

Les biothérapies dans la prise en charge de la polypose naso-sinusienne

Biotherapies in management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

BENMECHRI S.¹, DEKEYSER C.¹ et LIPSKI S.^{1,2}

¹Service d'ORL, CHU Tivoli, Université libre de Bruxelles (ULB)

²Service d'ORL, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : La polypose naso-sinusienne (PNS) est une forme de rhinosinusite chronique. Son diagnostic repose sur la symptomatologie ainsi que sur des signes cliniques et radiologiques. La prise en charge de la polypose naso-sinusienne est dans un premier temps médicale (lavage des cavités nasales et corticoïdes locaux ou systémiques). Une intervention chirurgicale est indiquée en cas d'échec du traitement médicamenteux. De nouvelles biothérapies ont été étudiées pour les cas réfractaires au traitement médico-chirurgical. Ces traitements, leur efficacité et leurs conditions d'utilisation font l'objet de cet article.

Méthode : Une revue de littérature a été réalisée sur PubMed afin d'identifier les études prospectives randomisées discutant de l'efficacité de chaque biothérapie disponible dans la prise en charge de la PNS. Une recherche sur le site web du Centre belge d'Informations pharmacothérapeutiques (CBIP) nous a permis de trouver les conditions de remboursement de différentes molécules.

Résultats : Trois études prospectives randomisées en double aveugle comparant l'efficacité de chacune des biothérapies à un placebo ont été sélectionnées. Ces trois études mettent en évidence une efficacité supérieure de la biothérapie étudiée.

Conclusion : La polypose naso-sinusienne est une pathologie pouvant avoir un impact important sur la qualité de vie. Les biothérapies ont prouvé leur efficacité et leur sécurité dans plusieurs études. Elles sont un espoir de traitement chez les patients répondant de manière inadéquate au traitement médico-chirurgical classique. Etant donné le prix élevé de ces molécules, leur remboursement fait l'objet de critères stricts et leur prescription est réservée aux ORL et aux pneumologues.

Rev Med Brux 2023; 44 : 235-239

Doi : 10.30637/2023.22-066

Mots-clés : polypes nasaux, Omalizumab, Mepolizumab, Dupilumab

ABSTRACT

Introduction : Nasosinusal polyposis is a type of chronic rhinosinusitis. Its diagnosis is based on symptomatology and on clinical and radiological signs. The management of nasosinusal polyposis is initially medical (nose rinsing and local or systemic corticoids). Surgical intervention is indicated in case of failure of drug therapy. New biotherapies have been studied in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps after failure of medical and surgical treatments. These treatments, their efficacy and their conditions of use are the topic of this article.

Method: A literature review was performed on PubMed to identify prospective randomised studies discussing the efficacy of each available biotherapy in the management of chronic rhinosinusitis with polyps. A search on the website of the Belgian Centre for Pharmacotherapeutic Information provided us the conditions of reimbursement of these molecules.

Results: Three prospective randomised double-blind studies comparing the efficacy of each biotherapy to placebo were selected. All three studies showed superior efficacy of the studied biotherapy.

Conclusion: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps can have a significant impact on quality of life. Biotherapies have proven their efficacy and safety in several studies. They offer hope for the treatment of patients who do not respond adequately to conventional medical and surgical treatment. As biotherapies are expensive, reimbursement requires strict criteria, and they can only be prescribed by ENT specialists and pneumologists.

Rev Med Brux 2023; 44: 235-239

Doi: 10.30637/2023.22-066

Key words: nasal polyps, Omalizumab, Mepolizumab, Dupilumab

INTRODUCTION

La rhinosinusite chronique peut être divisée en 2 entités : l'une avec polypes (polypose naso-sinusienne) et l'autre sans polypes. La prévalence de la polypose naso-sinusienne (PNS) est estimée à 1 à 4 % de la population générale¹. Il a été démontré que jusque 60 % des patients atteints de PNS présentent également une atteinte des voies respiratoires inférieures. Mais aussi que la prévalence de la PNS est significativement plus élevée chez les patients asthmatiques que chez les patients non asthmatiques. Cependant, le mécanisme physiopathologique menant à l'inflammation naso-sinusienne chronique n'est pas complètement défini^{1,2}.

Le diagnostic repose sur la présence, depuis 12 semaines ou plus, de symptômes naso-sinusiens (anosmie, douleur, obstruction nasale, rhinorrhée antérieure, éternuements, rhinorrhée postérieure) ainsi que sur la visualisation de polypes dans les cavités naso-sinusiennes à la rhinoscopie antérieure, à la fibroscopie ou au scanner de sinus^{1,2}. L'utilisation du *22-Item Sinonasal Outcome Test* (SNOT-22) permet d'évaluer la sévérité des symptômes ressentis et leur impact sur la qualité de vie du patient.

Prise en charge de la PNS

Prise en charge médicale

Le traitement de la PNS repose initialement sur le lavage des cavités nasales avec une solution saline et l'utilisation d'une corticothérapie intra-nasale (CThIN). En fonction des symptômes et de leur impact sur la qualité de vie des patients, la CThIN peut être associée à de courtes cures de corticothérapie orale^{1,2}.

Prise en charge chirurgicale

Une prise en charge chirurgicale est indiquée en cas d'échec du traitement médicamenteux. Elle consiste en une chirurgie fonctionnelle endoscopique des sinus (FESS), c'est-à-dire l'ouverture des cavités sinusiennes touchées associée à une polypectomie. Une FESS améliore en général rapidement les symptômes. Le traitement topique reste conseillé^{1,2}.

Actualités thérapeutiques

De nouveaux traitements ont été étudiés dans le traitement de la PNS. Parmi ceux-ci, on trouve l'Omalizumab (Xolair®), le Dupilumab (Dupixent®) et le Mepolizumab (Nucala®).

Cette actualité thérapeutique dans la prise en charge de la PNS ainsi que l'efficacité et les conditions d'utilisation de ces biothérapies font l'objet de cet article.

MÉTHODE

Une recherche d'articles publiés entre 2018 et 2022 et contenant les mots clés « *chronic rhinosinusitis with nasal polyps* », « Mepolizumab », « Dupilumab », « Omalizumab » a été réalisée dans PubMed-Medline. Les études prospectives randomisées comparant l'efficacité de chacune des biothérapies à un

placebo dans la prise en charge de la PNS ont été retenues.

Pour chaque molécule, nous avons également effectué une recherche sur le site web du Centre belge d'Information pharmacothérapeutiques (CBIP). Cette recherche nous a permis d'obtenir les conditions nécessaires afin de bénéficier d'une intervention de l'Assurance nationale d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI).

RÉSULTATS

Suite à cette recherche, trois études ont été retenues. L'efficacité de l'Omalizumab (Xolair®) a été étudiée dans les études POLYP1 et POLYP2 (tableau 1) menées sur une durée de 24 semaines³.

L'efficacité du Mepolizumab (Nucala®) a été étudiée dans l'étude SYNAPSE (tableau 1) menée sur une durée de 52 semaines⁴.

L'efficacité du Dupilumab (Dupixent®) a été étudiée dans les études SINUS-24 et SINUS-52 (tableau 1) menées respectivement sur une durée de 24 et 52 semaines⁵.

Ces trois essais sont des études prospectives randomisées en double aveugle comparant l'efficacité de chacune des biothérapies citées précédemment à un placebo chez des patients présentant une PNS réfractaire aux traitements médicamenteux. Toutes trois démontrent une amélioration significative des symptômes et signes de la PNS ainsi qu'une diminution du risque de recours à un traitement systémique (tableau 1).

DISCUSSION

La PNS est une pathologie multifactorielle altérant la qualité de vie des patients atteints. Les symptômes sont la plupart du temps contrôlés par les CThIN et la chirurgie (FESS). Cependant, les récurrences post-opératoires ne sont pas rares (jusqu'à 40 % des patients après 18 mois)^{1,2}.

De nouvelles biothérapies ont été étudiées dans la prise en charge de la PNS. Toutes sont des anticorps monoclonaux et sont utilisées en adjonction aux CThIN. Elles sont réservées aux PNS réfractaires déjà opérées. Chacune de ces biothérapies possède un mode d'action, une posologie et des effets secondaires qui lui sont propres.

L'Omalizumab est un anticorps monoclonal ciblant les IgE. Les patients traités par cette molécule bénéficient d'une injection sous-cutanée de 75 à 600 mg 1 fois toutes les deux semaines. Les principaux effets secondaires sont une réaction au site d'injection, des céphalées et des douleurs abdominales hautes³.

Le Mepolizumab est un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine-5. Les patients traités par cette molécule bénéficient d'une injection sous cutanée de 100 mg 1 fois par mois. Les principaux effets secondaires sont une réaction au site d'injection, des céphalées et des dorsalgies⁴.

Tableau 1

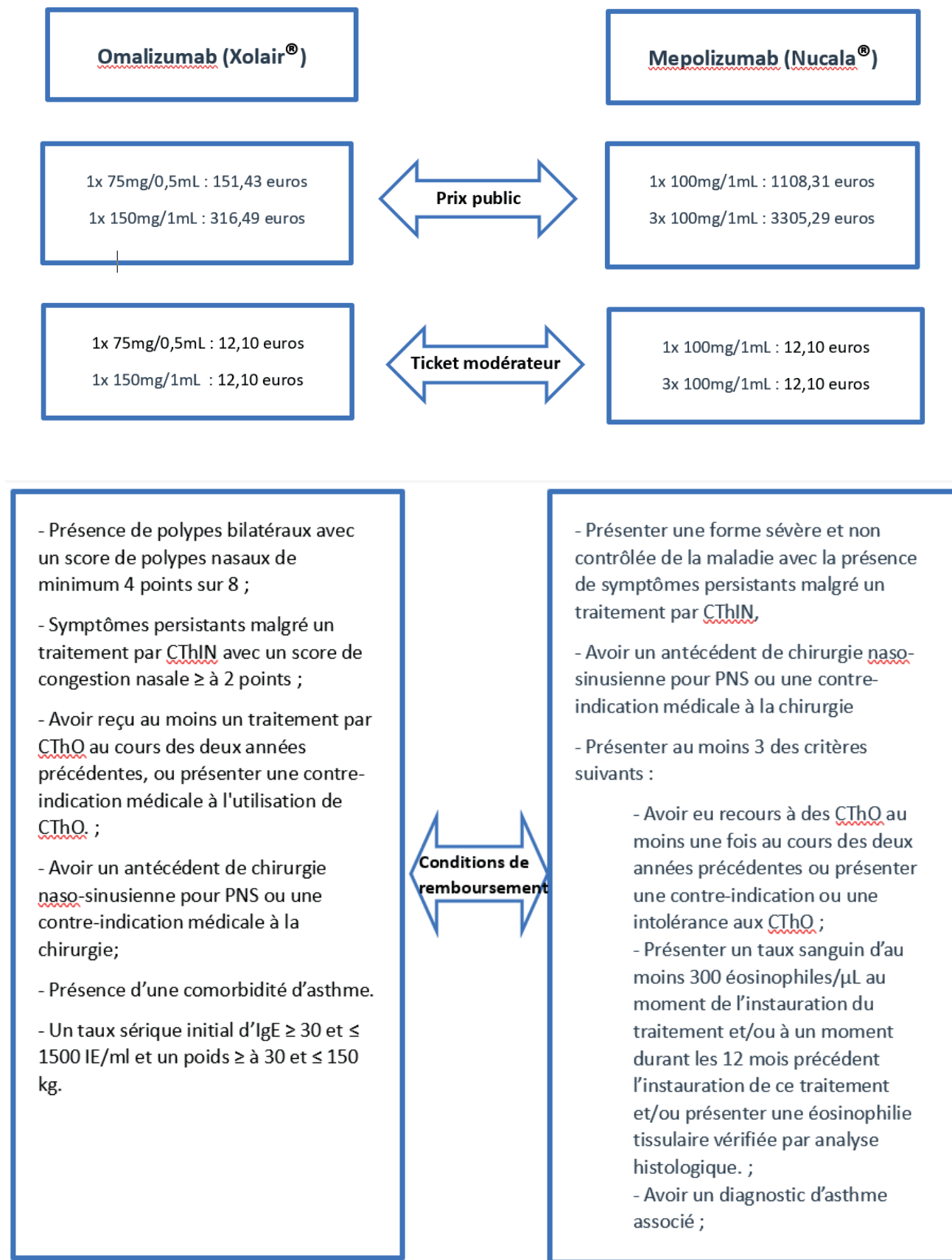
Caractéristiques des études traitant de l'efficacité des biothérapies dans la prise en charge de la polypose naso-sinusienne.

	Omalizumab (Xolair®)		Mepolizumab (Nucala®)	Dupilumab (Dupixent®)	
Design de l'étude	Études multicentriques de phase 3, randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo		Étude multinationale, multicentrique de phase 3, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo,	Études multinationales, multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo	
Critères d'inclusion	<p>Être âgé de 18 à 75 ans ;</p> <p>Présenter des polypes nasaux bilatéraux persistants, une congestion nasale, une altération de la QoL, et un poids et un taux sérique d'IgE permettant dosage de l'omalizumab ;</p> <p>Avoir reçu au moins 4 semaines de traitement par CThIN avant la visite de dépistage 1 et présenter un NPS total de 5 ou plus (NPS >2 pour chaque narine) lors de la visite de dépistage ;</p> <p>Avoir un NPS égal ou supérieur à 5 lors de la visite de dépistage 2, après 4 semaines de CThIN ;</p> <p>Avoir un NCS de 2 ou plus (avec un ou plusieurs symptômes naso-sinusiens associés) au jour 1 ;</p> <p>Avoir un score SNOT-22 de 20 ou plus à la visite de dépistage 1 et à la randomisation.</p>		<p>Être âgés de 18 ans ou plus ;</p> <p>Présenter des symptômes récurrents, réfractaires, graves et bilatéraux de PNS (score endoscopique des polypes nasaux de ≥5, avec un score minimum de 2 dans chaque cavité nasale), malgré un traitement standard de soins ;</p> <p>Avoir bénéficié d'au moins une chirurgie naso-sinusienne avec polypectomie au cours des 10 dernières années ;</p> <p>Avoir été traité par CThIN pendant au moins 8 semaines avant le dépistage ;</p> <p>Présenter un ou plusieurs symptômes naso-sinusiens durant au moins 12 semaines précédant le dépistage</p>	<p>Être âgés de 18 ans ou plus ;</p> <p>Présenter des polypes nasaux bilatéraux et des symptômes naso-sinusiens chronique malgré une CThIN avant la randomisation</p> <p>Avoir bénéficié d'un traitement par CThO au cours des 2 dernières années (ou présenter une contre-indication médicale ou intolérance aux corticostéroïdes systémiques) <u>OU</u> avoir déjà subi une chirurgie naso-sinusienne ;</p> <p>Présenter un score NPS d'au moins 5, avec un score minimum de 2 pour chaque narine, et présenter au moins deux des symptômes suivants : congestion ou obstruction nasale (score de sévérité des symptômes évalué par le patient de au moins 2 sur 3, et score hebdomadaire moyen d'au moins 1 au moment de la randomisation) et une perte d'odorat ou une rhinorrhée (antérieure ou postérieure).</p>	
Critères d'exclusion	<p>Présenter d'autres troubles de la sphère nasale ou pulmonaire (excepté l'asthme) ;</p> <p>Avoir bénéficié d'une chirurgie nasale récente (<6 mois) ;</p> <p>Présenter une allergie connue à l'omalizumab</p>			<p>Présenter un volume expiratoire forcé en 1 seconde (FEV₁) inférieur de 50% ou plus à la normale prédite ;</p> <p>Avoir participé à d'autres études sur le dupilumab</p>	
Nombre (n) de patients inclus	POLYP 1 (n=138) Xolair® n=72 Placebo n=66	POLYP 2 (n=127) Xolair® n=66 Placebo n=65	SYNAPSE (n=407) Nucala® n=206 Placebo n=201	SINUS 24 (n=276) Dupixent® n=143 Placebo n=133	SINUS 52 (n= 448) Dupixent® n=295 Placebo n=153
Résultats	POLYP1 NPS: -1.14 SNOT-22 score: -16.12 Loss of smell score: -0.33 NCS: -0.55	POLYP2 NPS: -0.59 SNOT-22 score: -15.04 Loss of smell score: -0.45 NCS : -0.50	SYNAPSE NPS: -0.73 SNOT-22 score: -16.49	SINUS-24 NPS: -2.06 SNOT-22 score: -21.12 Loss of smell score: -1.12 NCS: -0.89	SINUS-52 NPS: -2.40 SNOT-22 score: -20.96 Loss of smell score: -0.98 NCS: -0.98

PNS = polypose naso-sinusienne ; QoL = qualité de vie ; CThIN = corticothérapie intranasale ; CThO = corticothérapie orale ; NPS = score de polypose nasale (échelle de 0 à 8) ; SNOT-22 = Sinonasal Outcome Test (échelle de 0 à 110) ; NCS = score de congestion nasale (échelle de 0 à 3)

Figure 1

Omalizumab et Mepolizumab – Prix public, ticket modérateur et conditions de remboursement en Belgique.



CThIN = corticothérapie intranasale ; CThO = corticothérapie orale ; PNS = polypose naso-sinusienne ; IgE = immunoglobuline E

Le Dupilumab est un anticorps monoclonal ciblant les interleukine-4 et interleukine-13. Les patients traités par cette molécule bénéficient d'une injection sous cutanée de 300 mg 1 fois toutes les deux semaines. Les principaux effets secondaires sont une réaction au site d'injection, une conjonctivite, un herpès buccal et des arthralgies⁵.

Ces biothérapies sont un espoir de traitement pour les patients atteints de PNS réfractaires déjà opérés. En effet, les études disponibles comparant leur efficacité à un placebo démontrent une amélioration significative des symptômes et signes de la PNS (tableau 1) ainsi qu'une diminution du risque de recours à un traitement systémique³⁻⁵. Ces effets ont été observés dès 4 semaines de traitement et perdurent ou s'améliorent de manière progressive durant l'étude³⁻⁵.

Toutefois, ces trois études ne comportaient pas les mêmes critères d'inclusions et d'exclusions et les

scores utilisés pour évaluer leur efficacité ne sont pas tout à fait similaires. De plus, il n'existe pas encore d'étude comparant l'efficacité de ces trois biothérapies.

En Belgique, seuls l'Omalizumab et le Mepolizumab sont remboursés par l'INAMI. Pour bénéficier d'un remboursement, le patient doit remplir des conditions strictes^{6,7} (figure 1) et le remboursement doit être demandé par un médecin spécialiste en ORL ou en pneumologie. Ces deux biothérapies bénéficient déjà depuis un certain temps d'un remboursement en Belgique chez les patients atteints d'asthme sévère ne répondant pas de manière adéquate au traitement médicamenteux. Ceci permet d'avoir un certain recul sur leur sécurité d'utilisation.

En Belgique, le Dupilumab n'est pour le moment remboursé que dans le cadre de la dermatite atopique sévère⁸.

CONCLUSION

La PNS est une forme de rhinosinusite chronique. Les symptômes engendrés par cette pathologie peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie. La prise en charge habituelle de la PNS comprend un traitement médicamenteux puis chirurgical. Les biothérapies sont un espoir chez les patients dont la PNS n'est pas contrôlée par cette combinaison. Plusieurs études ont démontré leur efficacité et leur sécurité dans cette indication. Cependant, ces médicaments sont onéreux et leur remboursement est conditionné par des critères stricts. Ils ne peuvent être prescrits que par les ORL et les pneumologues.

Conflits d'intérêt : néant.



SCANNEZ ce QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 0,5 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

1. Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med.* 2019;381(1):55-63.
2. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):565-72.
3. Gevaert P, Omachi T, Corren J, Mullol J, Han J, Lee S *et al.* Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):595-605.
4. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE *et al.*; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(10):1141-53.
5. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-50.
6. CBIP. (Consulté le 11/07/2022). Remboursement Xolair. [Internet] <https://www.cbip.be/fr/ampps/56853?cat=b#IV_11220000>
7. CBIP. (Consulté le 11/07/2022). Remboursement Nucala. [Internet] <https://www.cbip.be/fr/ampps/172551?cat=b#IV_11460000>
8. CBIP. (Consulté le 11/07/2022). Remboursement Dupixent. [Internet] <<https://www.cbip.be/fr/ampps/171132?cat=b>>

Travail reçu le 18 août 2022 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} mars 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

S. BENMECHRI
CHU Tivoli - Service d'ORL
Av. Max Buset, 34 - 7100 La Louvière
E-mail : sarah.benmechri@ulb.be