M6. (Annexe 2).

6. Variation du score tomodensitométrique de Lund-Mackay (43) à M0 et M6. Évaluation sur un scanner des sinus non injecté en fenêtres osseuses de moins de 3 mois et réalisé à au moins 15 jours de toute corticothérapie *per os*. Les opacités naso-

sinusiennes sont cotées de 0 à 2 pour chaque zone d'intérêt avec un score maximal à 24 pour les deux fosses nasales. (Annexe 3)

7. Description des évènements indésirables observés en cours de biothérapie pendant 6 mois.

8. Description des patients interrompant transitoirement ou définitivement le traitement par biothérapie initialement prescrit à M0 pendant 6 mois, relevé à M3 et M6, avec les motifs d'interruption (intolérance, défaut d'observance, inefficacité ressentie, changement de biothérapie).

5) Analyse statistique

L'ensemble des données étaient recueillies sur une base de données anonymisée Microsoft Excel™. Les analyses statistiques étaient menées avec le logiciel SPSS™ software v15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) la comparaison des moyennes en groupes appariés était réalisée à l'aide d'un test de Student. Les p valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance étaient calculés à 95%. Les variables quantitatives étaient décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ième et 75ième percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions était testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes. L'évolution des paramètres à M0, M3 et M6 était étudiée à l'aide du modèle linéaire mixte permettant de tenir compte des corrélations entre les mesures répétées sur un même patient.

Résultats

1) Caractéristique de la population avant initiation de la biothérapie

Sur les 25 patients inclus, 20 patients étaient évaluables à 3 mois et 12 patients à 6 mois au moment du gel de la base de données pour la rédaction de la thèse.

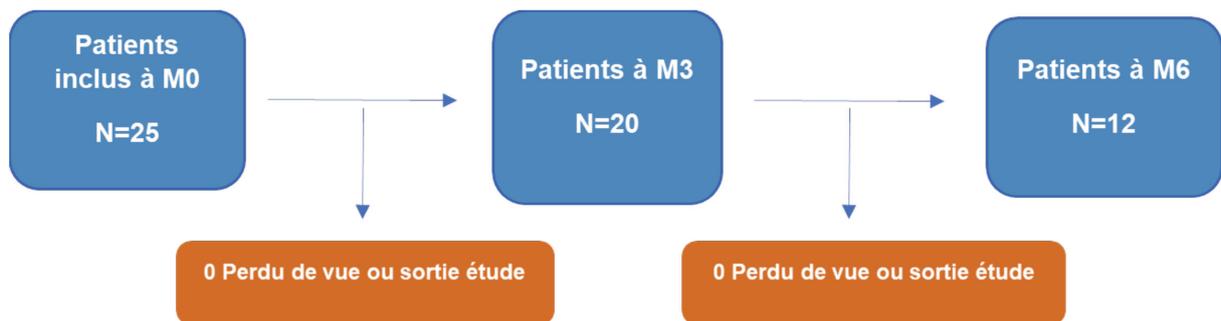


Figure 2: Diagramme de flux

On retrouvait essentiellement des patients avec un asthme associé (76%) présentant un terrain allergique dans 36% des cas (Tableau 5).

Tableau 5 : Description de la population PNS avant l'initiation de la biothérapie.

| N =25 | |
|---|-----------------------|
| Sexe ratio | 13 H/ 12 F |
| Age moyen au diagnostic de PNS (années) | 41 (24 à 68) (+/- 11) |
| Age moyen lors de l'initiation de la biothérapie (années) | 50 (29 à 73) (+/-13) |
| Allergie (%) | 36 |
| Asthme (%) | 76 |
| Intolérance AINS (%) | 24 |
| Otite séreuse (%) | 12 |
| Tabagisme actif (%) | 12 |

Conformément aux critères de remboursement du dupilumab, tous les patients avaient été traités par chirurgie avec un geste d'ethmoïdectomie totale dans 92% des cas. Le délai moyen entre chirurgie et initiation de la biothérapie était de 4 ans. La dose cumulée de corticoïdes par voie générale avant biothérapie était en moyenne supérieure à 1 gramme par an (Tableau 6). Un patient présentait une dose cumulée de près de 8 grammes en raison d'une utilisation continue dans le cadre d'un asthme sévère associé (Figure 3)

Tableau 6 : Profil de prise en charge de la PNS avant initiation de la biothérapie.

| N = 25 | |
|--|------------------------------|
| ATCD de polypectomie (%) | 28 |
| ATCD de chirurgie sinusiennes (%) | 100 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie partielle (%) • Ethmoïdectomie totale (%) • Ethmoïdectomie totale et sinusotomie frontale Draf III (%) | <p>20</p> <p>92</p> <p>5</p> |
| Délai entre dernière intervention et initiation de la biothérapie (années) | 4 (0 à 14) (+/-3,5) |
| Dose cumulée annuelle moyenne de corticoïdes per os (mg) | 1273 (120 à 7660) (+/-1513) |
| ATCD de biothérapie pour PNS (%) | 0 |

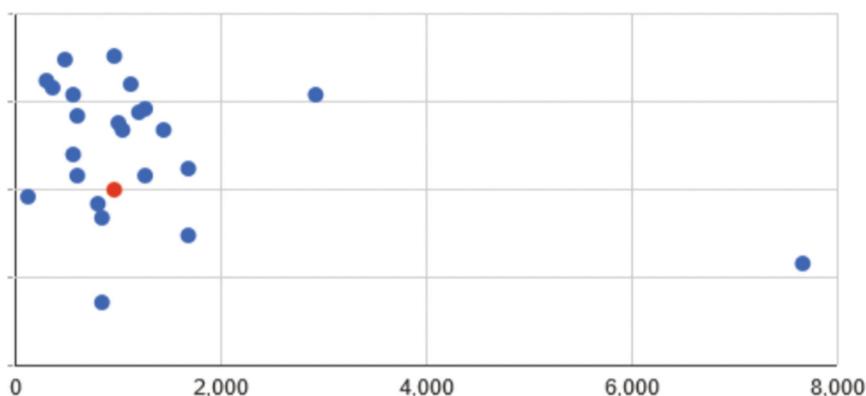


Figure 3 : Répartitions des doses cumulées annuelles de corticoïde per os en mg par patient. (N=25)

Avant initiation de la biothérapie, les critères cliniques de sévérité de la PNS étaient majeurs en particulier sur le plan de l'obstruction nasale et de la dysosmie. Le score SNOT 22 était en moyenne de 60,5/110 et jugé sévère (>50) pour 72% des patients (Tableau 7).

Le score de taille des polypes et le score tomodensitométrique témoignaient d'une atteinte muqueuse sévère (Tableau 7).

Tableau 7 : Profil de sévérité clinique de la PNS avant initiation de la biothérapie.

| N = 25 | |
|---|--|
| EVA moyenne obstruction nasale (0-100) | 72,8 (+/-20,8) |
| Score moyen de congestion nasale (0 -3) | 1=léger (2, 8%), 2=modéré (9, 36%), 3=sévère (14, 56%) |
| EVA moyenne rhinorrhée (0- 100) | 59,2 (+/- 33,6) |
| EVA moyenne douleurs crânio-faciales (0-100) | 41,2 (+/- 36,4) |
| EVA moyenne troubles olfactifs (0-100) | 90 (+/- 20) |
| EVA globale gêne rhinosinusienne (0-100) | 74,2 (+/- 17,5) |
| Score moyen de qualité de vie SNOT-22 (0-110) | 60,5 (+/- 14,3) |
| Score moyen de taille des polypes (0-8) | 4 (IQ : 3 – 5) |
| Score moyen tomodensitométrique (0-24) | 19,2 (+/- 1,6) |

Sur les 20 patients présentant un asthme associé, 18 ne dépassaient pas un palier GINA 4. Deux patients avec un palier 5 bénéficiaient de l'introduction du dupilumab après discussion du dossier en réunion de concertation dans l'asthme (RCA) (Tableau 8).

Tableau 8 : Profil de sévérité clinique en cas d'asthme associé (%) avant initiation de la biothérapie.

| N=20 | |
|--|----------------|
| Score moyen ACT (0-25) | 22,4 (+/-3 ,3) |
| Paliers GINA de traitement de l'asthme | |
| • GINA 1 | (5, 25.0%) |
| • GINA 2 | (2, 10.0%) |
| • GINA 3 | (7, 35.0%) |
| • GINA 4 | (4, 20.0%) |
| • GINA 5 | (2, 10.0%) |

Les patients présentaient des profils sanguins différents avec une grande variabilité du taux d'EOs sanguins et du taux d'IgE totales à l'initiation du traitement (Tableau 9).

Tableau 9 : Profil biologique avant initiation de la biothérapie.

| N=25 | |
|---|--------------------------|
| Taux sanguin moyen d'éosinophiles (/mm ³) | 567(105 à 1448) (+/-364) |
| Taux sérique moyen d'IgE totales (KU/L) | 208 (10 à 1189) (+/-269) |

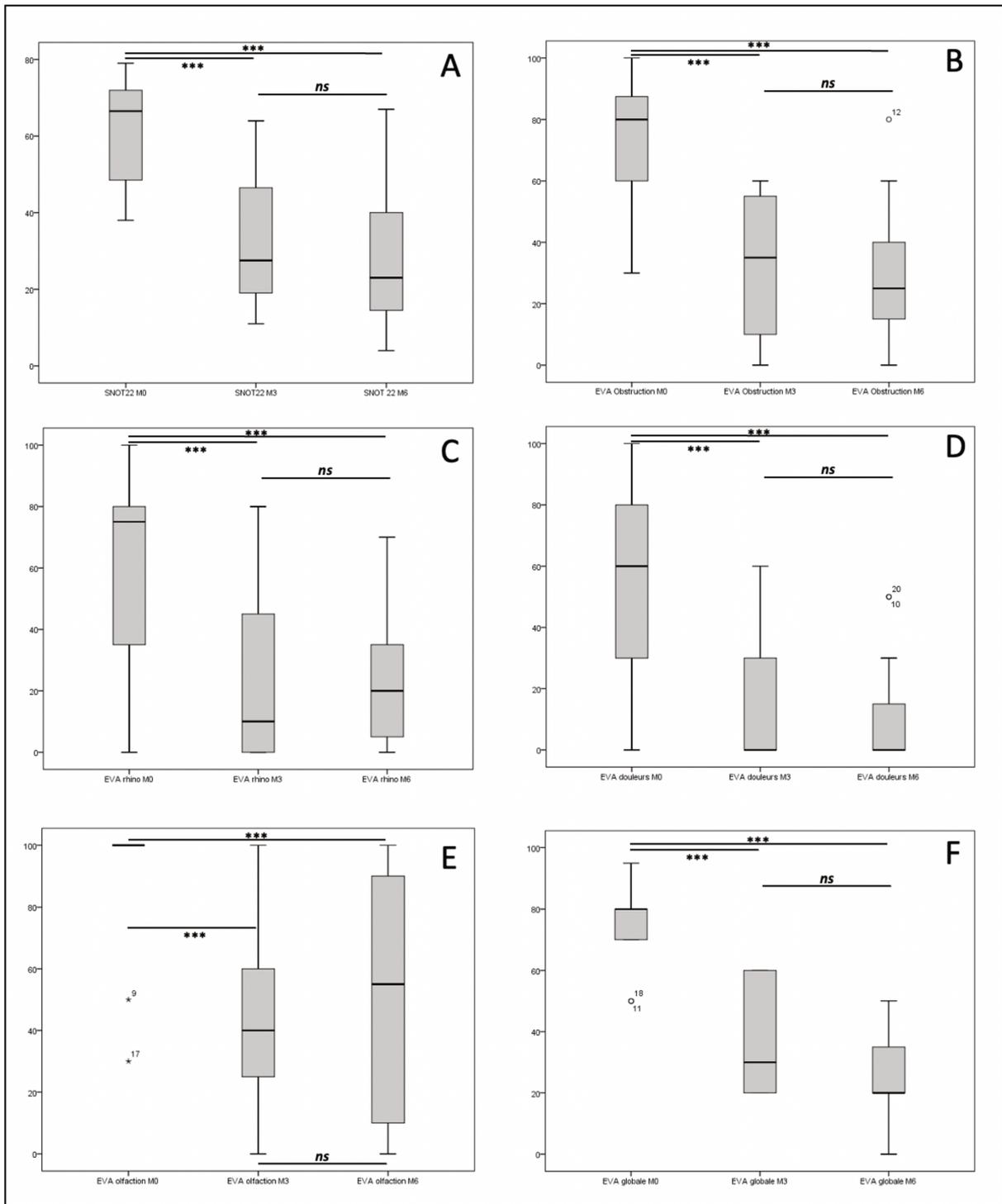
2) Réponse clinique symptomatique sous biothérapie

Le score SNOT 22, critère de jugement principal était en moyenne de 60,5 +/- 13,7 à M0, de 32,4 +/- 17 à M3 et de 25,5 +/- 20,7 à M6. L'amélioration des scores moyens SNOT22 entre M0 et M3 et entre M0 et M6 étaient statistiquement significatifs. ($p < 0,001$) pour les patients analysables. (Figure 4A).

A 3 mois, 19 patients sur les 20 analysables atteignaient la différence minimale cliniquement importante (MICD). A 6 mois, 10 patients sur les 12 analysables atteignaient ce seuil.

L'amélioration des scores moyens EVA obstruction, EVA rhinorrhée, EVA douleurs, EVA olfaction et EVA globale entre M0 et M3 et entre M0 et M6 étaient également tous significatifs ($p < 0,001$) (Figures 4B à F)

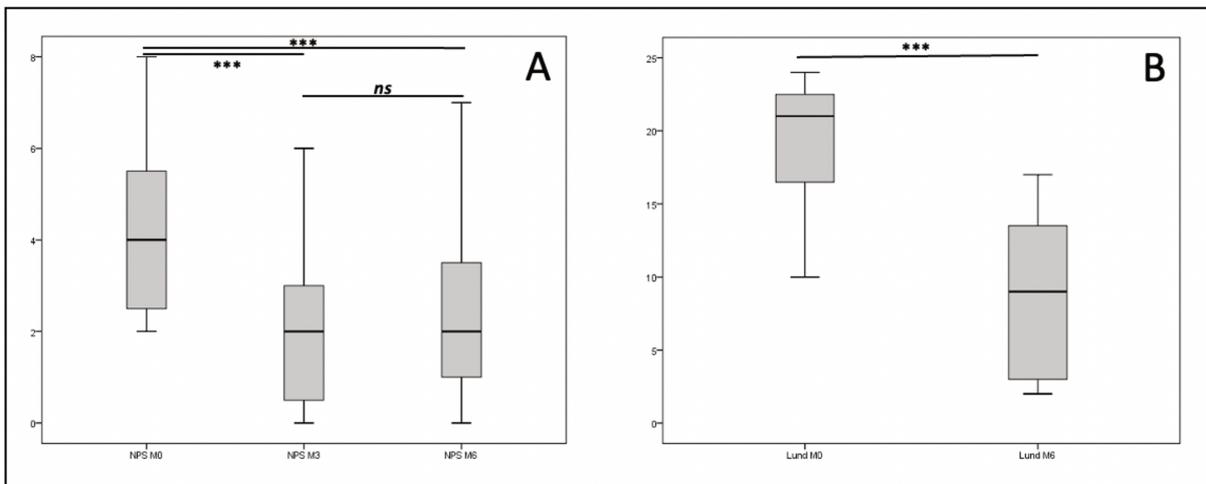
Aucun patient n'avait recouru à une corticothérapie systémique pendant la période de suivi de 6 mois. Aucun patient ne devait être opéré sur le plan naso-sinusien sur cette période.



Figures 4A à 4F : Comparaison des moyennes des scores cliniques symptomatiques. Les résultats sont reportés uniquement sur 12 patients comprenant les données définitives à 6mois (SNOT-22 (A), EVA obstruction (B), EVA rhinorrhée (C), EVA douleurs (D), EVA olfaction (E), EVA globale (F)).

2) Réponse clinique objective sous biothérapie

Les résultats pour le score NPS entre M0 et M3 et entre M0 et M6 étaient significativement améliorés mais pas entre M3 et M6 sur les 12 patients analysables à 6 mois. Pour les 12 patients évaluables à 6 mois, le score de Lund et Mackay entre M0 et M6 était également amélioré de manière significative ($p < 0,001$) (Figures 5)



Figures 5A à 5B : Comparaison des moyennes des scores cliniques objectifs (taille des polypes (A) et score TDM (B) sur 12 patients.

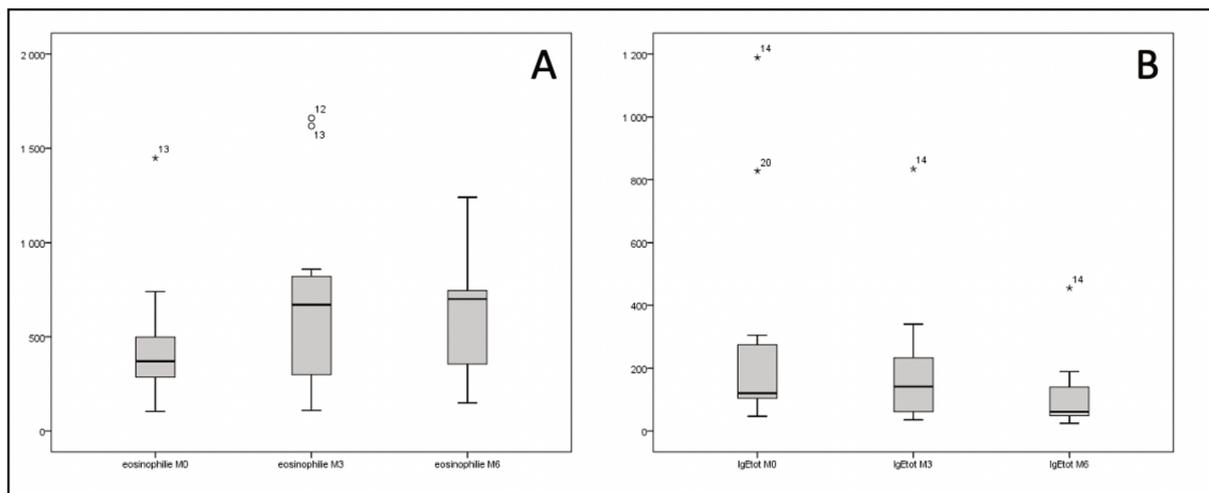
3) Tolérance biologique sous biothérapie

Les taux moyens d'EOs sanguins et d'IgE totales étaient globalement stables sur la période d'analyse à M0, M3 et M6 (Figures 6).

Deux patients (N°12 et N°13) présentaient une élévation significative du taux d'EOs à 3 mois. L'un des patients présentait un taux à l'inclusion déjà élevé (N°13) sans contexte de parasitose ou autre pathologie à EOs. Un déparasitage d'épreuve par Albendazole était réalisé sans interruption de la biothérapie. Pour le deuxième patient (N°12), un problème d'approvisionnement auprès de la pharmacie en ville avait entraîné une interruption temporaire de la biothérapie pendant 1 mois juste avant la visite à 3 mois.

Le bilan d'hyperéosinophilie (troponine, ECG, fonction rénale et hépatique, BNP, sérologie toxoplasmose et anguillulose) était sans particularité dans les 2 cas. A 6 mois, les taux d'EOs sanguins de ces 2 patients étaient inférieurs à 500/mm³.

Deux patients (N°14 et N° 20) présentaient des taux d'IgE totales plus élevés sans corrélation avec un éventuel terrain allergique préexistant.



Figures 6A à 6B : Comparaison des moyennes des taux d'éosinophiles (A) et d'IgE totales (B).

5) Tolérance clinique sous biothérapie

Les effets indésirables rapportés à trois mois de l'injection du dupilumab étaient: des douleurs au site d'injection pour 3 patients, une conjonctivite, une épigastralgie, un érythème thoracique, un prurit de la main, un météorisme abdominal et une exacerbation bronchique. Quinze patients ne rapportaient aucun effet indésirable lié à l'administration de la biothérapie.

Aucune interruption de traitement par intolérance clinique n'était observée pour les patients analysables à 3 mois et 6 mois.

Un seul patient optait pour des stylos auto-injectables en cours de traitement.

Discussion

Dans notre étude, le dupilumab a permis d'améliorer significativement et rapidement la qualité de vie des patients et les symptômes sur l'obstruction, l'anosmie, la rhinorrhée, les douleurs. L'effet mesuré sur la taille des polypes entre M0 et M3, et sur le score tomodensitométrique entre M0 et M6 était aussi significatif. En revanche, on constatait une stabilisation du bénéfice entre M3 et M6 sur les symptômes, la qualité de vie et la taille des polypes.

1) Forces et limites de l'étude

1.1 Forces de l'étude :

Le relevé prospectif des critères cliniques et biologiques du registre BIOPOSE et le respect des critères d'inclusion liés au champ de remboursement du dupilumab permettent d'obtenir une évaluation homogène des patients selon des paramètres reconnus dans l'évaluation de la sévérité de la PNS et de la réponse au traitement.

Le choix du score de qualité de vie SNOT22 permet d'évaluer spécifiquement l'efficacité de cette prise en charge pour une pathologie dont l'impact est principalement fonctionnel.

Dans notre étude, aucun patient n'avait bénéficié d'une biothérapie antérieurement pour la PNS ce qui permettait d'obtenir une population vierge de tout traitement biologique.

2.2 Limites de l'étude

La durée courte : les effets à long terme de la biothérapie au-delà de 6 mois n'ont pas pu être mesurés ainsi que les effets potentiels de rebond symptomatique en cas d'arrêt de la biothérapie ou de décroissance thérapeutique.

La petite taille de l'échantillon : bien qu'il n'y ait pas eu de sortie d'étude ou de perte de vue, les données sur la totalité des 25 patients inclus au début de l'étude

n'étaient pas disponibles à 3 mois et 6 mois en raison du caractère très précoce de notre étude. L'incrémentation progressive du registre BIOPOSE de manière multicentrique et l'augmentation de la durée du suivi permettront de renforcer la puissance d'analyse.

2) Comparaison des résultats aux données de la littérature

Les récentes études de cohorte de phase III des biothérapies agissant sur les cibles thérapeutiques décrites dans l'inflammation de type Th2 dans la PNS ont toutes fait la preuve de leur efficacité sur la réduction des symptômes de congestion nasale et sur la taille des polypes : L'omalizumab dirigé contre les IgE (POLYP1 et POLYP2)(30), le mépolizumab dirigé contre l'IL-5 (SYNAPSE)(32) le benralizumab dirigé contre le récepteur de l'IL5 (OSTRO)(29) et le dupilumab, IgG4 anti-récepteur à l'IL4 et l'IL13 (SINUS24 et SINUS52)(28).

Les études contre placebo SINUS24 et SINUS52 (28)(44) sont des cohortes de phase III menées respectivement sur 276 et 448 patients. Le dupilumab était administré toutes les 2 semaines (300 mg en sous cutané) jusqu'à la 24^{ème} semaine, ou toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la 52^{ème} semaine. Le dupilumab était proposé dans la PNS dite sévère (score moyen de la taille des polype $\geq 5/8$ associé à une perte de l'odorat) non contrôlée par le traitement corticostéroïde local, chez des patients ayant reçu une corticothérapie systémique dans les deux ans ou une intervention chirurgicale.

Ces essais montraient une amélioration significative et précoce dès 4 semaines de traitement de la taille des polypes et des symptômes de congestion nasale. A 24 et 52 semaines, une amélioration significative était retrouvée sur le score tomodensitométrique de Lund-Mackay, le score de qualité de vie par le SNOT22 et le score olfactif UPSIT. Concernant le score SNOT22, la diminution du score moyen était de - 21,12 pour SINUS 24 et -17,36 pour SINUS 52. En cas d'asthme associé, on retrouvait également une amélioration significative par rapport au placebo du contrôle de l'asthme et de la fonction pulmonaire évaluée par le score ACT et par une spirométrie. Lorsque le dupilumab était interrompu il était observé une dégradation du bénéfice obtenu sur la taille des polypes et le score de congestion nasale. La proportion de patients ayant recours à une corticothérapie générale ou à une chirurgie

durant l'étude était significativement plus faible chez les patients traités par dupilumab par rapport au placebo (12,5% vs 41,8%).

Par comparaison aux essais SINUS 24 et 52, notre population à l'inclusion présentait une sévérité clinique équivalente. Un asthme était plus fréquemment observé et tous les patients avaient été traités chirurgicalement (Tableau 10)

Tableau 10 : Comparaison population à l'inclusion SINUS 24/52 et notre étude.

| | SINUS 24 et 52 | Notre étude |
|---|-----------------|---------------|
| Age moyen | 52 | 50 |
| Asthme associé | 59% | 76% |
| Intolérance aux AINS | 28% | 24% |
| ATCD chirurgical | 63% | 100% |
| Score SNOT22 (/110) | 50.94(± 20.66) | 60,5(± 14,3) |
| Score de taille des polypes (/8) | 5,97 | 4 |
| Score TDM (/24) | 18,37 | 19,2 |
| Taux d'éosinophiles (/mm ³) | 430 | 570 |
| Taux d'IgE totales (UI/mL) | 229,2 | 208 |

Nos résultats sur le plan des symptômes, de la qualité de vie et de la taille des polypes sont comparables à ceux observés dans SINUS 24 et 52 avec une amélioration très précoce et significative puis une stabilisation du bénéfice.

En comparaison aux études SINUS 24 et 52, les patients dans notre étude n'ont pas eu nécessité de recourir à une corticothérapie systémique ou à une intervention chirurgicale. Ce résultat doit être nuancé par un recul d'uniquement 24 semaines au maximum pour 12 patients. Nous n'avons pas procédé pour cette thèse à une évaluation de l'évolution de l'asthme. Néanmoins aucun des patients asthmatiques traités par dupilumab pour des critères liés à la PNS n'a présenté d'exacerbation bronchique sur la période de suivi d'au maximum 24 semaines.

Dans l'étude SINUS 24, les effets du traitement diminuaient après l'arrêt du dupilumab, soulignant la nécessité d'une suppression continue de l'inflammation de type 2 pour un contrôle durable de la maladie.

Les données à 52 semaines de l'étude SINUS 52 seront renforcées par les informations à 18 mois et au-delà que pourra fournir le registre BIOPOSE avec notamment des résultats nouveaux sur les effets des décroissances thérapeutiques, des interruptions et reprises thérapeutiques et des switchs de biothérapies lorsque les autres molécules seront disponibles dans la PNS.

Les effets des biothérapies prescrits dans la PNS chez des patients présentant un asthme non sévère seront aussi intéressants à mesurer en termes de charge thérapeutique et de modification de la fonction ventilatoire.

3) Tolérance biologique : hyperéosinophilie sous Dupilumab

Une augmentation transitoire, mais non significative, du nombre d'EOs moyen dans le sang a été retrouvée dans les études SINUS 24 et 52. Ce signe biologique est probablement lié au mécanisme d'action du dupilumab qui bloque la migration tissulaire des EOs en inhibant la production d'éotaxines médiée par l'IL-4 et l'IL-13 mais pas la production médullaire des EOs et leur sortie dans le compartiment sanguin (26). Dans l'étude SINUS 52, le nombre d'EOs revenait au niveau de base à la fin de la période de traitement de 52 semaines. Dans notre étude, on observait une augmentation transitoire et non significative entre M0 et M3 du nombre d'EOs sanguin pour la plupart des patients. Deux patients présentaient une hyperéosinophilie sanguine sans atteinte d'organe comme décrit dans le chapitre résultats. Nous constatons aussi dans notre étude une évolution vers une normalisation du taux d'EOs à 6 mois du début de traitement par dupilumab.

Une hyperéosinophilie est définie par une augmentation supérieure à 1,5 G/L à deux reprises à deux mois d'intervalle. Les causes les plus fréquentes sont médicamenteuses mais peuvent être également liés aux infections parasitaires ou virales. La découverte d'une hyperéosinophilie avant l'initiation d'une biothérapie ou en cours de traitement impose un bilan de son retentissement à la recherche d'une atteinte d'organe témoignant d'un éventuel syndrome hyperéosinophilique. Le bilan consiste à rechercher une atteinte cardiaque, pulmonaire, cutanée, digestive ou neurologique en s'appuyant avant tout sur les éléments de sémiologie clinique. Le bilan biologique comporte un ionogramme sanguin, un bilan hépatique complet, taux de prothrombine (TP), de la troponine et de la *Brain Natriuretic peptide* (BNP), CRP,

Créatinine phosphokinase, bandelette urinaire et d'un électrocardiogramme. On réalise également un bilan étiologique minimal de débrouillage avec des sérologies infectieuses (toxocarose systémique, VIH). Le reste du bilan est réalisé en fonction des manifestations cliniques, du contexte et des antécédents de voyage en zone d'endémie (parasitose).(45)

Un déparasitage d'évaluation peut aussi être proposé avec suivi de la cinétique du taux d'EOs, en prise séparée et en fonction du contexte de voyage en zone d'endémie par :

- Ivermectine 200 µg/kg ciblant l'anguillulose et la filariose (avec éventuellement une deuxième dose si confirmation diagnostic d'une anguillulose).
- Praziquantel 40 mg/kg ciblant la Bilharziose en une prise unique.
- Albendazole 10 à 15 mg/kg/j sans dépasser 800 mg/j en 2 prises par jour pendant 5-15 jours ciblant la Toxocarose, Ankylostomiase, Oxyurose, Ascaridiose et Trichocéphalose.

Une démarche complète et exhaustive est disponible dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins « Hyperéosinophilies et Syndromes Hyperéosinophiliques » paru récemment.

Les essais de phase III avec le dupilumab ont rapportés plusieurs cas d'hyperéosinophilie symptomatique.

Dans les études SINUS 24 et 52, 3 patients présentaient une hyperéosinophilie avec des symptômes cliniques rapportés comme effets indésirables: un patient déclenchait une granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPA); un patient une hyperéosinophilie associée à une arthralgie et une exacerbation asthmatique; et un patient une GEPA plus de 300 jours après une dose unique de dupilumab.

Une hyperéosinophilie >3000/mm³ a été rapportée chez 1,2 à 13% des patients inclus dans les études de phase III sur l'asthme sévère aux Etats-Unis (46) et chez 6,3 % des 64 patients asthmatiques traités par dupilumab dans une étude en vie réelle en France.(47). Des manifestations cliniques liées aux EOs étaient rapportées chez 4 patients inclus dans l'étude QUEST (pneumonie à EOs, érythème, fièvre, myalgie et arthralgie) (34). Il a été décrit un cas de vascularite à EOs comme manifestation d'hyperéosinophilie persistante sous dupilumab pour un asthme éosinophilique sévère. Celle-ci mettant en danger la vie d'un patient avec une hyperéosinophilie jusqu'à 11 500/mm³ à 8 mois du traitement. Il a été décidé de poursuivre le dupilumab mais d'ajouter le benralizumab, administré en alternance avec celui-ci. Il a été observé

dans ce cas une déplétion complète des EOs sanguins et régression des manifestations cliniques de sa vascularite à EOs (ulcères cutanés, vasculopathie, thrombose artérielle).(48)

Dans une étude française en vie réelle, rétrospective, sur 177 patients atteints de dermatite atopique, 16% d'entre eux présentaient une hyperéosinophilie > 1500/mm³ au cours du suivi (49).

Ces différentes données de la littérature soulignent la nécessité de monitorer le taux d'EOs sanguin chez les patients sous dupilumab.

Ainsi, dans une autre étude Italienne en vie réelle chez 57 patients présentant une PNS, une augmentation transitoire du nombre d'EOs dans le sang a été observée chez 31,5 % patients après 4 semaines de traitement, avec une stabilisation et/ou une résolution et aucun effet indésirable pendant 12 mois de traitement.(50)

4) Tolérance clinique de la biothérapie

Dans la littérature peu d'effets indésirables graves imputables aux biothérapies ont été rapportés. Il a été surtout retrouvé des effets indésirables mineurs comparables à ceux décrits dans notre étude : céphalée, étourdissement, douleurs abdominal, rhinopharyngite, réaction au site d'injection (incluant érythème, prurit, œdème, douleur, gonflement), toux, bronchite, arthralgie, exacerbation d'asthme. Ces effets indésirables mineurs étaient aussi observés dans les groupes placebo (28)(36). La proportion de patients ayant interrompu le traitement dans les études SINUS 24 et 52 en raison d'évènements indésirables était de 2,0% dans le groupe dupilumab et 4,6% dans le groupe placebo. Dans notre étude, aucune interruption de traitement pour intolérance n'était observée.

Dans les études SINUS 24 et 52, la conjonctivite était rapportée chez 7 patients recevant le dupilumab; aucun de ces cas n'était sévère ou associé à l'arrêt du traitement. Un cas de conjonctivite était observé dans notre étude. Des événements apparentés à des conjonctivites et des kératites ont surtout été signalés chez des patients atteints de dermatite atopique traités par dupilumab mais pas dans l'asthme et la PNS. Il convient de réaliser un examen ophtalmologique en cas d'échec du traitement standard de la conjonctivite ou en présence de signes de kératites.(51). Des enquêtes sur des échantillons oculaires ou conjonctivaux, sont proposées pour

caractériser les phénotypes cliniques de la conjonctivite et comprendre l'étiologie de la maladie en lien avec le dupilumab (52,53) Cette atteinte est appelée DIOSD (Dupilumab-Induced Ocular Surface Disease) par les ophtalmologues , survenant en moyenne dans un délai de 2 à 44 semaines après le traitement par dupilumab dans la dermatite atopique. (53) Elle est expliquée par le déséquilibre de la balance Th1/Th2 ayant pour conséquence une rupture de la tolérance immunitaire oculaire et donc une inflammation de son épithélium. Cela se traduit par une sécheresse oculaire aboutissant à des formes légères de blépharoconjonctivites ou plus sévères de kératoconjonctivites.(52)

5) Profils de réponse clinique sous dupilumab dans la PNS

L'identification de sous-groupes de patients répondeurs ou non-répondeurs aux biothérapies est un enjeu majeur pour affiner les choix thérapeutiques et prédire le devenir des patients. Dans notre étude, plusieurs profils cliniques ont pu être identifiés.

5.1 Sous-groupe de patients avec une anosmie persistante sous biothérapie.

Sept patients présentaient une anosmie persistante et invalidante avec une EVA pour troubles de l'odorat supérieures à 50/100 après 3 mois de traitement sous biothérapie. Pourtant, chez ces 7 patients, le score de taille des polypes, le score de congestion nasale et le score de qualité de vie SNOT 22 étaient significativement améliorés à 3 mois.

La discordance entre la mesure des troubles olfactifs par EVA et l'appréciation de la qualité de vie peut s'expliquer par le fait que le score SNOT 22 ne mesure l'odorat que sur une question et porte en grande partie sur l'évaluation de la qualité du sommeil et du bien-être socio-professionnel.

L'atteinte olfactive dans la PNS est expliquée par deux mécanismes : l'inflammation locale modifiant l'épithélium olfactif (54) (55) et le blocage mécanique de la fente olfactive empêchant la diffusion des molécules odorantes (56). Une hypothèse est évoquée dans la littérature pour expliquer la persistante d'une anosmie avec une amélioration de la congestion nasale et une réduction de la taille des polypes (57) . Le remodelage tissulaire de la fente olfactive sur un mode fibreux lié aux chirurgies antérieures ne permettrait pas d'obtenir une amélioration clinique de l'odorat

en dépit d'une bonne réponse sur la part inflammatoire locale obtenue avec la biothérapie. Une autre possibilité serait une dysfonction olfactive post-virale co-existante pouvant endommager de manière irréversible les récepteurs olfactifs, rendant ainsi le dysfonctionnement olfactif permanent. (58).

L'effet bénéfique même transitoire de la corticothérapie systémique sur la fonction olfactive pourrait être ainsi un bon indicateur de succès de la biothérapie sur récupération olfactive. Cette hypothèse n'a pu être statistiquement démontrée dans notre étude. Ce critère étant mesuré dans le registre BIOPOSE, il sera intéressant de le réévaluer sur des effectifs plus importants de patients.

5.2 Sous-groupe de patients en échec de réponse sur le volume des polypes

Quatre patients présentaient un score de taille de polypes non amélioré à 6 mois de traitement par dupilumab. Néanmoins, l'EVA mesurant obstruction nasale et le score de qualité de vie SNOT22 étaient significativement améliorés pour ces 4 patients. (Tableau 11)

L'obstruction nasale et le score de qualité de vie n'étaient pas ici corrélés à la taille des polypes et sous entendent que l'amélioration de la symptomatologie clinique chez certains patients peut être indépendante de l'effet de réduction du volume des polypes en étant davantage liée à la résolution plus diffuse de la charge inflammatoire muqueuse sous biothérapie.

Tableau 11 : Résultats d'un sous-groupe de 4 patients avec persistance des polypes

| NPS M0 (/8) | NPS M6 (/8) | EVA ON M6 (/100) | Variation SNOT22 (/110) |
|-------------|-------------|------------------|-------------------------|
| 3 | 4 | 20 | -31 |
| 3 | 7 | 20 | -45 |
| 5 | 7 | 0 | -21 |
| 6 | 8 | 40 | -17 |

5.3 Sous-groupe de patient en échec de réponse sur le score SNOT22

Deux patients sur 12 sont en échec de réponse à 6 mois de traitement par dupilumab avec un SNOT22 inférieur à la MCID de 8,9.

Le premier profil était un patient avec des comorbidités marquées par une obésité, un syndrome d'apnée du sommeil appareillé, un asthme aggravé en période pollinique et des infections respiratoire avec bronchite récurrente. La PNS était associée à des phénomènes œdémateux et suppuratifs malgré plusieurs chirurgies et traitements par antibiotiques et corticoïdes systémiques. Le patient se plaignait de douleurs chroniques importantes et invalidantes en plus des manifestations obstructives et dysosmiques. Une tentative d'exclusion des deux sinus frontaux sur des sinusites chroniques bi frontales avait été réalisée après échec de la reperméabilisation naso-frontale sans amélioration sur le plan des douleurs. Dans ce contexte une biothérapie avait été proposée en dernier recours en raison de l'échec des différentes options thérapeutiques antérieures. Les scores de réponses cliniques subjectives présentaient de fortes variations à chaque évaluation avec globalement une réponse très partielle au dupilumab sur le score de qualité de vie à 6 mois. D'autre part, l'asthme était peu amélioré, sans exacerbation. Cette faible réponse peut être expliquée par d'autres facteurs altérant la qualité de vie avec possiblement une symptomatologie de douleurs et de dysosmie séquellaires aux nombreux antécédents chirurgicaux et médicaux. Un profil endotypique différent pourrait aussi expliquer cet échec. Une évaluation à plus long terme de la biothérapie est ici nécessaire pour juger de sa réelle efficacité, puisque des réponses tardives ont été décrites dans la littérature.

Le deuxième profil montrait une amélioration rapide initiale sur le score SNOT22 à 3 mois avec un gain de 8 points, cependant suite à des problèmes de délivrance en pharmacie et d'observance, la patiente a interrompu la biothérapie pendant 2 mois. Dans ce contexte le contrôle à 6 mois était défavorable avec une dégradation importante du SNOT22 et de la dysosmie. On peut présumer ici que le maintien d'une biothérapie au long cours de façon bimensuelle est important notamment les 6 premiers mois pour préserver les bénéfices obtenus. Il sera intéressant de suivre l'évolution clinique avec 6 mois supplémentaires pour objectiver

ou non une récupération du bénéfice initial.

Dans la dermatite atopique, une étude rétrospective a été réalisée chez 96 patients afin d'analyser les profils non répondeurs au dupilumab, il a été constaté que le tabac et l'alcool pouvaient être associés à une réponse plus faible au dupilumab, il a également été montré que chez les non-répondants à 4 mois, il était conseillé de poursuivre le traitement jusqu'à 8 mois avec des possibles réponses tardives sur la qualité de vie(59) Dans une autre étude en vie réelle dans la PNS (50), il a été décrit que 38,5% des patients montraient une réponse tardive après 6 mois de traitement par dupilumab, il est donc nécessaire de prolonger les évaluations de la biothérapie après 6 mois pour évaluer le taux de répondeurs tardifs. Ces données justifient une nouvelle fois l'intérêt d'un suivi prolongé par registre des paramètres cliniques.

6) Place des biothérapies par rapport à la chirurgie endoscopique des sinus en situation d'échec du traitement par corticoïdes.

Le dupilumab est remboursé en France à 65% par la sécurité sociale et le prix s'élève à 1 382,59 € pour deux seringues de 300 mg avec une prescription initiale hospitalière (60). Le coût des biothérapies est importante et les données comparant le rapport coût-efficacité médico-économique de ces traitements sont rares.

Dans la littérature, on retrouve une récente étude réalisée aux Etats-Unis, comparant l'efficacité du dupilumab et de la chirurgie endoscopique des sinus (ESS) pour les patients atteints de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux, réfractaires au traitement médical. Le critère d'évaluation principal était le coût par année de vie pondérée par la qualité de vie, calculé à partir des scores du test Sino-Nasal Outcome (SNOT-22). Il a été conclu que bien que le dupilumab et la chirurgie puissent démontrer une efficacité clinique similaire, l'ESS demeure l'option de traitement la plus rentable et devrait rester la norme de soin pour les patients atteints de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux réfractaires au traitement médical.(61). L'arrivée de nouvelles biothérapies et l'extension de leur utilisation pourraient en réduire le coût et remettre en cause à terme la nécessité d'une intervention chirurgicale dans la PNS.

Conclusion

Notre étude a permis d'évaluer les premières données disponibles en vie réelle sur l'utilisation du dupilumab dans la PNS chez 25 patients inclus dans le registre BIOPOSE. Bien que préliminaires et parcellaires, nos résultats sont concordants avec les données des essais de phase III. Le dupilumab est une biothérapie rapidement efficace dans la PNS sur l'amélioration de la qualité de vie, sur l'obstruction nasale, la rhinorrhée, les douleurs, les troubles olfactifs et objectivement sur la réduction du volume des polypes et le score tomodensitométrique. Le dupilumab est également bien toléré avec des effets indésirables mineurs et peu fréquents.

Les données obtenues à plus long terme et sur des populations plus importantes issues des inclusions multicentriques du registre BIOPOSE permettront d'affiner l'analyse de la cinétique d'amélioration symptomatique et d'identifier des profils de réponses différentes, précoces ou tardives qui guideront de nouvelles stratégies de traitements personnalisés.

L'arrivée de nouvelles biothérapies dans la PNS permettra aussi d'évaluer l'efficacité relative de chacune d'entre elles en fonction des profils phénotypiques.

Une analyse médico-économique précise sera à terme nécessaire pour mieux préciser la place de ces nouveaux traitements face aux traitements chirurgicaux conventionnels.

Annexes

Annexe 1 : Score de Qualité de Vie SNOT22

Sino-Nasal Outcome Test-22 (Test d'impact des symptômes sino-nasaux-22)

Vous trouverez ci-dessous une liste de symptômes et de conséquences sociales et/ou émotionnelles liées à votre pathologie nasale. Nous aimerions en apprendre davantage sur ces problèmes et apprécierions que vous répondiez aux questions suivantes au meilleur de vos capacités. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses et vous seul(e) pouvez nous donner ces informations. Veuillez évaluer vos problèmes, tels qu'ils se sont présentés durant les deux dernières semaines. Nous vous remercions pour votre participation

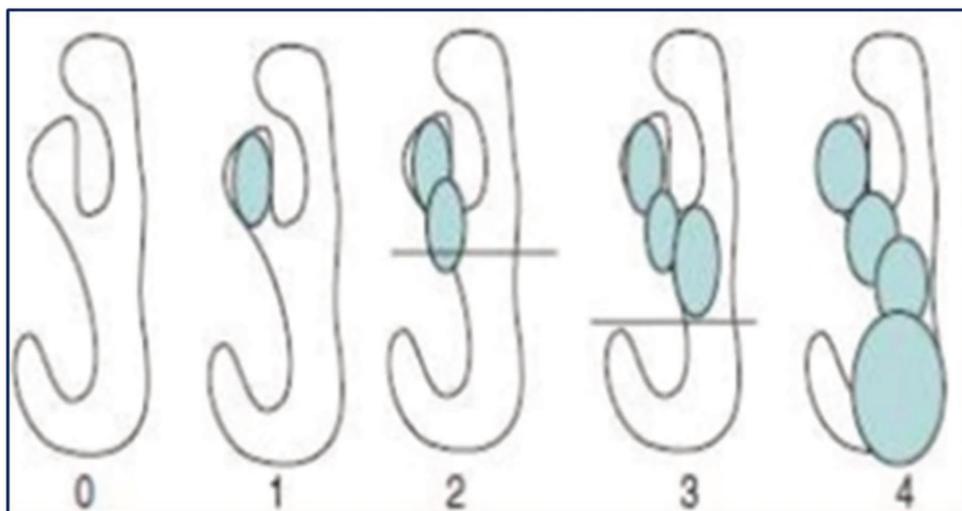
En considérant la sévérité du problème quand il survient et la fréquence avec laquelle il survient, veuillez coter chaque item ci-dessous en **entourant** le chiffre qui correspond à votre ressenti, en utilisant l'échelle suivante →

| | Aucun problème | Problème très léger | Problème léger | Problème modéré | Problème sévère | Problème très sévère |
|--|----------------|---------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| 1. Besoin de se moucher | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Eternuements | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Nez qui coule | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Toux | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Ecoulement nasal postérieur (dans la gorge) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Ecoulement nasal épais | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Oreilles bouchées | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Vertiges | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Douleur/pression dans l'oreille | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Douleur/pression faciale | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Difficulté pour s'endormir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Se réveiller la nuit | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. Manque d'une bonne nuit de sommeil (mauvaise qualité de sommeil) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Se réveiller fatigué | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. Fatigue (durant la journée) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. Baisse de productivité (rendement, efficacité) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. Baisse de concentration | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. Frustration/agitation/irritabilité | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. Baisse de moral (tristesse) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. Gêne/inconfort | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. Perturbation du goût, de l'odorat | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. Obstruction/congestion nasale | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

TOTAL: _____

TOTAL GÉNÉRAL : _____

Annexe 2 : Score Endoscopique NPS (Nasal Polyp Score)



0= pas de polypes

1 = petits polypes limités à la partie supérieure du méat moyen

2 = polypes atteignant le bord inférieur du cornet moyen, sans dépasser le 1/3 supérieur du cornet inférieur

3 = polypes ne dépassant pas le 1/3 inférieur du cornet inférieure

4 = polypes entraînant une obstruction complète de la fosse nasale)

Annexe 3 : Score Tomodensitométrique de Lund-Mackay

| Sinus | Droit | Gauche |
|--------------------------------------|------------|------------|
| Maxillaire (0, 1, 2) | | |
| Ethmoïde antérieur (0, 1, 2) | | |
| Ethmoïde postérieur (0, 1, 2) | | |
| Sphénoïde (0, 1, 2) | | |
| Frontal (0, 1, 2) | | |
| Complexe ostioméatique (0,2) | | |
| Total | /12 | /12 |

0 = pas d'opacité

1 = opacité partielle

2 = opacité totale

pour le complexe ostioméatique (0 = méat ouvert, 2 = méat fermé)

Annexe 4 : Test ACT (Asthma Control Test)

Test de Contrôle de l'Asthme (test ACT)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|----------------|
| 1. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il empêché(e) de pratiquer vos activités 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 essoufflé(e) ? | | | | | |
| <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 réveillé(e) la nuit 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 inhalateur/aérosol-doseur de secours ? | | | | | |
| <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 maîtrise de l'asthme 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"/> Totalement maîtrisé | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Test de Contrôle de l'Asthme (www.asthmacontroltest.com) | | | | | TOTAL : |

Le score des 5 questions est additionné en un score total pouvant varier entre 5 et 25. Au plus le score total est élevé, au mieux l'asthme est contrôlé. Le tableau ci-dessous présente les interventions que peut faire le pharmacien en fonction du score total obtenu.

| Score ACT | Interprétation score ACT | Intervention du pharmacien |
|---------------|-------------------------------|---|
| <15 | Asthme non contrôlé | Essayez de trouver la cause : 1/ Observance thérapeutique 2/ Technique d'inhalation, choix du dispositif d'inhalation 3/ Interaction avec un β -bloquant 4/ Mesures non-médicamenteuses mal suivies 5/ Traitement inadapté |
| 15-19 | Asthme partiellement contrôlé | |
| 20-25 | Asthme bien contrôlé | Informez le patient que son asthme est bien sous contrôle et insistez sur l'importance de continuer à prendre chaque jour le médicament |

Basé sur le protocole Soins pharmaceutiques dans l'asthme, UGent.

Annexe 5 : Recommandations GINA : palier de traitement de fond de l'asthme

| Education thérapeutique, contrôle de l'environnement, traitement des comorbidités | | | | | |
|---|------------------------------------|--|---|---|---|
| | Palier 1 | Palier 2 | Palier 3 | Palier 4 | Palier 5 |
| Traitement de fond | | CSI dose faible ou CSI/formotérol à la demande | CSI dose faible +BDLA | CSI dose moyenne +BDLA | CSI dose forte +BDLA Si non contrôle Ajout tiotropium Ajout anti-IgE ou anti-IL5 /IL5R anti-IL4 ou thermoplastie |
| Traitements de secours | BDCA à la demande | | | | |
| | CSI-formotérol à la demande* | | | | |
| Autres traitements de fond | CSI dose faible | LTRA | CSI dose moyenne CSI dose faible +LTRA** CSI dose faible +théophylline*** | CSI dose forte CSI dose forte +LTRA** CSI dose forte +théophylline*** | OCS faible dose |
| Traitement de secours | BDCA à la demande | | | | |
| | Ajout ITA si allergie aux acariens | | | | |

* En palier 3,4 ou 5, associés uniquement à un traitement de fond par CSI/formotérol

**Nécessité d'évaluer la balance bénéfice risque des LTRA car augmentation du risque de suicide

***Si pas d'accès aux autres thérapeutiques

Bibliographie

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 20 févr 2020;58(Suppl S29):1-464.
2. Klossek Jm, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005;60(2):233-7.
3. Bonfils P, Halimi P, Gaultier A-L, Lisan Q. Polypose nasosinusienne. Rhinosinusite chronique avec polypes. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*; 2016.
4. de Dorlodot C, Horoi M, Lefebvre P, Collet S, Bertrand B, Eloy P, et al. French adaptation and validation of the sino-nasal outcome test-22: a prospective cohort study on quality of life among 422 subjects. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. févr 2015;40(1):29-35.
5. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. août 2017;5(4):1061-1070.e3.
6. Patiar S, Reece P. Oral steroids for nasal polyps(Review). *Clin Otolaryngol*. juin 2007;32(3):194-194.
7. Phong T. Le, Soler ZM, Jones R, Mattos JL, Nguyen SA, Schlosser RJ. Systematic Review and Meta-analysis of SNOT-22 Outcomes after Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Otolaryngol Neck Surg*. 1 sept 2018;159(3):414-23.
8. Krings JG, Kallogjeri D, Wineland A, Nepple KG, Piccirillo JF, Getz AE. Complications of primary and revision functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2014;124(4):838-45.
9. Misso NLA, Thompson PJ. Oxidative stress and antioxidant deficiencies in asthma: potential modification by diet. *Redox Rep Commun Free Radic Res*. 2005;10(5):247-55.
10. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. sept

2011;128(3):549-556.e1-12.

11. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology*. juin 2002;40(2):75-9.
12. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2004;114(4):981-3.
13. Bonfils >Pierre, Malinvaud D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1 janv 2008;128(2):186-92.
14. Mortuaire G, Gengler I, Balden M, Capron M, Lefèvre G. Impact of allergy on phenotypic and endotypic profiles of nasal polyposis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 1 juin 2018;135(3):159-62.
15. Khn M, Dimitriou F, Steiner U. Réponse immunitaire TH2: signification et influence thérapeutique. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum*. 5 janv 2021;
16. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. janv 2016;15(1):35-50.
17. May RD, Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease. *Cytokine*. sept 2015;75(1):89-116.
18. Vanderhaegen T, Gengler I, Dendooven A, Chenivesse C, Lefèvre G, Mortuaire G. Eosinophils in the Field of Nasal Polyposis: Towards a Better Understanding of Biologic Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. févr 2022;62(1):90-102.
19. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. avr 2019;50(4):975-91.
20. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2016;137(5):1449-1456.e4.
21. Wang X, Zhang N, Bo M, Holtappels G, Zheng M, Lou H, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol*. 1 nov 2016;138(5):1344-53.
22. Katotomichelakis M, Tantilipikorn P, Holtappels G, De Ruyck N, Feng L, Van Zele T, et al. Inflammatory Patterns in Upper Airway Disease in the Same

Geographical Area may Change over Time. *Am J Rhinol Allergy*. 1 sept 2013;27(5):354-60.

23. Mortuaire G, Gengler I, Carpentier C, Szymanski C, Chenivesse C, Lefevre G. T helper 2 inflammatory markers are associated with recurrence in chronic rhinosinusitis with nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *Rhinol J*. 1 mai 2020;0(0):0-0.

24. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2013;131(6):1479-90.

25. Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell L, Tian N, Wang Y, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. avr 2019;74(4):743-52.

26. Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*. mai 2020;75(5):1188-204.

27. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 17 sept 2021;S0091-6749(21)01393-2

28. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*. 2 nov 2019;394(10209):1638-50.

29. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1 avr 2022;149(4):1309-1317.e12.

30. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2020;146(3):595-605.

31. Gevaert P, Saenz R, Corren J, Han JK, Mullol J, Lee SE, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 1 mars 2022;149(3):957-965.e3.
32. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 1 oct 2021;9(10):1141-53.
33. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* mai 2020;182(5):1120-35.
34. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther.* 2018;35(5):737-48.
35. Dellon E, Rothenberg M, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, Spergel J, et al. Dupilumab Improves Health-Related Quality of Life (HRQoL) and Reduces Symptom Burden in Patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE): Results From Part A of a Randomized, Placebo-Controlled Three-Part Phase 3 Study. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2021;147(2):AB91.
36. Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, Brian W, Chen Z, Rice MS, et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* juill 2021;51(7):915-31.
37. HAUTE AUTORITE DE SANTE - Commission de la Transparence - avis DUPIXENT 16 septembre 2020 Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT18438_DUPIXENT_PNS_PIC_EI_AvisDef_CT18438_EPI698.pdf
38. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2021;147(1):29-36.
39. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund V j., Browne J p. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol.* 2009;34(5):447-54.

40. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinol J.* 1 juin 2016;54(2):129-33.
41. [measures-of-disease-severity-in-crswnp.pdf](https://www.type2inflammation.com/resources/pdf/measures-of-disease-severity-in-crswnp.pdf). Disponible sur: <https://www.type2inflammation.com/resources/pdf/measures-of-disease-severity-in-crswnp.pdf>
42. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Neck Surg.* 1 nov 2006;135(5_suppl):S31-80.
43. Lund VJ, Kennedy DW. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* sept 1997;167:17-21. 1997.
44. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet.* nov 2019;394(10209):1638-50.
45. Groh M, Lefèvre G, Ackermann F, Étienne N. Syndromes hyperéosinophiliques. *Rev Prat.* 2019;69:7.
46. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 28 juin 2018;378(26):2486-96.
47. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez AS, Berger P, De Blay F, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(7):789-98.
48. Descamps V, Deschamps L, El Khalifa J, Groh M, Gibier JB, Lefèvre G, et al. Eosinophilic vasculitis associated with persistent dupilumab-induced hypereosinophilia in severe asthma. *Respir Med Res.* mai 2021;79:100821.
49. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz JD, Reguiai Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* juill 2019;81(1):143-51.
50. De Corso E, Settini S, Montuori C, Corbò M, Passali GC, Porru DP, et al. Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Severe Uncontrolled CRSwNP: A “Real-Life” Observational Study in the First Year of Treatment. *J Clin Med.*

10 mai 2022;11(10):2684.

51. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson E I., Blauvelt A, Cork M j., et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):459-73.
52. Maudinet A, Law-Koune S, Duretz C, Lasek A, Modiano P, Tran THC. Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis. *Ophthalmol Ther.* sept 2019;8(3):485-90.
53. Nahum Y, Mimouni M, Livny E, Bahar I, Hodak E, Leshem YA. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol.* juin 2020;104(6):776-9.
54. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A Genetic Model of Chronic Rhinosinusitis-Associated Olfactory Inflammation Reveals Reversible Functional Impairment and Dramatic Neuroepithelial Reorganization. *J Neurosci.* 10 févr 2010;30(6):2324-9.
55. Lin YT, Yeh TH. Studies on Clinical Features, Mechanisms, and Management of Olfactory Dysfunction Secondary to Chronic Rhinosinusitis. *Front Allergy.* 4 mars 2022;3:835151.
56. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Hüttenbrink KB, Hummel T. Mechanical Obstruction of the Olfactory Cleft Reveals Differences Between Orthonasal and Retronasal Olfactory Functions. *Chem Senses.* 1 janv 2006;31(1):27-31.
57. Lee SH, Lim HH, Park HJ, Lee HM, Choi JO. Olfactory Mucosal Findings in Patients with Persistent Anosmia after Endoscopic Sinus Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1 août 2000;109(8):720-5.
58. Yao L, Yi X, Pinto JM, Yuan X, Guo Y, Liu Y, et al. Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss. *Brain Imaging Behav.* oct 2018;12(5):1355-62.
59. Linder C, Shourick J, Touhouche A t, Giordano-Labadie F, Severino-Freire M, Borjesson C, et al. Analysis of non-responders to dupilumab in clinical practice: a cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):e192-4.
60. DUPIXENT (dupilumab) : extension du remboursement, nouvelle présentation et nouveau dosage. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26251-dupixent-dupilumab-extension-du-remboursement-nouvelle-presentacion-et-nouveau-dosage.html>

61. Parasher AK, Gliksman M, Segarra D, Lin T, Rudmik L, Quast T. Economic Evaluation of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(6):813-20.

AUTEUR(E) : Nom : CHOCHOY

Prénom : Amélie

Date de soutenance : 29 septembre 2022

Titre de la thèse : Évaluation de l'efficacité du dupilumab dans la polypose naso-sinusienne en pratique courante.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Oto-rhino-laryngologie*

DES + FST/option : *Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale*

Mots-clés : Dupilumab, Efficacité, Tolérance, Polypose naso-sinusienne, Biothérapie.

Contexte

En ORL, le dupilumab anticorps monoclonal humanisé se fixant au récepteur IL-4R α et au récepteur α de l'IL-13 a obtenu l'AMM en France en septembre 2020 dans la PNS sévère non contrôlée. Des recommandations européennes ont permis de guider l'utilisation des biothérapies dans la PNS mais des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer leur efficacité et leur tolérance en pratique courante. L'objectif principal est d'évaluer l'amélioration de la qualité de vie à 6 mois par le questionnaire SNOT22. Les critères secondaires sont d'évaluer la tolérance, la réponse clinique subjective et objective ainsi que l'évolution des paramètres biologiques par l'éosinophilie sanguine et le taux d'IgE totales.

Patients et Méthode

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique au CHU de Lille dans le service d'ORL de novembre 2021 à juillet 2022, incluant 25 patients adultes atteints de PNS sévère résistant au traitement médical et chirurgical. Les patients bénéficient d'une injection sous cutanée de dupilumab de 300 mg toutes les deux semaines avec maintien du traitement local nasal par corticoïdes topiques et lavages de nez au chlorure de sodium. La première injection est organisée en hôpital de jour avec un suivi clinique et biologique organisé à 3 et 6 mois.

Résultats

Le score SNOT 22, critère de jugement principal était en moyenne de 62 +/- 13,7 à M0, de 32,4 +/- 17 à M3 et de 25,5 +/- 20,7 à M6. L'amélioration des scores moyens SNOT22 entre M0 et M3 et entre M0 et M6 était statistiquement significative. ($p < 0,001$). Les résultats pour EVA obstruction, EVA rhinorrhée, EVA douleurs, EVA olfaction, EVA globale et le score endoscopique NPS entre M0 et M3 et entre M0 et M6 ainsi que le score tomodensitométrie entre M0 et M6 étaient également tous significatifs ($p < 0,001$). Le nombre d'éosinophiles sanguins était transitoirement augmenté de façon non significative entre M0 et M3 et le taux d'IgE totales sérique restait stable. Les effets indésirables retrouvés étaient mineurs.

Conclusion

Le dupilumab est une biothérapie efficace dans la PNS sévère avec une amélioration significative du score de qualité de vie à 6 mois. Les données cliniques obtenues à plus long terme et sur des populations plus importantes par le registre national BIOPOSE seront nécessaires afin de cibler les profils de patients répondeurs et d'adopter de nouvelles stratégies de traitements personnalisés.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Asseseurs :

Madame le Professeur Cécile CHENIVESSE

Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE

Madame le Docteur Céline DESVANT

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE