

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation de la récupération olfactive par le test  
psychométrique ETOC dans la polypose naso-sinusienne après  
traitement par biothérapie.**

Présentée et soutenue publiquement le 03/10/2024 à 16h au Pôle  
Formation par **Marine COMPTDAER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Céline DESVANT**

**Monsieur le Docteur Florian VINSARD**

**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.

# Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BIOPOSE	Biologics in severe nasal polyposis survey
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSS	Corticothérapie systémique
DRI	Direction de la Recherche et de l'Innovation
EI	Effet indésirable
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
ETOC	European Test of Olfactory Capabilities
EUFOREA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases
EVA	Echelle visuelle analogique
Ig	Immunoglobuline
IgE	Immunoglobuline E
IL	Interleukine
ILC2	Innate Lymphoid cell type 2
M0	Données initiales
M1	Données à 1 mois
M3	Données à 3 mois
M6	Données à 6 mois
M12	Données à 12 mois
M18	Données à 18 mois
NPS	Nasal polyp score
OSN	Olfactory sensory neuron
PNS	Polypose Naso-Sinusienne
RSC	Rhinosinusite chronique
SFORL	Société française d'Oto-Rhino-Laryngologie
SNOT-22	SinoNasal Outcome Test 22
SST	Sniffin'Sticks test
TDM	Tomodensitométrie
Th2	T helper de type 2
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>7</b>
<b>1. La polypose naso-sinusienne : Contexte épidémiologique et définition</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Physiopathologie des troubles olfactifs dans la PNS</b> .....	<b>7</b>
a) La polypose naso-sinusienne .....	7
b) Dysfonction olfactive conductrice .....	8
c) Dysfonction olfactive neurosensorielle et centrale.....	10
d) Retentissement clinique de la perte olfactive .....	11
<b>3. Prise en charge de la polypose naso-sinusienne</b> .....	<b>13</b>
a) Bilan clinique et paraclinique .....	13
b) Prise en charge médicale et chirurgicale .....	13
<b>4. Biothérapies</b> .....	<b>15</b>
<b>5. Problématique</b> .....	<b>18</b>
<b>6. Objectifs de l'étude</b> .....	<b>19</b>
<b>Matériel et méthode</b> .....	<b>20</b>
<b>1. Population et méthode</b> .....	<b>20</b>
a) Population.....	20
b) Méthodologie.....	21
<b>2. Mesure du score olfactif par le test ETOC</b> .....	<b>24</b>
<b>3. Echelles d'auto-évaluation</b> .....	<b>25</b>
<b>4. Analyse statistique</b> .....	<b>26</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>27</b>
<b>1. Caractéristiques de la population</b> .....	<b>27</b>
<b>2. Critère de jugement principal : évolution de la fonction olfactive décrite par le score ETOC à 6 mois du début de la biothérapie</b> .....	<b>30</b>
<b>3. Critères de jugement secondaires</b> .....	<b>31</b>
a) Cinétique d'évolution des scores ETOC composite, d'identification et de détection entre M0 et M18 .....	31
b) Décrire la proportion de patients anosmiques, hyposmiques et normosmiques entre M0 et M18 .....	32
c) Décrire l'évolution de la fonction olfactive évaluée subjectivement par les patients entre M0 et M18 .....	32
d) Evaluer la corrélation entre l'appréciation subjective de récupération des patients et le score ETOC composite mesuré à M0, M1, M3, M6, M12 et M18. ..	34
e) Recherche de facteurs cliniques prédictifs de récupération olfactive à M6... ..	35
f) Analyse descriptive en sous-groupe de la réponse olfactive au mepolizumab et au dupilumab .....	37
<b>Discussion</b> .....	<b>38</b>
<b>1. Forces et limites de l'étude</b> .....	<b>38</b>
<b>2. Efficacité olfactive des biothérapies dans la PNS</b> .....	<b>40</b>
<b>3. Inflammation nasale et perte olfactive</b> .....	<b>42</b>
<b>4. Facteurs prédictifs de récupération</b> .....	<b>46</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>49</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>50</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>55</b>

# Liste des Tableaux

Tableau 1 : Indication des biothérapies dans la PNS selon les critères EPOS/ EUFOREA.....	16
Tableau 2 : Critères de non-inclusion dans BIOPOSE. ....	21
Tableau 3 : Données cliniques recueillies lors de la visite d'inclusion à M0. ....	22
Tableau 4 : Données recueillies à M0 concernant l'histoire thérapeutique de la polypose.....	22
Tableau 5 : Paramètres cliniques rhinosinusiens recueillis initialement et lors des visites de contrôle. ....	23
Tableau 6 : Description de la population avant initiation de la biothérapie. ....	28
Tableau 7 : Données cliniques et biologiques recueillies à M0. ....	28
Tableau 8 : Profil thérapeutique avant initiation de la biothérapie. ....	29

# Liste des Figures

Figure 1 : Illustration des mécanismes physiopathologiques aboutissant à la dysfonction olfactive dans la PNS (adapté de Sense of Smell, Mullol et al. (18)). .....	11
Figure 2 : Critères EPOS/EUFOREA de réponse clinique aux traitements par biothérapie (21). .....	17
Figure 4 : Comparaison des scores ETOC composites entre M0 et M6 (test de Wilcoxon). ** p<0,005 .....	30
Figure 5 : Evolution du score ETOC total, d'identification et de détection selon le temps. ns : non significatif ; * p<0,05 ; ** p< 0,005 .....	31
Figure 7 : Evolution de la gêne olfactive mesurée par EVA, en fonction du pourcentage de patients, de M0 à M18. ....	33
Figure 8 : Représentation de l'association entre le score ETOC et de la gêne olfactive subjective, évalué à M0, M1, M3, M6, M12 et M18. ***p<0,0005.....	34
Figure 10 : Représentation du score ETOC moyen et de la gêne olfactive moyenne, selon le type de biothérapie, en fonction du nombre de patients, de M0 à M18. ....	37
Figure 11 : Illustration de la modification de différenciation des cellules souches olfactives, induite par l'inflammation chronique (15). .....	44

# Introduction

## 1. La polypose naso-sinusienne : Contexte épidémiologique et définition

La polypose naso-sinusienne (PNS) est une rhinosinusite chronique diffuse (RSC) caractérisée par la présence de polypes dans les cavités rhinosinusiennes. Sa prévalence est estimée entre 1 et 4 % de la population européenne (1). Elle est associée à une intolérance aux AINS et à l'aspirine dans 16 % des cas (2) et à un asthme dans 20 à 40% des cas (3).

Elle se manifeste cliniquement par une obstruction nasale, une rhinorrhée antérieure ou postérieure, des douleurs ou sensations de pression faciale et/ou une diminution voire une perte de l'odorat. Son diagnostic repose sur un examen clinique qui révèle la présence, pendant au moins douze semaines, d'au moins deux symptômes rhinosinusiens dont l'un d'eux doit être la congestion/obstruction nasale ou la rhinorrhée. Ces symptômes sont associés à la présence de polypes visibles dans les 2 fosses nasales à l'examen endoscopique (1).

## 2. Physiopathologie des troubles olfactifs dans la PNS

### a) La polypose naso-sinusienne

La PNS primitive est une maladie d'étiologie inconnue à ce jour pour laquelle plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été proposées. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle, probablement déclenchée par des

facteurs exogènes (microbiologiques, aérocontaminants...), entraînant un dysfonctionnement de la barrière épithéliale nasale, chez un sujet prédisposé (4–6). Ce mécanisme aboutit à une cascade de réponses immunologiques conduisant à une inflammation chronique de la muqueuse naso-sinusienne et à la formation de polypes.

Les rhinosinusites sont actuellement classées par leur endotype, qui peut être de type 2, de type 1/3 ou mixte (1). Les endotypes sont définis par les cytokines primaires et les cellules retrouvées au sein des différentes cascades de signalisation. Dans les pays occidentaux, le processus inflammatoire de la PNS est principalement associé à une réponse immunitaire de type 2. Celle-ci est caractérisée par la présence de cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) et de cellules T auxiliaires Th2 qui produisent des interleukines (IL)-4, IL-5 et IL-13 et recrutent des éosinophiles dans la muqueuse (7)(8). Les populations asiatiques sont plutôt sujettes aux voies inflammatoires de type 1 et 3, caractérisées par des cytokines inflammatoires plus générales telles que le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$  produites par les cellules Th1, Th17 ou Th22. Ils recrutent généralement des neutrophiles (9)(10).

### **b) Dysfonction olfactive conductrice**

La fréquence des troubles olfactifs dans la polypose naso-sinusienne est estimée à 83 % (9). La pathogénèse de la perte olfactive reste inconnue et plusieurs des étapes impliquées dans la perception des odeurs semblent être impactées.

La première étape de la physiologie olfactive est l'aéroportage. Ce terme désigne le transport mécanique des molécules odorantes par le flux respiratoire nasal pour atteindre la partie haute de la fente olfactive où se situent les récepteurs olfactifs (11). L'aéroportage peut être effectué par voie orthonasale (odorat « conventionnel ») ou rétro-nasale (rétro olfaction). Les molécules odorantes sont ensuite transportées dans le mucus nasal par des protéines spécifiques appelées « Odorant Binding Protein », avant de rejoindre le neuroépithélium olfactif. Cela constitue la deuxième étape du processus olfactif, appelée « événements péri-récepteurs ».

Dans la PNS, l'œdème inflammatoire de la muqueuse nasale associé aux polypes entraîne un blocage mécanique de la fente olfactive et empêche la transmission du message olfactif au neuroépithélium (11). Cette dysfonction olfactive est qualifiée de « conductrice » (12).

Néanmoins, cette explication est insuffisante pour justifier les troubles de l'odorat. En effet, un nombre important de patients conserve une dysfonction olfactive après chirurgie d'ablation des polypes et de la muqueuse obstructive (1) faisant suspecter l'association à d'autres mécanismes.

Le problème de conduction pourrait également se situer au niveau du mucus. Il a ainsi été observé une altération du mucus chez les patients atteints de rhinosinusite chronique. Celui-ci contiendrait moins d'« odorant binding protein », molécules facilitant la pénétration des molécules odorantes à travers la couche de mucus, et d'enzymes de métabolisation qui éliminent les substances odorantes (13). On peut donc suspecter que cette modification du mucus puisse conduire à une transmission inadéquate des odeurs à l'épithélium olfactif, entraînant un dysfonctionnement olfactif (14).

### **c) Dysfonction olfactive neurosensorielle et centrale**

Plusieurs études suggèrent que l'inflammation nasale entraîne également un trouble de fonctionnement du neuroépithélium et de la transduction des signaux olfactifs (15).

Physiologiquement, après réception du message olfactif au niveau du neuroépithélium, les molécules odorantes suivent un processus de transduction électrochimique de l'information. Il s'agit de la traduction du message chimique en message nerveux, réalisée par les neurones sensoriels olfactifs (OSN). L'information olfactive est ensuite traitée et intégrée dans le bulbe olfactif : la stimulation des axones des OSN va entraîner l'activation des quelques glomérules spécifiques de l'odeur, permettant de définir un codage spatial des odeurs (11). Elle est enfin envoyée vers le cortex olfactif et d'autres régions du cerveau tels que le cortex orbitofrontal, le cortex insulaire, le thalamus, l'hypothalamus et l'hippocampe (12). La dysfonction olfactive peut ainsi revêtir deux natures : elle est décrite comme « neurosensorielle » lorsqu'elle est secondaire à un défaut de transmission de l'information sensorielle causé par des dommages du neuroépithélium olfactif; ou comme « centrale » quand elle est occasionnée par une atteinte des voies centrales (12).

Dans le neuroépithélium olfactif, les neurones olfactifs sont accompagnés de cellules de soutien et de cellules basales (11). Les cellules de soutien sont des cellules ayant des fonctions protectrices envers les neurones et les cellules basales forment le compartiment progéniteur de l'épithélium olfactif. Les neurones sensoriels olfactifs sont des cellules nerveuses, de durée de vie courte (environ 30 à 60 jours). Elles réalisent un phénomène de

neurogénèse, caractérisé par un renouvellement neuronal permanent qui est essentiel pour maintenir la fonction olfactive (16).

Dans la PNS, on observe une altération quantitative et qualitative du neuroépithélium olfactif. Le nombre de neurones olfactifs matures est réduit et les cellules présentent des altérations morphologiques caractérisées par une métaplasie pavimenteuse, une dégénérescence des dendrites et axones ainsi qu'une érosion des cellules olfactives, ce qui entraîne un trouble de fonctionnement normal des OSN (15)(17).

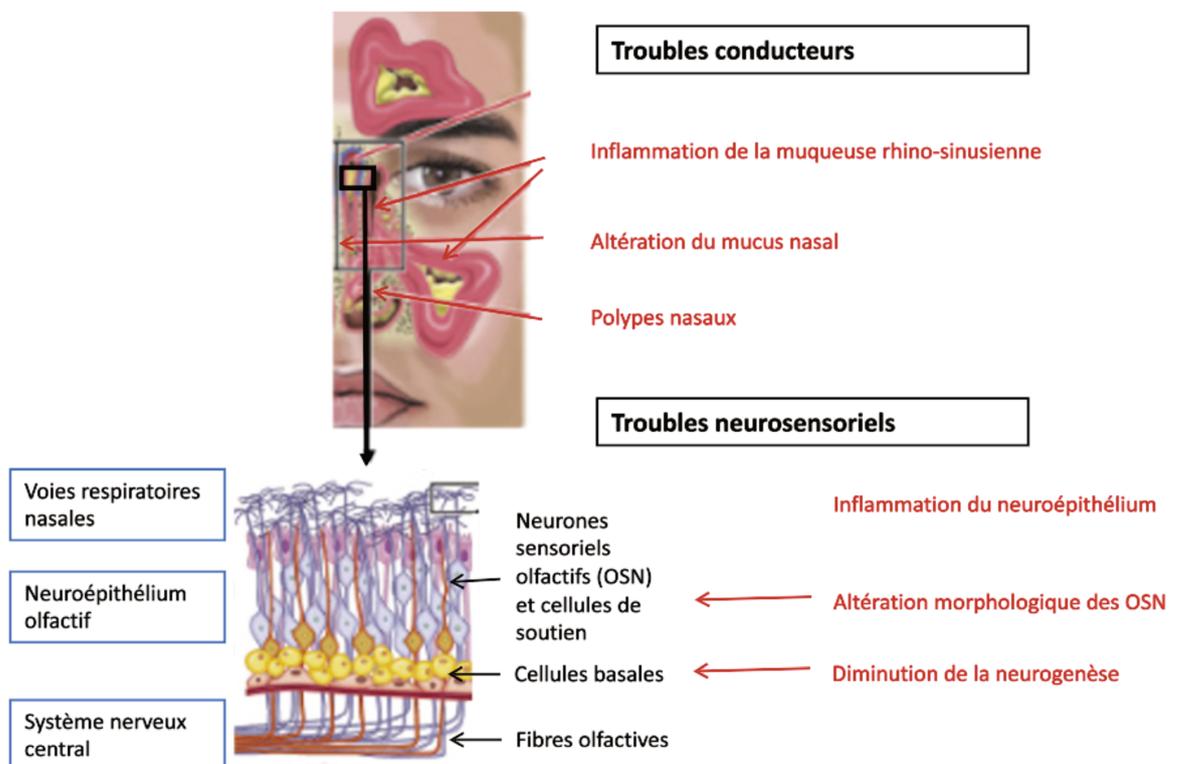


Figure 1 : Illustration des mécanismes physiopathologiques aboutissant à la dysfonction olfactive dans la PNS (adapté de Sense of Smell, Mullol et al. (18)).

#### d) Retentissement clinique de la perte olfactive

Il existe un retentissement important des troubles olfactifs sur la qualité de vie. Les patients atteints de troubles olfactifs sont privés d'un

système d'avertissement envers des dangers environnementaux (fumée, gaz, aliments avariés), majorant le risque d'accident domestique. De plus, la perte olfactive peut entraîner des troubles de l'alimentation avec diminution du plaisir alimentaire ainsi que des troubles de l'humeur pouvant aller jusqu'à la dépression et au retrait social (18)(20).

L'évaluation des troubles olfactifs est nécessaire pour caractériser correctement la nature du dysfonctionnement et quantifier l'intensité de la perte. L'auto-évaluation est peu fiable pour mesurer la fonction olfactive et entraîne fréquemment des erreurs d'estimation (12). Ainsi, pour évaluer la perte de manière objective, l'utilisation de tests psychophysiques est privilégiée (21). Les tests actuellement disponibles sont multiples et peuvent associer la mesure d'un seuil olfactif, des tests de discrimination et des tests d'identification (22).

L'altération olfactive par atteinte obstructive se traduit principalement par des dysosmies quantitatives, qui se manifestent soit par une diminution de l'olfaction appelée hyposmie, soit par son abolition complète appelée anosmie. Les troubles sensoriels qualitatifs comportent principalement les parosmies définies par la distorsion d'une l'odeur en présence d'un stimulus et les fantosmies correspondant à la perception d'une odeur en l'absence de stimulus. Chez les sujets présentant une perte olfactive due à une maladie rhinosinusienne, on observe principalement une altération quantitative avec altération des seuils olfactifs et peu de phénomènes parosmiques ; tandis que dans les causes centrales ou cognitives, on observe surtout un défaut dans les tests supra-seuil de discrimination et d'identification (12).

### **3. Prise en charge de la polypose naso-sinusienne**

#### **a) Bilan clinique et paraclinique**

Le bilan ORL initial comprend un interrogatoire détaillé permettant d'évaluer les symptômes rhino-sinusiens. Le score PADORES (prurit, anosmie, douleur, obstruction nasale, rhinorrhée, éternuement et saignement) est habituellement utilisé pour préciser la nature des troubles. L'endoscopie des fosses nasales permet d'objectiver la présence de polypes bilatéraux localisés de part d'autre des cornets moyens, essentiels au diagnostic de PNS. Elle contribue également à la recherche d'autres signes évoquant des diagnostics différentiels (œdème muqueux, pus, croûtes, nécrose, granulomes) et des anomalies susceptibles de majorer les symptômes rhinosinusiens (déviation septale, hypertrophie turbinale) (1). Le scanner des sinus n'est pas systématique. Il est proposé en cas de doute diagnostique, dans le cadre du bilan préopératoire ou en cas de non-contrôle des symptômes après un traitement médical ou chirurgical (1). Par ailleurs, pour la caractérisation du phénotype de la polypose, il est recommandé de rechercher à l'interrogatoire, la présence d'un asthme ou hyperréactivité bronchique ainsi que d'une maladie exacerbée par les AINS et/ou par l'aspirine (1).

#### **b) Prise en charge médicale et chirurgicale**

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de la PNS est multiple. Il vise principalement au soulagement des symptômes et au contrôle de la maladie pour permettre une amélioration de la qualité de vie (21). La stratégie thérapeutique de la PNS est progressive et repose principalement sur le degré de gêne fonctionnelle ressentie.

Des pulvérisations de corticostéroïdes par voie nasale associées à un lavage par solution saline constituent le traitement de référence de la PNS, quel que soit la sévérité des symptômes (1). En cas d'exacerbation ou de troubles rhinosinusiens sévères, des cures courtes de cinq à sept jours de corticostéroïdes systémiques (CSS) peuvent être associées au traitement local. Celles-ci peuvent être prescrites deux à trois fois par an, sans dépasser la dose maximale de un gramme par an d'équivalent prednisone, afin d'éviter les complications à court et à long terme. Les antibiotiques en cure courte ou au long court n'ont pas montré leur efficacité mais peuvent être utilisés en cas de surinfection (1). En cas de mauvais contrôle de la maladie sous traitement médical prolongé bien conduit, une chirurgie à visée fonctionnelle peut être réalisée. Il s'agit d'une chirurgie endoscopique, permettant un réaménagement des cavités rhinosinusiennes, dont les différentes techniques vont de la polypectomie à l'ethmoïdectomie bilatérale fonctionnelle ou radicale.

Malgré l'ensemble de ces traitements, le soulagement des symptômes et le contrôle de la maladie dans les formes sévères sont partiels et transitoires. Les effets de la corticothérapie systémique sont de courte durée (23) et les récurrences de polypes après chirurgie endoscopique des sinus sont fréquentes (24). De plus, la chirurgie apporte un bénéfice moindre sur la récupération du sens olfactif. Le taux de récupération olfactive après chirurgie sinusienne est d'environ 50 % (25), et diminue avec les reprises itératives. Ainsi, chez les patients souffrant de PNS sévère insuffisamment contrôlée par les corticoïdes et la chirurgie, la mise à disposition de traitements supplémentaires est nécessaire pour permettre un meilleur contrôle de la maladie et améliorer la qualité de vie.

## 4. Biothérapies

Dans ce contexte, depuis 2020, les biothérapies ont émergé dans le panel thérapeutique de la PNS. Elles sont constituées d'anticorps monoclonaux qui vont bloquer spécifiquement les facteurs de la voie inflammatoire T2. Les deux types de médiateurs ciblés sont les interleukines (IL-4, IL-5, et IL-13) et les IgE.

Le dupilumab (anti-IL4R $\alpha$ ), le mepolizumab (anti-IL5) et l'omalizumab (anti-IgE) ont ainsi été approuvés par l'agence européenne des médicaments de la Food and Drug Administration (21). Cependant, seuls le dupilumab (2020) et le mepolizumab (2022) ont l'AMM et sont remboursés dans l'indication de PNS en France (26)(27). Ils sont indiqués comme traitements additionnels aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou par la chirurgie. Le remboursement n'est effectif que lorsqu'une chirurgie rhino-sinusienne a été pratiquée en complément du traitement médical maximal. Il s'agit de médicaments d'exception, soumis à prescription initiale hospitalière (26)(27).

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe de façon simultanée la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines majeures impliquées dans les pathologies inflammatoires de type 2. Il exerce un double blocage de la voie IL4/IL13 en se liant à la sous-unité  $\alpha$  du récepteur à l'interleukine-4 (IL4-R $\alpha$ ), entraînant une diminution des médiateurs de l'inflammation de type 2 (28). Le mepolizumab quant à lui, est un

anticorps monoclonal humanisé de type IgG1k qui se lie et bloque l'IL-5 circulante, empêchant le recrutement et l'activation des éosinophiles (26).

L'EPOS conseille d'envisager des produits biologiques chez les patients non contrôlés malgré un traitement médical et une chirurgie sinusienne appropriée et remplissant trois des cinq critères détaillés dans le tableau suivant (Tableau 1). Pour caractériser l'inflammation de type 2, les nouveaux critères EUFOREA ont réduit le seuil des éosinophiles sanguins de  $\geq 250$  cellules/mL à  $\geq 150$  cellules/mL, en accord avec les valeurs utilisées pour les pathologies pulmonaires (21).

*Tableau 1 : Indication des biothérapies dans la PNS selon les critères EPOS/ EUFOREA.*

<b>Présence bilatérale de polypes chez un patient déjà traité par chirurgie endoscopique des sinus + présentant 3/5 des critères suivants :</b>	
1. Identification d'une inflammation de type T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus de 10 éosinophiles par champ de lecture en microscopie optique (x400) sur coupe histopathologique de polype</li> <li>• Eosinophilie sanguine <math>\geq 150/\text{mm}^3</math></li> <li>• Concentration sérique en IgE totale <math>&gt; 100 \text{ UI/mL}</math></li> </ul>
2. Besoin d'une corticothérapie systémique (ou contre-indication à la corticothérapie <i>per os</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 cures de corticostéroïdes <i>per os</i> par an (1 mg/kg/j pendant 7 à 10j)</li> <li>• Ou traitement continu par corticostéroïdes <i>per os</i> à faible dose pendant plus de 3 mois</li> </ul>
3. Altération de la qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT 22 <math>\geq 40/110</math></li> </ul>
4. Perte de l'odorat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test olfactif</li> </ul>
5. Association à un asthme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selon les critères diagnostiques pneumologiques</li> </ul>

Après l'instauration du traitement biologique, une évaluation est effectuée à 6 mois puis à un an, selon les critères suivants (Figure 2) afin de définir la réponse thérapeutique et statuer sur la poursuite du traitement.

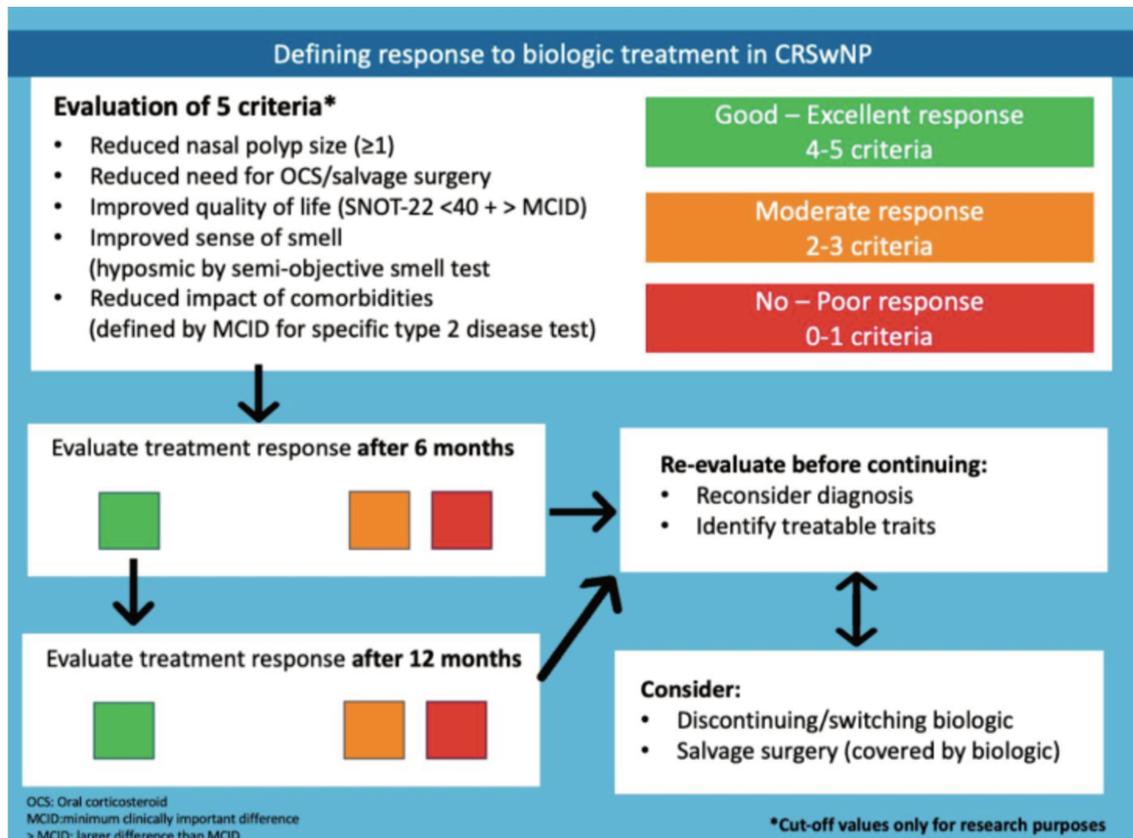


Figure 2 : Critères EPOS/EUFOREA de réponse clinique aux traitements par biothérapie (21).

## 5. Problématique

Les biothérapies sont des thérapeutiques récentes qui apportent un bénéfice significatif chez les patients atteints de polypose naso-sinusienne sévère et réfractaire au traitement médico-chirurgical (29)(30). La perte olfactive a été décrite comme le symptôme rhinosinusal le plus gênant par les patients, entraînant un effet significatif sur la qualité de vie (31). Son évaluation est donc essentielle pour déterminer la gêne fonctionnelle et fait ainsi partie des critères permettant de poser l'indication et d'évaluer la réponse aux traitements biologiques (21).

De nombreux outils existent pour évaluer l'olfaction, cependant aucun test de référence n'est admis. La question est donc de pouvoir trouver un test objectif, qui permette de refléter de manière fiable la fonction olfactive. Dans le cadre des biothérapies, les études utilisant des tests objectifs sont souvent de courte durée, ne permettant pas d'évaluer la récupération au long cours (29)(30) et beaucoup d'études en vie réelle utilisent des tests subjectifs (32)(33). L'ETOC est un test psychométrique qui semble pertinent en pratique clinique, pour lequel il existe peu de littérature. Nos interrogations portent donc sur les capacités de ce test à mesurer le sens olfactif dans la PNS, et sur l'évolution du score après initiation d'une biothérapie lors d'un suivi prolongé.

Par ailleurs, un des enjeux actuels pour ces nouvelles thérapies est de déterminer les populations cibles, pour lesquelles la réponse aux traitements sera la plus significative. Cependant, nous disposons de peu de documentation sur les facteurs impliqués dans la réponse au traitement et notamment dans la récupération olfactive (21).

## 6. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'évolution des troubles olfactifs, mesurée par le test psychophysique ETOC à six mois de l'introduction d'une biothérapie par dupilumab ou mepolizumab, chez les patients atteints d'une PNS sévère résistante au traitement médical et chirurgical.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Décrire la cinétique d'évolution des scores d'identification et de détection du test ETOC de M0 à M18 ;
- Evaluer la proportion d'anosmiques, hyposmiques et normosmiques à M0, M1, M3, M6, M12 et M18 ;
- Décrire l'évolution de la fonction olfactive évaluée subjectivement par les patients de M0 à M18 ;
- Evaluer la corrélation entre l'appréciation subjective de récupération des patients et le score ETOC composite mesuré lors des visites successives ; et,
- Rechercher des facteurs cliniques associés à la récupération olfactive par analyses univariées et multivariées.

# Matériel et méthode

## 1. Population et méthode

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique menée du mois d'août 2021 au mois de mars 2024 dans le service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale au CHU de Lille, incluant soixante-et-un patients adultes suivis dans le cadre du registre BIOPOSE (Biologics in severe nasal polyposis survey).

L'ensemble du protocole BIOPOSE avait fait l'objet d'une procédure promotionnelle par la DRI (Direction de la Recherche et de l'Innovation) du CHU de Lille avec inscription au registre EudraCT (N° 2021-A01338-33) et obtention d'un avis favorable auprès du CPP le 05/11/2021.

### a) Population

La population de l'étude comporte tout patient âgé de plus de 18 ans, affilié à la sécurité sociale et nécessitant un traitement par biothérapie pour une PNS sévère, conformément à son autorisation de mise sur le marché et à son remboursement. Une interruption de toute corticothérapie dans le mois précédant la première injection a été réalisée.

Une notice d'information explicative sur le déroulé du suivi, les objectifs de l'étude et les droits des patients a été remise au préalable aux participants. Un formulaire de consentement a été signé par les patients, autorisant ainsi l'exploitation des informations cliniques et biologiques dans une base de données anonymes.

Les patients présentant les critères du tableau 2 n'étaient pas inclus dans l'étude BIOPOSE (Tableau 2).

*Tableau 2 : Critères de non-inclusion dans BIOPOSE.*

- Prise d'une corticothérapie orale dans le mois précédent l'inclusion
- Traitement par biothérapie dans les 6 mois précédant l'inclusion, à l'exception des biothérapies administrées pour un asthme sévère
- Antécédent d'hypersensibilité à un médicament de classe similaire (anticorps humanisés)
- Antécédent d'infection à SARS-Cov2 documentée de moins de 3 mois avec troubles olfactifs persistants
- Femme enceinte ou allaitante
- Personne privée de liberté ou bénéficiant d'un régime de protection juridique (tutelle / curatelle)
- Incapacité à recevoir une information éclairée ou refus de signer le consentement

## **b) Méthodologie**

Selon les modalités thérapeutiques définies par l'AMM, le protocole consistait en une injection sous cutanée de 300 mg de dupilumab toutes les deux semaines ou une injection sous-cutanée mensuelle de 100 mg de mepolizumab. Il était associé au maintien du traitement local nasal par corticoïdes topiques et lavages de nez.

La première injection était réalisée en hôpital de jour pour s'assurer de la bonne tolérance du traitement, et les injections suivantes étaient réalisées par un(e) infirmier(e) en ville, par le patient ou par un membre de son entourage.

Lors de la première injection, dans le cadre du registre BIOPOSE, on procédait au recueil des données cliniques initiales (tableau 3) ainsi qu'à

l'histoire de la maladie (tableau 4). Les patients bénéficiaient d'un examen ORL complet avec réalisation d'une nasofibroscopie permettant d'établir le score endoscopique de taille des polypes (annexe 1) et d'un scanner rhinosinusien permettant de mesurer le score de Lund MacKay (annexe 2). Un bilan biologique avec étude de l'éosinophilie sanguine (Nbr/mm<sup>3</sup>) et de la concentration sérique en IgE totales (UI/ml) était réalisé. Dans le centre Lillois, un test olfactif européen ETOC était pratiqué (annexe 3 et 4). La gêne fonctionnelle était évaluée par des échelles subjectives et les patients remplissaient un questionnaire de qualité de vie spécifique des atteintes rhinosinusiennes, le score SNOT 22 (SinoNasal Outcome Test 22) (annexe 5).

*Tableau 3 : Données cliniques recueillies lors de la visite d'inclusion à M0.*

<ul style="list-style-type: none"><li>• Age, Sexe</li><li>• Antécédent d'asthme, d'allergie respiratoire, d'intolérance aux AINS ou aux sulfites</li><li>• Tabagisme actif</li></ul>
--

*Tableau 4 : Données recueillies à M0 concernant l'histoire thérapeutique de la polypose.*

<ul style="list-style-type: none"><li>• Date de diagnostic de la PNS</li><li>• Nombre de chirurgies rhino-sinusiennes (technique et date opératoire)</li><li>• Dose cumulée de corticothérapie systémique dans l'année précédente</li><li>• Durée d'efficacité de la corticothérapie systémique sur la récupération olfactive et sur l'obstruction nasale</li><li>• Antécédent de biothérapie pour asthme ou PNS</li></ul>
--

Un suivi a ensuite été organisé à M1, M3, M6, M12 et M18 permettant de mesurer l'évolution des paramètres cliniques rhinosinusiens (tableau 5). À chaque consultation, les patients étaient interrogés sur les modalités d'utilisation de la biothérapie (posologie, modification de dose ou d'intervalle, changement de biothérapie), les traitements associés (prise de corticoïdes, réalisation d'une chirurgie naso-sinusienne) et la présence d'événements indésirables (EI) observés depuis la dernière visite. Un bilan sanguin avec éosinophilie sanguine (Nbr/mm<sup>3</sup>) et concentration sérique en IgE totales (UI/ml) était également réalisé.

*Tableau 5 : Paramètres cliniques rhinosinusiens recueillis initialement et lors des visites de contrôle.*

- Score endoscopique de taille des polypes (NPS)
- EVA obstruction nasale
- EVA troubles olfactifs
- EVA globale
- Score olfactif ETOC
- SNOT-22

Selon les recommandations du consensus EPOS/EUFOREA, en cas de réponse faible ou d'absence de réponse après 24 semaines de traitement, une interruption ou un changement de biothérapie était pratiqué. En cas de réponse positive au traitement, les injections de dupilumab pouvaient être espacées toutes les quatre semaines selon l'appréciation du praticien.

Il convient de noter que l'ensemble des données recueillies dans le cadre du registre BIOPOSE n'a pas été analysé dans le cadre de la thèse.

## 2. Mesure du score olfactif par le test ETOC

Le critère de jugement principal était la mesure olfactive par le test psychophysique ETOC (European Test of Olfactory Capabilities) à six mois de l'introduction de la biothérapie.

Le test ETOC est un test psychophysique olfactif adapté à la culture olfactive européenne, développé par le laboratoire de recherche en neurosciences à Lyon (Neuroscience Research Centre of Lyon, CNRS UMR 5292, INSERM UMR\_S 1028, Université de Claude Bernard Lyon 1, France). Il s'agit d'un test supra-seuil, basé sur la détection et l'identification de différentes odeurs. Le test de détection mesure l'aptitude à percevoir une odeur et le test d'identification évalue la capacité à attribuer un mot ou une image à une odeur correspondante. Sa durée de réalisation est d'environ une vingtaine de minutes par patient.

L'ensemble du test est réparti en seize blocs (de 1 à 16), comportant chacun quatre flacons, marqués par les lettres A, B, C, D, ayant le même aspect. Dans chaque bloc, seul un des quatre flacons contient une odeur (34). Les matières odorantes sont contenues dans des récipients, après avoir été dissoutes dans une huile minérale inodore et imbibées sur un absorbant spécifique. Les seize odeurs utilisées sont les suivantes : vanille, clou de girofle, pomme, eucalyptus, cannelle, fuel, pin, ail, herbe coupée, anis, orange, poisson, rose, thym, citron et menthe (34) (Annexe 3).

Lors du test, les quatre flacons d'un bloc sont présentés successivement aux deux narines du patient. Le sujet doit ainsi dans un premier temps désigner la fiole odorante parmi les propositions A, B, C ou D (test de localisation ou détection). Dans un deuxième temps, en cas de bonne

réponse à la première partie, quatre propositions d'odeur lui sont faites, l'une d'entre elles correspondant à l'odeur contenue dans le flacon odorant. Le patient doit ainsi reconnaître l'odeur comprise dans la fiole parmi les propositions effectuées (test d'identification) (annexe 4). Le score total, calculé sur 32, résulte de l'addition du score de localisation ou détection côté sur 16 et du score d'identification côté sur 16. Le patient est considéré comme normosmique lorsque le score total est supérieur ou égal à 27, hyposmique lorsqu'il est compris entre 10 et 26, et anosmique lorsqu'il est strictement inférieur à 10 (34).

Il convient de noter que la mesure du score ETOC a été spécifiquement recueillie dans le centre lillois et ne fait pas partie des critères de BIOPOSE.

### **3. Echelles d'auto-évaluation**

Les échelles d'auto-évaluation sont des scores permettant de quantifier l'intensité des symptômes ressentis par les patients, par un score allant de 0 signifiant l'absence de symptômes, à 100 étant la gêne maximale ressentie.

Une EVA est utilisée dans notre étude pour mesurer l'intensité de l'obstruction nasale, des troubles de l'odorat et de la gêne globale rhinosinusienne. Elle permet de classer la gêne ressentie en catégorie légère pour un score compris en 0 et 30, modérée pour un score compris entre 40 et 70 ou grave en cas de score strictement supérieur à 70 (35).

#### **4. Analyse statistique**

Les données anonymisées ont été intégrées dans une base de données Microsoft Excel™. Les analyses statistiques ont été menées avec le logiciel Graphpad Prism 10 software (Boston, US). Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type. La comparaison des moyennes en groupes appariés a été réalisée à l'aide d'un test de Wilcoxon. La recherche de facteurs associés au gain du score ETOC à M6 a été réalisée par régression linéaire univariée par un test de Mann Whitney pour les variables binaires et par un test de corrélation de Pearson pour les variables continues, ainsi que par analyse linéaire multivariée. Ces facteurs ont également été analysés selon un modèle de régression logistique où le gain ETOC à M6 a été transformé en variable binaire. L'analyse de corrélation entre les résultats des scores ETOC et de la gêne olfactive subjective a été effectuée par un test de corrélation de Kendall. Un risque d'erreur seuil de 5% a été retenu comme indicateur de significativité statistique.

# Résultats

## 1. Caractéristiques de la population

Soixante et un patients ont été inclus dans l'étude BIOPOSE entre novembre 2021 et mars 2024. Un patient a été exclu des analyses statistiques de la thèse devant l'absence de test ETOC réalisé à M0. Le diagramme de flux de l'étude est présenté en Figure 3.

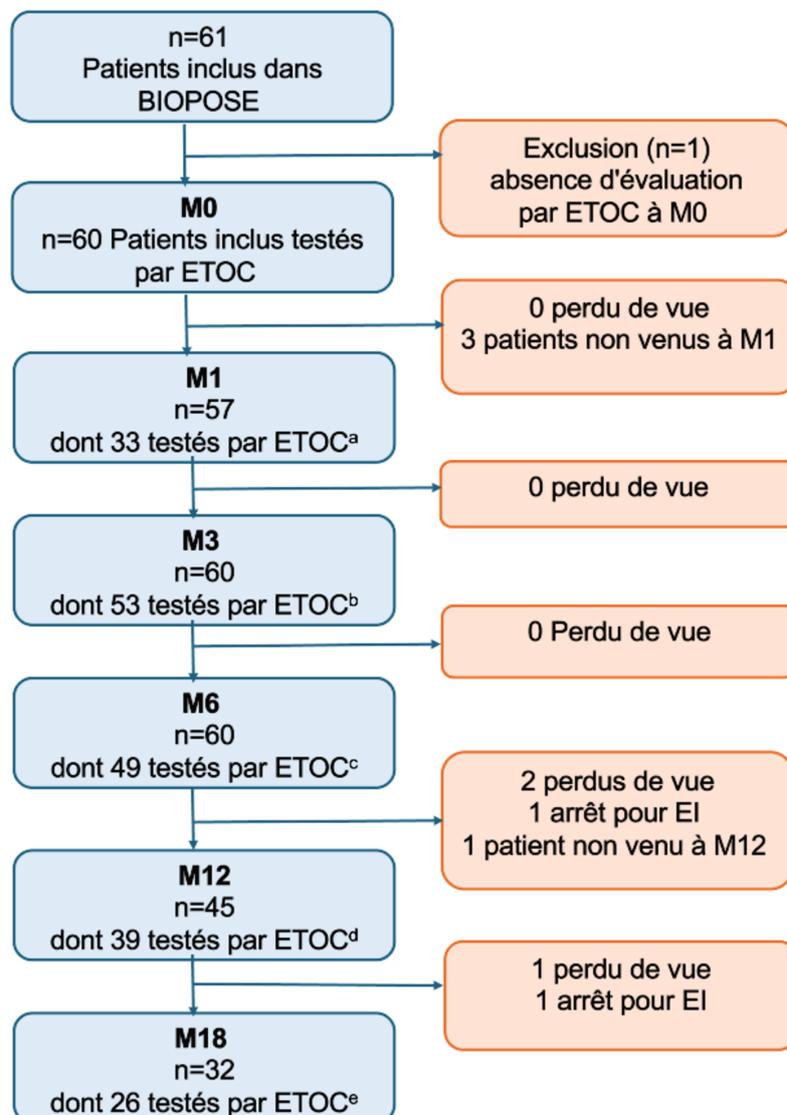


Figure 3 : Diagramme de flux.

*n* = nombre de patients évaluables au moment du gel des données pour la thèse. Motifs de non réalisation du test ETOC : a : ETOC M1 non prévu dans le protocole initial (n=22), donnée manquante (n=2) ; b : donnée manquante (n= 7) ; c : manque de temps du patient (n=1), rhinite aiguë (n=1), donnée manquante (n= 9) ; d : rhinite aiguë (n=2), donnée manquante (n=4) ; e : Covid (n=2), donnée manquante (n=5).

L'âge moyen des patients inclus à la visite M0 était de 51,02 +/- 11,64 ans. Un asthme était associé à la polypose dans 81,7 % des cas et un terrain allergique dans 40 % des cas (Tableau 6).

*Tableau 6 : Description de la population avant initiation de la biothérapie.*

Caractéristiques de la population	Nombre (n=60)	Pourcentage (%)
Sexe :		
- Homme	33	55
- Femme	27	45
Allergie	24	40
Asthme	49	81,7
Intolérance aux AINS	13	21,7
Intolérance aux sulfites	8	13,3
Tabagisme actif	5	8,3

Le profil clinique était sévère avec un score SNOT 22 moyen à 61/110 rapportant une altération importante de la qualité de vie et une EVA globale moyenne à 75,5/100. Les mesures moyennes de l'éosinophilie et des IgE étaient respectivement de 544,73 ± 310,03 /mm<sup>3</sup> et 257,80 ± 408,38 UI/mL, en faveur d'un profil T2 (Tableau 7).

*Tableau 7 : Données cliniques et biologiques recueillies à M0.*

Evaluation clinique initiale	Moyenne +/- écart type
EVA obstruction nasale (0-100)	69,75 +/- 24,45
EVA olfaction (0-100)	88,17 +/- 26,65
EVA globale (0-100)	75,5 +/- 19,80
SNOT 22 (0-110)	61,08 +/- 16,25
Nasal polyp score (0-8)	3,87 +/- 1,89
Eosinophilie (nbr/mm <sup>3</sup> )	544,73 +/- 310, 03
IgE totaux (UI/mL)	257,80 +/- 408,38

Les patients ont bénéficié en moyenne d'environ deux chirurgies rhinosinusiennes. La dose cumulée annuelle de corticoïdes par voie générale avant biothérapie était en moyenne de 1,3 g/an, avec un bénéfice sur l'odorat de 11 jours (+/- 18 jours). Cinq patients avaient déjà bénéficié d'une biothérapie

pour le contrôle de l'asthme qui était inefficace sur la dysfonction rhinosinusienne. Les biothérapies utilisées étaient mepolizumab (n=1), omalizumab (n=3) et benralizumab (n=1).

*Tableau 8 : Profil thérapeutique avant initiation de la biothérapie.*

n=60	
ATCD polypectomie	19
ATCD de chirurgie sinusienne :	59
▪ Chirurgie partielle	9
▪ Ethmoïdectomie totale	57
▪ Ethmoïdectomie totale et sinusotomie frontale DRAF III	6
Nombre moyen de chirurgie par patient (moyenne +/- écart type)	1,93 (+/- 1,16)
Délai entre la dernière intervention chirurgicale et la biothérapie (moyenne +/- écart type) (année)	5,21 (+/- 4,10)
Délai entre la découverte de la PNS et la biothérapie (moyenne +/- écart type) (année)	12,38 (+/- 4,11)
ATCD biothérapie pour asthme	5 (8,3 %)
ATCD biothérapie pour PNS	0
Dose cumulée annuelle de corticoïdes per os (moyenne +/- écart type) (mg)	1313,39 (+/- 1380)
Durée d'efficacité des cures de corticoïdes per os sur l'odorat (moyenne +/- écart type) (jour)	11,23 (+/- 18,07)

Parmi les soixante patients admis à l'inclusion, cinquante-cinq ont bénéficié d'injections de dupilumab et cinq de mepolizumab. Les injections de dupilumab ont été espacées toutes les quatre semaines pour douze patients à six mois du début de la biothérapie. Cependant, pour sept d'entre eux, les injections ont de nouveau été rapprochées à une injection toutes les deux semaines, lors de l'évaluation à M12, devant la présence d'une dégradation fonctionnelle.

Le dupilumab a dû être stoppé pour deux patients présentant des effets indésirables. Il a ainsi été arrêté chez un patient à M6 devant la mise en

évidence d'une pneumopathie interstitielle diffuse, associée à des arthromyalgies, et des anticorps anti-nucléaires positifs évoquant la présence d'un syndrome des anti-synthétases et pour un patient à M12 pour cause d'arthralgies invalidantes, réfractaires au traitement médical.

## 2. Critère de jugement principal : évolution olfactive décrite par le score ETOC à 6 mois de la biothérapie

Quarante-neuf patients ont bénéficié d'une évaluation par ETOC à la fois à M0 et à M6. Le score ETOC total était en moyenne de 5,49 (+/- 9,50) à M0 et 19,10 (+/- 10,10) à M6. Le gain du score ETOC total entre M0 et M6 était de 13,61 (+/- 11,19). Il existait une amélioration statistiquement significative du score ETOC total entre M0 et M6 ( $p < 0,005$ ) (Figure 4).

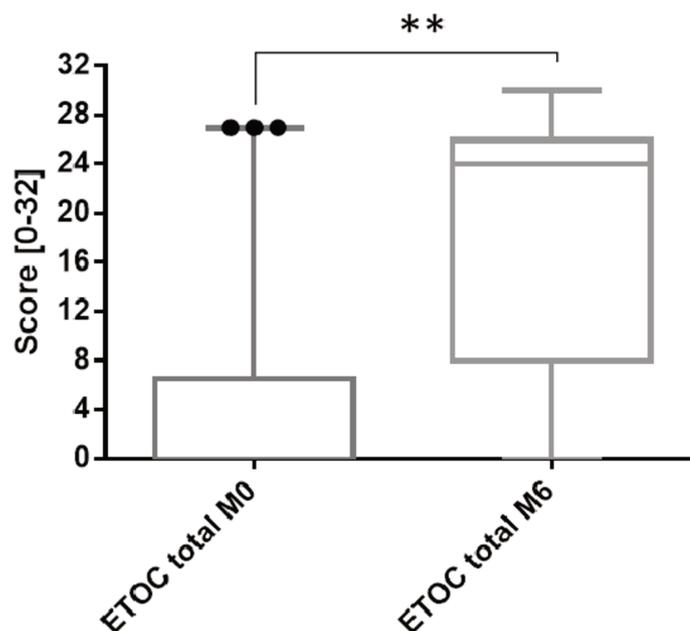


Figure 4 : Comparaison des scores ETOC composites entre M0 et M6 (test de Wilcoxon). \*\*  $p < 0,005$

### 3. Critères de jugement secondaires

#### a) Cinétique d'évolution des scores ETOC composite, d'identification et de détection entre M0 et M18

L'amélioration des réponses olfactives après biothérapie est rapide, visible dès l'évaluation à un mois ( $p < 0,005$  entre M0 et M1) et significative jusque M3 ( $p < 0,05$  entre M1 et M3). On constate ensuite une stabilisation des scores entre M3 et M18 (gain non significatif entre M3, M6, M12 et M18). Elle porte à la fois sur les scores de détection et d'identification, pour lesquels on observe des courbes d'allure similaire (Figure 5).

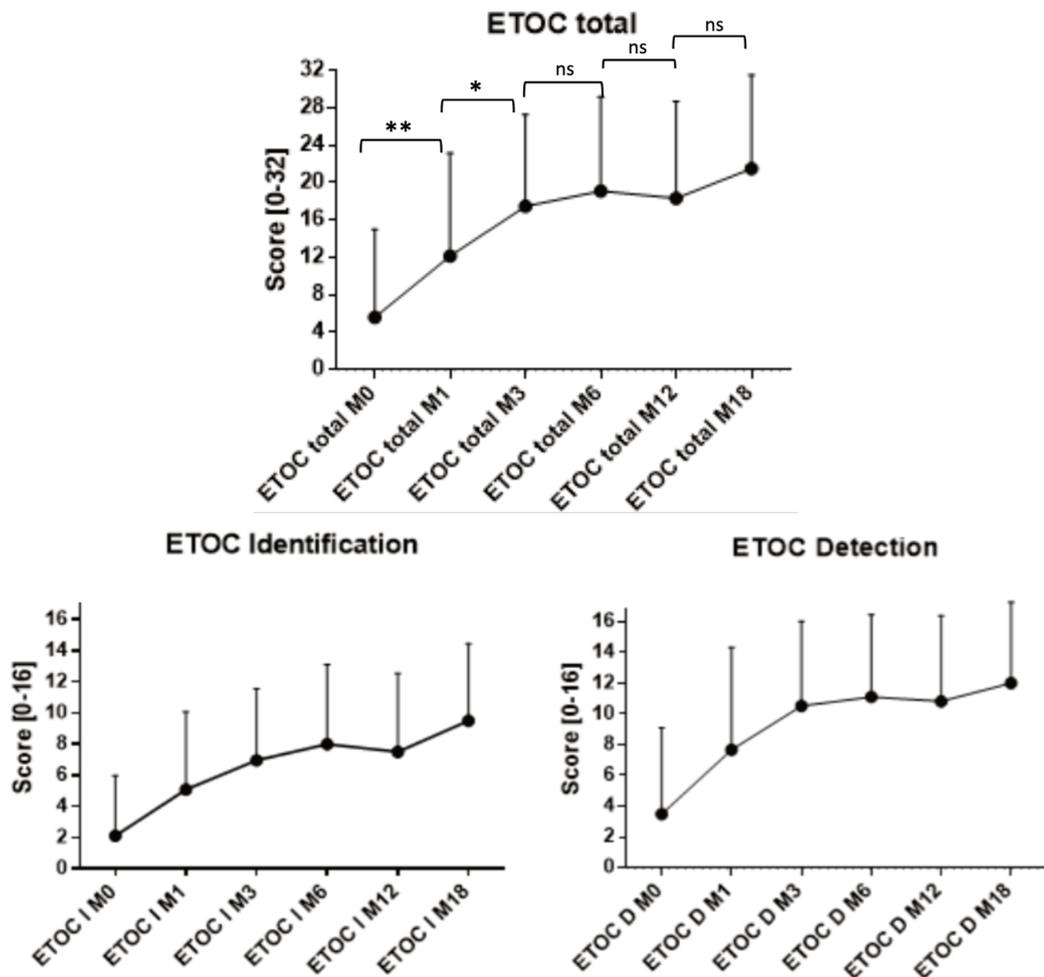


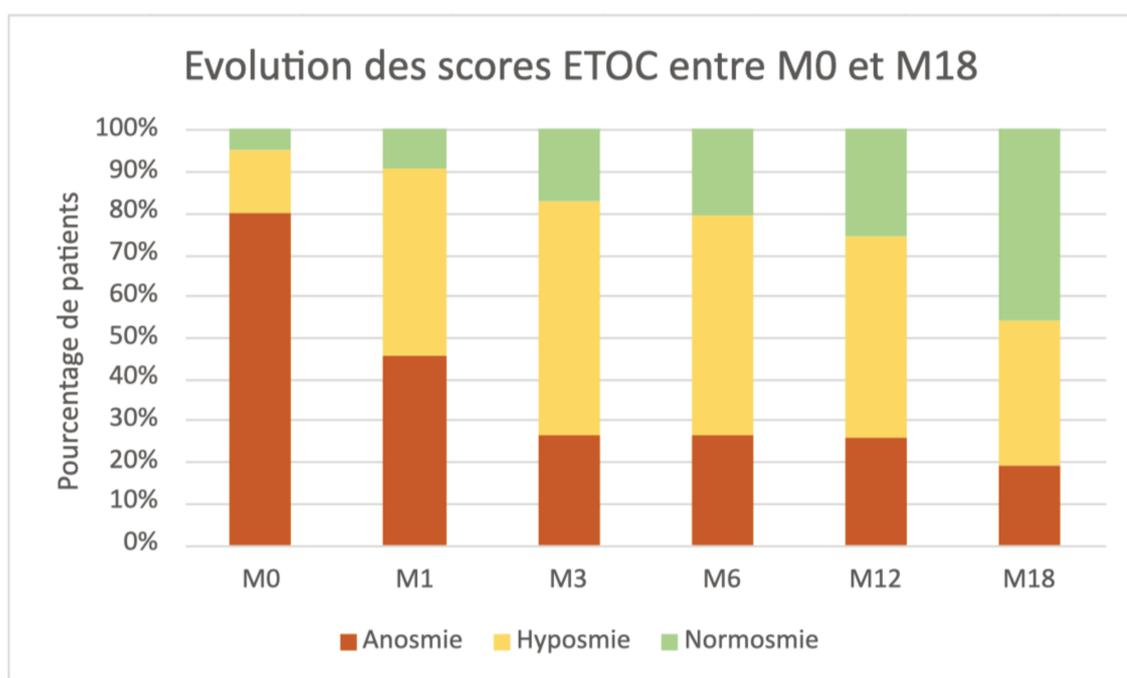
Figure 5 : Evolution du score ETOC total, d'identification et de détection selon le temps. ns : non significatif ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,005$

**b) Décrire la proportion de patients anosmiques, hyposmiques et normosmiques entre M0 et M18**

À M0, sur les soixante patients inclus ayant été évalués par test psychométrique, quarante-huit patients (80 %) présentait un score ETOC composite correspondant à une anosmie (ETOC<10), neuf patients (15%) une hyposmie (ETOC 10-26) et trois patients (5 %) une normosmie (ETOC > 26).

À M6, sur les quarante-neuf patients testés, treize patients (26,53%) étaient anosmiques, vingt-six patients (53,06%) hyposmiques et dix patients (20,41%) normosmiques.

La proportion d'anosmiques est ainsi passée de 80 % à M0, à 45,45% à M1, à 26,41 % à M3, à 26,53 % à M6, 25,64 % à M12 et 19,23 % M18 (Figure 6).



*Figure 6 : Evolution de la mesure olfactive par le test ETOC composite, en fonction du pourcentage de patients, de M0 à M18.*

**c) Décrire l'évolution de la fonction olfactive évaluée  
subjectivement par les patients entre M0 et M18**

À M0, la gêne olfactive moyenne mesurée par EVA de 0 à 100 était de 88,2 +/- 26,6. Cinquante patients (83,3%) présentaient une gêne sévère (score 80-100), cinq patients (8,3%) une gêne modérée (score 40-70) et cinq autres patients (8,3%) une gêne légère (score 0-30).

La gêne olfactive moyenne à M6 était de 43,7 +/- 36,9 sur 100. Le gain du score numérique était de 44,5 points entre M0 et M6. Trente patients (50%) présentaient une gêne légère, treize patients (21,6%) une gêne modérée et dix-sept patients (28,3%) une gêne sévère à M6 (Figure 7).

On constate une amélioration significative de la sensation olfactive mesurée par échelle subjective entre M0 et M1 ( $p < 0,005$ ) suivie d'une stabilisation entre M1 et M18 (gain non significatif entre M1, M3, M6, M12 et M18).

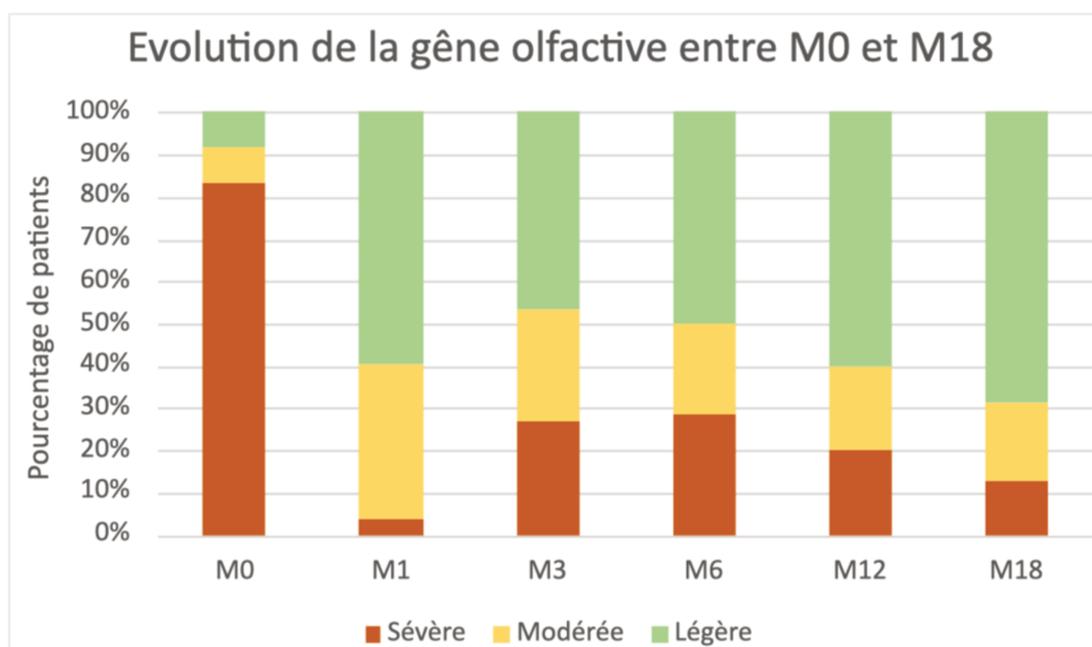


Figure 7 : Evolution de la gêne olfactive mesurée par EVA, en fonction du pourcentage de patients, de M0 à M18.

**d) Evaluer la corrélation entre l'appréciation subjective de récupération des patients et le score ETOC composite mesuré à M0, M1, M3, M6, M12 et M18.**

Les scores olfactifs mesurés par ETOC et la gêne olfactive mesurée par EVA, en fonction du nombre de patients, sont représentés de M0 à M18 dans la figure 8.

Lors des analyses de corrélation, nous retrouvons une association statistiquement significative entre les valeurs du score ETOC composite et la gêne olfactive, à la fois à M0 ( $p < 0,0005$ ), M1 ( $p < 0,0005$ ), M3 ( $p < 0,0005$ ), M6 ( $p < 0,0005$ ), M12 ( $p < 0,0005$ ) et M18 ( $p < 0,0005$ ).

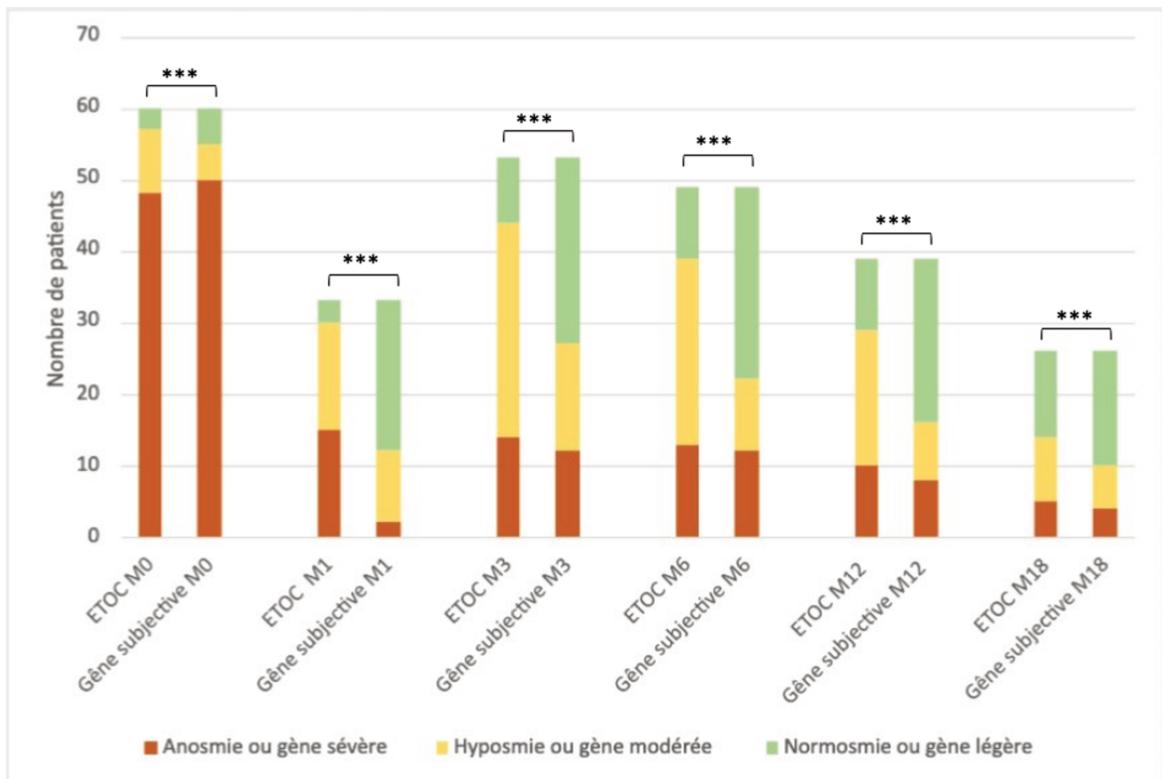


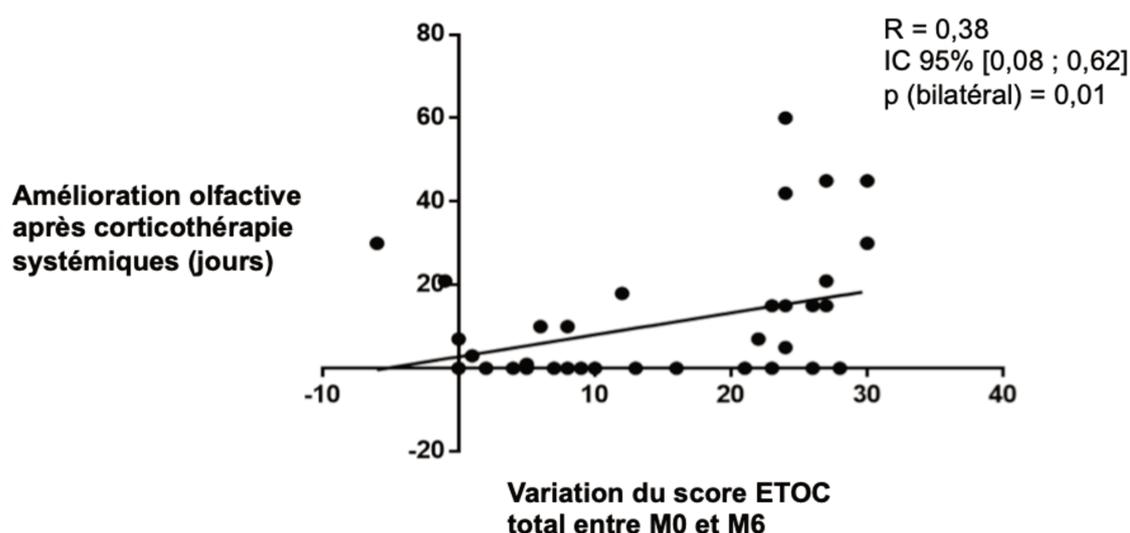
Figure 8 : Représentation de l'association entre le score ETOC et de la gêne olfactive subjective, évalué à M0, M1, M3, M6, M12 et M18. \*\*\* $p < 0,0005$

### e) Recherche de facteurs cliniques prédictifs de récupération olfactive à M6.

- *Modèle de régression linéaire*

Nous avons réalisé une analyse selon un modèle de régression linéaire univarié cherchant à évaluer l'impact de plusieurs variables sur le gain ETOC à M6. Les variables utilisées sont les suivantes : sexe, âge, asthme, allergie, intolérance aux AINS, intolérance aux sulfites, âge à l'instauration de la biothérapie, éosinophilie, IgE totaux, tabagisme actif, nombre de chirurgies, dose cumulée de corticoïdes sur l'année précédant l'instauration de la biothérapie et réponse olfactive aux corticoïdes.

On retrouve une association statistiquement significative entre la durée de récupération olfactive après corticothérapie (jours) et la variation du score ETOC entre M0 et M6, avec un coefficient de corrélation de Pearson équivalent à 0,38 IC 95 [0,08 ; 0,62], ( $p = 0,012$ ) (Figure 9).



On ne retrouve pas d'association significative avec le sexe ( $p=0,43$ ), l'asthme ( $p=0,19$ ), les allergies ( $p=0,44$ ), l'intolérance aux AINS ( $0,17$ ), l'intolérance aux sulfites ( $p=0,34$ ), l'âge à l'instauration de la biothérapie ( $p=0,94$ ), l'éosinophilie ( $p=0,44$ ), les IgE totaux ( $p=0,22$ ), le tabagisme actif ( $p=0,72$ ), le nombre de chirurgie ( $p=0,16$ ) et la dose cumulée de corticothérapie systémique dans l'année précédant la biothérapie ( $p=0,42$ ).

Les analyses multivariées étudiant ces mêmes variables montrent également une relation statistiquement significative entre la durée d'efficacité de la corticothérapie per os sur l'odorat et le gain du score ETOC à M6 ( $p<0,005$ ), avec un coefficient de 0,2823 unités. Ainsi, pour chaque jour de récupération olfactive après corticothérapie, on observe une hausse du score ETOC de 0,2823 unités à M6, toutes choses égales par ailleurs.

- *Modèle de régression logistique*

L'ensemble de ces facteurs ont également été intégrés dans un modèle de régression logistique, où le gain ETOC a été transformé en une variable binaire (1= gain ETOC >0, 0= gain ETOC nul ou négatif). Ces analyses mettaient en évidence un effet statistiquement significatif de l'asthme sur le gain ETOC à M6 avec un Odds Ratio de 7,50 ( $p=0,0086$ ). Ainsi, la présence d'un asthme multiple les chances de gain olfactif ETOC à M6 par environ 7,50 par rapport à l'absence d'asthme.

### f) Analyse descriptive en sous-groupe de la réponse olfactive au mepolizumab et au dupilumab

Pour les patients traités par mepolizumab, on observe une dégradation du score ETOC à M1, suivie d'une amélioration lors des évaluations à M3 et M6 qui reste inférieure à celle observée sous dupilumab.

La gêne olfactive subjective mesurée par EVA est quant à elle améliorée à M1 avec le mepolizumab puis s'aggrave à M3 et M6 (EVA>80/100). Dans ce contexte, à M6 les cinq patients sous mepolizumab ont bénéficié d'un changement thérapeutique vers le dupilumab, permettant une récupération subjective. Ces résultats sont à interpréter sous réserve du faible effectif analysé (n=5).

Avec le dupilumab, la gêne subjective est améliorée à M1 et reste ensuite globalement stable (EVA<40/100). (Figure 10).

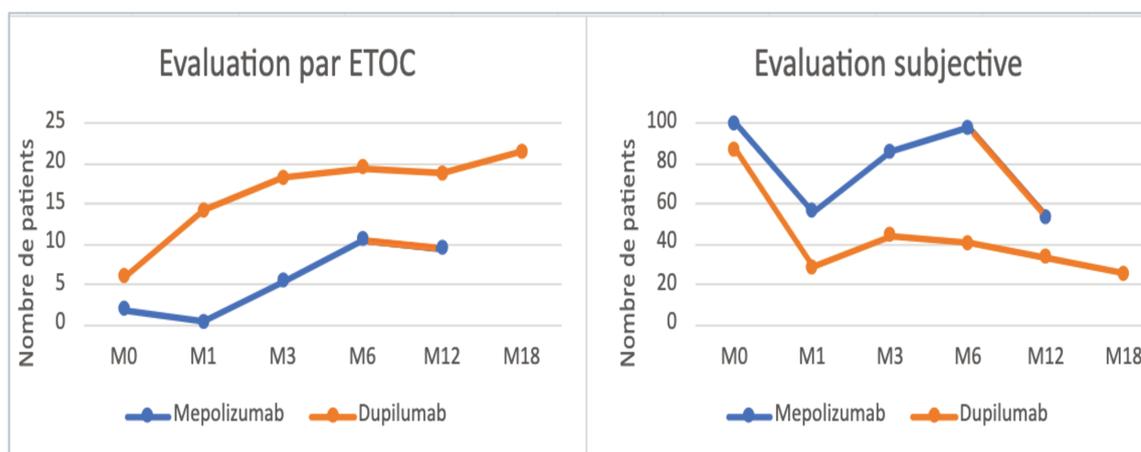


Figure 10 : Représentation du score ETOC moyen et de la gêne olfactive moyenne, selon le type de biothérapie, en fonction du nombre de patients, de M0 à M18.

# Discussion

## 1. Forces et limites de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, en vie réelle, évaluant l'efficacité du dupilumab et du mepolizumab sur la récupération olfactive, lors d'un suivi de 18 mois.

La population incluse est représentative d'une population de polypose naso-sinusienne de type 2 sévère. La mesure de l'olfaction a été recueillie à la fois de manière subjective et objective. Le gain moyen du test ETOC composite entre M0 et M6 est de 13,61 points, montrant une amélioration statistiquement significative ( $p < 0,005$ ). La proportion de patients anosmiques est passée de 80 % à 26,53 % entre M0 et M6.

L'ETOC est un test olfactif psychophysique orthonasal, facile à utiliser, standardisé, associant un test de discrimination et d'identification. Il est validé au niveau européen et adapté à la culture de la population française. Dans les articles scientifiques, les tests les plus couramment utilisés pour évaluer l'olfaction sont le «Sniffin' Sticks Test» (SST) européen ou l'«UPSIT» (University Of Pennsylvania Smell Identification Test) nord-américain (36)(37). L'utilisation de tests adaptés à la culture du patient est un facteur important pour éviter le risque de biais lié au défaut de reconnaissance des odeurs (20). Le SST évalue trois composantes de l'olfaction, le seuil olfactif (T), la discrimination (D) et l'identification (I) pour donner un score TDI composite. Il existe une forte corrélation entre les scores TDI du SST et les symptômes ressentis par les patients, dans l'ensemble des publications concernant les rhinosinusites chroniques (36)(38). L'UPSIT est un test pouvant être auto-

administré, validé et largement utilisé en pratique courante (39). Cependant, il n'évalue que l'identification des odeurs et sa corrélation avec les symptômes ressentis par les patients dans les rhinosinusites chroniques est faible (37). De plus, le test est à usage unique, ce qui peut être plus coûteux dans les études à grande échelle.

Dans notre étude, les résultats de l'ETOC sont corrélés aux évaluations subjectives mesurées par EVA ( $p < 0,0005$ ). Le test semble donc représenter correctement la perception olfactive des patients. Cette association avait également été identifiée dans l'évaluation des troubles olfactifs secondaires aux infections à Covid 19 dans l'étude de Bancalari et al. (40). Ces arguments pourraient donc promouvoir une utilisation plus large de l'ETOC à l'échelle nationale et européenne.

Comme le SST, l'ETOC comporte des flacons qui sont réutilisables de nombreuses fois au cours de leur durée de conservation, permettant un usage multiple du test lors d'études cliniques. La durée de réalisation du test est d'une vingtaine de minutes ce qui est acceptable pour une utilisation courante. Dans notre étude, onze patients n'ont pas bénéficié d'évaluation par ETOC à M6. Ces données manquantes contribuent potentiellement à une perte de puissance de l'étude.

## 2. Efficacité olfactive des biothérapies dans la PNS

- **Dupilumab**

Dans cette étude, le dupilumab a montré une action rapide sur l'odorat, dès l'évaluation à un mois, et persistant au long cours. Les résultats retrouvés dans la littérature sont similaires. Dans les essais cliniques de phase 3, le bénéfice olfactif apparaît précocement, dès la première semaine de traitement et est durable lorsque le traitement est en cours (29). Dans SINUS 24, à 24 semaines de traitement, la proportion de patients anosmiques ( $UPSIT \leq 18$ ) traités par dupilumab est passée d'environ 78% à 28% (41). On observe des résultats équivalents dans les études en vie réelle, qui mettent en évidence une récupération olfactive rapide et stable dans le temps, lors des évaluations subjectives par échelle « Los of smell »(32)(33) et par test psychométrique « Sniffin's Sticks test »(42)(43). Lors du suivi, on peut noter l'absence de différence significative lors de l'espacement des doses du dupilumab à une fois toutes les quatre semaines dans l'essai clinique SINUS 52 (29). Cependant, l'arrêt du dupilumab à 52 semaines de traitement entraîne une dégradation olfactive progressive (41). S'agissant des deux patients de notre étude ayant dû arrêter leur biothérapie pour cause d'effet indésirable, nous n'avons pas observé de récurrence des symptômes rhinosinusiens.

- **Mepolizumab**

Le mepolizumab semble apporter une réponse olfactive retardée et moins importante que le dupilumab. Étant donné sa mise sur le marché plus tardive, son efficacité n'a pu être évaluée dans notre étude que sur cinq

patients et seuls deux d'entre eux ont bénéficié d'un test ETOC à M6. L'ensemble des patients sous mepolizumab a bénéficié d'un changement thérapeutique par dupilumab à M6 devant la persistance d'une gêne fonctionnelle importante, comme préconisé dans les recommandations EPOS/EUFOREA (44).

L'essai clinique SYNAPSE a montré une amélioration significative des scores olfactifs subjectifs à 52 semaines ( $p=0,02$ )(30), pour les patients traités par mepolizumab contre placebo. Cependant, le traitement n'a pas montré d'amélioration significative lors des tests objectifs par UPSIT ( $p=0,3$ ) (30). Dans l'étude en vie réelle de Yilmaz et al., la sévérité de la perte olfactive (EVA) semble décroître après quatre semaines de traitements, mais le résultat est non significatif ( $p>0,05$ ) (45).

- **Autres biothérapies**

L'omalizumab est un anticorps monoclonal qui bloque de façon sélective les IgE. Il est utilisé dans l'asthme allergique sévère et l'urticaire chronique spontané. Dans les études POLYP 1 et 2, il améliore significativement l'olfaction des patients atteints de PNS, lors des évaluations subjectives et objectives (UPSIT), dès 24 semaines et jusqu'à 52 semaines de traitement (46). Cependant, le score moyen d'UPSIT après traitement par omalizumab reste dans la catégorie de l'anosmie et l'olfaction se dégrade progressivement en cas d'arrêt de celui-ci (47).

Le benralizumab (anti IL-5R) et le reslizumab (anti-IL5) sont des biothérapies utilisées dans l'asthme sévère hyperéosinophilique non contrôlé. L'effet du benralizumab sur l'odorat est mitigé. Ce traitement a montré un

bénéfice significatif sur la perte olfactive ressentie à 40 semaines dans l'essai clinique de phase 3 OSTRO ( $p=0,003$ ) (48). Cependant, ce résultat n'est pas unanime dans les études et les tests objectifs ne montrent pas de différence significative (49). Nous n'avons pas trouvé d'étude sur l'amélioration de l'odorat chez les patients atteints de PNS traités par reslizumab (49).

Au total, le dupilumab semble avoir une meilleure efficacité sur l'olfaction. Le bénéfice olfactif des autres biothérapies reste mitigé et leur caractérisation nécessite des études complémentaires.

### **3. Inflammation nasale et perte olfactive**

Dans les rhinosinusites chroniques, il a été observé que l'inflammation rhinosinusienne a un retentissement sur le neuroépithélium olfactif. Les médiateurs de l'inflammation recrutés dans la muqueuse nasale pourraient altérer le fonctionnement des neurones olfactifs.

La gravité de la perte olfactive semble être corrélée au type de profil immunitaire mis en jeu. Les patients présentant une inflammation de type 2 sont plus sujets aux pertes olfactives sévères (9)(10). Ainsi, certains sous-types de rhinosinusites ont été associés à une dysfonction olfactive plus importante : polypose nasale sévère, rhinosinusite à éosinophiles, maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine, et plus récemment la maladie atopique du compartiment central (CCAD) (50).

Les éosinophiles et les IgE semblent être impliqués dans cette physiopathologie. Les éosinophiles sont les principales cellules effectrices de la cascade inflammatoire de type 2. Des études sur la polypose nasale ont montré une corrélation positive entre les scores olfactifs mesurés par SST et l'éosinophilie sanguine (38), ainsi que le score olfactif et la présence de marqueurs d'éosinophilie dans des biopsies de cornet supérieur (51). Dans l'étude de Wu et al., l'éosinophilie du cornet supérieur est fortement associée au déclin olfactif après chirurgie, chez les patients atteints de rhinosinusite chronique (52). Dans l'étude de Mori et al, une majoration des IgE sériques au-delà de 400 UI/mL est associée à une augmentation du risque de dysfonction olfactive dans la rhinosinusite à éosinophiles (53).

De même, les cytokines associées à l'endotype T2 pourraient participer à l'altération de l'épithélium olfactif. Plusieurs études ont ainsi montré la corrélation entre les cytokines pro-inflammatoires et la gravité de la perte olfactive. Dans l'étude de Wu et al., un taux élevé d'IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 dans le mucus de la fente olfactive était associé à des scores d'identification des odeurs (SIT) réduits, en particulier dans la PNS (54). Dans une autre analyse concernant les biomarqueurs du mucus de la fente olfactive, Soler et al. ont montré que, dans la PNS, la présence des cytokines IL-5, IL-6, IL-13, IL-9, IL-10, CCL2, CCL5, CCL11 était significativement corrélée à la perte olfactive (55). Plus récemment dans l'étude de Yu et al., une relation entre des niveaux élevés d'IL-5, d'IL-13, d'IL-33 et de CCL2 et des scores UPSIT inférieurs a été mise en évidence chez les patients atteints de rhinosinusite chronique et intolérance à l'aspirine (56).

Plusieurs de ces cytokines ont un potentiel neurotoxique et peuvent altérer la fonction et la régénération des neurones olfactifs. Une des hypothèses permettant d'expliquer ce dysfonctionnement est le changement fonctionnel des cellules souches neuroépithéliales induit par les médiateurs de l'inflammation (15). On observe deux types de cellules basales permettant la fonction progénitrice : les cellules basales globulaires (GBC) qui se différencient dans les conditions normales et aiguës et les cellules basales horizontales (HCB), qui ne s'activent qu'en cas de lésion grave. Il a ainsi été observé dans les RSC de type 2 et type non 2, une modification de la différenciation des cellules souches basales horizontales, passant d'un phénotype neuro-régénératif à un phénotype contribuant à la défense immunitaire (57). L'interaction entre les cellules souches et le système immunitaire semble atténuer la neurogénèse olfactive, entraîner un défaut de renouvellement des neurones olfactifs et ainsi contribuer à la perte de l'odorat (15).

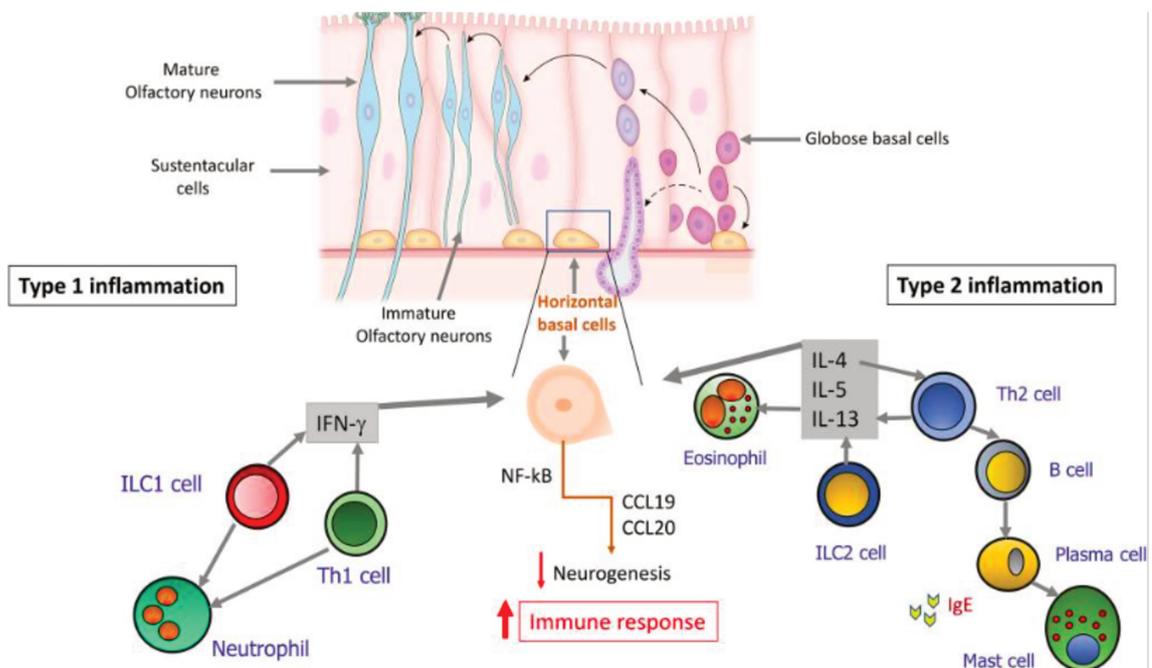


Figure 11 : Illustration de la modification de différenciation des cellules souches olfactives, induite par l'inflammation chronique (15).

Les biothérapies par dupilumab, mepolizumab et omalizumab sont connues pour bloquer la cascade inflammatoire T2 en ciblant différentes molécules. Elles permettent ainsi de réduire l'inflammation localisée au niveau des fentes olfactives et de participer à une récupération partielle ou totale de l'odorat. Après traitement par biothérapies, on observe ainsi une amélioration à la fois quantitative (mesurée par le test de discrimination) et qualitative (objectivée par le test d'identification) de l'odorat. Le blocage de l'IL-4R $\alpha$  semble être plus efficace pour la récupération olfactive que le blocage de l'IL-5 ou des IgE (14). Les mécanismes pouvant expliquer cette différence restent inconnus. Des études préliminaires réalisées sur des murins suggèrent que l'IL-4 activerait directement les neurones olfactifs matures et immatures et entraînerait une dysfonction olfactive chez la souris (58). Cela pourrait donc expliquer l'effet bénéfique potentiel du blocage de l'IL-4 sur la récupération olfactive.

Le dysfonctionnement olfactif permanent pourrait être expliqué par un remodelage tissulaire de la fente olfactive. En effet, après une lésion de l'épithélium, induite par l'inflammation chronique ou par les gestes chirurgicaux, certaines zones ne sont pas régénérées et sont remplacées par un épithélium de type respiratoire, ce mécanisme est appelé métaplasie tissulaire (14)(59).

Enfin, on peut noter la présence d'un défaut de fonctionnement du système olfactif central. Il a ainsi été démontré que le volume du bulbe olfactif et/ou le volume de substance grise était diminué chez les patients atteints de RSC. La privation sensorielle entraîne une diminution des projections vers le bulbe olfactif, pouvant être à l'origine d'un remodelage fonctionnel et structurel

de la région olfactive cérébrale (60)(61). Il est donc recommandé de réaliser une rééducation olfactive dès le début de la récupération des symptômes, pour permettre une réactivation des voies neurogènes qui étaient inactives pendant la période d'anosmie (62). On peut ainsi espérer un remodelage cérébral avec augmentation du volume du bulbe olfactif et une amélioration des capacités olfactives.

#### **4. Facteurs prédictifs de récupération**

Les recherches actuelles portent sur la mise en évidence de marqueurs prédictifs de réponse favorable au traitement par anticorps monoclonal. L'objectif à l'avenir est de pouvoir délivrer un traitement personnalisé et efficace pour un groupe de patient. La présence d'une inflammation de type 2 est un facteur déterminant le succès du traitement biologique. Cependant, pour l'instant aucun marqueur précis n'a été mis en évidence (21).

Dans l'étude de Mullol et al, l'amélioration olfactive apportée par le dupilumab est indépendante de la durée de la PNS, des interventions chirurgicales naso-sinusiennes antérieures, de l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les deux ans précédents, d'un asthme associé et/ou d'une maladie respiratoire exacerbée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (41). Dans l'étude de Fujieda et al, le dupilumab apporte une amélioration de l'ensemble des symptômes de la polypose naso-sinusienne sévère, quel que soit le taux d'éosinophiles sanguins (63). L'éosinophilie sanguine a été rapportée comme un biomarqueur prédictif de réponse thérapeutique pour le

mepolizumab, mais il ne permet pas de présager de la réponse olfactive (30).

Pour l'omalizumab, dans POLYP 1 et 2, l'amélioration clinique des symptômes rhinosinusiens et de l'UPSIT était indépendante du nombre d'éosinophiles sanguins, des chirurgies antérieures, d'un asthme ou d'une intolérance à l'aspirine (47).

Dans notre étude, la présence d'un asthme est associée de manière significative à la probabilité de gain olfactif à 6 mois, sans pouvoir préjuger de l'importance de ce gain. On peut ainsi supposer que la présence d'un asthme, renforce les arguments en faveur d'un profil inflammatoire T2, ce qui participe à l'amélioration du trouble olfactif. Cependant, un gain ETOC positif peut correspondre à des valeurs étendues de 1 à 32. Ainsi, étant donné la variabilité du gain potentiel, utiliser ce facteur pour prédire la récupération olfactive est difficilement applicable en pratique.

Le temps de récupération olfactive après corticothérapie per os semble être un indicateur de succès olfactif de la biothérapie. Les cures de corticostéroïdes apportent un bénéfice significatif temporaire dans la PNS, induite par l'inhibition globale des cellules et médiateurs de l'inflammation (14). Leur action pourrait potentiellement mimer celle des biothérapies, permettant de prédire la réponse olfactive des traitements biologiques. À notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant à ce facteur prédictif.

Les données actuelles sont insuffisantes pour établir un bilan pré-thérapeutique avec recherche de biomarqueurs spécifiques, prédictifs de la réponse aux biothérapies. Un dosage des éosinophiles et du taux d'IgE totales avant instauration d'un traitement par biothérapie est recommandé par la

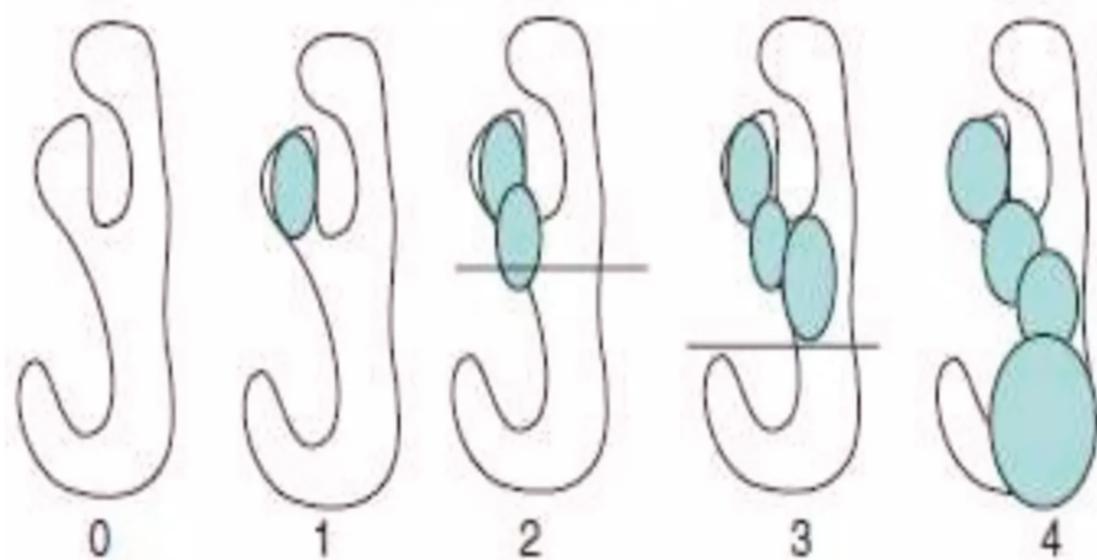
SFORL (64). Des études complémentaires concernant la mesure des éosinophiles et des cytokines inflammatoires dans la muqueuse rhinosinusienne sont nécessaires pour pouvoir aboutir à une utilisation en pratique courante.

# Conclusion

Notre étude a permis d'évaluer la récupération olfactive dans la polypose naso-sinusienne après traitement par dupilumab ou mepolizumab, lors d'une étude en vie réelle, chez soixante patients inclus dans le registre BIOPOSE. Le dupilumab a un effet rapide et persistant sur l'odorat lors de l'évaluation subjective mesurée par EVA et objective mesurée par le test ETOC. L'effet du mepolizumab semble retardé et moins important que celui du dupilumab. Le test psychométrique ETOC est un examen performant permettant de refléter significativement la gêne olfactive des patients. La durée de récupération olfactive après corticothérapie et l'asthme semblent être des facteurs prédictifs de réponse olfactive après biothérapie. Avec le développement des thérapeutiques actuelles, l'intérêt sur la dysfonction olfactive augmente, ce qui promet le développement de connaissances nouvelles dans les années futures.

# Annexes

## Annexe 1 : Score endoscopique NPS (Nasal Polyp Score)



0 : Pas de polype

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 supérieur

4 : Polypes entraînant une obstruction complète de la fosse nasale

*Annexe 2 : Score scannographique de Lund MacKay*

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

0 = pas d'opacité

1 = opacité partielle

2 = opacité totale

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

*Annexe 3 : Test olfactif européen ETOC*



Annexe 4 : Score ETOC

	Propositions d'odeurs	A	B	C	D
1	Noix de coco Chocolat Vanille Pain		Vanille		
2	Lavande Clou de girofle Ciboulette Champignon				Clou de girofle
3	Mandarine Abricot Pamplemousse Pomme	Pomme			
4	Violette Fraise Eucalyptus Tomate				Eucalyptus
5	Cannelle Noisette Beurre Café			Cannelle	
6	Peinture Fioul Urine Tabac	Fioul			
7	Goudron Lilas Pin Concombre				Pin
8	Chou Ail Poireau Céleri	Ail			
9	Herbe coupée Melon Cassis Jasmin			Herbe coupée	
10	Amande Anis Rhum Cumin	Anis			
11	Orange Banane Mûre Poire		Orange		
12	Oignon Poivron Fromage Poisson			Poisson	
13	Vinaigre Carotte Rose Cerise		Rose		
14	Thym Régλισse Persil Poivre				Thym
15	Framboise Ananas Pêche Citron			Citron	
16	Noix de muscade Olive Basilic Menthe		Menthe		

## Annexe 5 : Score SNOT 22

Vous trouverez ci-dessous une liste de symptômes et de conséquences liées à votre pathologie nasale. Nous aimerions en apprendre davantage sur ces problèmes et apprécierons que vous répondiez aux questions suivantes. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse et vous seul pouvez donner ces informations. Veuillez évaluer vos problèmes, tels qu'ils se sont présentés durant les deux dernières semaines.

Veuillez coter chaque item ci-dessous en entourant le chiffre correspondant à votre ressenti. Nous vous remercions de votre participation.

	Aucun problème	Problème très léger	Problème léger	Problème modéré	Problème sévère	Problème très sévère
Besoin de se moucher	0	1	2	3	4	5
Eternuement	0	1	2	3	4	5
Nez qui coule	0	1	2	3	4	5
Toux	0	1	2	3	4	5
Écoulement dans la gorge	0	1	2	3	4	5
Écoulement nasal épais	0	1	2	3	4	5
Vertiges	0	1	2	3	4	5
Oreilles bouchées	0	1	2	3	4	5
Douleurs dans l'oreille	0	1	2	3	4	5
Douleurs faciales	0	1	2	3	4	5
Difficultés pour s'endormir	0	1	2	3	4	5
Se réveiller dans la nuit	0	1	2	3	4	5
Mauvaise qualité de sommeil	0	1	2	3	4	5
Se réveiller fatigué	0	1	2	3	4	5
Fatigue dans la journée	0	1	2	3	4	5
Baisse de productivité	0	1	2	3	4	5
Baisse de concentration	0	1	2	3	4	5
Irritabilité	0	1	2	3	4	5
Baisse de moral	0	1	2	3	4	5
Gêne/inconfort	0	1	2	3	4	5
Perturbation du goût ou de l'odorat	0	1	2	3	4	5
Obstruction nasale	0	1	2	3	4	5

# 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*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
2. 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*. 2017;5(4):1061-1070.e3.
3. 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.
4. Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, Lacoere T, Jáuregui R, Kerckhof FM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota. *Sci Rep*. 2018;8(1):7926.
5. Bachert C, Claeys SEM, Tomassen P, van Zele T, Zhang N. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(3):194-201.
6. 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*. 2016;137(5):1449-1456.e4.
7. Radajewski K, Wierzchowska M, Grzanka D, Antosik P, Zdrenka M, Burduk P. Tissue remodelling in chronic rhinosinusitis - review of literature. *Otolaryngol Pol Pol Otolaryngol*. 2019;73(5):1-4.
8. Vanderhaegen T, Gengler I, Dendooven A, Chenivresse C, Lefèvre G, Mortuaire G. Eosinophils in the Field of Nasal Polyposis: Towards a Better Understanding of Biologic Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(1):90-102.
9. Macchi A, Giorli A, Cantone E, Carlotta Pipolo G, Arnone F, Barbone U, et al. Sense of smell in chronic rhinosinusitis: A multicentric study on 811 patients. *Front Allergy [Internet]*. 2023 [cité 31 mars 2024];4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/falgy.2023.1083964>
10. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2812-2820.e3.
11. Bonfils P. Odorat : de l'aéroportage au cortex. *Bull Académie Natl Médecine*. 2014;198(6):1109-22.
12. Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, Boscolo-Rizzo P, Douglas R, Enecilla MLB, et al. Position paper on olfactory dysfunction: 2023. *Rhinology*. 2023;61(33):1-108.
13. Soler ZM, Schlosser RJ, Mulligan JK, Smith TL, Mace JC, Ramakrishan VR, et al. Olfactory cleft mucus proteome in chronic rhinosinusitis: a case-control pilot study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(8):1162-76.
14. Dekeyser A, Huart C, Hummel T, Hox V. Olfactory Loss in Rhinosinusitis: Mechanisms of Loss and Recovery. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4460.
15. Marin C, Alobid I, López-Chacón M, VanStrahlen CR, Mullol J. Type 2 and Non-type 2 Inflammation in the Upper Airways: Cellular and Molecular Alterations in Olfactory Neuroepithelium Cell Populations. *Curr Allergy Asthma*

Rep. 2024;

16. Leung CT, Coulombe PA, Reed RR. Contribution of olfactory neural stem cells to tissue maintenance and regeneration. *Nat Neurosci.* 2007;10(6):720-6.
17. Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, Vainius AA, Klock CT, Rosen D, et al. Neuropathology of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24(2):110-20.
18. Mullol J, Mariño-Sánchez F, Valls M, Alobid I, Marin C. The sense of smell in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):773-6.
19. Lee L, Luke L, Boak D, Philpott C. Impact of olfactory disorders on personal safety and well-being: a cross-sectional observational study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2024.
20. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017;54(26):1-30.
21. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology.* 2023;61(3):194-202.
22. Hsieh JW, Landis BN. [Psychophysical olfactory testing : what's new ?]. *Rev Med Suisse.* 2018;14(621):1746-50.
23. Alobid I, Benítez P, Cardelús S, de Borja Callejas F, Lehrer-Coriat E, Pujols L, et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *The Laryngoscope.* 2014;124(1):50-6.
24. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope.* 2017;127(3):550-5.
25. Haxel BR. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review. *The Laryngoscope.* 2019;129(5):1053-9.
26. HAUTE AUTORITE DE SANTE - Commission de la transparence - avis DUPIXENT 16 septembre 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18438\\_DUPIXENT\\_PNS\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18438\\_EPI698.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18438_DUPIXENT_PNS_PIC_EI_AvisDef_CT18438_EPI698.pdf)
27. HAUTE AUTORITE DE SANTE - Commission de la transparence - avis NUCALA 15 juin 2022 [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19632\\_NUCALA\\_PNS\\_PIC\\_AvisDef\\_EPI\\_CT19632.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19632_NUCALA_PNS_PIC_AvisDef_EPI_CT19632.pdf)
28. 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.* 2019;74(4):743-52.
29. 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. *Lancet Lond Engl.* 2019;394(10209):1638-50.
30. 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.* 2021;9(10):1141-53.

31. Hopkins C, Mullol J, Khan AH, Lee SE, Wagenmann M, Hellings P, et al. Impact of Dupilumab on Sinonasal Symptoms and Outcomes in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2024;170(4):1173-82.
32. Netti E, Brussino L, Patella V, Bonzano L, Detoraki A, Di Leo E, et al. Effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and associated comorbidities: a multicentric prospective study in real life. *Clin Mol Allergy CMA*. 2022;20(1):6.
33. Napolitano M, Maffei M, Patruno C, Leone CA, Di Guida A, Potestio L, et al. Dupilumab effectiveness for the treatment of patients with concomitant atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15120.
34. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, et al. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology*. 2003;41(3):142-51.
35. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
36. Rudmik L, Smith TL. Olfactory Improvement after Endoscopic Sinus Surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(1):29-32.
37. Ta NH, Gao J, Philpott C. A systematic review to examine the relationship between objective and patient-reported outcome measures in sinonasal disorders: recommendations for use in research and clinical practice. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(5):910-23.
38. Hox V, Bobic S, Callebaut I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology*. 2010;48(4):426-32.
39. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope*. 1984;94(2):176-8.
40. Bancalari J. Evaluation de l'Evolution des Troubles Olfactifs au cours de la COVID-19 par Test Psychométrique ETOC. 2021;
41. Mullol J, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Han JK, et al. Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(4):1086-1095.e5.
42. De Corso E, Pasquini E, Trimarchi M, La Mantia I, Pagella F, Ottaviano G, et al. Dupilumab in the treatment of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A multicentric observational Phase IV real-life study (DUPIREAL). *Allergy*. 2023;78(10):2669-83.
43. van der Lans RJJ, Fokkens WJ, Adriaensen GFJPM, Hoven DR, Drubbel JJ, Reitsma S. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2022;77(2):670-4.
44. Fokkens WJ, De Corso E, Backer V, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, Von Buchwald C, et al. EPOS2020/EUFOREA expert opinion on defining disease states and therapeutic goals in CRSwNP. *Rhinol J*. 2023;0(0):0-0.
45. Yilmaz I, Türk M, Nazik Bahçecioğlu S, Tutar N, Gülmez I. Efficacy of mepolizumab treatment in oral corticosteroid-dependent severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: single center, real life study. *Turk J Med Sci*. 2020;50(2):433-41.

46. Damask C, Chen M, Holweg CTJ, Yoo B, Millette LA, Franzese C. Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;36(1):135-41.
47. 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*. 2022;149(3):957-965.e3.
48. 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*. 2022;149(4):1309-1317.e12.
49. Barroso B, Valverde-Monge M, Betancor D, Gómez-López A, Villalobos-Vilda C, González-Cano B, et al. Improvement in Smell Using Monoclonal Antibodies Among Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Systematic Review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33(6):419-30.
50. Lin YT, Yeh TH. Studies on Clinical Features, Mechanisms, and Management of Olfactory Dysfunction Secondary to Chronic Rhinosinusitis. *Front Allergy*. 2022;3:835151.
51. Lavin J, Min JY, Lidder AK, Huang JH, Kato A, Lam K, et al. Superior turbinate eosinophilia correlates with olfactory deficit in chronic rhinosinusitis patients. *The Laryngoscope*. 2017;127(10):2210-8.
52. Wu D, Li Y, Bleier BS, Wei Y. Superior turbinate eosinophilia predicts olfactory decline in patients with chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(3):304-310.e1.
53. Mori E, Matsuwaki Y, Mitsuyama C, Okushi T, Nakajima T, Moriyama H. Risk factors for olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(5):465-9.
54. Wu J, Chandra RK, Li P, Hull BP, Turner JH. Olfactory and middle meatal cytokine levels correlate with olfactory function in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2018;128(9):E304-10.
55. Soler ZM, Yoo F, Schlosser RJ, Mulligan J, Ramakrishnan VR, Beswick DM, et al. Correlation of mucus inflammatory proteins and olfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(3):343-55.
56. Yu SE, Chiang S, Olonisakin TF, Moore JA, Bergmark RW, Maxfield AZ, et al. Local cytokine levels associate with SNOT-22 and UPSIT scores in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2024;14(1):114-8.
57. Chen M, Reed RR, Lane AP. Chronic Inflammation Directs an Olfactory Stem Cell Functional Switch from Neuroregeneration to Immune Defense. *Cell Stem Cell*. 2019;25(4):501-513.e5.
58. Hara Y, Jha MK, Mattoo H, Nash S, Khan A, Orengo J, et al. Interleukin 4 directly activates olfactory neurons and induces loss of smell in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):AB128.
59. Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses*. 2002;27(7):623-8.
60. Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol*. 2008;22(6):598-601.
61. Whitcroft KL, Fischer J, Han P, Raue C, Bensafi M, Gudziol V, et al. Structural Plasticity of the Primary and Secondary Olfactory cortices: Increased Gray Matter Volume Following Surgical Treatment for Chronic Rhinosinusitis. *Neuroscience*. 2018;395:22-34.

62. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):299-307.
63. Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, et al. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. *Allergy.* 2022;77(1):186-96.
64. Société Française d'ORL et de chirurgie cervico-Faciale, Association Française de Rhinologie. Prise en charge de la Polypose Naso-Sinusienne de l'adulte [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2023/10/Reco-PNS-FINAL-290923-.pdf>

**AUTEUR : Nom : COMPTDAER**

**Prénom : Marine**

**Date de soutenance : 3 octobre 2024**

**Titre de la thèse : Evaluation de la récupération olfactive par le test psychométrique ETOC dans la polypose naso-sinusienne après traitement par biothérapie.**

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement : Oto-rhino-laryngologie, rhinologie**

**DES + spécialité : Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale**

**Mots-clés : Troubles olfactifs, polypose naso-sinusienne, biothérapie, dupilumab, mepolizumab, tests olfactifs psychométriques, ETOC.**

### **Contexte**

Les biothérapies apportent un bénéfice significatif dans la PNS sévère et réfractaire aux traitements médico-chirurgicaux. La perte olfactive est un symptôme fréquent qui altère significativement la qualité de vie des patients. Les données de la littérature concernant l'évaluation olfactive après biothérapie sont faibles, souvent de courte durée et utilisant des tests subjectifs. L'objectif principal de notre étude est de décrire l'évolution des troubles olfactifs mesurée par le test psychométrique ETOC à 6 mois de l'introduction d'une biothérapie par dupilumab ou mepolizumab. Les critères secondaires sont de décrire l'évolution des scores olfactifs objectifs et subjectifs de M0 à M18 et rechercher des facteurs associés à la récupération olfactive.

### **Patients et Méthode**

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique réalisée au CHU de Lille dans le service d'ORL de novembre 2021 à mars 2023, incluant 60 patients adultes atteints de PNS sévère résistant au traitement médical et chirurgical. Les patients bénéficiaient d'une biothérapie par dupilumab ou mepolizumab, associé à la poursuite du traitement local par lavage au serum physiologique et spray corticoïde. Une évaluation était réalisée à M1, M3, M6, M12 et M18 où un test psychométrique ETOC et une évaluation subjective par EVA étaient réalisés.

### **Résultats**

Le score ETOC composite était en moyenne de 5,49 +/- 9,50 et de 19,10 +/- 10,10 à M6, avec un gain moyen de 13,61 +/- 11,19 ( $p < 0.005$ ). La proportion d'anosmiques est ainsi passée de 80 % à M0, à 26,53 % à M6. L'amélioration du score ETOC composite était significatif entre M0 et M3 ( $p < 0.005$ ), suivi d'une stabilisation entre M3 et M18. Elle portait à la fois sur le score de détection et d'identification. On observe une association significative entre la mesure de l'EVA olfactif et le score ETOC lors de l'ensemble des évaluations réalisées ( $p < 0,0005$ ). La durée de récupération olfactive après corticothérapie ( $r = 0.38$ ;  $p = 0,012$ ) et l'asthme ( $OR = 7,5$ ;  $p < 0.05$ ) sont significativement associés à la récupération olfactive après biothérapie. Le mepolizumab semble apporter une réponse olfactive retardée et moins importante que le dupilumab.

### **Conclusion**

Les troubles olfactifs évoluent de façon rapidement favorable après introduction des biothérapies. Avec le développement des nouvelles thérapeutiques, l'intérêt sur la dysfonction olfactive augmente ce qui promet le développement de connaissances nouvelles dans les années futures.

### **Composition du jury :**

#### **Président du jury :**

*Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER*

#### **Assesseurs :**

*Madame le Docteur Céline DESVANT*

*Monsieur le Docteur Florian VINSARD*

#### **Directeur de thèse :**

*Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE*