

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 3 mars 2023

Par Mr BATONGA Max-Eliot

**L'inflammation de type II dans LA POLYPOSE NASOSINUSIENNE et sa
prise en charge par les biomédicaments**

Membres du jury

Président Pr Carnoy

Directeur, conseiller de thèse : Pr Carnoy

Assesseurs : Mcf Demaret Julie, Dr BENOIT Constance

Membre extérieur : Vincent ALCAZAR, pharmacien

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier **mon directeur de thèse le Professeur Carnoy** pour m'avoir accompagné dans l'élaboration de cette thèse et m'avoir appris à être plus autonome tout au long de ce travail. Néanmoins, ses relectures méticuleuses de chacun des chapitres m'a sans aucun doute permis de préciser mon propos.

Je vous remercie également de me faire l'honneur de présider mon jury. Merci pour votre présence et vos enseignements dispensés au cours de mes années d'étude.

Aux Accesseurs **Mcf Demaret, Dr Benoit et Mr Alcazar**, merci d'avoir pris le temps de poser un regard sur mon travail et d'apporter des remarques des plus constructives.

A **mes parents** qui ont été d'un soutien sans faille, sans vous rien n'aurait été possible. Merci pour vos encouragements, vos conseils mais surtout pour votre patience tout au long de mon parcours scolaire et de mes étapes de vie.

A **mon frère et Amélie**, votre soutien et vos conseils avisés m'ont rendu meilleur. Au même titre que papa et maman, merci d'avoir cru en moi.

A **Elisa**, merci pour tes encouragements et le soutien dans cette thèse. Je te remercie pour tout l'amour que tu me portes et la douceur que tu apportes dans ma vie. A toutes les belles choses à venir !

A **Toute ma famille**, qui a été un moteur dans le dépassement de soi et dans la réussite mais aussi une épaule sur laquelle je pouvais compter. **Marc, Marc Ornel**, je voulais vous dire merci pour vos encouragements mais surtout votre soutien lors de mon arrivée à Paris.

Je tenais également à remercier mes compagnons d'armes, **Daniel et Sofian**. Sans vous ces années en pharma n'auraient pas été les mêmes, merci de les avoir rendues aussi « enjaillantes »

A **mes compagnons de Bairro Alto**, JF, H30, Sahel, Aziz, Beno, Charlito, Jo, Kenmaster, Will, StarBoy, et Joris, je voulais vous dire merci, de la PACES à aujourd'hui, « c'est bairro alto qui gagne ».

A mes collègues devenus amis, **Charlotte, Thibault, Clara, Michel, Éléonore** je tenais à vous remercier pour cette longue aventure au sein de Sanofi.

A **mes Fratés de la Pèvèle**, là où tout a commencé, merci pour ces après-midis, ces soirées au grand air qui ont permis réflexion et remise en question mais surtout de grands débats animés.

A **mes sœurs de cœur**, Nana, Myriam, Matéa, Sandra, Noémie, Ysa, Stella, Rachel, Océane, Chloé.

A **toute l'équipe de la pharmacie Steuer**, merci de m'avoir offert un cadre de travail aussi plaisant dans lequel je m'épanouis.

J'aimerais avoir un dernier mot pour les grandes figures que sont **ma mère et ma grand-mère** à qui je dédie cette thèse. Vous avez été et êtes un modèle de dévouement et d'amour qui, je l'espère, m'accompagnera tout au long de ma vie.

Abbreviations:

ADCT : Atopic Dermatitis Control Tool

BCR : B cell receptor

CIA : Cellules de l'immunité adaptative

CII : Cellules de l'immunité innée

CPA : Cellule présentatrice d'antigènes

CSIN : Corticostéroïdes intranasal

CSO : Corticostéroïdes oraux

DEP : Débit expiratoire de pointe

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

EOS : Éosinophile

EPOS : European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps

FeNO : Fraction exhalée de monoxyde d'azote

GB : Globule blanc

GINA : Global Initiative for Asthma

IL : Interleukine

ILC : Cellule d'immunité inné

LB : Lymphocyte B

LcT : Lymphocyte T

NK : Natural killer

ORL : Oto rhino laryngologue

PEC : Prise en charge

PNB : Polynucléaires basophiles

PNE : Polynucléaires éosinophiles

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PNS : Polypose naso sinusienne

RSC : Rhinosinusite Chronique

SNOT-22 : Sino-Nasal Outcomes Test 22

TDM LMK : Lund Mackay CT score

UPSIT : University of Pennsylvania Smell Identification Test

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

Sommaire

Abbreviations	14
Introduction	18
Partie 1 : L'inflammation de type 2	20
I. Bases d'immunologie	20
1. Rôle du système immunitaire	20
2. Acteurs responsables de l'immunité innée.....	20
II. L'immunité adaptative	22
1. La réponse humorale	22
2. Immunité à médiation cellulaire	23
III. Les pathologies associées	28
1. Asthme Sévère.....	28
a. Définition, prévalence et symptômes.....	28
b. Diagnostic, prise en charge de l'asthme sévère et arsenal thérapeutique.....	29
2. Dermatite atopique modérée à sévère	31
a. Définition, prévalence et symptômes.....	31
b. Physiologie de la DA modérée à sévère.....	32
c. Diagnostic, prise en charge de la DA et arsenal thérapeutique	33
Partie 2 : La polypose nasosinusienne (PNS)	34
I. Définition de la PNS	34
1. Rappel anatomique	34
2. Définition et épidémiologie	37
3. Diagnostic et traitement	39
a. Diagnostic.....	39
b. Classification.....	41
c. Bilan biologique et radiologique	42
d. Diagnostic différentiel.....	45
e. Traitement.....	46
4. Physiopathologie	51
5. Fardeau et impact de vie	54
a) Impact économique.....	55

b) Fardeau clinique	56
c) L'odorat, symptôme grave	60
d) Utilisation des CSO.....	62
e) Le recours à la chirurgie.....	63
II. Les traitements	66
1. Les corticoïdes	66
2. Les biomédicaments	67
a. Traitement par anti-IgE.....	67
b. Traitements anti-IL-5 et anti-IL-5R α	69
c. Les anti-IL-4/ IL-13	73
Conclusion	77
Figures	78
Bibliographie.....	80

Introduction

La polypose naso-sinusienne (PNS) peut se définir comme une maladie œdémateuse chronique caractérisée par une hyperplasie inflammatoire de la muqueuse naso-sinusienne sous forme de polype. C'est une prolifération excessive de la muqueuse du nez qui recouvre la paroi des sinus. Ces tumeurs, dont la présence est toujours bilatérale, sont fréquentes et bénignes. Elles peuvent survenir à tout âge. La symptomatologie associe fréquemment obstruction nasale et anosmie. La PNS reste invalidante et impacte au quotidien la qualité de vie des patients atteints.

Seuls les corticoïdes ont prouvé leurs capacités à contrôler l'inflammation en cause. Ils représentent à l'heure actuelle le traitement de référence de la PNS, qu'ils soient prescrits par voie locale, au long court ou par voie générale en cures courtes. La chirurgie est généralement proposée en cas d'échappement ou de non-réponse au traitement médical.

Actuellement, les patients atteints de PNS ont une qualité de vie médiocre et se retrouvent parfois en errance thérapeutique. L'arsenal médical et thérapeutique répond à la symptomatologie sans traiter l'étiologie. Cela amène souvent à une récurrence et décourage au long cours les patients face à la maladie.

De plus, les mécanismes physiopathologiques de la PNS font l'objet de nombreuses recherches en biologie et immunologie. Les différentes études soulignent le caractère complexe des voies de signalisation impliquées et des facteurs associés.

Néanmoins, les avancées scientifiques, notamment en immunologie nous amènent de nouvelles réponses dans la physiopathologie de la PNS. L'inflammation de type 2 est constatée chez de nombreux patients atteints de PNS. Cette cascade inflammatoire du système immunitaire dans la PNS sévère est souvent associée à d'autres maladies inflammatoires de type 2 coexistantes. L'identification des différents acteurs de l'inflammation de type 2 permet d'approfondir nos connaissances sur l'étiologie de la PNS. Ce sont ces recherches qui ont permis de mettre l'inflammation de type 2 comme nouveau référentiel dans la PNS. Ces nouvelles approches ont conduit à développer des nouvelles stratégies thérapeutiques et ainsi optimiser la prise en charge des patients.

Le but principal de ce travail est de montrer qu'une découverte immunologique a une incidence sur la PEC et la stratégie thérapeutique d'une pathologie. Pour tenter d'apporter des éléments de réponse, nous avons tout d'abord étudié les acteurs responsables, ainsi que la physiologie de l'inflammation de type 2.

Afin d'étayer nos propos, nous nous pencherons brièvement sur les pathologies associées à cette inflammation de type 2. Par la suite nous verrons l'importance de cette inflammation dans la PNS ainsi que les thérapies proposées actuellement. Nous finirons par les nouvelles solutions ainsi que les perspectives pouvant être apportées dans ce nouveau paradigme qu'est l'inflammation de type 2.

Partie 1 : L'inflammation de type 2

I. Bases d'immunologie

1. Rôle du système immunitaire

L'inflammation est un ensemble de mécanismes de défense par lequel le corps humain reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois sa fonction première et devient responsable d'effets délétères pour l'organisme.

Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées : agent infectieux, substance étrangère, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique... Au commencement, l'inflammation est caractérisée par une phase de « reconnaissance » faisant intervenir des monocytes, macrophages, lymphocytes et des protéines circulantes comme les anticorps et les protéines du complément.

La phase de reconnaissance (SIMON, 2009) fait suite à la mise en jeu séquentielle de tout un ensemble de cellules et de médiateurs dont l'ordre d'intervention est complexe et variable. Beaucoup de médiateurs, comme les cytokines et les prostaglandines ont plusieurs origines cellulaires. Elles vont agir sur de nombreux types cellulaires et contrôlent parfois leur propre production par régulation rétroactive. Le système immunitaire doit être capable d'éliminer « l'agresseur » par le biais de ces mécanismes (Rosenblum et al., 2016). C'est la réponse immunitaire.

Les réactions inflammatoires ont des mécanismes complexes, empêchant la description d'un schéma d'ensemble et obligeant à une description détaillée et individuelle des cellules et des médiateurs qui la compose.

2. Acteurs responsables de l'immunité innée

La réaction immunitaire est divisée en deux étapes. D'abord l'intervention de l'immunité innée (non spécialisée) puis l'intervention de l'immunité adaptative (spécialisée) recrutée par cette première réaction dans le but de renforcer la réaction face à l'agresseur.

L'immunité innée est une réaction inflammatoire non spécifique : une succession de réponses simples et immédiates capables d'éliminer rapidement un agresseur. Le but est d'empêcher les infections en bloquant l'entrée des agents infectieux via des barrières physiques, chimiques et biologiques.

Mais cette immunité est capable d'éliminer rapidement les agents pathogènes ayant réussi à envahir les tissus via des acteurs réagissant non spécifiquement mais rapidement. En complément, elle active le système immunitaire adaptatif si besoin par le biais de cellules de l'immunité innée capables de se transformer en CPA et d'activer spécifiquement certaines cellules de l'immunité adaptative (*Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS, s. d.*).

Plusieurs acteurs sont impliqués dans cette cascade immunologique (SIMON, 2009):

- Les polynucléaires neutrophiles phagocytent les antigènes, déversent des éléments toxiques antimicrobiens et pro-inflammatoires.
- Les polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes activent des mécanismes antimicrobiens et antiparasitaires par libération du contenu de granules toxiques (dégranulation). Ces granules contiennent :
 - de l'histamine
 - de l'héparine
 - de la sérotonine
 - des protéases
 - des médiateurs de l'inflammation
- Les monocytes/macrophages phagocytent les antigènes, déversent des éléments antimicrobiens (protéases et dérivés réactifs de l'oxygène) dans les phagosomes et induisent un environnement pro inflammatoire. Ils sont capables d'activer le système immunitaire adaptatif et sont qualifiés de cellule présentatrice d'antigène (CPA).
- Les NK reconnaissent les cellules infectées par des virus ou stressées et les détruisent
- Les cellules dendritiques phagocytent les AG mais sont surtout capables d'activer le système immunitaire adaptatif via la présentation d'antigènes aux lymphocytes T.

Les cellules de l'immunité innée reçoivent et véhiculent l'information via les cytokines qui agissent comme médiateurs de l'inflammation.

II. L'immunité adaptative

1. La réponse humorale

Contrairement à l'immunité innée qui réagit de la même manière à chaque antigène, l'immunité adaptative répond spécifiquement à chaque antigène.

La réponse humorale est médiée par la lignée lymphocytaire B. Au cours de cette réponse nous rencontrerons également les cellules dendritiques mais aussi les LcT auxiliaires. Chaque lymphocyte B exprime à la surface de sa membrane cytoplasmique une immunoglobuline, c'est le *B cell receptor* (BCR). Le BCR est capable de reconnaître de nombreux types d'antigènes:

- des macromolécules solubles ou associées à une surface membranaire
- des protéines
- des polysaccharides
- des lipides
- des acides nucléiques
- des petites substances chimiques

Lorsque l'antigène pénètre dans l'organisme, il se lie aux immunoglobulines membranaires des lymphocytes B spécifiques. Les LB n'ont pas besoin d'une présentation de l'Ag par le CMH de la CPA. Les LB reconnaissent les antigènes natifs (Rosenblum et al., 2016).

Lorsque le LB a reconnu un antigène, la cellule peut alors être activée par un lymphocyte T auxiliaire CD4+ (LcT). On parle d'activation T dépendante

Figure 1). Cette coopération lymphocytaire T/B se produit préférentiellement dans les organes lymphoïdes secondaires. Le lymphocyte B ainsi activé peut engendrer des plasmoblastes, puis des plasmocytes qui produisent les immunoglobulines spécifiques pendant les premières semaines de la réponse humorale.

La réponse humorale T dépendante (activation par les LcT) est caractérisée par :

- La production d'immunoglobulines spécifiques d'un antigène (IgA, IgE, IgG) en fonction de l'environnement cytokinique
- La transformation de certains LB en CPA pour continuer d'activer les LcT
- La mémorisation de la réponse

Les LcB peuvent être activés de manière T indépendante (Figure 1) (Kaisho & Akira, 2001). Ils se transforment en plasmocytes qui sécrètent des IgM à plus faible affinité.

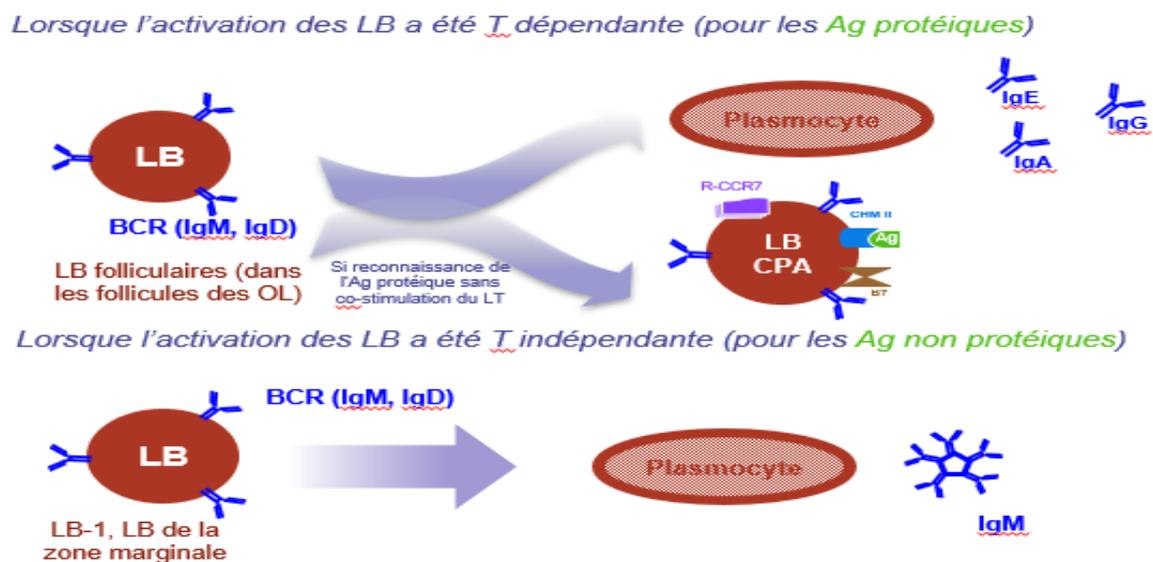


Figure 1 : Activation des LB T dépendant et T indépendant (Kaisho & Akira, 2001)

2. Immunité à médiation cellulaire

En plus des LB, les organes du système immunitaire produisent des lymphocytes T (SIMON, 2009). Produits dans la moelle osseuse, les LcT achèvent leur maturation dans le thymus où ils acquièrent leurs marqueurs membranaires spécifiques et leur *T cell receptor*, récepteur qui leur permet de reconnaître un Ag associé à une molécule du CMH de classe I ou II.

On distingue deux classes principales de lymphocytes T (Rosenblum et al., 2016):

- Les cellules T cytotoxiques dit LcT CD8+
- Les cellules T auxiliaires ou helper dit LcT CD4+

Les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les cellules infectées par un virus ou par un autre micro-organisme intracellulaire. Les protéines étrangères pénétrant dans une cellule par infection, subiront une dégradation partielle intracellulaire et seront ensuite transportées grâce aux protéines du CMH à la surface de la cellule pour y être présentées à la cellule T cytotoxique. Celle-ci va tuer la cellule hôte de manière directe en induisant sa mort cellulaire programmée (apoptose).

Les cellules T auxiliaires, stimulent la réaction immunitaire auprès des autres cellules, elles contribuent notamment à l'activation des macrophages et des cellules B.

Les lymphocytes T, en plus de leurs récepteurs T, possèdent d'autres marqueurs, permettant ainsi de distinguer deux populations :

- Les LcT CD8+
 - ont besoin d'une présentation de l'Ag par le CMH de classe I pour être actifs (via toutes les cellules nucléées)
 - lysent les cellules infectées par l'Ag
 - sécrètent des cytokines
 - peuvent devenir des LcT mémoires

- Les LcT CD4+
 - ont besoin d'une présentation de l'Ag par le CMH de classe II pour être activés (via les CPA)
 - aident les LB à produire des Ac
 - aident les phagocytes à lyser les Ag ingérés
 - peuvent aussi devenir des LcT régulateurs (LcTreg) qui ont pour rôle d'inhiber ou d'atténuer la réponse immunitaire
 - sécrètent des cytokines
 - peuvent devenir des LcT mémoires

En ce qui concerne les LcT CD4+, une fois activés, ils vont proliférer puis se différencier en cellules effectrices différentes en fonction du signal d'activation donné par les CPA. Ce signal dépend de l'antigène et est constitué de cytokines. Les sous populations de LcT CD4+ se

distinguent principalement par les cytokines qu'elles produisent et par les réponses immunitaires induites par celles-ci.

Les 3 populations de LcT CD4+ spécialisés sont (Novak & Bieber, 2008) :

Les LcT Th1

- Stimulent la lyse des microbes phagocytés par les cellules de l'immunité innée
- Sécrètent principalement de l'IFN gamma

Les LcT Th2

- Favorisent la destruction des parasites par les cellules de l'immunité innée et les LB producteurs d'IgE
- Sécrétion de l'IL-4 et IL-13

Les LcT Th17

- Favorisent la destruction des bactéries et champignons extracellulaires par amplification de l'inflammation
- Sécrétion en particulier de l'IL-17

A la suite de la détection d'un antigène par leur TCR, les LcT CD4+ se multiplient par mitoses. Certains se transforment en LcT CD4+ mémoire et d'autres se différencient en lymphocytes T auxiliaires sécréteurs de messagers chimiques dont l'interleukine 2 (IL-2).

IL-2 stimule :

- la multiplication et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes
- la différenciation des lymphocytes T CD8+ sélectionnés en LcT cytotoxiques.

Cette stimulation par l'IL-2 est indispensable démontrant le rôle central des LcT CD4+ dans l'ensemble des mécanismes immunitaires acquis (Figure 2) (Manjarrez-Orduño et al., 2009).

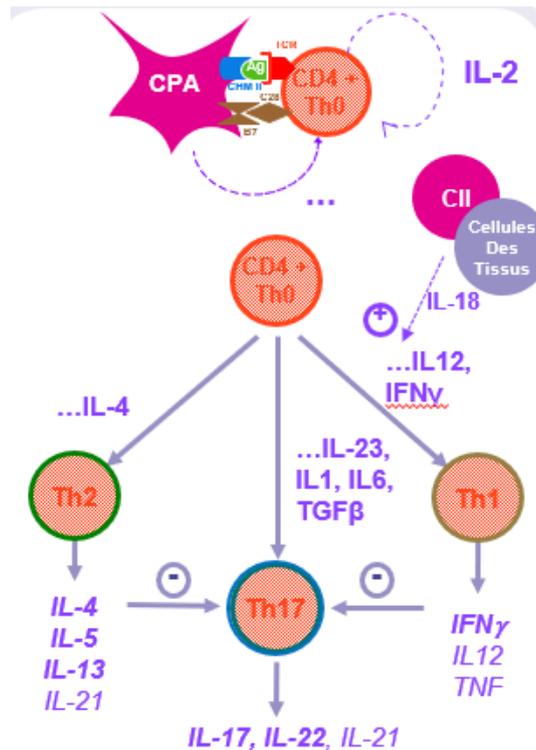


Figure 2 : Population des LcT CD4+ (Manjarrez-Orduño et al., 2009)

À l'heure actuelle, on distingue l'inflammation de type 2, l'inflammation non Th2 et des formes mixtes Th2/non Th2. Classiquement, l'inflammation Th2 est caractérisée par la présence de cytokines IL-4, IL-5 et IL-13, produites par les lymphocytes Th2, mais également par d'autres types cellulaires, telles que les cellules ILC2.

Cette cascade inflammatoire se divise en plusieurs étapes. Le processus débute avec la captation de l'antigène et l'apprêtement.

Tout d'abord, l'antigène est internalisé par endocytose, pinocytose ou phagocytose à l'intérieur d'une cellule dendritique. Il est ensuite fragmenté. On parle alors de voie endocytique.

Pour induire une réponse effective, le signal de reconnaissance est suivi d'un second signal, de co-stimulation ligand-récepteur entre CD28 du LcT CD4+ et B7 de la cellule dendritique permettant la transcription pour deux gènes. L'un pour la production d'IL-2 qui conduit à la sécrétion d'interleukine 2 par le LcT CD4+ et l'autre pour la production de la chaîne alpha du récepteur à IL-2. La liaison IL-2/ IL-2R permet l'activation mais aussi la prolifération des LcT CD4+. (Figure 3) (SIMON, 2009).

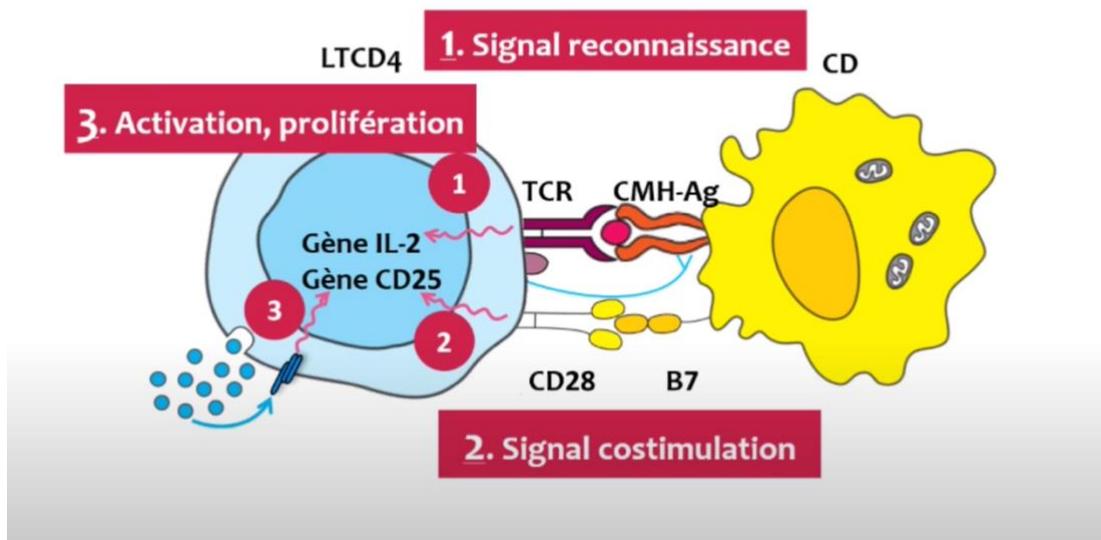


Figure 3 : Activation des LcTCD4+ dans l'inflammation de type 2 (SIMON, 2009)

Pour se différencier en Lymphocyte Th2, les LcTCD4+ vont avoir besoin de cytokines polarisantes provenant du CPA ou des ILC2. Les cellules lymphoïdes innées de type 2 sont une catégorie de cellules issues de la lignée lymphoïde. Les ILC2 n'ont pas de récepteur de cellule B ou T spécifique de l'antigène car elles ne possèdent pas de gène activateur de recombinaison. Ces dernières sont des cellules productrices d'IL-4 d'IL13 et d'IL-5 avec un rôle proche des lymphocytes Th2.

A travers l'immunité adaptative au profil Th2, on constate une cascade inflammatoire complexe avec de nombreux acteurs. Dans la suite de notre travail, nous verrons plus en détail l'incidence de la dérégulation de cette cascade physiologique ainsi que l'impact sur les patients.

III. Les pathologies associées

1. Asthme Sévère

a. Définition, prévalence et symptômes

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dont l'inflammation est la cause d'hypersécrétions bronchiques, d'œdèmes et d'une altération de l'épithélium bronchique qui peut entraîner un remodelage tissulaire (A et al., 2011).

Les patients asthmatiques sévères représentent une toute petite portion de la population des patients asthmatiques : sur les 3,5 millions d'asthmatiques, seuls 3,4% sont considérés comme difficiles, soit 120 000 patients (A et al., 2011), et seulement la moitié des asthmatiques difficiles sont effectivement sévères, soit 60 000 patients (Heaney et al., 2003).

L'asthme difficile est considéré comme un asthme non-contrôlé. Les patients atteints de ce type d'asthme sont traités par des traitements de niveau GINA 4/5.

Le GINA est un ensemble de recommandations internationales dans la prise en charge des patients atteints d'asthme. Au sein de ce recueil, il est possible d'évaluer la sévérité de l'asthme du patient ainsi que les directives sur l'arsenal thérapeutique à utiliser. Lorsque le patient est dit GINA 4/5, le patient a un traitement lourd qui contient un CSI, LABA et ou une biothérapie.

Les asthmatiques sévères sont des patients qui ont un asthme non-contrôlé avec un traitement maximal et une PEC optimal.

L'asthme sévère est un stade d'asthme qui, se définit par :

- Des symptômes quotidiens (toux, gêne respiratoire, essoufflement)
- Des symptômes nocturnes fréquents (réveils dus à des quintes de toux, respiration sifflante)
- Une limitation des activités physiques, une fonction respiratoire diminuée et des crises sévères fréquentes
- Des patients qui ont besoin de leurs traitements pour maintenir un contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbation

L'asthme sévère est directement associé à près de 900 décès par an (A et al., 2011). Au-delà de la maladie, on constate un impact important sur la qualité de vie caractérisé par des insomnies, de l'absentéisme, une baisse d'activité chez les patients atteints d'asthme sévère.

Les asthmatiques sévères mal contrôlés présentent des symptômes anormalement fréquents bien qu'ils soient sous traitement :

- Toux
- Gêne respiratoire
- Essoufflement
- Respiration sifflante
- Réveils nocturnes
- Crises sévères

Cette pathologie handicapante est mal vécue avec des conséquences graves pouvant menacer le pronostic vital et entraîner l'hospitalisation.

b. Diagnostic, prise en charge de l'asthme sévère et arsenal thérapeutique

Tout d'abord, pour faire le diagnostic d'asthme sévère, il faut qu'il y ait à la fois des symptômes caractéristiques et une mesure objective de l'obstruction, par des tests appelés explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), pris en charge par un pneumologue.

Le diagnostic est parfois difficile à poser, contrairement à l'idée communément admise d'une maladie banale. En effet, les symptômes d'asthme sévère ne sont pas spécifiques et ils peuvent évoquer, selon le contexte, une infection respiratoire ou d'autres maladies des bronches (A et al., 2011).

En pratique, la possibilité d'une inflammation de type 2 doit être envisagée si l'un des éléments suivants est décelé, alors que le patient est traité par des doses quotidiennes élevées de corticostéroïdes inhalés (CSI) ou par corticothérapie orale au long cours (Figure 4) (A et al., 2011):

- Éosinophilie sanguine $\geq 150/\mu\text{L}$ et/ou les expectorations $\geq 2\%$
- FeNO fraction exhalée ≥ 20 ppb

- Besoin de CSO de maintien
- Asthme cliniquement allergique

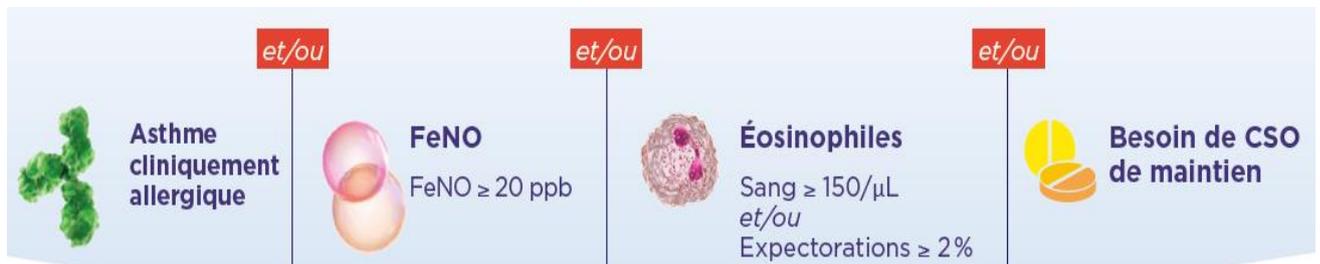


Figure 4 : Les déterminants de l'asthme sévère (Heaney et al., 2003)

Les corticoïdes ayant un impact sur les biomarqueurs de l'inflammation de type 2 (éosinophiles dans le sang et dans les expectorations, et FeNO), il est recommandé dans la mesure du possible de réaliser ces examens à distance d'une corticothérapie orale de courte durée, ou lorsque la dose d'une corticothérapie au long cours est la plus faible possible.

D'une manière générale, l'inflammation chronique des voies aériennes est fréquemment associée à une hyperréactivité bronchique, une production excessive de mucus et un remodelage bronchique. Dans le GINA 2019, l'inflammation Th2 est centrale et très rapidement évoquée.

Enfin, le consensus GINA recommande, en cas d'inflammation de type 2, de rechercher les comorbidités classiquement associées.

La complexité de la physiopathologie de l'asthme impose l'identification et la validation de biomarqueurs, qui pourraient aider à mieux définir les phénotypes et endotypes d'asthme. Ce point est souligné à la fois par le travail de l'*American Thorax Society (ATS)*, de l'*European Respiratory Society (ERS)* et par la conférence GINA. Selon la définition proposée par le *National Institutes of Health (NIH)*.

Les biomarqueurs principaux de l'inflammation de type 2 sont :

- La concentration d'éosinophiles dans le sang
- Les expectorations
- Le NO exhalé (FeNO)

Les taux d'IgE sériques sont également utilisés, même s'ils interviennent plus spécifiquement dans l'asthme déclenché par l'exposition à des allergènes. La périostine était un biomarqueur prometteur, mais certaines études récentes ont minimisé son impact dans la physiopathologie de l'inflammation de type 2. Un élément intéressant est la variabilité du taux d'éosinophiles sanguins dans le temps et selon l'état clinique du patient, avec une tendance à l'augmentation en période d'exacerbations.

À l'heure actuelle, il est difficile de savoir s'il faut davantage tenir compte des taux d'éosinophiles sanguins lors des exacerbations par rapport aux périodes de stabilité clinique. Les recherches portant sur des cohortes de patients asthmatiques, et notamment les approches génomique et protéomique seront d'une aide précieuse pour identifier d'autres biomarqueurs de la voie de signalisation de type 2 et pour parvenir à définir plus précisément les phénotypes de la maladie asthmatique.

2. Dermatite atopique modérée à sévère

a. Définition, prévalence et symptômes

La dermatite atopique est une pathologie de la peau dont la prévalence est de 4% en France. Elle est au second rang des maladies de la peau les plus fréquentes juste après l'acné (Barbarot et al., 2018).

C'est une pathologie inflammatoire chronique induite par une réponse immunitaire qui n'est plus régulée et une altération de la barrière cutanée. Souvent les premiers symptômes apparaissent dans la jeunesse avec une persistance à l'âge adulte. Cette maladie persiste à l'âge adulte dans plus de 40% des cas (Tham & Leung, 2019).

L'origine multifactorielle de la maladie se caractérise par des facteurs immunologiques, génétiques, environnementaux. La DA est décrite comme un eczéma sévère. La symptomatologie réside en des démangeaisons intenses, des rougeurs et des lésions cutanées récurrentes parfois surinfectées. Cette maladie chronique évolue en poussées, en moyenne 15 poussées par an dans l'eczéma sévère (Weidinger & Novak, 2016). Il faut savoir que 44% des patients sont à la recherche d'un traitement efficace selon les PDS.

b. Physiologie de la DA modérée à sévère

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique causée par une déficience de la barrière cutanée et une réponse immunitaire dérégulée. Les causes de la dermatite atopique sont multiples (Weidinger & Novak, 2016) :

- IMMUNOLOGIQUE

Réponse inappropriée du système immunitaire

- GÉNÉTIQUE

70% des patients atteints de dermatite atopique ont un antécédent familial d'atopie

- ENVIRONNEMENTALE

Modifications de l'environnement pouvant aggraver les anomalies de la barrière cutanée.

Les agents extérieurs stimulent la réponse immunitaire de l'organisme et les cellules de défense. Cette stimulation a pour conséquence l'inflammation, les démangeaisons, la sécheresse de la peau et les infections. Les cellules de défense, lymphocytes T, les cellules ILC2, les mastocytes, les basophiles, les éosinophiles sont alors activées. Ces cellules vont produire des médiateurs inflammatoires appelés cytokines IL-4 et IL-13, deux protéines majeures qui jouent un rôle clef dans le mécanisme physiopathologique de la dermatite atopique. Ces phénomènes sont à l'origine d'une réponse inflammatoire dit de type 2, et ce dès le début de la dermatite atopique. Puis, cette inflammation excessive va perdurer dans le temps, s'auto-entretenir et impliquer également d'autres agents de défense dans sa phase chronique (Barbarot et al., 2018).

D'une part, la barrière altérée, laisse passer les agents extérieurs et stimule l'inflammation de type 2. D'autre part, la réponse de type 2 est exagérée et exacerbée. L'imbrication des deux phénomènes conduit à la dermatite atopique. À terme, cette réponse exagérée affecte la structure et la fonction de l'épiderme et augmente les sensations de démangeaisons. Il en résulte un cercle vicieux qui entretient le cycle démangeaisons/grattages (Weidinger & Novak, 2016).

La dermatite atopique s'accompagne chez certains patients de comorbidités atopiques comme la rhinite allergique, l'asthme ou encore des allergies alimentaires. Des recherches

scientifiques récentes montrent que la réponse inflammatoire de type 2 impliquée dans la dermatite atopique serait également impliquée dans l'asthme. Ainsi, des maladies qui possèdent des symptômes différents possèdent une origine commune : c'est un élément important dans la compréhension de ces pathologies et également un élément fondamental pour développer de nouveaux traitements (Gandhi et al., 2016a).

c. Diagnostic, prise en charge de la DA et arsenal thérapeutique

L'évaluation du contrôle de la maladie dans tous les domaines de la vie, notamment les signes cutanés visibles (sécheresse, irritations cutanées), les symptômes (démangeaisons) ou le niveau global de la qualité de vie, peut aider le médecin à surveiller la réponse au traitement, à orienter les discussions sur les soins les mieux adaptés à votre cas et à définir des objectifs de traitement réalistes (Figure 5) (Wollenberg & Bieber, 2009).

L'ADCT est un outil évaluant le contrôle de la DA qui a été conçu pour aider les patients (de plus de 12 ans) et leurs médecins à mieux comprendre la maladie. Afin d'autoévaluer le contrôle de votre DA, il est conseillé de répondre au questionnaire ADCT de manière régulière (par exemple hebdomadaire). Pour utiliser l'ADCT correctement, vous devez répondre à l'ensemble des six questions (Simpson et al., 2019).

Les maladies chroniques ne guérissent pas, néanmoins dans la DA, les poussées et son évolution peuvent être mieux contrôlées grâce aux différentes alternatives proposées. En fonction de la sévérité de la maladie différentes solutions thérapeutiques peuvent être proposées (**Figure 5**) (Wollenberg & Bieber, 2009):



Figure 5: Traitements en fonction de la sévérité de la maladie (Wollenberg & Bieber, 2009)

Partie 2 : La polypose nasosinusienne (PNS)

I. Définition de la PNS

1. Rappel anatomique

Avant tout, nous devons rappeler l'anatomie ainsi que la topographie dans la PNS. Le système respiratoire comprend plusieurs structures anatomiques, notamment :

- Le nez, le pharynx, le larynx
- La trachée, les bronches, les poumons

Le pharynx est un passage allongé mesurant en moyenne 13 cm. Il s'étend derrière les fosses nasales, la cavité orale et le larynx. Le pharynx compte trois grandes régions. Le nasopharynx est situé à l'arrière des fosses nasales, il est comme ces dernières tapissées d'un épithélium pseudostratifié prismatique cilié. En conditions normales, seul l'air pénètre dans le nasopharynx. L'oropharynx se trouve derrière la cavité buccale et sert de passage à l'air et la nourriture (Figure 6) (Blausen.com staff & staff, 2014) . Le laryngopharynx relie l'oropharynx à l'œsophage et se situe directement derrière le larynx.

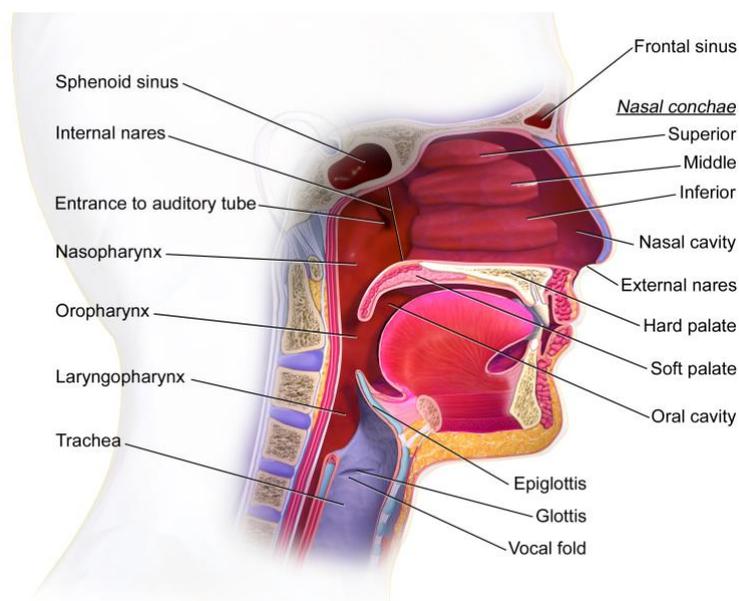


Figure 6 : Zoom sur les voies aériennes supérieures (Blausen.com staff & staff, 2014)

Les voies aériennes supérieures appartiennent au massif facial et à la région cervicale. Elles comprennent principalement :

- Les fosses nasales et les sinus paranasaux
- Le pharynx en arrière
- Le larynx en avant

L'air pénètre dans le nez externe par les narines puis se propage en arrière dans la cavité nasale, divisée verticalement en deux chambres par le septum nasal. Les deux chambres ont une forme irrégulière due à l'existence de trois cornets osseux (cornets supérieur, moyen et inférieur), qui font saillie dans la cavité nasale, augmentant considérablement sa surface.

Le nez représente la principale voie d'acheminement de l'air inhalé. Il se compose d'os, de cartilage hyalin et de tissu conjonctif dense irrégulier. Les narines s'ouvrent au bas du nez et mènent, vers le haut, aux fosses nasales (Figure 7) (*Anatomie et physiologie, Michael McKinley, 2014, Maloine, s. d.*). De forme allongée, les fosses nasales s'étendent des narines jusqu'au choanes, deux ouvertures menant au pharynx et également appelées orifices pharyngés des fosses nasales .

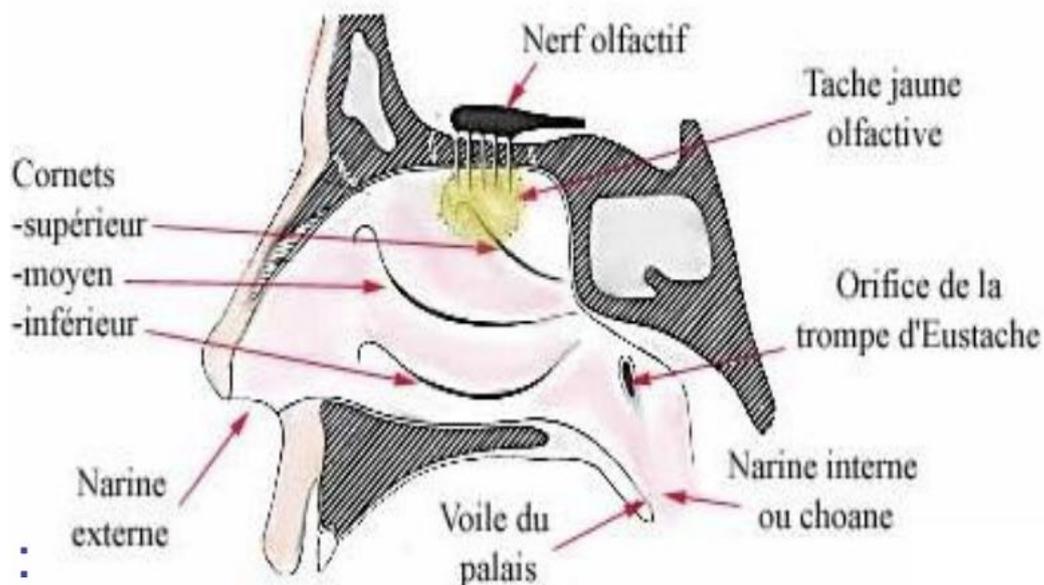


Figure 7 : Zoom sur les cavités nasales, (*Anatomie et physiologie, Michael McKinley, 2014, Maloine, s. d.*)

Les sinus paranasaux, reliés aux fosses nasales, sont des cavités remplies d'air, formées dans différents os du squelette de la tête qui portent le nom des os dans lesquels ils sont situés :

- 2 sinus maxillaires situés sous les orbites dans les os maxillaires
- 2 sinus frontaux au-dessus des os du nez dans l'os frontal
- 10 à 20 sinus ethmoïdaux entre les cavités nasales et les orbites, dans l'os ethmoïde
- 2 sinus sphénoïdaux à la base du crâne dans l'os sphénoïde

Les sinus paranasaux (Figure 8) permettent notamment d'humidifier et de réchauffer l'air inhalé, et procurent une caisse de résonance à la voix (*Anatomie et physiologie, Michael McKinley, 2014, Maloine, s. d.*).

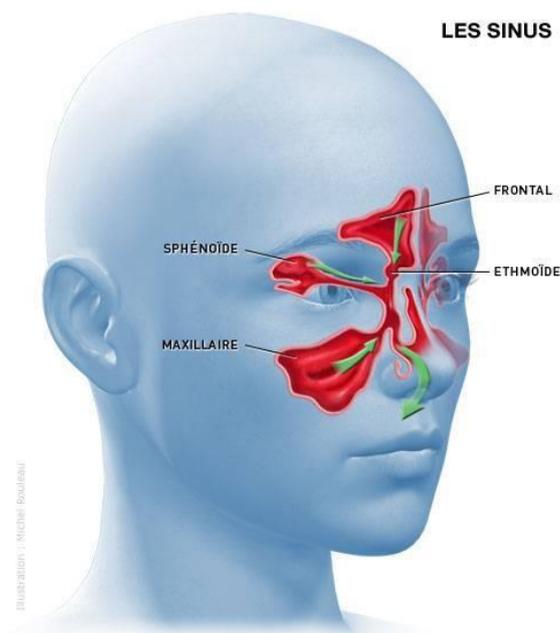


Figure 8 : Sinus paranasaux (*Anatomie et physiologie, Michael McKinley, 2014, Maloine, s. d.*)

Des canaux relient tous les sinus aux fosses nasales. Les sinus et leurs canaux sont tapissés d'un épithélium pseudostratifié prismatique cilié qui s'étend jusqu'à la muqueuse des fosses nasales. Le mucus et les particules qui peuvent se trouver dans les sinus sont dirigés vers les fosses nasales, puis vers le pharynx, où ils peuvent être évacués.

2. Définition et épidémiologie

Le mot polype signifie « grosseur saillante vers l'extérieur », qui peut être pédiculée ou sessile. Il s'agit cependant d'un terme imprécis.

En effet, les cavités naso-sinusiennes sont un ensemble de parois osseuses recouvertes d'une muqueuse, où tout processus augmentant de taille peut prendre la forme d'un « polype ». Par convention, on considère comme polype toute hyperplasie épithéliale bénigne quel qu'en soit le type histologique et prenant la configuration d'une tuméfaction molle et mobile (Bourjat, 1999).

Il existe peu d'études épidémiologiques importantes sur la prévalence de la PNS, et les variations des critères diagnostiques peuvent entraîner des sous-estimations de la prévalence. Les études à ce jour ont estimé la prévalence de la PNS de 4,2 % aux États-Unis, de 2,1 à 4,3 % en Europe occidentale, et de 0,5 % en Chine (**Figure 9**) (Vennik et al., 2019). Il a été rapporté que l'incidence maximale de la PNS qui correspond à l'âge de survenue le plus fréquent de la PNS, est entre 45 et 65 ans (Vennik et al., 2019).

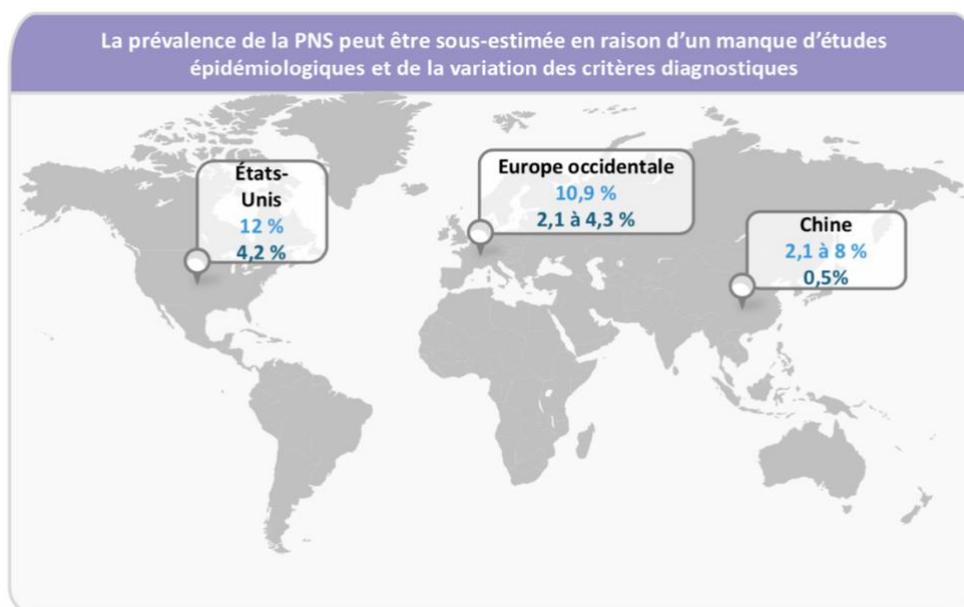


Figure 9 : Prévalence de la RSC et de la PNS (Vennik et al., 2019)

Elle se caractérise par la découverte de polypes bilatéraux dans les cavités nasales. L'âge moyen des patients est compris entre 40 et 50 ans au moment du diagnostic mais les premiers symptômes ont souvent débuté entre les âges de 20 à 30 ans. Le sex-ratio hommes / femmes est de 1,3, soit 1,3 hommes pour 1 femme (Esen et al., 2020).

Les polypes nasaux sont ainsi des lésions inflammatoires qui proviennent généralement du sinus ethmoïdal et se projettent dans les voies respiratoires nasales sous le cornet moyen. Ils sont généralement bilatéraux et sont causés par l'accumulation d'albumine et la présence d'œdèmes. Le développement de polypes nasaux implique un réseau complexe de processus inflammatoires et de remodelage, y compris des lésions épithéliales et des réactions de réparation, l'infiltration des cellules éosinophiles et des macrophages, et le remodelage tissulaire de la muqueuse nasale (Esen et al., 2020).

Les polypes des cavités naso-sinusiennes n'ont rien de commun avec ceux d'autres régions de l'organisme, par exemple le tube digestif où les polypes sont en réalité des tumeurs glandulaires adénomateuses.

La PNS est une nomenclature spécifiquement française. En langue anglaise, on parle de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux : *Chronic rhinosinusite with nasal polyp* (CRSwNP). La PNS est une maladie inflammatoire chronique non-allergique, avec dégénérescence œdémateuse multifocale de la muqueuse ethmoïdale. Elle se caractérise par 3 critères essentiels : bilatéralité des polypes, chronicité et variabilité.

Les polypes nasaux sont issus aussi bien du massif ethmoïdal antérieur que postérieur.

Il existe plusieurs formes cliniques de la PNS, à savoir (Esen et al., 2020):

- PNS primitive : isolée ou s'intégrant dans le cadre d'une maladie de Widal
- Syndrome de Widal : asthme et intolérance à l'aspirine, aux AINS et aux sulfites
- Syndrome de Churg & Strauss : lié à l'inflammation des petits vaisseaux sanguins (vascularite ou angéite). La maladie survient dans la quasi-totalité des cas chez des personnes souffrant préalablement d'asthme et de sinusite.
- PNS secondaire : dyskinésie ciliaire primitive, mucoviscidose

La PNS entre dans le cadre nosologique plus large des rhinosinusites diffuses. Les symptômes d'appel de la PNS sont rhinologiques, notamment (Esen et al., 2020):

- Obstruction nasale
- Rhinorrhée antérieure avec écoulement de sécrétions, claires ou infectées, en avant des fosses nasales. C'est le classique « nez qui coule »
- Rhinorrhée postérieure avec écoulement de sécrétions, claires ou infectées, en arrière des fosses nasales, dans la gorge)
- Crises d'éternuements
- Pesanteurs ou douleurs de la face

La PNS étant une pathologie chronique, le patient sera pris en charge et suivi au long cours comme dans toute maladie chronique. Chaque polype a une taille très variable et présente un pédicule avec une base plus ou moins large. Les polypes sont marqués par un remodelage épithélial, matriciel et vasculaire, ainsi que par la présence d'un infiltrat inflammatoire du stroma. L'épaisseur de l'épithélium est très variable. Le stroma du polype contient une grande variété de cellules inflammatoires : éosinophiles, neutrophiles, mastocytes, lymphocytes ainsi que des médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines.

3. Diagnostic et traitement

a. Diagnostic

L'interrogatoire est un temps essentiel pour identifier et évaluer les symptômes fonctionnels permettant d'orienter le diagnostic. La plupart des symptômes rhinologiques se rencontrent dans toutes les maladies rhinosinusiennes, aiguës ou chroniques, et ne sont pas spécifiques de la PNS (Esen et al., 2020).

Dans une étude ayant analysé les symptômes de près de 500 patients consultant pour un dysfonctionnement rhinosinusal chronique perannuel, l'anosmie et la perte du goût sont les deux seuls symptômes ayant une forte valeur d'orientation diagnostique vers une PNS.

L'interrogatoire recherche également des antécédents d'allergie, un asthme, une toux chronique, une intolérance à l'aspirine, aux AINS ou aux sulfites (vins) et des manifestations otologiques (otites à répétition, otite chronique). L'examen clinique doit être réalisé avec un

fibroscope souple (Figure 10) (Lund & Mackay, 1993) ou un endoscope rigide. Il est réalisé en consultation sur un patient assis à qui on a expliqué auparavant la technique et ses inconvénients.

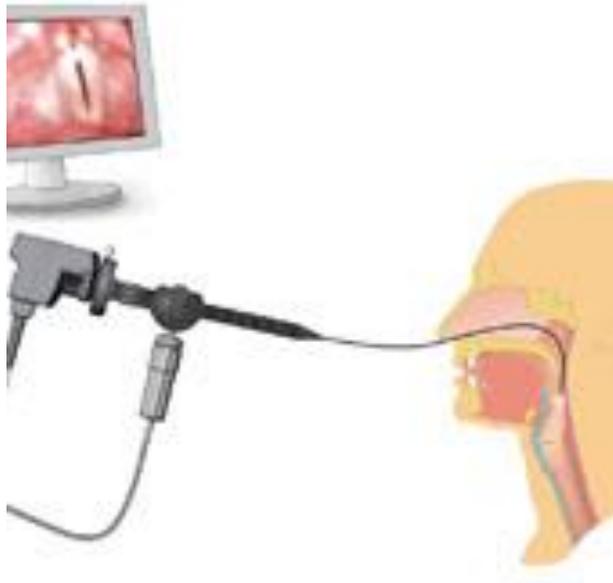


Figure 10 : Fibroscopie souple (Lund & Mackay, 1993)

Le diagnostic de PNS impose deux critères cliniques. Le 1^{er} est la découverte de polypes dans les cavités nasales avec un aspect de « grappe de raisin » de couleur blanc jaunâtre, plus ou moins inflammatoires, au sein de sécrétions plus ou moins abondantes et plus ou moins infectées. Le second est un critère topographique rigoureux : la PNS étant une maladie de la muqueuse respiratoire, son développement est bilatéral et à peu près symétrique.

La présence de polypes strictement unilatéraux doit faire douter le diagnostic de PNS. Les polypes peuvent être situés en dedans, mais aussi en dehors du cornet moyen. Les polypes situés en dehors du cornet moyen, dans le tiers antérieur de la cavité nasale, sont issus des sinus antérieurs de la face : ils se développent dans le méat moyen. Les polypes situés en dedans du cornet moyen, dans le tiers postérieur de la cavité nasale, sont issus des sinus postérieurs de la face : ils se développent dans le récessus sphénoethmoïdal. La PNS affectant aussi bien les sinus antérieurs que les sinus postérieurs de la face, les polypes doivent venir de ces deux structures anatomiques.

b. Classification

Différentes classifications du volume de la polypose ont été proposées. En France, la classification la plus souvent utilisée comprend 3 stades (Fokkens et al., 2012):

- Stade 1 : les polypes occupent au maximum un tiers de la cavité nasale. Leur extrémité inférieure ne doit pas dépasser le plan du bord inférieur du cornet moyen (Figure 11).

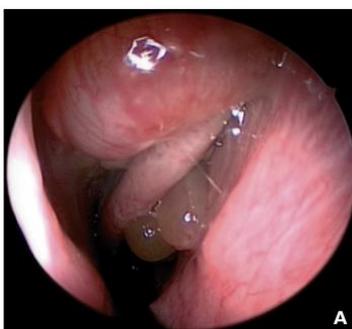


Figure 11 : Polypose nasale de stade 1 (Fokkens et al., 2020)

- Stade 2 : les polypes occupent au maximum deux tiers de la cavité nasale. Leur extrémité inférieure dépasse le plan du bord inférieur du cornet moyen mais ne dépasse pas le bord libre du cornet inférieur (Figure 12).



Figure 12 : Polypose nasale de stade 2 (Fokkens et al., 2012)

- Stade 3 : les polypes occupent plus des deux tiers de la cavité nasale. Leur extrémité inférieure dépasse le plan du bord du cornet inférieur, pouvant aller jusqu'au plancher de la cavité nasale (Figure 13).

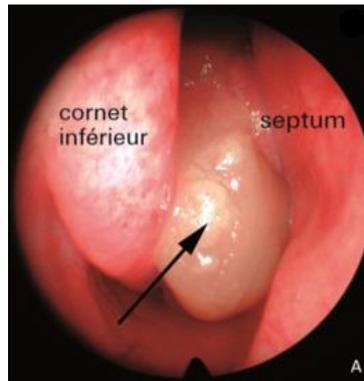


Figure 13: Polypose nasale de stade 3 (Lund & Mackay, 1993)

Il existe aussi d'autres classifications qui sont proposées comme la classification de Lidholdt qui identifie quatre stades dans la PNS :

- Stade 0 : pas de polype
- Stade 1 : polypose faible, n'atteignant pas le bord supérieur du cornet inférieur
- Stade 2 : polypose moyenne, atteignant la région située entre le bord supérieur et le bord inférieur du cornet inférieur
- Stade 3 : polypose sévère, dépassant le bord inférieur du cornet inférieur

Classification de Lund et MacKay qui utilisent un système en trois stades (Lund & Mackay, 1993):

- Stade 0 : pas de polype
- Stade 1 : polypes limités au méat moyen
- Stade 2 : polypes dépassant le méat moyen

c. Bilan biologique et radiologique

Les examens complémentaires dans le cadre d'une PNS comprennent des examens radiologiques. L'examen de référence est l'examen tomodensitométrique ou le « Cone Beam CT » de la face (Lund & Mackay, 1993).

L'examen tomodensitométrique (TDM) de la face doit être effectué en coupes axiales et coronales (ou frontales), voire sagittales, sans injection de produit de contraste. (**Figure 14**)

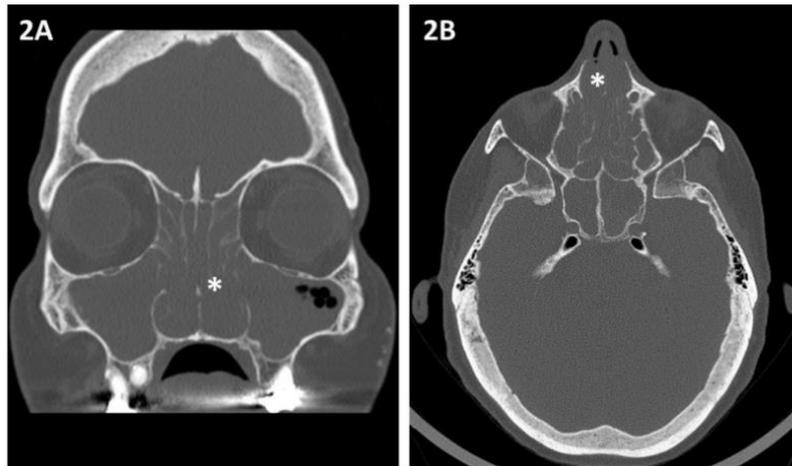


Figure 14 : Coupe coronale et axiale de la face (Lund & Mackay, 1993)

Cet examen doit être fait à l'état de base du patient, c'est-à-dire en respectant des conditions strictes. Il ne doit pas être réalisé après une cure de corticoïdes per os car les corticoïdes administrés par voie générale vont diminuer, parfois de manière importante, l'œdème muqueux et, par conséquent minimiser les images radiologiques. Un délai d'un mois après la prise d'une corticothérapie orale doit être respecté. Il est préférable de ne pas réaliser l'examen après une poussée de surinfection. Une telle poussée de surinfection augmente toujours la réaction inflammatoire, l'œdème muqueux et, par conséquent, majore les images radiologiques. Un délai d'un mois après une poussée de surinfection doit être respecté.

L'examen a 4 objectifs :

- Confirmer le diagnostic topographique
- Quantifier l'étendue des lésions à l'aide d'une des classifications.
- Rechercher des lésions associées. Il faut systématiquement rechercher des lésions des apex dentaires, au mieux explorées par un dentascanner réalisé dans le même temps. Plus rarement, on découvre une sinusite localisée comme un aspergillome du sinus maxillaire dont il faut tenir compte pour le traitement.
- Analyser les repères anatomiques. Il convient de décrire les rapports anatomiques avec le nerf optique, l'artère carotide interne, la hauteur des toits ethmoïdaux, l'existence de déhiscences osseuses et les zones à risque chirurgical, en particulier lorsqu'un traitement chirurgical est envisagé.

Des clichés standards de la face ne sont d'aucune utilité dans le cadre du bilan d'un dysfonctionnement rhinosinusal chronique. Ils ne doivent plus être prescrits. L'IRM n'a que des indications limitées. En effet, il n'y a pas d'indication à pratiquer une IRM en première intention dans le cadre d'une PNS classique. Cependant, elle peut être réalisée pour les formes compliquées, ou en postopératoires. On y trouve également une utilité dans le cas de doute diagnostique.

1. Les examens pneumologiques

La PNS entrant dans le cadre des rhinosinusites diffuses, elle doit être considérée comme une maladie intrinsèque de la muqueuse respiratoire et doit ainsi conduire à rechercher une atteinte des autres muqueuses respiratoires (poumon et oreille moyenne). La fréquence d'une association avec l'asthme a été soulignée.

Chez un patient présentant une PNS apparemment isolée, sans asthme, sans manifestation d'hyperréactivité bronchique, il est important de demander des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) couplées avec un test de provocation bronchique, le test à la méthacholine. Des EFR simples sont le plus souvent normales mais c'est l'épreuve de provocation bronchique qui révèle la présence d'une hyperréactivité asymptomatique et donc signe de l'atteinte respiratoire diffuse.

La présence d'une pathologie respiratoire basse (asthme ou hyperréactivité bronchique) est un facteur de gravité pour la PNS, le bilan pneumologique est donc capital.

2. Les examens allergologiques

Actuellement, l'allergie est considérée comme un possible facteur aggravant une PNS sans en être une étiologie reconnue.

Les taux d'immunoglobulines E (IgE) totales et spécifiques et d'autres marqueurs histologiques de l'allergie mesurés dans les polypes ne semblent pas corrélés aux résultats des tests allergiques cutanés mais ils semblent corrélés avec le taux d'éosinophiles (Bonfils, 2017). Ces données suggèrent que des mécanismes allergiques locaux puissent se développer en l'absence de l'apparition de marqueurs systémiques de l'allergie dans la PNS. Bachert a suggéré que cette réaction allergique locale puisse être dépendante des superantigènes de *Staphylococcus aureus*.

Le rôle d'une allergie systémique dans la physiopathologie de la PNS n'est pas actuellement admis, mais l'allergie IgE-dépendante pourrait participer au développement ou au maintien de l'éosinophilie tissulaire dans la PNS. Certains auteurs développent actuellement le concept d'une allergie localisée dans les cavités nasosinusiennes, sans manifestation systémique, mais induisant une production locale d'IgE élevée dans le tissu polypeux.

D'autres examens sont d'usage moins courant comme la cytologie nasale et la mesure du monoxyde d'azote (NO) nasal et expiré.

d. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose devant la présence de polypes dans les cavités nasales. L'analyse clinique de polypes doit être rigoureuse et repose sur des critères topographiques stricts.

La PNS étant une maladie de la muqueuse respiratoire, son développement est bilatéral et sensiblement symétrique. A l'examen fibroscopique, les polypes nasaux doivent être bilatéraux et développés de manière plus ou moins symétrique. La présence de polypes strictement unilatéraux doit faire remettre en cause le diagnostic de PNS. « Polype » n'est pas synonyme de « PNS ».

Si les polypes unilatéraux se développent en dehors du cornet nasal moyen, dans le tiers antérieur de la cavité nasale, c'est qu'ils proviennent du méat moyen. Il faut évoquer alors une sinusite localisée antérieure de la face, un polype antrochoanal de Killian, ou des polypes masquant une lésion tumorale bénigne ou maligne. Un examen TDM doit être réalisé de manière systématique.

Si les polypes unilatéraux se développent aussi bien en dehors du cornet moyen, que dans le cornet moyen, il faut penser à une pathologie affectant tout le massif ethmoïdal antérieur et postérieur, sans respect de la lame basale du cornet moyen. Dans ce cas, les polypes peuvent être réactionnels à une lésion tumorale bénigne ou maligne. Un examen TDM doit être réalisé de manière systématique, éventuellement complété par un examen IRM (Bonfils, 2017).

Il convient également de rester très vigilant devant une PNS apparaissant chez un patient travailleur ou ancien travailleur du bois. La crainte d'un adénocarcinome ethmoïdal doit conduire à la réalisation d'un examen TDM systématique, voire d'une IRM de la face.

e. Traitement

Le traitement de la PNS a considérablement évolué depuis une quarantaine d'années grâce à la validation des traitements médicaux, notamment des corticoïdes locaux, mais aussi grâce au développement de la vidéo-chirurgie endonasale.

Les traitements comportent une approche essentiellement médicale topique et/ou systémique, couplée à un traitement chirurgical en cas d'inefficacité marquée des traitements médicamenteux.

Ainsi, la stratégie de la prise en charge de la PNS comprend actuellement trois types de traitements (Rudmik & Soler, 2015):

- Traitement médicamenteux topique
 - Corticoïdes nasaux
 - Irrigation saline
- Traitement médicamenteux systémique
 - Corticoïdes systémiques
 - Antibiotiques oraux
- Traitement chirurgical

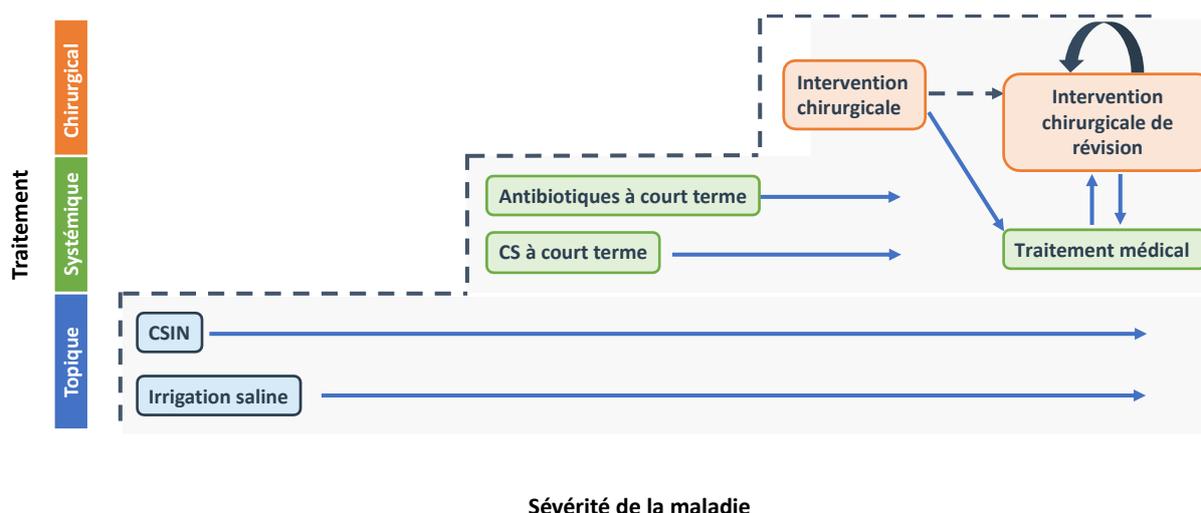


Figure 15 : Traitement de la PNS en fonction de la sévérité de la maladie (Rudmik & Soler, 2015)

Le document de synthèse européen sur la rhinosinusite et les polypes nasaux (EPOS, *European Position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*) préconise le recours à une prise en charge progressive dans la prise en charge de la PNS.

Les algorithmes de traitement de la PNS ont tendance à commencer par des traitements topiques, tels que des corticoïdes intranasaux (CSIN) et une irrigation saline, pour les patients présentant des symptômes légers (Figure 15) (Rudmik & Soler, 2015). L'utilisation de ces traitements est étayée par des preuves de haut niveau.

Un traitement par antibiotiques oraux à large spectre est recommandé pour le traitement de la PNS lorsque l'on suspecte une infection. Cependant, les preuves sont limitées pour une utilisation d'antibiotiques à plus long terme.

Il a été démontré que les corticoïdes systémiques ont des effets bénéfiques sur la taille des polypes nasaux et les scores des échelles mesurant les symptômes des patients atteints de PNS. Cependant, une prise de CS fréquente ou à long terme est associée à un fardeau élevé d'événements indésirables, de sorte que seul un traitement à court terme par CS soit recommandé.

L'ablation chirurgicale des polypes nasaux est le traitement de référence pour les patients atteints d'une PNS sévère sans amélioration après CS (Figure 15) (Rudmik & Soler, 2015) et pour ceux présentant une maladie moins sévère avec des symptômes persistants malgré un

traitement médical. Une récurrence de la maladie est toutefois fréquemment observée après cette procédure et environ 60 % des patients subissent des interventions chirurgicales supplémentaires (Fokkens et al., 2020).

Le principal objectif de tout traitement, en particulier dans les maladies chroniques, est d'atteindre et de maintenir un contrôle clinique, qui peut être défini comme un état pathologique dans lequel le patient ne présente aucun symptôme, ou des symptômes n'affectant pas la qualité de vie.

Le comité d'experts EPOS dans son dernier rapport de 2020, a proposé de combiner la présence et gravité des symptômes des patients, l'aspect de la muqueuse nasale et le besoin d'un traitement oral comme paramètres de contrôle de la RSC qu'elle soit ou non accompagnée de PNS.

L'évaluation du contrôle de la RSC proposé prend ainsi en compte (Pawankar, 2003) :

- La présence et la gravité des quatre principaux symptômes naso-sinusiens (obstruction nasale, altération de l'odorat, rhinorrhée et douleur ou pesanteur faciale), les troubles du sommeil et/ou la fatigue
- L'évaluation endoscopique nasale
- Le besoin de médicaments par voie orale

Sur la base de la présence d'aucun, d'un ou plusieurs éléments de cette liste, les patients sont divisés en 3 groupes (Fokkens et al., 2020) :

- Patients avec RSC contrôlés
- Patients avec RSC partiellement contrôlés
- Patients avec RSC non contrôlés

Une évaluation minutieuse de l'état de santé de chaque patient est nécessaire pour identifier les objectifs thérapeutiques et évaluer leur atteinte. De nombreux scores d'évaluation ont été développés au cours des deux dernières décennies.

Le score sino-nasal SNOT-22 (Figure 16) (Dorlodot et al., 2015) a été largement adopté dans la pratique clinique et est devenu le score d'évaluation des symptômes naso-sinusiens le plus approprié. C'est un questionnaire spécifique évaluant 22 symptômes cliniques habituels du patient avec des atteintes rhinopharyngées. Chaque question permet de quantifier la gravité du symptôme de 0 (aucun problème) à 5 (intensité la plus sévère possible). La somme des réponses donne un score total maximum de 110 (Dorlodot et al., 2015). Un score élevé indique un mauvais résultat. Le SNOT-22 a démontré une bonne fiabilité, validité et réactivité et est de plus en plus utilisé dans un éventail de plus en plus large de pathologies et d'interventions rhinologiques, par exemple la septoplastie et la septorhinoplastie.

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 : _____					

Figure 16 : Échelle de calcul du SNOT-22 (Dorlodot et al., 2015)

Il existe également le score de Lund-Mackay. C'est un outil simple qui peut être utilisé pour quantifier la gravité de la rhinosinusite chronique et pour évaluer la réponse d'un patient au traitement (Lund & Mackay, 1993). Ce score est basé uniquement sur les résultats de la tomodensitométrie.

Des limites de ce score sont observées, notamment :

- Chez les patients qui ont déjà subi une chirurgie des sinus
- Chez les patients avec des sinus frontaux absents
- Impossibilité de faire la différence au scanner entre l'épaississement muqueux et le mucus présent dans les sinus.

La méthode de scoring est intentionnellement simple, dans le but de minimiser la variabilité inter-observateurs et de faciliter son utilisation.

Malgré sa simplicité, ce score est bien corrélé à la gravité de la maladie, l'étendue de l'intervention chirurgicale et les taux de complications ce celles-ci.

Le score UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) : test pour l'identification des odeurs afin d'évaluer la fonction du système olfactif d'un individu. C'est le gold-standard des tests d'identification des odeurs pour sa fiabilité ($r = 0,94$) et sa praticité.

Le Smell Identification Test (UPSIT) est un test complet de 40 éléments. C'est le test olfactif le plus fiable ($r = 0,94$) et le plus précis disponible et constitue la référence mondiale pour les tests olfactifs. Ce test est une mesure de la capacité de l'individu à détecter les odeurs à un niveau supérieur au seuil (Doty & Frye, 1989). Le test UPSIT fournit une indication absolue de la perte d'odeur (anosmie, hyposmie ou altération de l'odorat légère, modérée ou sévère). Il est généralement administré en salle d'attente et ne prend que quelques minutes. Il se compose de 4 livrets de 10 pages différents, avec un total de 40 questions. Sur chaque page, il y a une bande différente où est incorporé un odorant microencapsulé et une question à choix multiple (Doty & Agrawal, 1989).

Les parfums sont libérés à l'aide d'un crayon. Après la libération de chaque parfum, le patient doit reconnaître l'odeur parmi les quatre choix proposés. Le score total est comparé aux scores obtenus à partir d'une base de données normative de 4000 individus normaux, ce qui permet

de préciser pour un patient donné le niveau absolu de l'altération de l'odorat. Le score permet également de préciser comment le patient se positionne par rapport à son groupe d'âge et à son sexe.

4. Physiopathologie

Des endotypes ont été proposés pour la RSC en fonction de l'étendue de la signature immunologique. L'inflammation de type 2, pas de type 2, modérés de type 2, sévères de type 2 sont les actuellement les endotypes connus.

Bachert a rapporté que l'inflammation sévère de type 2 était associée à la PNS dans presque tous les cas, 80% et à la comorbidité de l'asthme jusqu'à 70 % des cas.

Un ensemble de cellules inflammatoires de type 2 et de médiateurs sont impliqués dans la PNS. La signature inflammatoire de type 2 dans les tissus de polypes nasaux chez des patients atteints de PNS implique une élévation significative, par rapport aux témoins, des niveaux de :

- Certaines cytokines clés (interleukine IL-4, IL-13 et IL-5)
- De chimiokines de type 2 (éotaxine-2, éotaxine-3)
- De la chimiokine régulée par le thymus et l'activation [TARC : *thymus- and activation-regulated chemokine*]
- Des éosinophiles

L'inflammation de type 2 est la conséquence de ces effets physiopathologiques (Figure 17) (Yamada et al., 2019) et est à l'origine des manifestations clinique de la PNS, comme la formation de polypes nasaux, l'écoulement nasal, l'obstruction nasale, la perte d'odorat et la douleur faciale. Les facteurs environnementaux et intrinsèques au patient contribuent à la fois au dysfonctionnement de la barrière épithéliale et aux fuites de la barrière.

Le microbiome nasal est déséquilibré chez les patients atteints de PNS en raison d'une diminution de la diversité du microbiome en faveur d'une abondance d'espèces bactériennes. La colonisation par *Staphylococcus aureus* de la muqueuse nasale est détectée chez environ 60 % des patients atteints de PNS (Stevens et al., 2016). L'hypothèse selon laquelle la

formation de biofilm ou le déséquilibre du microbiome induit des changements pro-inflammatoires qui pourraient favoriser l'inflammation et augmenter la sensibilité aux pathogènes opportunistes a été évoquée.

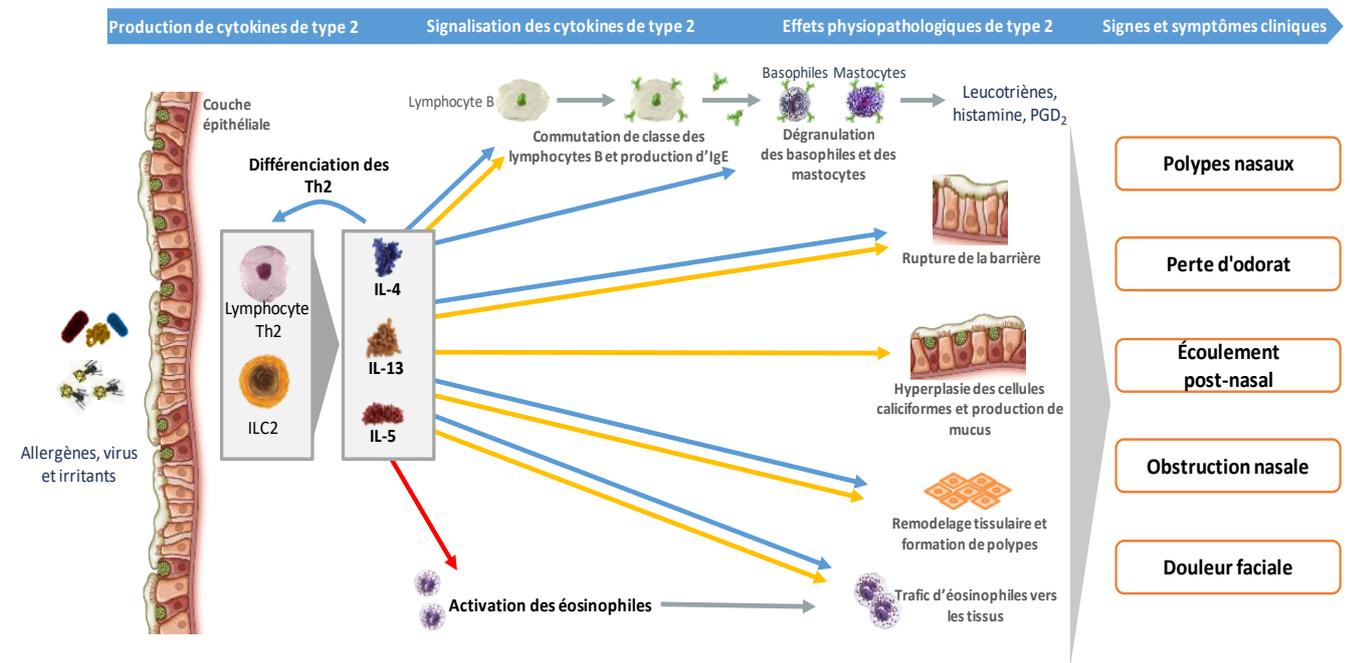


Figure 17 : Inflammation de type 2 dans la PNS (Gandhi et al., 2016)

L'IL-4 et l'IL-13 jouent tous deux un rôle dans la commutation de la classe des lymphocytes B et la production d'IgE, ainsi que dans la dégranulation des basophiles et des mastocytes. Elles sont impliquées dans la rupture de la barrière et induisent l'activation des macrophages M2, qui, conjointement à la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), favorisent le remodelage tissulaire et la formation de polypes. L'IL-13 est également impliquée dans l'hyperplasie des cellules caliciformes et la production de mucus. Pendant que l'IL-4 régule à la hausse la différenciation des lymphocytes T naïfs (Th0) en cellules Th2. De plus l'IL-4 et IL-13 entraînent également la migration des éosinophiles vers les tissus, bien que seule l'IL-5 active les éosinophiles dans la moelle osseuse (Figure 17) (Gandhi et al., 2016).

Effectivement l'IL-5 joue un rôle dans la croissance et la différenciation des éosinophiles dans la moelle osseuse, et la survie et la mobilisation des éosinophiles dans le sang. L'IL-4 et l'IL-13 favorisent le trafic des éosinophiles vers le site inflammatoire par régulation à la hausse des facteurs favorisant leur promotion tels que la chimiokine éotaxine-3.

Ces chimiokines sont des cytokines chimiotactiques qui contrôlent les migrations et le positionnement des cellules immunitaires.

Lors de l'augmentation de l'expression de VCAM-1 dans les cellules endothéliales vasculaires *in vitro* par l'IL-4 et l'IL-13, l'adhérence des éosinophiles à l'endothélium et le recrutement au site d'inflammation est favorisée. Il a également été démontré que l'IL-4 favorise l'expression de VCAM-1 dans les fibroblastes de polypes nasaux.

En stimulant la libération de cytokines clés de type 2, la colonisation microbienne peut entraîner un cycle auto-entretenu de l'inflammation et un dysfonctionnement de la barrière épithéliale. La signature inflammatoire de type 2 dans le tissu des polypes nasaux chez des patients atteints de PNS implique une élévation significative des taux de chimiokines de type 2 comme les éotaxine-2, éotaxine-3, TARC et des éosinophiles, par rapport aux témoins sains. L'éotaxine-3 est régulée à la hausse *in vitro* en réponse à l'IL-4 et l'IL-13. *In vitro*, l'IL-13 induit fortement la sécrétion d'éotaxine-3 par les fibroblastes nasaux et des taux élevés d'éotaxine-3. Ces taux élevés sont associés à une infiltration importante des éosinophiles dans la muqueuse des polypes nasaux, mais n'ont pas significativement affecté les taux d'éosinophiles circulants : cela illustre le rôle de l'éotaxine-3 dans le trafic des éosinophiles vers les polypes nasaux dans la PNS.

Les concentrations d'IgE totales et spécifiques sont également plus élevées dans les polypes nasaux par rapport à celles observées dans les muqueuses périphériques ou les muqueuses sans polype. L'IL-4 et l'IL-13 induisent une sécrétion de TARC qui recrute des cellules Th2 vers des sites d'inflammation, et l'éotaxine-3 favorise le recrutement des éosinophiles au site d'inflammation. Les biomarqueurs de l'inflammation de type 2 dans la PNS sont moins bien établis par rapport à l'asthme, et plus de recherches sont nécessaires.

L'IL-4 et l'IL-13 favorisent la commutation isotypique des lymphocytes B pour produire des IgE. Les IgE se lient spécifiquement avec une grande affinité à leur récepteur sur la surface des basophiles et mastocytes humains. La liaison des IgE aux mastocytes et aux basophiles stimule ces cellules pour libérer les granules et les médiateurs inflammatoires, y compris les cytokines, l'histamine et les prostaglandines. Ces médiateurs propagent l'inflammation et le remodelage en modifiant l'endothélium vasculaire et en augmentant encore l'infiltration des cellules inflammatoires vers les tissus sous-muqueux naso-sinusiens.

Les effets en aval des voies inflammatoires de type 2 communes entraînent des caractéristiques physiopathologiques partagées telles que le dysfonctionnement de la barrière épithéliale. Les lésions tissulaires et le dysfonctionnement mucociliaire et/ou la production de mucus sont des caractéristiques connues de l'asthme et de la PNS qui peuvent également être présents chez les patients souffrant de rhinite allergique Figure 18 (Gandhi et al., 2016).

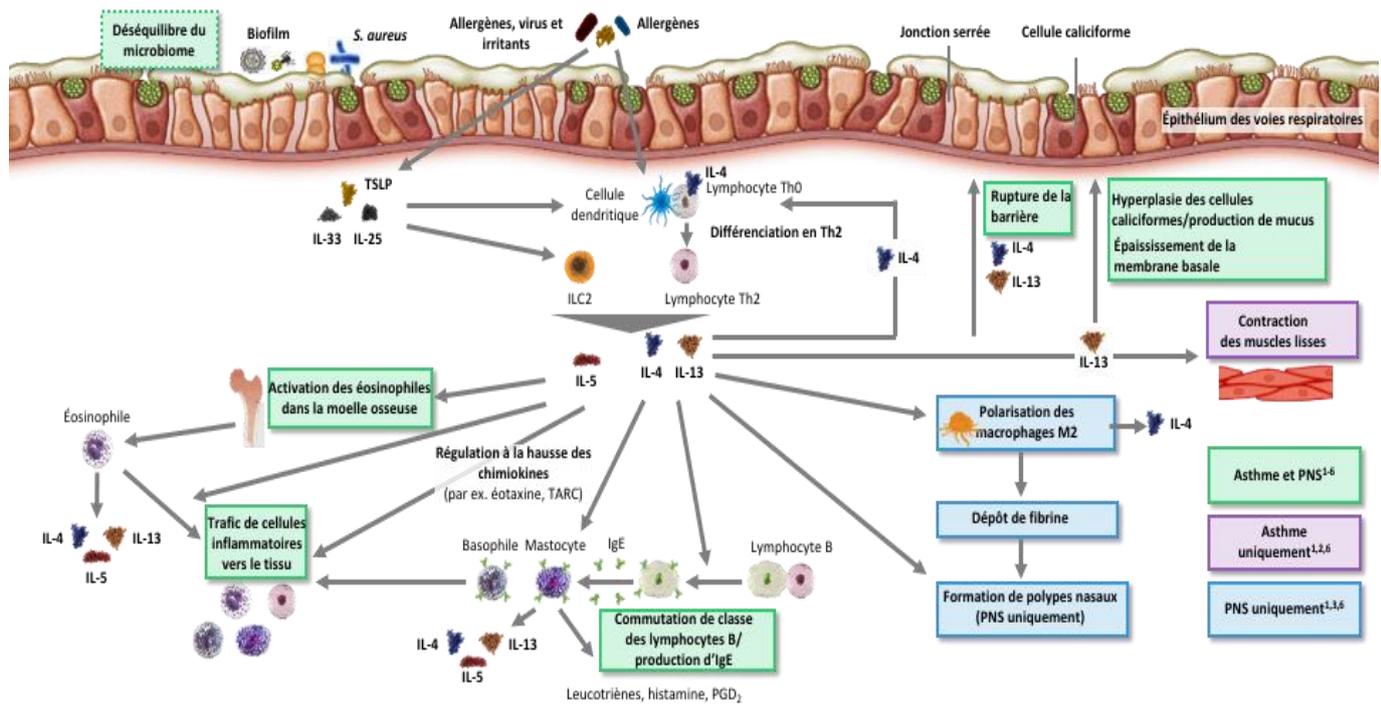


Figure 18 : Physiopathologie de la PNS (Gandhi et al., 2016)

La formation de biofilm est également associée à une maladie plus sévère et un résultat défavorable après l'intervention chirurgicale, avec un risque accru de récurrence et de nécessité d'une chirurgie de « révision ».

5. Fardeau et impact de vie

Le fardeau de la maladie, le risque de récurrence et la prévalence des comorbidités augmentent avec la signature inflammatoire de type 2.

Des études ont estimé que les polypes nasaux sont présents chez environ 20 % des patients atteints de RSC. Cependant, les estimations varient considérablement d'une étude à l'autre, allant de 6 % à 56 % (Vennik et al., 2019), et les données dans les services d'ORL ont tendance à être plus élevées.

a) Impact économique

La PNS sévère a un impact économique direct substantiel. Une étude basée sur la base de données américaine de *Truven Health MarketScan* (Bhattacharyya et al., 2019) a comparé 10 841 patients atteints de PNS à 10 841 patients sans RSC et a rapporté que les coûts incrémentaux annuels étaient 11 507 \$ plus élevés pour les patients atteints de PNS, soit plus de deux fois supérieurs. Outre l'énorme impact économique direct associé à la PNS, la maladie est également associée à un impact économique indirect substantiel.

La prévalence des symptômes de PNS a été évaluée par le SNOT-22, test à 22 items basé sur les résultats naso-sinusiens dans une analyse rétrospective de données provenant de 87 hôpitaux britanniques chez 1 784 patients atteints de PNS en attente de chirurgie endoscopique des sinus (Abdalla et al., 2012). Globalement, environ 43 % et 44 % des patients ont rapporté une capacité réduite à se concentrer et une réduction de la productivité, respectivement, soulignant le fardeau considérable de la perte de productivité des patients associée à la PNS (Figure 19) (Abdalla et al., 2012).

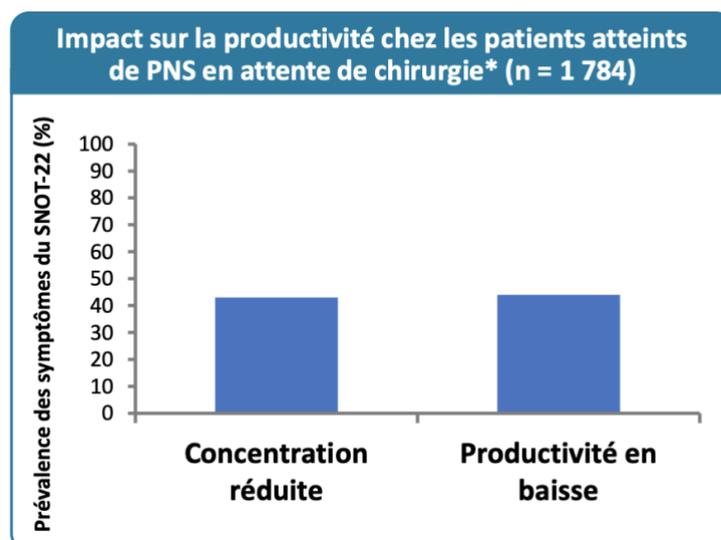


Figure 19 : Impact de la PNS sévère sur la productivité (Abdalla et al., 2012)

De plus, une étude multicentrique prospective menée en Suède (Fokkens et al., 2020) a montré que 53 sur 113 patients (47 %) atteints de PNS en attente d'intervention chirurgicale avaient rapporté des jours d'absence au travail au cours des 12 derniers mois en raison de problèmes sinusaux.

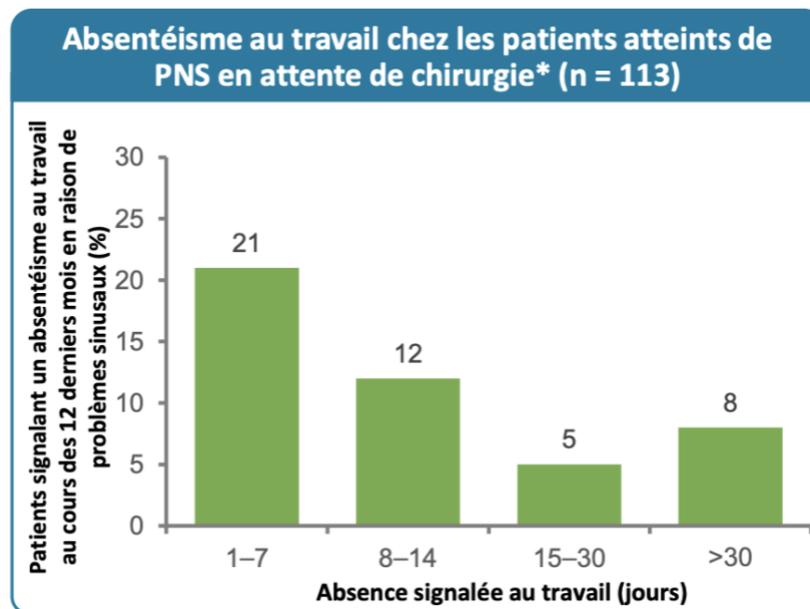


Figure 20 : Absentéisme au travail en fonction de problèmes sinusaux (Rudmik & Soler, 2015)

Dans l'ensemble, 13 % des patients atteints de PNS ont signalé avoir eu 15 jours ou plus d'absentéisme au travail, démontrant les coûts sociétaux considérables associés à la maladie à travers la perte de productivité (Figure 20) (Rudmik & Soler, 2015).

b) Fardeau clinique

La PNS sévère a un fardeau clinique élevé. L'un des symptômes les plus gênants pour les patients atteints de PNS est le dysfonctionnement olfactif, en particulier la perte d'odorat, qui a un impact considérable sur la qualité de vie.

Les alternatives thérapeutiques pour la PNS sont limitées, et les patients ne parviennent souvent pas à contrôler la maladie à long terme. Par conséquent, le fardeau du traitement pour la PNS est important.

Les événements indésirables à court et long terme des corticoïdes systémiques, les chirurgies des sinus, le taux élevé de récurrence post-chirurgicale et le besoin de réitérer l'acte chirurgical augmentent encore davantage le fardeau. L'asthme et la rhinite allergique sont également souvent comorbides avec la PNS, et la PNS avec un asthme comorbide est associée à une évolution clinique plus sévère.

Dans le cadre d'une large étude britannique rétrospective menée auprès de patients atteints de PNS nécessitant une chirurgie sinusale (n = 1 784) (Bachert et al., 2015), la prévalence et la sévérité des scores des symptômes cliniques ont été mesurés et notés sur SNOT-22. Les symptômes les plus fréquents mesurés avec le SNOT-22 étaient : l'obstruction nasale et l'altération de l'odorat/du goût, rapportés par 97 % et 90 % des patients (Figure 21) (Bachert et al., 2015), respectivement, avant intervention chirurgicale. Ces symptômes ont également été notés comme les symptômes les plus graves chez les patients atteints de PNS.

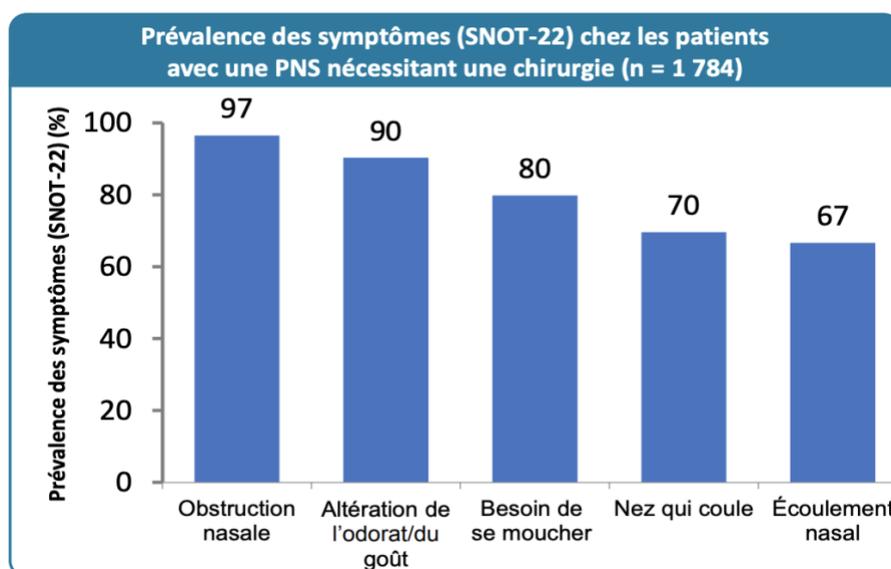


Figure 21 : Prévalence des symptômes chez des patients atteints de PNS sévère (Bachert et al., 2015)

La PNS est associée à des symptômes persistants plutôt que récurrents-rémitants, qui persistent souvent pendant plus de 6 mois d'affilée, affectant la qualité de vie liée à la santé du patient et augmentant le fardeau de la maladie.

Une étude de cohorte utilisant des données du *Global Allergy and Asthma European Network* (GALEN) a évalué les scores moyens des odorants physiques et mentales du questionnaire

de santé abrégé à 36 items (SF-36) chez des patients atteints de PNS par rapport à une population de référence (Pugin et al., 2019). Les patients atteints de PNS ont rapporté des scores résumés des composantes physiques et mentales du SF-36 significativement moins bons par rapport à la population de référence (physique : 45,7 contre 50,4, $p < 0,00001$; mentale : 46,7 contre 50,0, $p = 0,001$) (Figure 22) (Pugin et al., 2019).

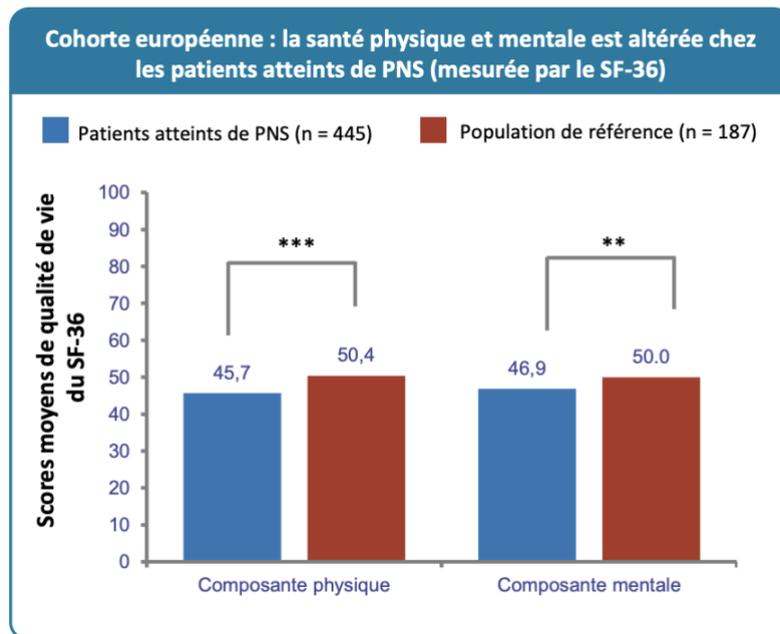


Figure 22 : Appréciation de la santé mentale et physique des patients atteints de PNS (Pugin et al., 2019)

Dans une étude menée en Espagne auprès de 109 patients atteints de PNS sévère (Alobid, 2006), les scores résumés des composantes physiques et mentales du SF-36 étaient inférieurs à ceux de la population espagnole générale (physique : 46,0 contre 78,8, $p =$ non significatif ; mentale : 39,2 contre 79,7 ; $p < 0,05$) (Figure 23) (Alobid, Benítez, et al., 2006).

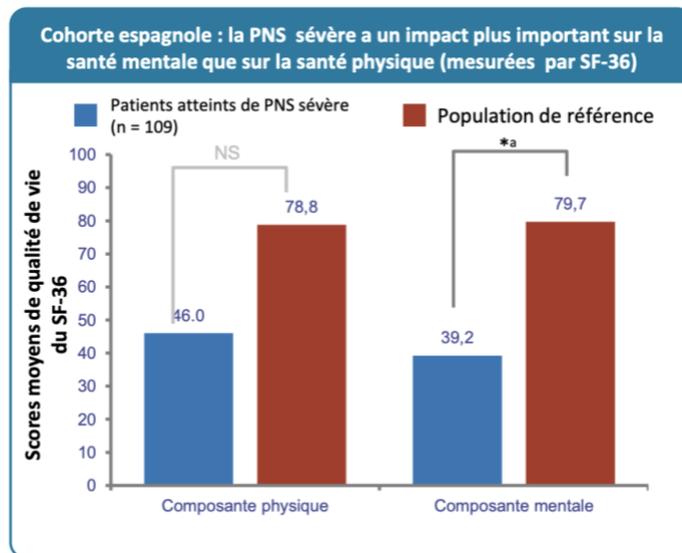
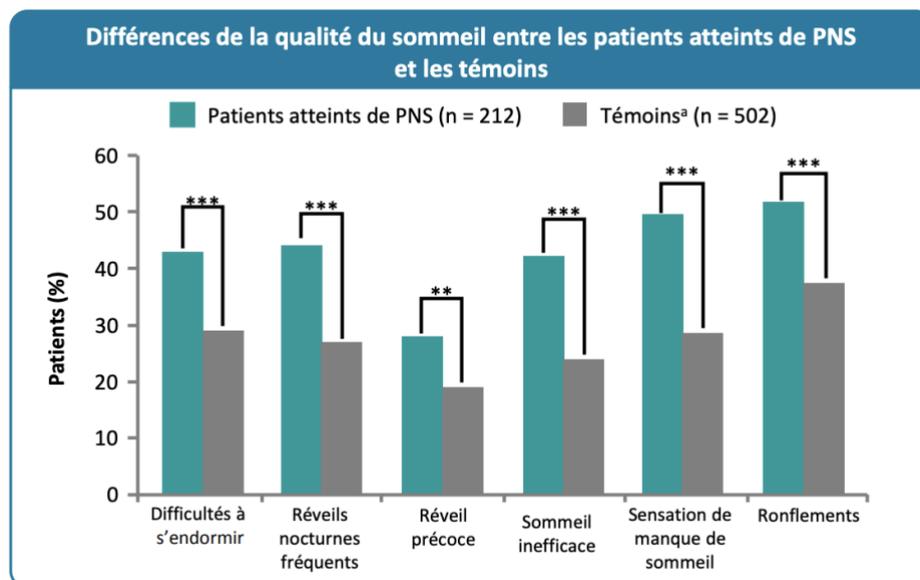


Figure 23: Appréciation de la santé mentale et physique chez patients atteints de PNS sévère (Alobid, Benitez, et al., 2006)

Une étude française transversale cas-témoins menée auprès de patients atteints de PNS (n = 212) par rapport à des patients témoins correspondants sans PNS (n = 502) (Serrano et al., 2005) a rapporté que les patients atteints de PNS présentaient une qualité du sommeil nettement moins bonne que celle des témoins pour tous les types de mesures de troubles du sommeil, notamment (différence entre les groupes $p < 0,001$ pour toutes ces comparaisons) :

- Les difficultés à s'endormir
- Les réveils nocturnes fréquents
- Le sommeil inefficace
- La sensation de manque de sommeil
- Les ronflements

Globalement, les patients atteints de PNS présentaient un risque multiplié par deux de souffrir de troubles du sommeil par rapport aux témoins (RC : 2,25, intervalle de confiance à 95 % [IC à 95 %], 1,54–3,29) (Figure 24) (Serrano et al., 2005).



p = 0,01 ; *p < 0,001 ; ^aGroupe témoin correspondant à des individus sans PNS

Figure 24 : Mesures de la qualité des patients avec une PNS (Serrano et al., 2005)

L'étude suggère une relation entre les troubles du sommeil et la fatigue associée avec une réduction de la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints de PNS, bien qu'elle n'ait pas été spécifiquement conçue pour analyser une telle corrélation.

c) *L'odorat, symptôme grave*

Une étude observationnelle rétrospective menée auprès de 71 patients atteints de PNS a étudié l'effet de l'altération de l'olfaction sur la santé mentale des patients (Chung et al., 2015). Le profil psychologique des patients atteints de PNS a été évalué par le questionnaire SCL-90-R. *Le SCL-90-R est un auto-questionnaire conçu pour évaluer de manière rapide, sensible et objective la détresse psychologique. Il comporte 9 échelles symptomatologiques, dont la dépression, l'anxiété et l'anxiété phobique, explorées grâce à 90 items sur lesquels le sujet se positionne en 5 points (de "Pas du tout" à "Extrêmement") selon le statut olfactif (normosmie, hyposmie ou anosmie). Les scores de dépression, d'anxiété et de phobie étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'anosmie que chez ceux atteints de normosmie (Figure 25) (Chung et al., 2015).*

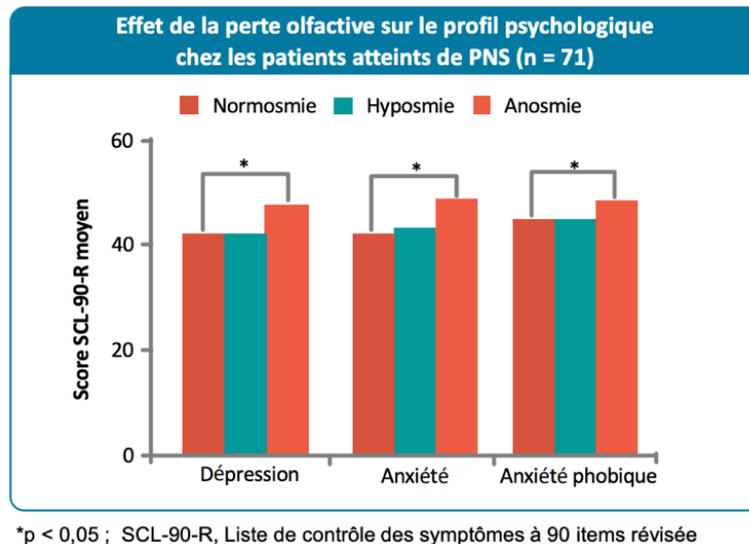


Figure 25 : Effet de la perte de l'odorat chez les patients atteints de PNS (Chung et al., 2015)

Une autre étude, évaluant le dysfonctionnement olfactif chez 221 patients atteints de Rhinosinuite chronique, dont 62,5% avec polypes naso-sinusiens, à l'aide du questionnaire des troubles olfactifs-déclarations négatives (QOD-NS, *Questionnaire of Olfactory Disorders–Negative Statements*) et du test d'identification des odeurs à 40 items (UPSIT, *Smell Identification Test*) (Vennik et al., 2019), a montré que les patients présentant des scores du QOD-NS plus faibles (aggravation de l'olfaction rapportée par le patient), avaient moins de jours de productivité et de travail normaux, et présentaient de moins bons niveaux de productivité.

Une étude prospective (Figure 26) (Bakhshae et al., 2016) menée auprès de patients atteints de PNS opérés (n = 62) a rapporté que l'odorat était l'un des premiers symptômes, voire le premier symptôme, à se détériorer chez les patients présentant une récurrence de la maladie après leur intervention chirurgicale.

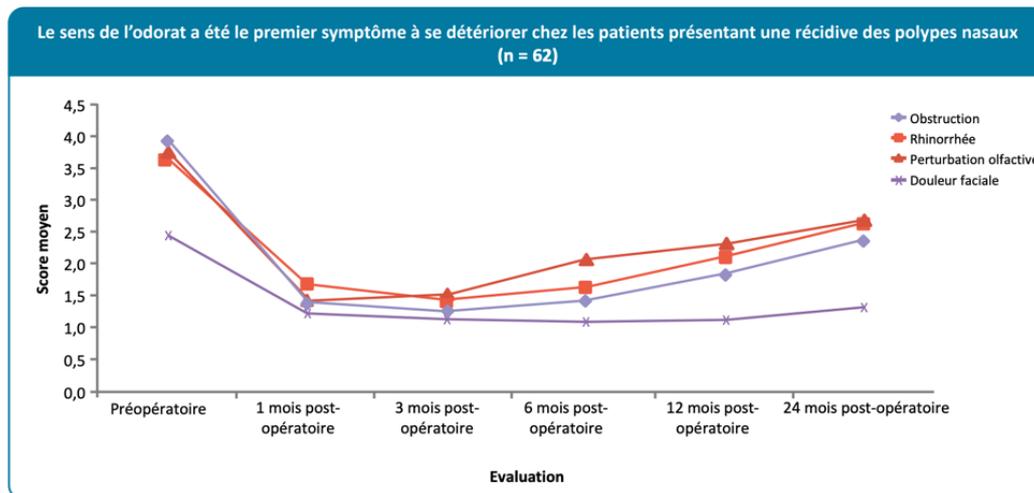


Figure 26 : État de la fonction olfactive pré et post chirurgicale (Bakhshae et al., 2016)

Toutes ces données indiquent que la perte de l'odorat chez les patients atteints de PNS est associée à un effet néfaste significatif sur la qualité de vie, suggérant qu'un soutien psychologique et une prise en compte des problèmes de qualité de vie sont importants pour les patients atteints de PNS.

Il peut également y avoir des implications de sécurité car les patients peuvent ne pas être en mesure de sentir si quelque chose brûle ni détecter des fuites de gaz. Les patients expriment une inquiétude quant à la capacité à se protéger eux-mêmes ou leur famille de ces dangers.

d) Utilisation des CSO

L'exposition à court terme aux CS est associée à des EI, y compris des troubles de l'humeur et du sommeil, des nausées et une hyperglycémie (Rudmik & Soler, 2015). Par conséquent, les risques d'utilisation à court terme de CS doivent être discutés avec le patient avant l'utilisation, et les bénéfices du traitement doivent être équilibrés avec les risques.

Les directives ne recommandent pas une utilisation chronique ou fréquente de CS étant donné la possibilité d'EI comme l'ostéoporose, les saignements gastro-intestinaux, l'augmentation du risque d'infection, les cataractes, le glaucome et plusieurs autres effets.

Dans une étude rétrospective de données issues de la base de données américaine de *Truven Health MarketScan* (Bhattacharyya et al., 2019), les patients atteints de PNS recevant des corticoïdes systémiques (CS) (n = 6 673) avaient un coût annuel global supplémentaire lié aux soins de santé de 4 502 \$ par rapport aux patients ne recevant pas de CS (n = 4 168) (**Figure 27**).

Les coûts globaux (coûts de pharmacie et coûts médicaux) étaient significativement plus élevés chez les patients recevant des CS que chez ceux qui ne recevaient pas de CS.

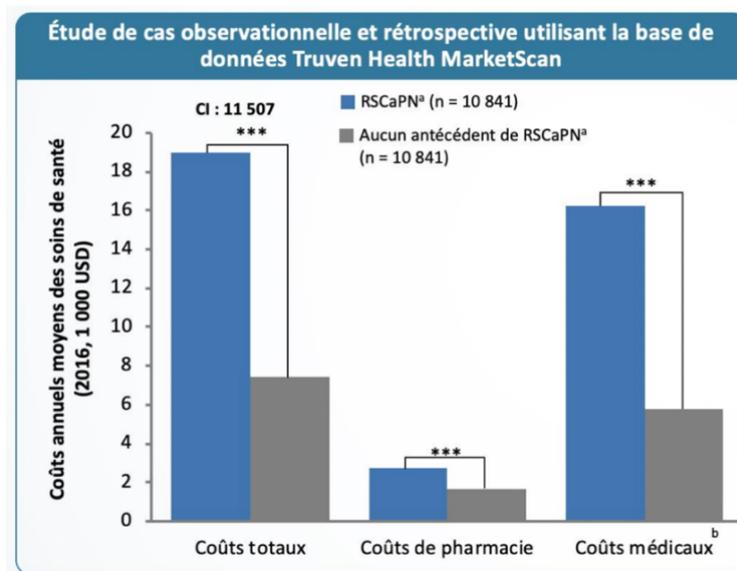


Figure 27: Coûts annuels moyens des patients avec et sans PNS (Bhattacharyya et al., 2019)

e) Le recours à la chirurgie

L'ablation chirurgicale des polypes nasaux est le traitement de référence pour les patients atteints d'une PNS sévère sans amélioration après un traitement par CS et pour les patients présentant une maladie moins sévère avec des symptômes persistants malgré un traitement médical (Figure 28) (Bachert et al., 2015).

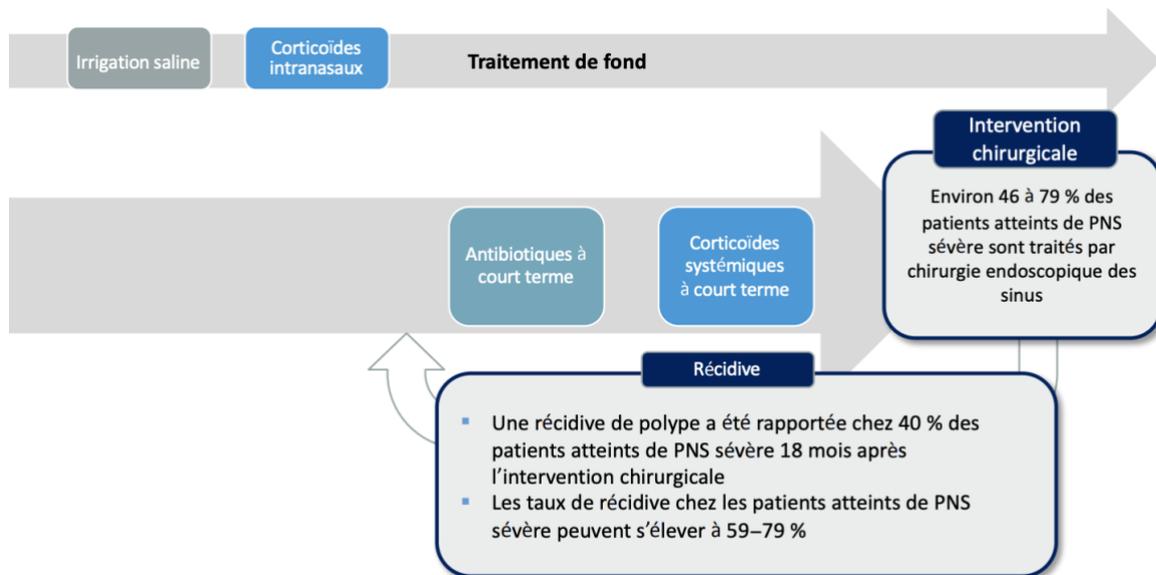


Figure 28 : Arbre décisionnel dans le traitement de la PNS (Bachert et al., 2015)

La récurrence des polypes est cependant fréquente comme l'a montré une étude de cohorte prospective menée auprès de patients atteints de PNS (n = 47) suivis pendant 12 ans après une intervention chirurgicale (Gomes et al., 2022).

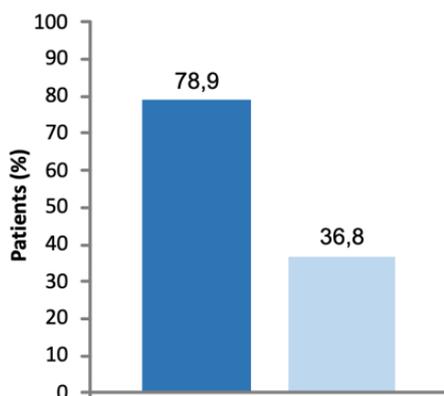


Figure 29 : Récurrence des polypes en post chirurgie et nécessitant une nouvelle opération (Gomes et al., 2022)

On constate que 80% des patients ont présenté une récurrence des polypes (78,9 %) (Figure 29), en parallèle pour plus du tiers des patients une nouvelle intervention chirurgicale dite de révision ou de reprise a été nécessaire (Gomes et al., 2022).

Il existe un besoin plus élevé de « chirurgie de reprise » chez les patients présentant des signes d'inflammation de type 2 caractérisés par augmentation des taux d'éosinophiles, de l'IL-5 et des taux d'IgE dans le tissu nasal.

Les éosinophiles semblent être un biomarqueur de maladie sévère et réfractaire. Ceci a été démontré dans une étude cas-témoins rétrospective, où les patients atteints de PNS nécessitant une deuxième chirurgie (n = 20) présentaient une éosinophilie des muqueuses significativement plus élevée par rapport à ceux qui n'avaient pas besoin d'une chirurgie de reprise (Bassiouni & Wormald, 2013). Les résultats ont montré que plus de 50 % de la récurrence chez les patients ayant eu une intervention chirurgicale de « révision » est observée chez les patients présentant une éosinophilie (Bassiouni & Wormald, 2013).

Dans une étude prospective (Figure 30) (Laidlaw & Buchheit, 2020), en ouvert, menée auprès de 16 patients atteints de PNS et d'éosinophilie, les éosinophiles sanguins périphériques ont été efficacement abaissés après 6 mois de dexpramipexole (agent d'épargne stéroïdien) avec une déplétion des éosinophiles sanguins dès 1 à 2 mois.

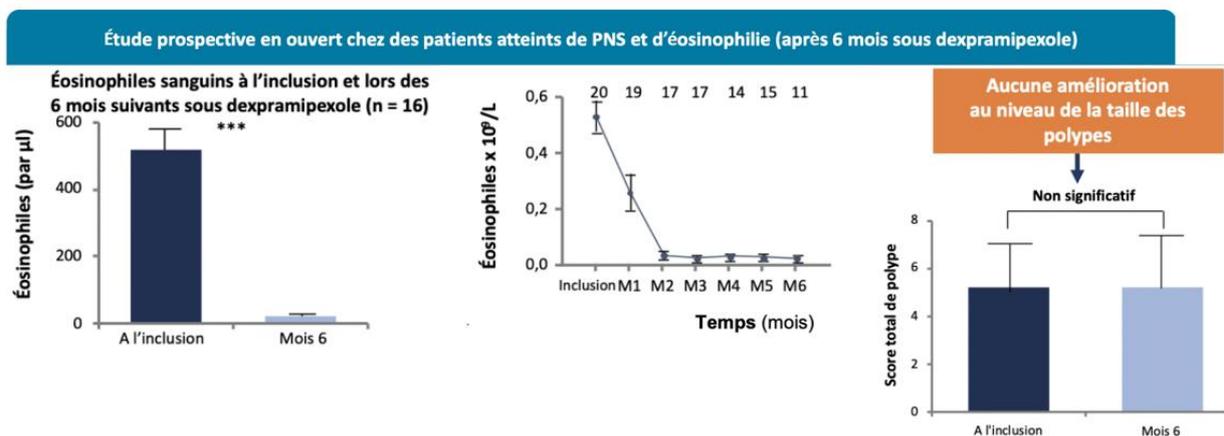


Figure 30 : Étude prospective comparant le taux d'éosinophile en fonction de la taille des polypes (Laidlaw & Buchheit, 2020)

Cependant, malgré la diminution quasi totale des éosinophiles observées dans les tissus des polypes, la taille du polype nasal n'a pas changé et les symptômes des patients n'ont pas été améliorés. Ces résultats suggèrent que d'autres cellules jouent un rôle significatif à la fois dans la taille, la masse des polypes nasaux et dans les symptômes qui en résultent.

II. Les traitements

La PNS est un syndrome clinique caractérisé par une inflammation symptomatique persistante de la muqueuse nasale et des sinus paranasaux. La nature chronique de la PNS souligne l'importance des objectifs à long terme pour la prise en charge de la maladie.

1. Les corticoïdes

Le but de la prise en charge de la maladie est d'atteindre et de maintenir le contrôle avec une utilisation minimale de médicaments et aussi peu d'effets secondaires associés ou d'interventions chirurgicales que possible (Rosenfeld et al., 2015).

Des entretiens menés (Vennik et al., 2019) auprès de 25 patients atteints de PNS (n = 14) et de rhinosinusite chronique sans PNS (n = 11) menés au Royaume-Uni ont rapporté que :

- Les patients sont souvent frustrés par leur traitement
- Les patients ne pensent pas que les traitements actuellement disponibles sont adéquats, en raison d'un manque de contrôle des symptômes à long terme, de désagréments et d'événements indésirables potentiels
- Les patients ont également exprimé des inquiétudes sur les risques de la chirurgie des sinus et la nécessité de prendre des congés

Certaines données indiquent que les CS améliorent les symptômes nasaux, réduisent la taille des polypes nasaux et améliorent la qualité de vie (Qdv) chez les patients atteints de PNS. Cependant, il convient de noter que cette preuve est de qualité faible à modérée et est issue d'essais de courte durée et au suivi limité. De plus, la récurrence des symptômes survient souvent après l'arrêt des CS, et les améliorations ne sont pas maintenues pendant plus de 3 mois en l'absence de traitement d'entretien par corticoïdes topiques (Van Zele et al., 2010).

Les données issues d'examen systématiques ont montré que les corticoïdes oraux sont associés à une amélioration des symptômes rhinologiques et à une réduction de la taille des polypes, bien qu'il ait été noté que ces études étaient de courte durée avec un suivi limité, et que les améliorations n'étaient pas soutenues.

L'exposition aux corticoïdes oraux est cependant associée à des effets secondaires. Les cures courtes de corticoïdes oraux peuvent être par exemple responsables de troubles de l'humeur et du sommeil, de nausées, voire d'une hypertension artérielle et d'une hyperglycémie. Par conséquent, les risques d'une utilisation de CS à court terme doivent être discutés avec le patient avant l'utilisation, et les bénéfices du traitement doivent être équilibrés avec les risques.

Pour ces raisons, les recommandations ne préconisent pas une utilisation chronique ou fréquente de corticoïdes oraux (Rudmik & Soler, 2015).

2. Les biomédicaments

a. Traitement par anti-IgE

L'omalizumab, XOLAIR est un anticorps monoclonal (AcM) IgG1 kappa humanisé, produit par la technique de l'ADN recombinant, qui lie les IgE circulantes libres, inhibant la capacité des IgE à se lier au récepteur de l'IgE à haute affinité (FcεRI) (Figure 31) et limitant ainsi la quantité de médiateurs inflammatoires libérés pendant la réponse allergique. La production d'IgE se produit en aval de l'activation de la cellule Th2 et de la sécrétion de l'IL-4 et de l'IL-13, et représente seulement une caractéristique de la réponse inflammatoire de type 2.

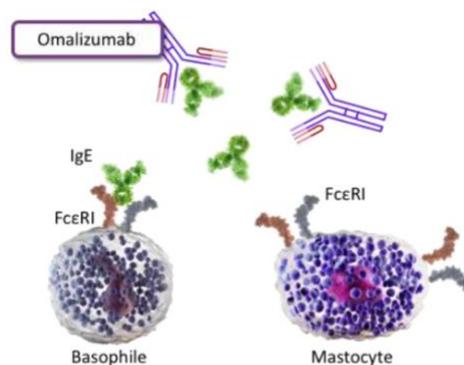


Figure 31 : Mécanisme d'action des anti-IgE (Fokkens et al., 2020)

Des données évaluant en vie réelle ont mesuré l'efficacité de l'omalizumab chez des patients présentant une PNS et un asthme sévère comorbide et ont montré que l'omalizumab pouvait améliorer la PNS évaluée avec un score SNOT-22 chez ces patients (Bidder et al., 2018).

Une étude de phase 2 (Figure 32), randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, a évalué l'effet de l'omalizumab chez 24 patients atteints de PNS et d'asthme comorbide. Les patients ont reçu 4 à 8 doses d'omalizumab sous-cutané (SC) ou placebo (Bidder et al., 2018). Le critère d'évaluation principal de l'étude était la réduction du score de polype nasal endoscopique total après 16 semaines. Après 16 semaines de traitement on peut constater une réduction significative de la taille des polypes par rapport à la taille initiale dans le groupe omalizumab (-2,67, $p = 0,001$), mais pas dans le groupe placebo (-0,12, $p = 0,99$).

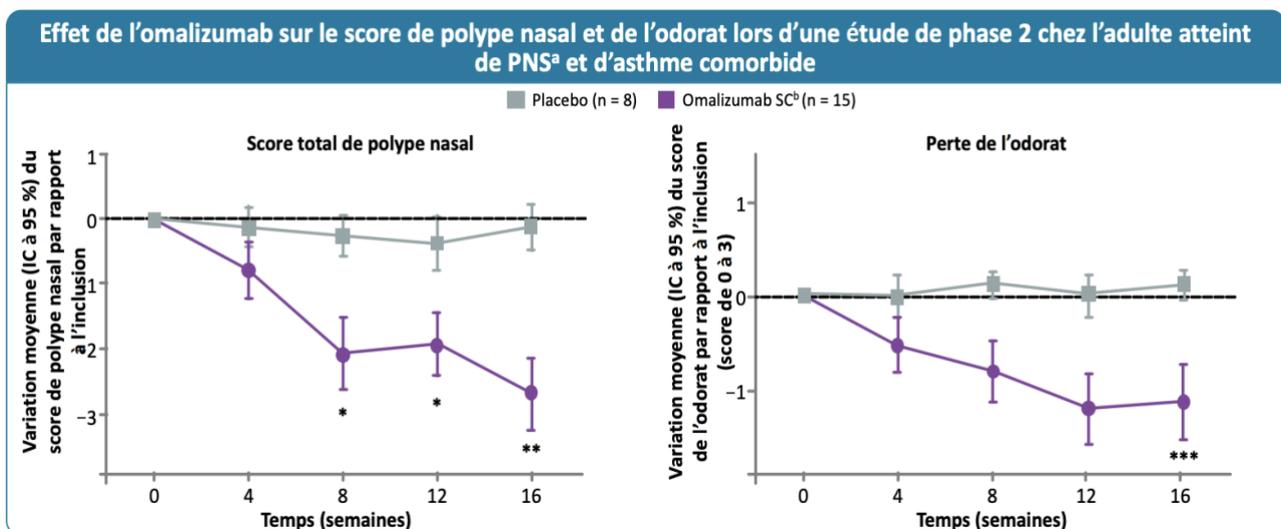


Figure 32 : Effet de l'omalizumab sur le score de PN et la perte d'odorat (Bidder et al., 2018)

Dès la semaine 8, des différences significatives entre les groupes en faveur de l'omalizumab ont été observées ($p = 0,03$) et maintenues jusqu'à la semaine 16 ($p = 0,005$). L'omalizumab a également réduit significativement la perte de l'odorat et a amélioré les autres symptômes, y compris la congestion nasale et la rhinorrhée antérieure. L'omalizumab n'a pas amélioré significativement la fonction pulmonaire ou le score SF-36 (questionnaire d'évaluation de la qualité de vie en 36 items) à la semaine 16 par rapport à l'entrée dans l'étude chez les patients atteints d'une PNS avec asthme comorbide.

Dans l'étude de phase 3 POLYP2 chez les patients atteints de PNS sans asthme comorbide, l'objectif était de comparer XOLAIR à un placebo sur 28 semaines. Concernant les résultats, les personnes ayant reçu Xolair ont présenté une réduction significative (Figure 33) (Bidder et al., 2018) du score de leurs polypes nasaux dès la semaine 4 tandis que les personnes ayant reçu le placebo ont présenté une légère amélioration du score de leurs polypes nasaux. La réduction du score des polypes nasaux s'est poursuivie jusqu'à la semaine 24.

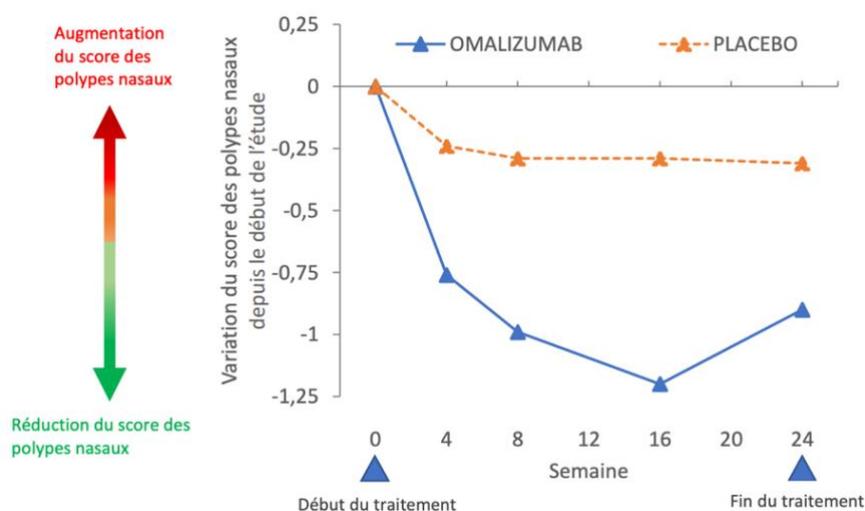


Figure 33 : Variation du score des polypes sous Omalizumab vs Placebo (Bidder et al., 2018)

b. Traitements anti-IL-5 et anti-IL-5R α

L'IL-5 est une cytokine de type 2 principalement responsable de la croissance, de la différenciation, du recrutement, de l'activation et de la survie des éosinophiles. L'IL-5 se lie au récepteur IL-5R α , qui forme un complexe avec la sous-unité de signalisation du récepteur, la chaîne β . Le reslizumab et le mépolizumab (Figure 34) (Fokkens et al., 2020b) sont des anticorps monoclonaux humanisés anti-IL-5. Ils bloquent l'activité de l'IL-5 en se fixant à l'IL-5 circulant et en inhibant la fixation de l'IL-5 à son récepteur, plus précisément la chaîne alpha de celui-ci, à la surface des éosinophiles.

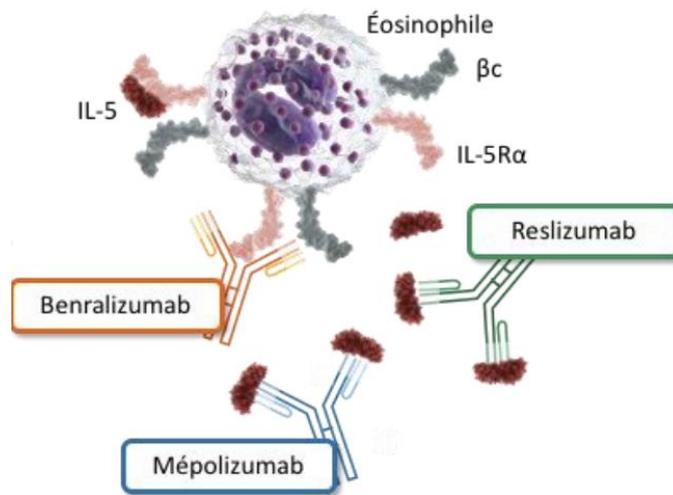


Figure 34 : Mécanisme d'action anti-IL5 et anti IL-5R (Fokkens et al., 2020)

Le benralizumab se lie directement à la chaîne alpha du récepteur IL-5R α , empêchant l'IL-5 de se fixer à son récepteur. Grâce à leurs actions bloquant l'activité de l'IL-5, ces trois traitements anti-IL-5 réduisent la survie et l'activité des éosinophiles.

L'efficacité et la sécurité d'emploi du mépolizumab, Ac anti-IL-5, ont été étudiées dans une étude de phase 2 randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez des patients âgés de 18 à 70 ans atteints de polypes nasaux récurrents nécessitant une intervention chirurgicale (Han et al., 2021).

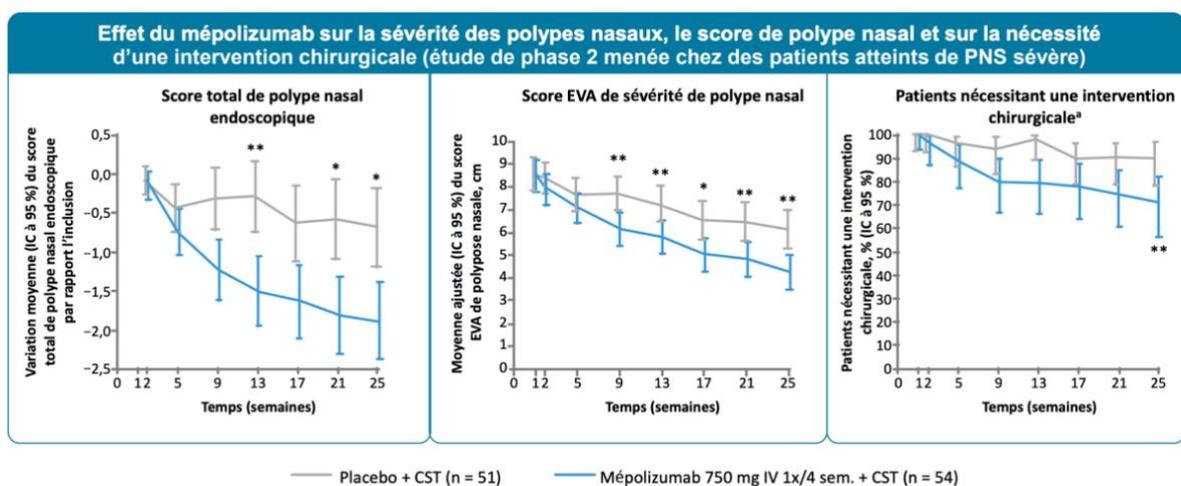


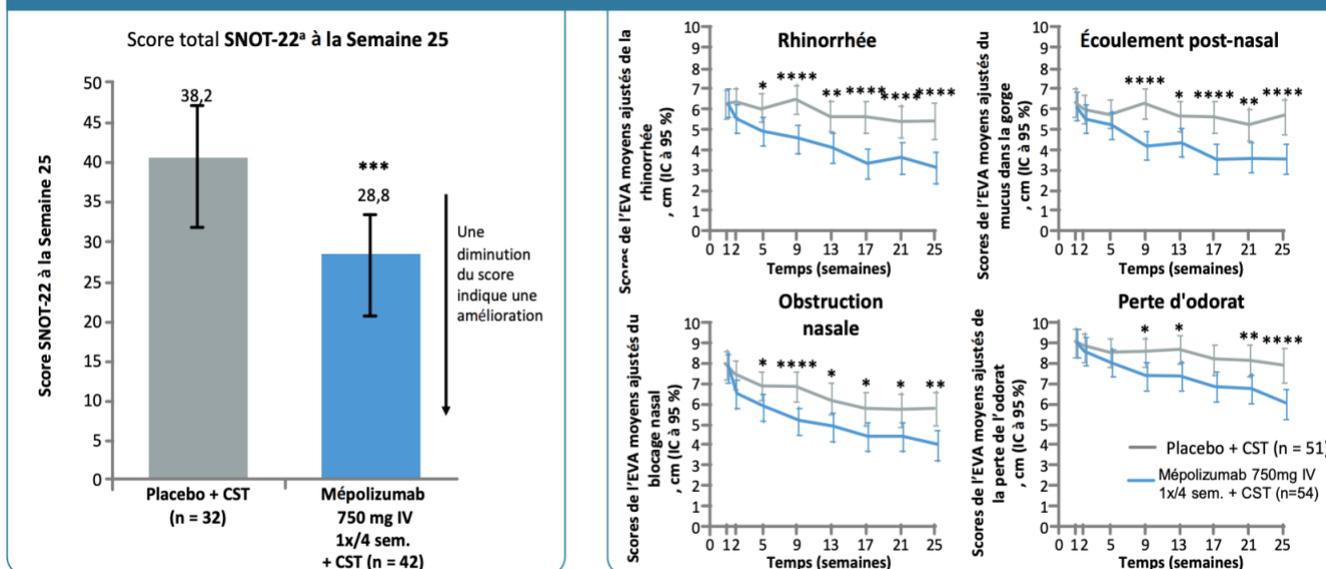
Figure 35 : Effet du Mepolizumab sur le score de polype nasal, l'EVA score et la nécessité d'une chirurgie chez des patients PNS sévère (Han et al., 2021)

Les patients ont reçu 750 mg mépolizumab par voie IV (n = 54) ou un placebo (n = 51) toutes les 4 semaines pour un total de six doses en plus du traitement par corticoïdes topiques (CST) quotidien. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le nombre de patients qui n'ont plus besoin d'une intervention chirurgicale à la semaine 25, sur la base d'un critère composite d'évaluation du score de polype nasal endoscopique et de l'échelle visuelle analogique (EVA) de sévérité de la polypose nasale (Figure 35) (Han et al., 2021).

Les résultats de cette étude montrent une diminution par rapport à l'inclusion du score total de polype nasal endoscopique. Cette différence est significative entre les groupes à partir de la semaine 9 en faveur du mépolizumab + CST. De même, le mépolizumab + CST réduit significativement la gravité des polyposes nasales (Figure 35), par la réduction des scores EVA par rapport au placebo + CST. Une différence en faveur du mépolizumab + CST de -1,8 ([IC] à 95 % : -2,9 à -0,8 ; p = 0,001) a été enregistrée à la Semaine 25. Comme on peut le voir dans la (Figure 35), une proportion significativement plus importante de patients dans le groupe mépolizumab + CST répondaient aux critères d'évaluation principaux pour ne plus nécessiter d'intervention chirurgicale à la Semaine 25 par rapport à ceux du groupe placebo + CST (16 [30 %] contre 5 [10 %] ; p = 0,006). Cet effet a été observé à la Semaine 9 et maintenu jusqu'à la Semaine 25.

Les scores du test à 22 items (*SNOT-22, Sino-nasal Outcome Test*) s'étaient améliorés entre l'entrée dans l'étude et la Semaine 25, avec un score significativement inférieur (indiquant une amélioration plus importante) dans le groupe mépolizumab + CST, par rapport au placebo + CST à la Semaine 25 (28,8 contre 38,2, respectivement ; p < 0,005).

Effet du mépolizumab sur les symptômes chez des adultes atteints de polypose nasale sévère (étude de phase 2)



* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$; **** $p \leq 0,001$

^aLes scores SNOT-22 vont de 0 à 110 ; les scores inférieurs impliquent des symptômes moins sévères

ET = écart type ; SNOT-22 = test à 22 items basé sur les résultats nasosinusiens

CST : Corticostéroïdes par voie nasale

Figure 36 : Effet du Mépolizumab sur les symptômes de la PNS sévère (Han et al., 2021)

Dans la Figure 36, les quatre graphiques de droite montrent les effets du mépolizumab + corticostéroïdes intra-nasaux (CST, fluticasone propionate 2 sprays/jour) par rapport au placebo + CST sur les scores individuels de symptômes EVA pour :

- la rhinorrhée (écoulement nasal antérieur)
- l'écoulement nasal postérieur
- l'obstruction nasale
- la perte d'odorat

Les agents biologiques anti-IL-5/anti-IL-5R α ciblent un médiateur unique impliqué dans l'inflammation de type 2, mais ne ciblent pas les cytokines clés de type 2 (IL-4 et IL-13) qui entraînent une inflammation de type 2 et leurs conséquences cliniques.

c. Les anti-IL-4/IL-13

Dupilumab (Dupixent[®]) est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha d'IL-4, il inhibe les voies de signalisation de l'IL-4 et IL-13 (**Figure 37**).

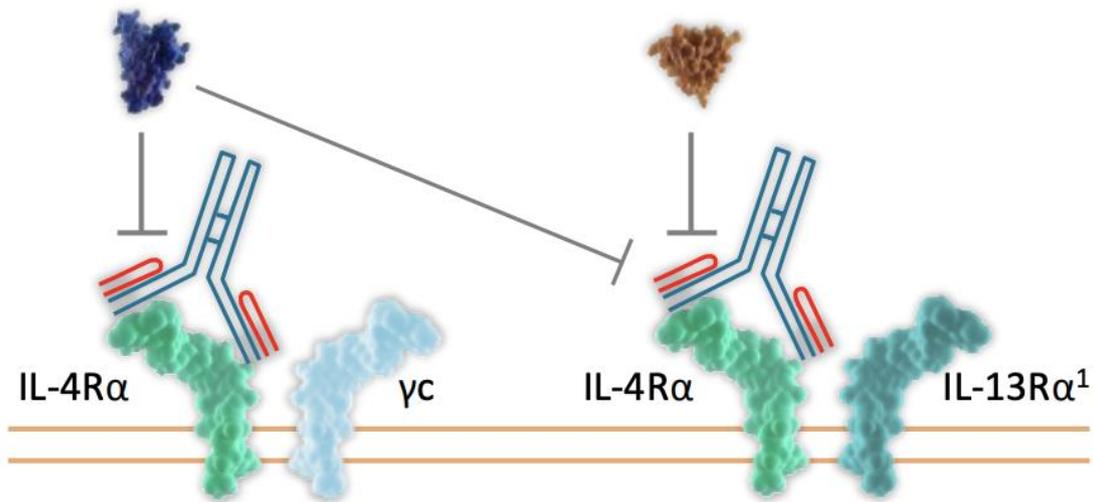


Figure 37 : Mécanisme d'action du Dupilumab (Fokkens et al., 2020)

La validation et l'approbation du Dupixent se basent sur les résultats des essais pivots de phase III (SINUS-24 et SINUS 52). L'objectif a été d'évaluer le dupilumab 300 mg toutes les deux semaines en association d'une corticothérapie inhalée, comparativement à un traitement par placebo en association avec une corticothérapie inhalée (Bachert et al., 2019).

Les conclusions de ces essais ont permis de traiter la symptomatologie de manière significative et d'atteindre les critères d'évaluation primaires et secondaires. Les résultats à 24 semaines permettaient de voir des améliorations statistiques significatives de tous les critères primaires et secondaires notamment (Bachert et al., 2019).

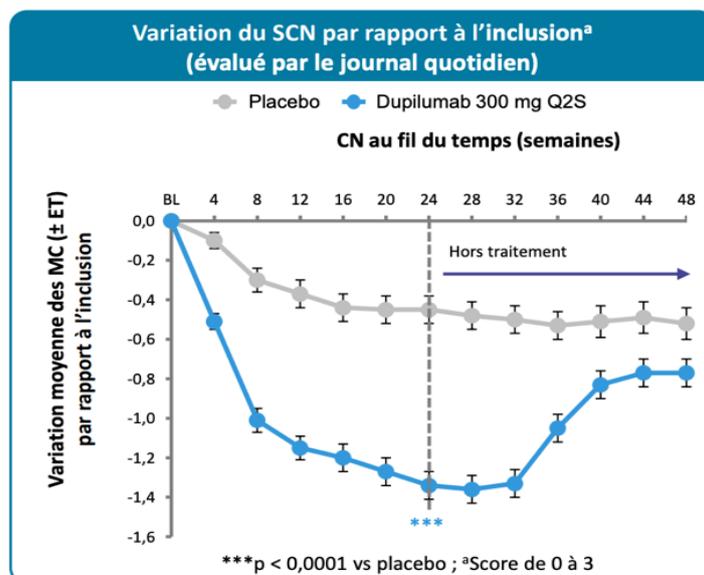


Figure 38 : Variation du SCN des patients atteints de PNS dans sinus 24 (Bachert et al., 2019)

Une amélioration de 57 % et 51 % du SCN (Figure 38), versus 19 % et 15 % pour les patients sous placebo, respectivement dans les essais cliniques SINUS-24 et SINUS-52. La méthode des moindres carrés a été utilisée afin de comparer les données expérimentales et d'en minimiser les erreurs. (Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés par rapport au départ de -1,34 et -1,25 pour Dupixent contre -0,45 et -0,38 pour le placebo ; différence entre Dupixent et le placebo : -0,89 et -0,87).

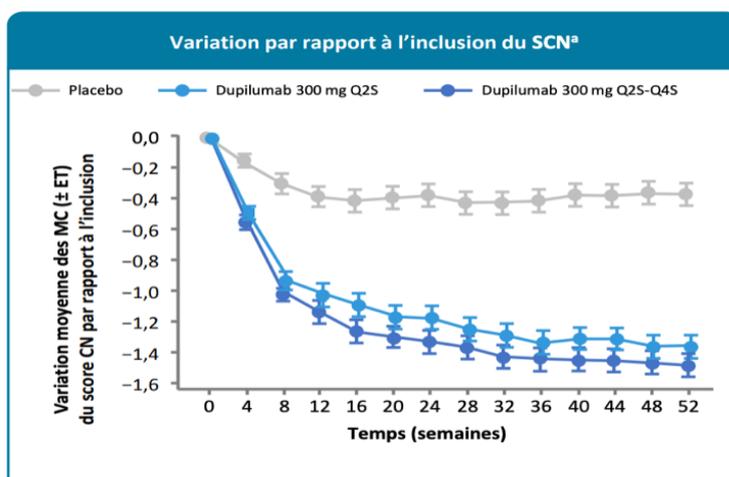


Figure 39 : Variation de SCN des patients atteints de PNS dans sinus 52 (Bachert et al., 2019)

Une réduction de 33 % et 27 % du SCN, contre une augmentation de 7 % et de 4 % pour les patients traités par placebo (Figure 39), dans les essais SINUS-24 et SINUS-52.

Une amélioration de 42 % et de 27 % du score d'opacification des sinus, comparativement à 4% et à 0 % pour les patients traités par placebo, dans les essais SINUS-24 et SINUS-52 (variation moyenne selon la méthode des moindres carrés par rapport au départ de -8,18 et -5,21 pour Dupixent, contre -0,74 et -0,09 pour le placebo).

Une amélioration de 52 % et 45 % du score de déficit olfactif, comparativement à 12 % et 10 % pour le placebo, respectivement dans les essais SINUS-24 et SINUS-52 (différence moyenne selon la méthode des moindres carrés entre Dupixent et le placebo de -1,12 et -0,98, respectivement dans les essais SINUS-24 et SINUS-52).

Une analyse groupée pré-spécifiée des données des deux essais a montré que le traitement par Dupixent[®] a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative du recours à une corticothérapie systémique et à une chirurgie, jusqu'à la semaine 52, comparativement au placebo. La proportion de patients ayant nécessité une corticothérapie systémique a diminué de 74 % dans le groupe Dupixent[®] (Figure 40) comparativement au groupe placebo. La proportion de patients ayant nécessité une chirurgie des sinus a diminué de 83 % dans le groupe Dupixent[®], comparativement au placebo (Figure 40).

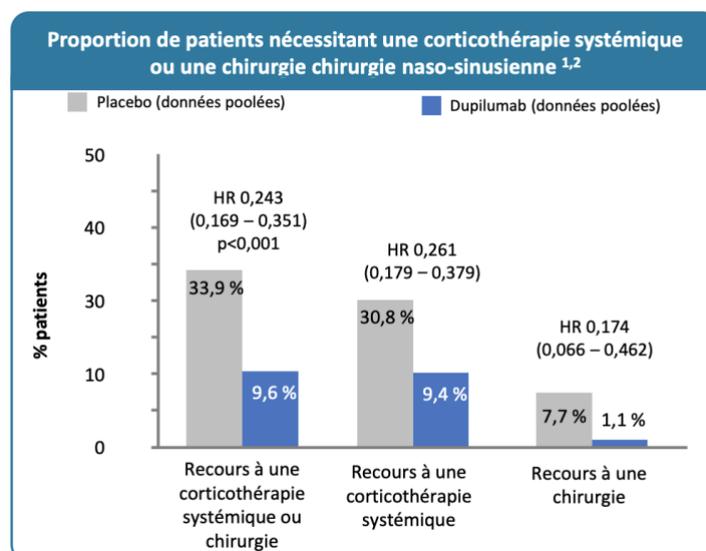


Figure 40 : Proportion patient ayant recours au CSO (Bachert et al., 2019)

L'analyse préspecifiée des données des 59 % de patients qui présentaient aussi de l'asthme a montré que le traitement par Dupixent a amélioré la fonction respiratoire de 0,21 litre comparativement au placebo, telle que mesurée par le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et également le contrôle de l'asthme mesuré par le questionnaire ACQ-6 (questionnaire sur le contrôle de l'asthme à 6 items).

Les effets du traitement sur la congestion nasale et l'odorat ont été observés dès la première évaluation, soit quatre semaines après le début du traitement, et les scores correspondants ont continué de s'améliorer pendant toute la durée des essais.

Les événements indésirables observés chez au moins 1 % des patients du groupe Dupixent[®] des essais consacrés au traitement de la PNS ont été l'inflammation des yeux et des paupières (conjonctivite), l'élévation du taux de certains globules blancs (éosinophilie), les réactions au site d'injection et l'apparition d'un œdème au site d'injection.

Dupixent[®] est désormais approuvé dans l'Union européenne pour le traitement de la polypose nasosinusienne sévère (29 octobre 2019). C'est donc le premier médicament biologique approuvé dans l'Union européenne pour les adultes souffrant de PNS sévère. Dupixent est désormais approuvé dans l'UE pour le traitement de trois maladies inflammatoires de type 2 : la polypose nasosinusienne sévère, l'asthme sévère et la dermatite atopique de modérée à sévère.

Conclusion

Aujourd'hui la polypose naso-sinusienne est une pathologie peu connue, sous diagnostiquée et dont l'arsenal thérapeutique est limité. Grâce aux avancées scientifiques et technologiques dans l'industrie pharmaceutique, les médecins et plus particulièrement les ORL peuvent proposer une alternative médicamenteuse aux patients atteints de polypose naso-sinusienne sévère. Ces thérapies, appelées « *biologics* », permettent d'éviter des traitements de secours ou des cures récurrentes de corticoïdes oraux. Ces cures courtes ou traitements de secours ont de réels effets secondaires sur les patients atteints de PNS. Les « *biologics* » évitent la répétition et le recours à la chirurgie. Avec les nouveaux éléments scientifiques découverts dans l'inflammation de Type II, les médecins et les pharmaciens ont une nouvelle arme pour alléger le fardeau de leurs patients atteints de PNS. Dans l'avenir, avoir la possibilité de cibler davantage les acteurs immunologiques de la maladie permettrait de déterminer plus précisément son étiologie. Par conséquent, l'avancée dans l'inflammation de Type II permet non seulement de traiter d'une meilleure manière la polypose naso-sinusienne sévère mais aussi toutes les autres maladies où l'inflammation de Type II est impliquée.

En pratique, tous les professionnels de santé, médecins, dentistes, pharmaciens sont exposés à cette pathologie sans un consensus de recommandations nationales. Cela implique des difficultés dans la prise en charge et dans l'adressage ainsi cette discontinuité engendre une perte de chance pour les patients. Elle pourrait être rectifiée par la mise en place de recommandations discutées entre l'HAS et les sociétés savantes.

A l'heure de la médecine spécialisée et recentrée sur le patient, les nouvelles missions du pharmacien d'officine s'intègrent parfaitement dans la prise en charge de maladie lourde et qui nécessite un suivi plus important. Étant l'acteur le plus en contact avec le patient, il est primordial que le pharmacien définisse avec le patient sa maladie, son traitement mais aussi encadre la prise de ces biothérapies.

On pourrait imaginer le pharmacien, en tant que spécialiste du médicament, avoir la possibilité d'administrer ces thérapies et ainsi améliorer l'observance et le suivi des patients.

Figures

Figure 1 : Activation des LB T dépendant et T indépendant (Kaisho & Akira, 2001)	23
Figure 2 : Population des LcT CD4+ (Manjarrez-Orduño et al., 2009)	26
Figure 3 : Activation des LcTCD4+ dans l'inflammation de type 2 (SIMON, 2009)	27
Figure 4 : Les déterminants de l'asthme sévère (Heaney et al., 2003)	30
Figure 5 : Traitements en fonction de la sévérité de la maladie (Wollenberg & Bieber, 2009)	33
Figure 6 : Zoom sur les voies aériennes supérieures (Blausen.com staff & staff, 2014)	34
Figure 7 : Zoom sur les cavités nasales, (<i>Anatomie et physiologie, Michael McKinley, 2014, Maloine, s. d.</i>)	35
Figure 8 : Sinus paranasaux (<i>Anatomie et physiologie, Michael McKinley, 2014, Maloine, s. d.</i>)	36
Figure 9 : Prévalence de la RSC et de la PNS (Vennik et al., 2019)	37
Figure 10 : Fibroscopie souple (Lund & Mackay, 1993)	40
Figure 11 : Polypose nasale de stade 1 (Fokkens et al., 2020)	41
Figure 12 : Polypose nasale de stade 2 (Fokkens et al., 2012)	41
Figure 13: Polypose nasale de stade 3 (Lund & Mackay, 1993)	42
Figure 14 : Coupe coronale et axiale de la face (Lund & Mackay, 1993)	43
Figure 15 : Traitement de la PNS en fonction de la sévérité de la maladie (Rudmik & Soler, 2015)	47
Figure 16 : Échelle de calcul du SNOT-22 (Dorlodot et al., 2015)	49
Figure 17 : Inflammation de type 2 dans la PNS (Gandhi et al., 2016)	52
Figure 18 : Physiopathologie de la PNS (Gandhi et al., 2016)	54
Figure 19 : Impact de la PNS sévère sur la productivité (Abdalla et al., 2012)	55
Figure 20 : Absentéisme au travail en fonction de problèmes sinusaux (Rudmik & Soler, 2015)	56
Figure 21 : Prévalence des symptômes chez des patients atteints de PNS sévère (Bachert et al., 2015)	57
Figure 22 : Appréciation de la santé mentale et physique des patients atteints de PNS (Pugin et al., 2019)	58
Figure 23: Appréciation de la santé mentale et physique chez patients atteints de PNS sévère (Alobid, Benitez, et al., 2006)	59
Figure 24 : Mesures de la qualité des patients avec une PNS (Serrano et al., 2005)	60
Figure 25 : Effet de la perte de l'odorat chez les patients atteints de PNS (Chung et al., 2015)	61
Figure 26 : État de la fonction olfactive pré et post chirurgicale (Bakhshae et al., 2016)	62
Figure 27: Coûts annuels moyens des patients avec et sans PNS (Bhattacharyya et al., 2019)	63
Figure 28 : Arbre décisionnel dans le traitement de la PNS (Bachert et al., 2015)	64

Figure 29 : Récurrence des polypes en post chirurgie et nécessitant une nouvelle opération (Gomes et al., 2022).....	64
Figure 30 : Étude prospective comparant le taux d'éosinophile en fonction de la taille des polypes (Laidlaw & Buchheit, 2020)	65
Figure 31 : Mécanisme d'action des anti-IgE (Fokkens et al., 2020)	67
Figure 32 : Effet de l'omalizumab sur le score de PN et la perte d'odorat (Bidder et al., 2018)	68
Figure 33 : Variation du score des polypes sous Omalizumab vs Placebo (Bidder et al., 2018).....	69
Figure 34 : Mécanisme d'action anti-IL5 et anti IL-5R (Fokkens et al., 2020)	70
Figure 35 : Effet du Mepolizumab sur le score de polype nasal, l'EVA score et la nécessité d'une chirurgie chez des patients PNS sévère (Han et al., 2021).....	70
Figure 36 : Effet du Mépolizumab sur les symptômes de la PNS sévère (Han et al., 2021)	72
Figure 37 : Mécanisme d'action du Dupilumab (Fokkens et al., 2020).....	73
Figure 38 : Variation du SCN des patients atteints de PNS dans sinus 24 (Bachert et al., 2019)	74
Figure 39 : Variation de SCN des patients atteints de PNS dans sinus 52 (Bachert et al., 2019)	75
Figure 40 : Proportion patient ayant recours au CSO (Bachert et al., 2019)	75

- A, A., C, A., L, C., & N, L. G. (2011). L'asthme en France en 2006 : Prévalence, contrôle et déterminants. *Rapport Irdes, 1820*.
- Abdalla, S., Alreefy, H., & Hopkins, C. (2012). Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clinical Otolaryngology: Official Journal of ENT-UK ; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery, 37(4)*, 276-282.
- Alobid, I., Benitez, P., Pujols, L., Maldonado, M., Bernal-Sprekelsen, M., Morello, A., Picado, C., & Mullol, J. (2006). Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology, 44(1)*, 8-13.
- Alobid, I., Benítez, P., Valero, A., Berenguer, J., Bernal-Sprekelsen, M., Picado, C., & Mullol, J. (2006). The impact of atopy, sinus opacification, and nasal patency on quality of life in patients with severe nasal polyposis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 134(4)*, 609-612.
- Anatomie et physiologie, Michael McKinley, 2014, Maloine. (s. d.). VG Librairies. Consulté 14 mai 2023,*
- Bachert, C., Han, J. K., Desrosiers, M., Hellings, P. W., Amin, N., Lee, S. E., Mullol, J., Greos, L. S., Bosso, J. V., Laidlaw, T. M., Cervin, A. U., Maspero, J. F., Hopkins, C., Olze, H., Canonica, G. W., Paggiaro, P., Cho, S. H., Fokkens, W. J., Fujieda, S., ... Mannent, L. P. (2019). 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 (London, England)*, 394(10209), 1638-1650.
- Bachert, C., Zhang, L., & Gevaert, P. (2015). Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis : Focus on nasal polyposis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(6), 1431-1440.
- Bakhshaei, M., Sharifian, M. R., Ghazizadeh, A. H., Nahid, K., & Jalaeian Samani, K. (2016). Smell Decline as a good Predictor of Sinonasal Polyposis Recurrence after Endoscopic Surgery. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 28(85), 125-134.
- Barbarot, S., Auziere, S., Gadkari, A., Girolomoni, G., Puig, L., Simpson, E. L., Margolis, D. J., de Bruin-Weller, M., & Eckert, L. (2018). Epidemiology of atopic dermatitis in adults : Results from an international survey. *Allergy*, 73(6), 1284-1293.
- Bassiouni, A., & Wormald, P.-J. (2013). Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *The Laryngoscope*, 123(1), 36-41. <https://doi.org/10.1002/lary.23610>
- Bhattacharyya, N., Villeneuve, S., Joish, V. N., Amand, C., Mannent, L., Amin, N., Rowe, P., Maroni, J., Eckert, L., Yang, T., & Khan, A. (2019). Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *The Laryngoscope*, 129(9), 1969-1975.
- Bidder, T., Sahota, J., Rennie, C., Lund, V. J., Robinson, D. S., & Kariyawasam, H. H. (2018). Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together-a real life study. *Rhinology*, 56(1), 42-45.
- Blausen.com staff, & staff, B. com. (2014). [[WikiJournal of Medicine/Medical gallery of Blausen Medical 2014|Medical gallery of Blausen Medical 2014]]. *[[WikiJournal of Medicine|WikiJournal of Medicine]]*, 1(2).

- Chung, J. H., Lee, Y. J., Kang, T. W., Kim, K. R., Jang, D. P., Kim, I. Y., & Cho, S. H. (2015). Altered Quality of Life and Psychological Health (SCL-90-R) in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, *124*(8), 663-670.
- de Dorlodot, C., Horoi, M., Lefebvre, P., Collet, S., Bertrand, B., Eloy, P., & Poirrier, A.-L. (2015). French adaptation and validation of the sino-nasal outcome test-22 : A prospective cohort study on quality of life among 422 subjects. *Clinical Otolaryngology: Official Journal of ENT-UK ; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, *40*(1), 29-35.
- Doty, R. L., & Agrawal, U. (1989). The shelf life of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). *The Laryngoscope*, *99*(4), 402-404.
- Doty, R. L., & Frye, R. (1989). Influence of nasal obstruction on smell function. *Otolaryngologic Clinics of North America*, *22*(2), 397-411.
- Esen, E., Selçuk, A., & Passali, D. (2020). Epidemiology of Nasal Polyposis. In C. Cingi & N. Bayar Muluk (Éds.), *All Around the Nose : Basic Science, Diseases and Surgical Management* (p. 367-371). Springer International Publishing.
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Bernal-Sprekelsen, M., Mullol, J., Alobid, I., Terezinha Anselmo-Lima, W., Bachert, C., Baroody, F., von Buchwald, C., Cervin, A., Cohen, N., Constantinidis, J., De Gabory, L., Desrosiers, M., ... Zwetsloot, C. P. (2020a). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, *58*(Suppl S29), 1-464.
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Bernal-Sprekelsen, M., Mullol, J., Alobid, I., Terezinha Anselmo-Lima, W., Bachert, C., Baroody, F., von Buchwald, C., Cervin, A., Cohen, N., Constantinidis, J., De Gabory, L.,

- Desrosiers, M., ... Zwetsloot, C. P. (2020b). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58(Suppl S29), 1-464.
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., Cohen, N., Cervin, A., Douglas, R., Gevaert, P., Georgalas, C., Goossens, H., Harvey, R., Hellings, P., Hopkins, C., Jones, N., Joos, G., Kalogjera, L., Kern, B., ... Wormald, P. J. (2012). EPOS 2012 : European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 50(1), 1-12.
- Fonctionnement du système immunitaire—Immunologie de la vaccination—Professionnels de la santé—MSSS.* (s. d.).
<https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
- Gandhi, N. A., Bennett, B. L., Graham, N. M. H., Pirozzi, G., Stahl, N., & Yancopoulos, G. D. (2016a). Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 15(1), 35-50.
- Gomes, S. C., Cavaliere, C., Masieri, S., Van Zele, T., Gevaert, P., Holtappels, G., Zhang, N., Ramasamy, P., Voegels, R. L., & Bachert, C. (2022). Reboot surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis : Recurrence and smell kinetics. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 279(12), 5691-5699.
- Han, J. K., Bachert, C., Fokkens, W., Desrosiers, M., Wagenmann, M., Lee, S. E., Smith, S. G., Martin, N., Mayer, B., Yancey, S. W., Sousa, A. R., Chan, R., Hopkins, C., & SYNAPSE study investigators. (2021). Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps

- (SYNAPSE) : A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 9(10), 1141-1153.
- Heaney, L. G., Conway, E., Kelly, C., Johnston, B. T., English, C., Stevenson, M., & Gamble, J. (2003). Predictors of therapy resistant asthma : Outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*, 58(7), 561-566.
- Kaisho, T., & Akira, S. (2001). Toll-like receptors and their signaling mechanism in innate immunity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 59(3), 124-130.
- Laidlaw, T. M., & Buchheit, K. M. (2020). Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 124(4), 326-332.
- Lund, V. J., & Mackay, I. S. (1993). Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*, 31(4), 183-184.
- Manjarrez-Orduño, N., Quách, T. D., & Sanz, I. (2009). B cells and immunological tolerance. *The Journal of Investigative Dermatology*, 129(2), 278-288.
- Novak, N., & Bieber, T. (2008). 2. Dendritic cells as regulators of immunity and tolerance. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(2 Suppl), S370-374; quiz S413.
- Pawankar, R. (2003). Nasal polyposis : An update: editorial review. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 3(1), 1-6.
- Pugin, B., Deneyer, L., Bachert, C., Alobid, I., Bousquet, J., De Carlo, G., Fokkens, W. J., Gane, S., Hopkins, C., Holzmeister, C., Langdon, C., Lourijssen, E. S., Lund, V. J., Marien, G., Mavris, M., Mullol, J., Pereira-Perez, C., Tomazic, P. V., Vanderveken, O., ... Seys, S. F. (2019). Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis—A EUFOREA initiative. *Rhinology*, 57(5), 331-335.
- Rosenblum, M. D., Way, S. S., & Abbas, A. K. (2016). Regulatory T cell memory. *Nature Reviews. Immunology*, 16(2), 90-101.

- Rosenfeld, R. M., Piccirillo, J. F., Chandrasekhar, S. S., Brook, I., Ashok Kumar, K., Kramper, M., Orlandi, R. R., Palmer, J. N., Patel, Z. M., Peters, A., Walsh, S. A., & Corrigan, M. D. (2015). Clinical practice guideline (update) : Adult sinusitis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 152(2 Suppl), S1-S39.
- Rudmik, L., & Soler, Z. M. (2015). Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis : A Systematic Review. *JAMA*, 314(9), 926-939.
- Serrano, E., Neukirch, F., Pribil, C., Jankowski, R., Klossek, J.-M., Chanal, I., & El Hasnaoui, A. (2005). Nasal polyposis in France : Impact on sleep and quality of life. *The Journal of Laryngology and Otology*, 119(7), 543-549.
- SIMON, M. (2009, septembre 7). *Les réponses immunitaires*. Cours Pharmacie.
<https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-reponses-immunitaires.html>
- Simpson, E., Eckert, L., Gadkari, A., Mallya, U. G., Yang, M., Nelson, L., Brown, M., Reaney, M., Mahajan, P., Guillemin, I., Boguniewicz, M., & Pariser, D. (2019). Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT©) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis. *BMC Dermatology*, 19(1), 15.
- Stevens, W. W., Schleimer, R. P., & Kern, R. C. (2016). Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 4(4), 565-572.
- Tham, E. H., & Leung, D. Y. (2019). Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 11(1), 4-15.
- Van Zele, T., Gevaert, P., Holtappels, G., Beule, A., Wormald, P. J., Mayr, S., Hens, G., Hellings, P., Ebbens, F. A., Fokkens, W., Van Cauwenberge, P., & Bachert, C. (2010).

Oral steroids and doxycycline : Two different approaches to treat nasal polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(5), 1069-1076.e4.

Vennik, J., Eyles, C., Thomas, M., Hopkins, C., Little, P., Blackshaw, H., Schilder, A., Savage, I., & Philpott, C. M. (2019). Chronic rhinosinusitis : A qualitative study of patient views and experiences of current management in primary and secondary care. *BMJ Open*, 9(4), e022644.

Weidinger, S., & Novak, N. (2016). Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*, 387(10023), 1109-1122.

Wollenberg, A., & Bieber, T. (2009). Proactive therapy of atopic dermatitis—An emerging concept. *Allergy*, 64(2), 276-278.

Yamada, T., Miyabe, Y., Ueki, S., Fujieda, S., Tokunaga, T., Sakashita, M., Kato, Y., Ninomiya, T., Kawasaki, Y., Suzuki, S., & Saito, H. (2019). Eotaxin-3 as a Plasma Biomarker for Mucosal Eosinophil Infiltration in Chronic Rhinosinusitis. *Frontiers in Immunology*, 10, 74

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : BATONGA

Prénom : Max Eliot

Titre de la thèse : L'inflammation de type II dans LA POLYPOSE NASOSINUSIENNE et sa prise en charge par les biomédicaments

Mots-clés : Biomédicament, polypose nasal, inflammation de type 2, rhinosinusite chronique

Résumé : la polypose nasosinusienne est une pathologie dont l'étiologie est peu connue. Elle tire en partie son origine d'une cascade inflammatoire appelée inflammation de type 2. Grâce à cette découverte, de nouvelles thérapies peuvent aujourd'hui traiter l'étiologie tout en diminuant significativement les symptômes invalidants.

Membres du jury :

Président : Pr Carnoy HDR Lille

Assesseur(s) : Demaret Julie Mcf Lille, Dr BENOIT Constance MSL Lille,

Membre(s) extérieur(s) : Alcazar Vincent pharmacien MSL Paris