

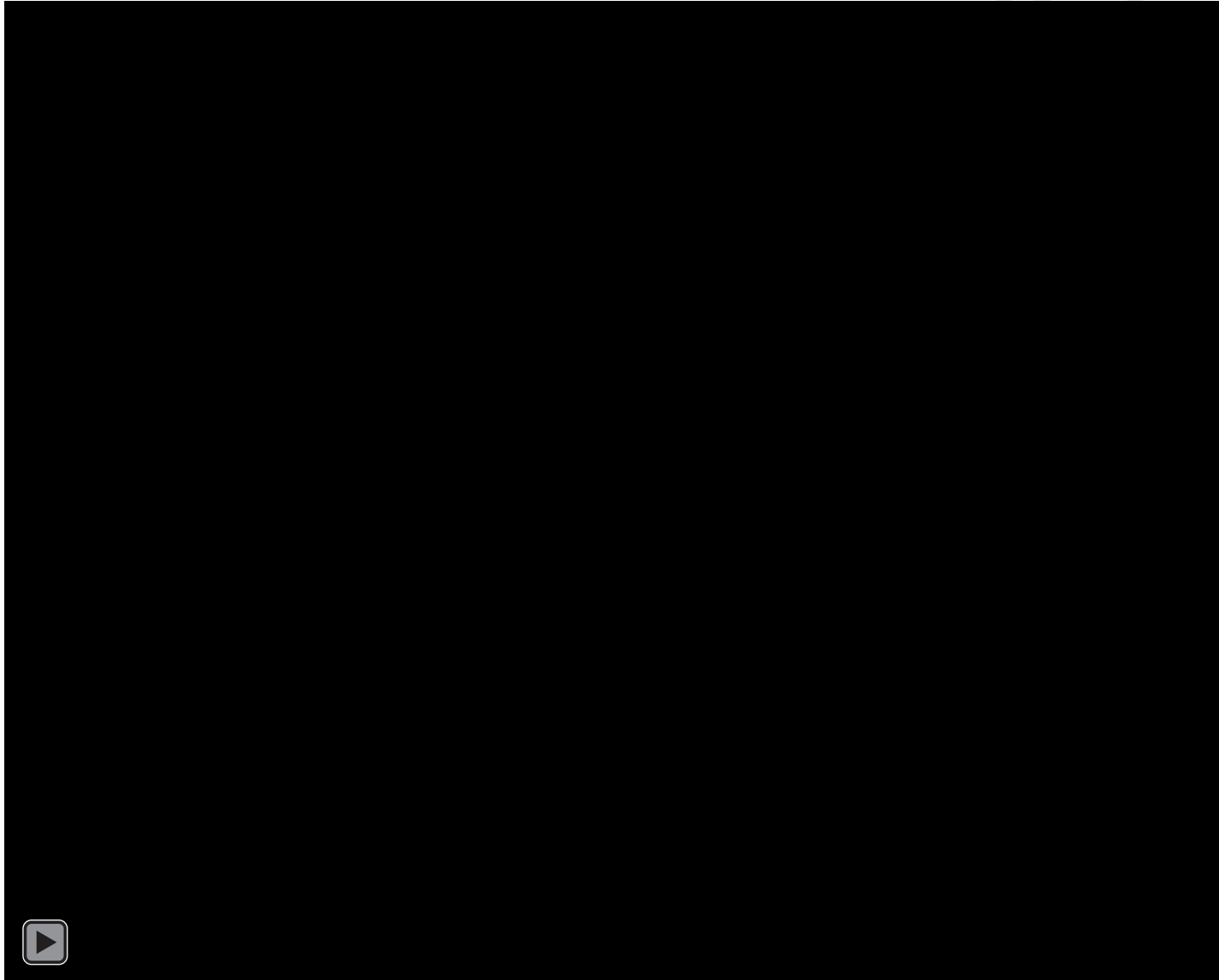
Prise en charge de la polypose nasale avec hyperéosinophilie. Place des biothérapies

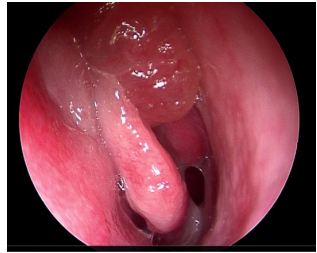
Dr Geoffrey Mortuaire

Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale

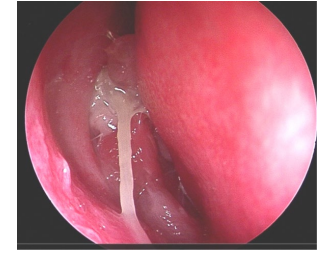
CHU Lille, Univ Lille, INFINITE – UMR 1286 Inserm







Rhinosinusite chronique avec polypes



Polypose naso-sinusienne

Incidence: 1-4% pop générale

Polypose œdémato-purulente

Mucoviscidose

6 à 48 %

Dyskinésie ciliaire

70 %

Asthme (40%)

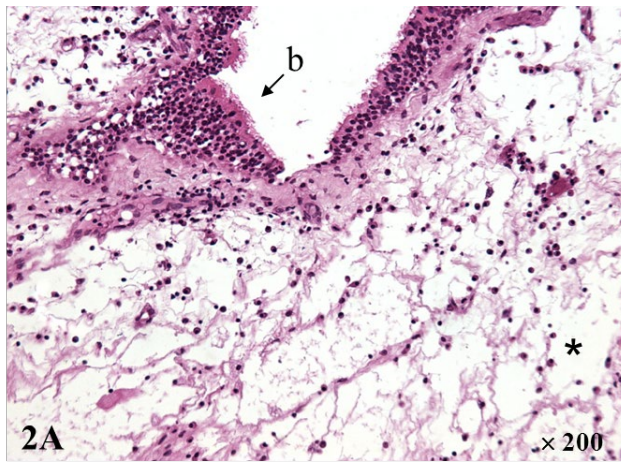
7 à 15%

Allergie (12 à 20%)

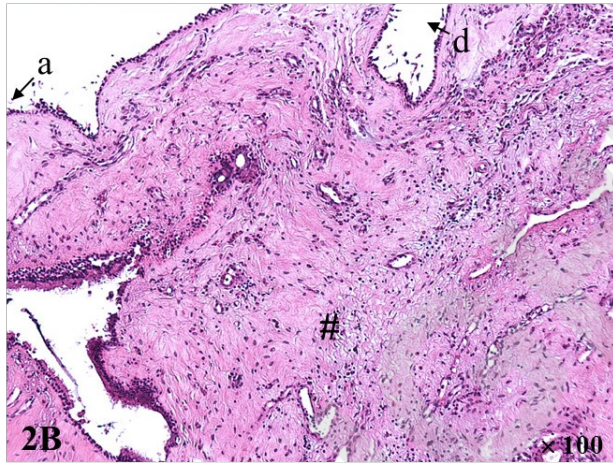
1 à 5%

N-ERD (intolérance à l'aspirine)(9,7 à 16%)

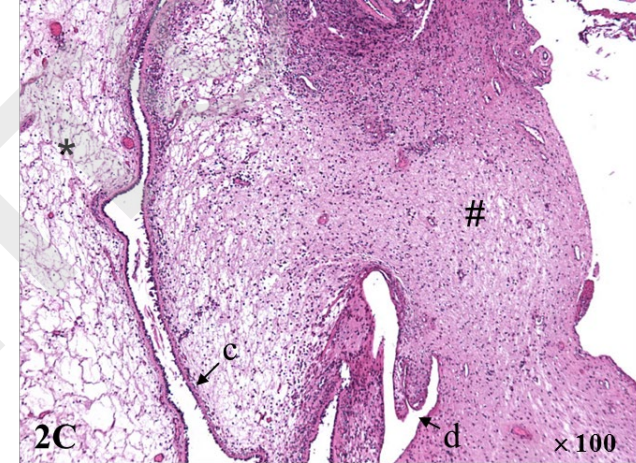




œdémateux

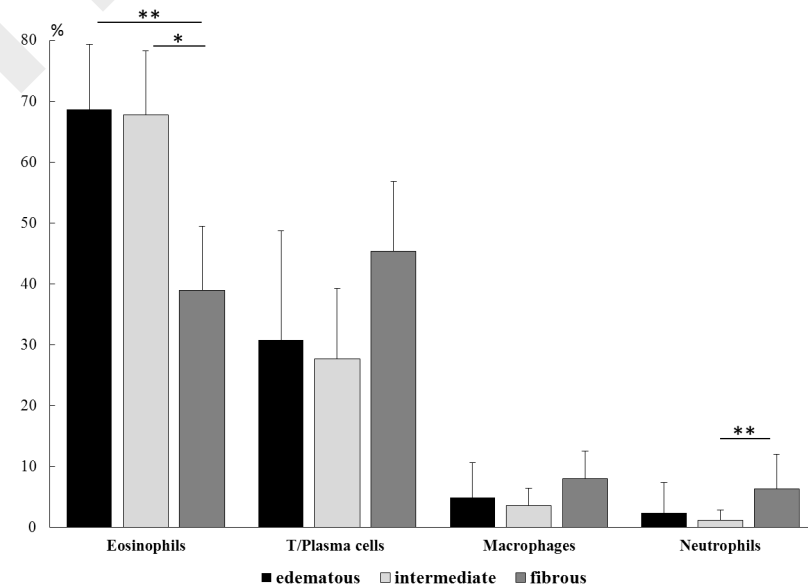


Fibreux

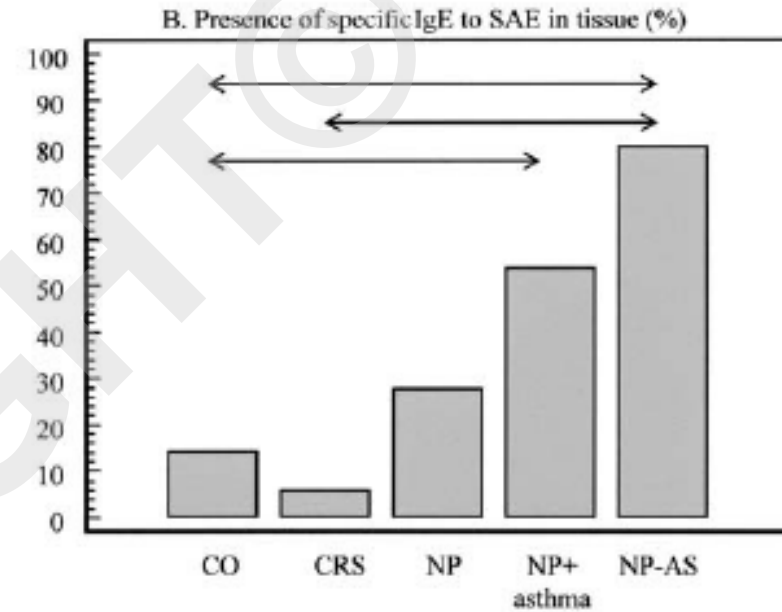
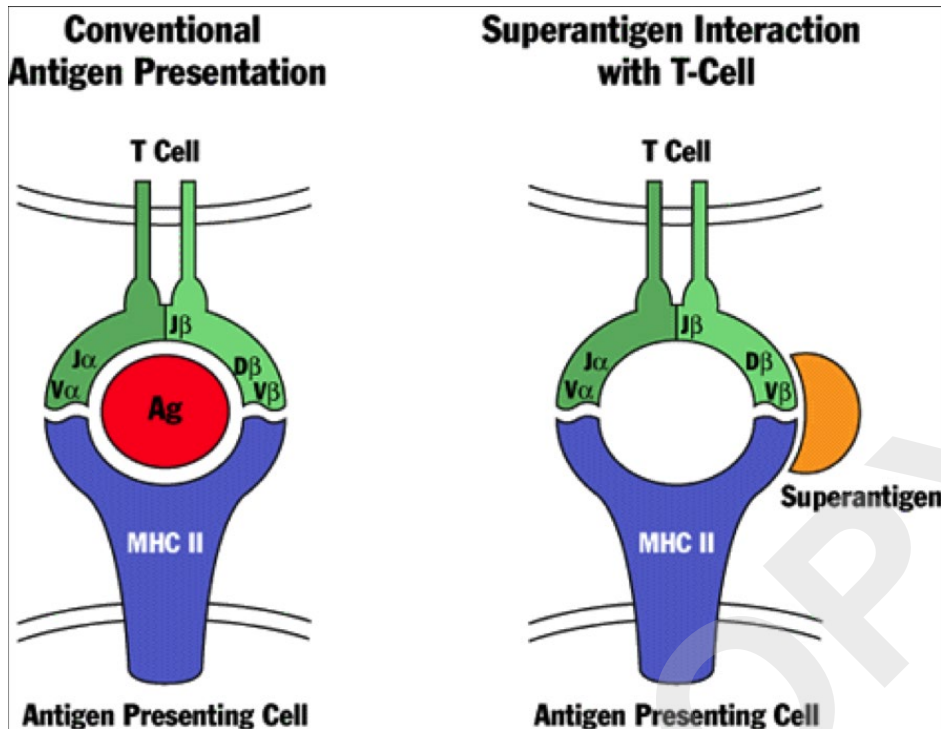


Intermédiaire

Mortuaire G et al. Histopathological classification of refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Histol Histopathol*, 2015



- Concept de « super-antigènes »



Van Zele T, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004

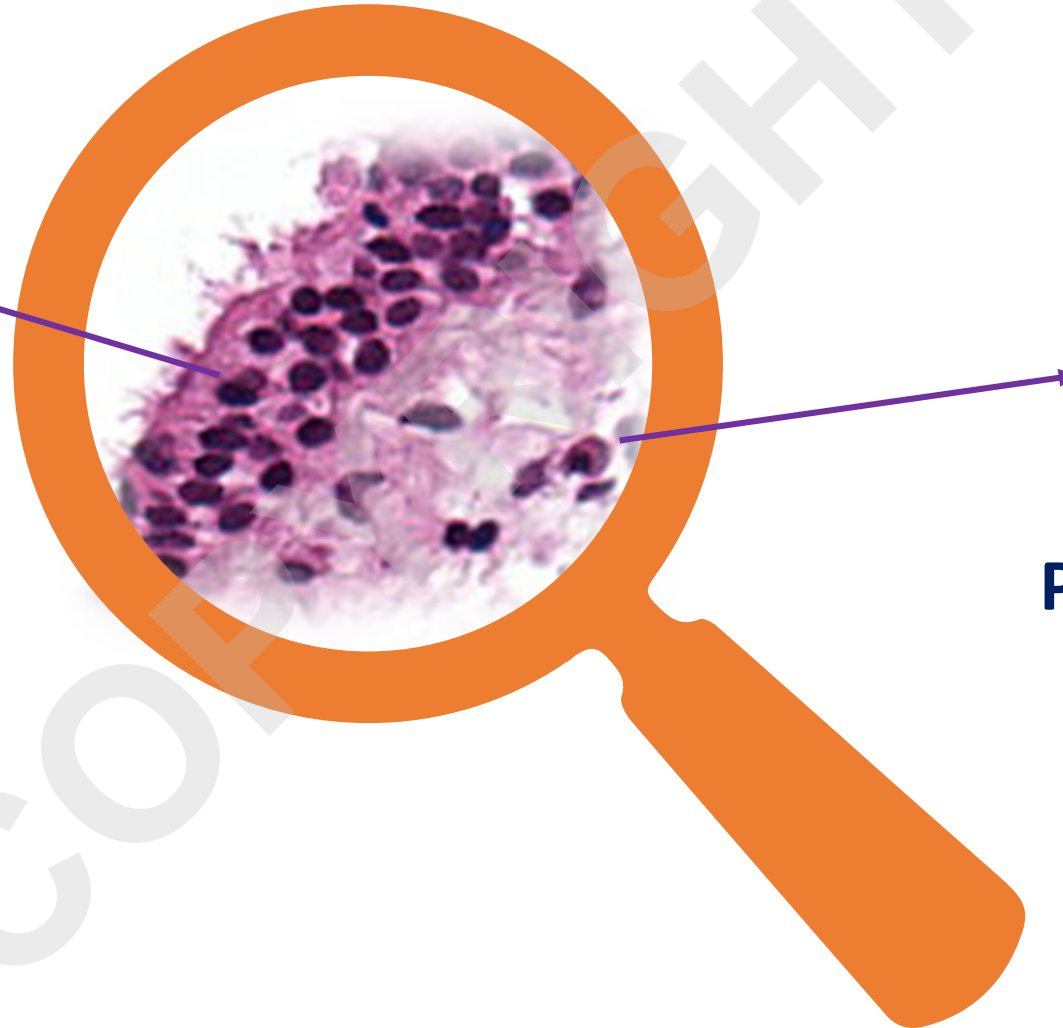
- TT antistaphylococcique ?

Van Zele T, et al. *Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps.* *J Allergy Clin Immunol.* 2010

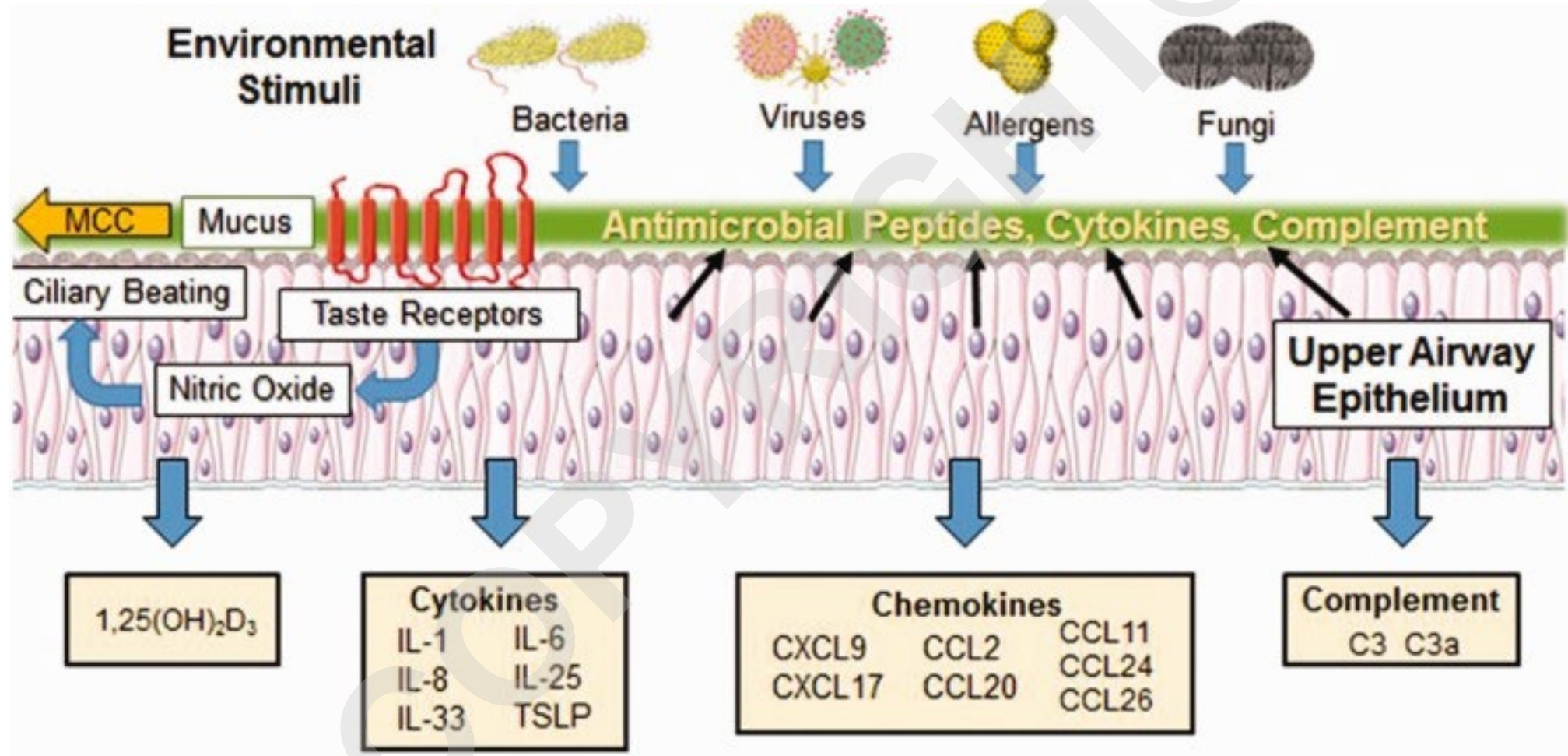
✓ Efficacité modérée mais jusque 12 semaines



EPITHELIUM NASAL



**POLYNUCLEAIRE
EOSINOPHILE**



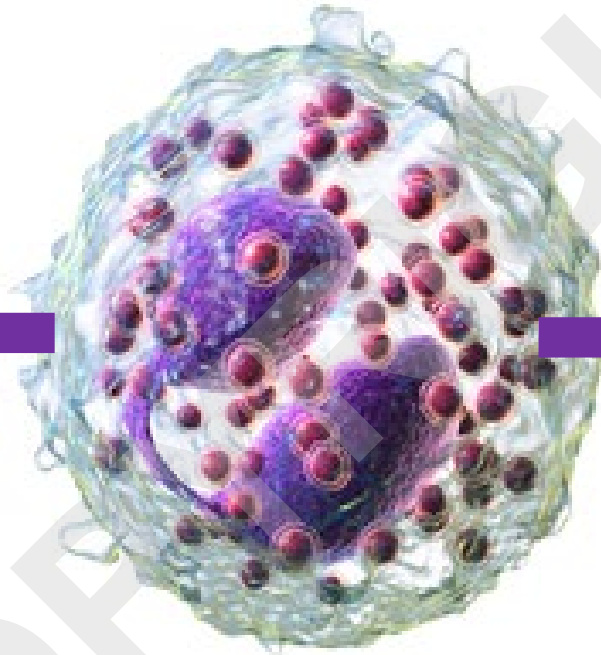
Effets bénéfiques:

- Anti-infectieux
- Anti-inflammatoire
- Anti-tumoral

ECP, EDN, EPX, MBP

Immunorégulation:

- **LyB/Mastocytes**
- **Macrophages/Neutrophiles**
- **Profil T (Th1/Th2)**



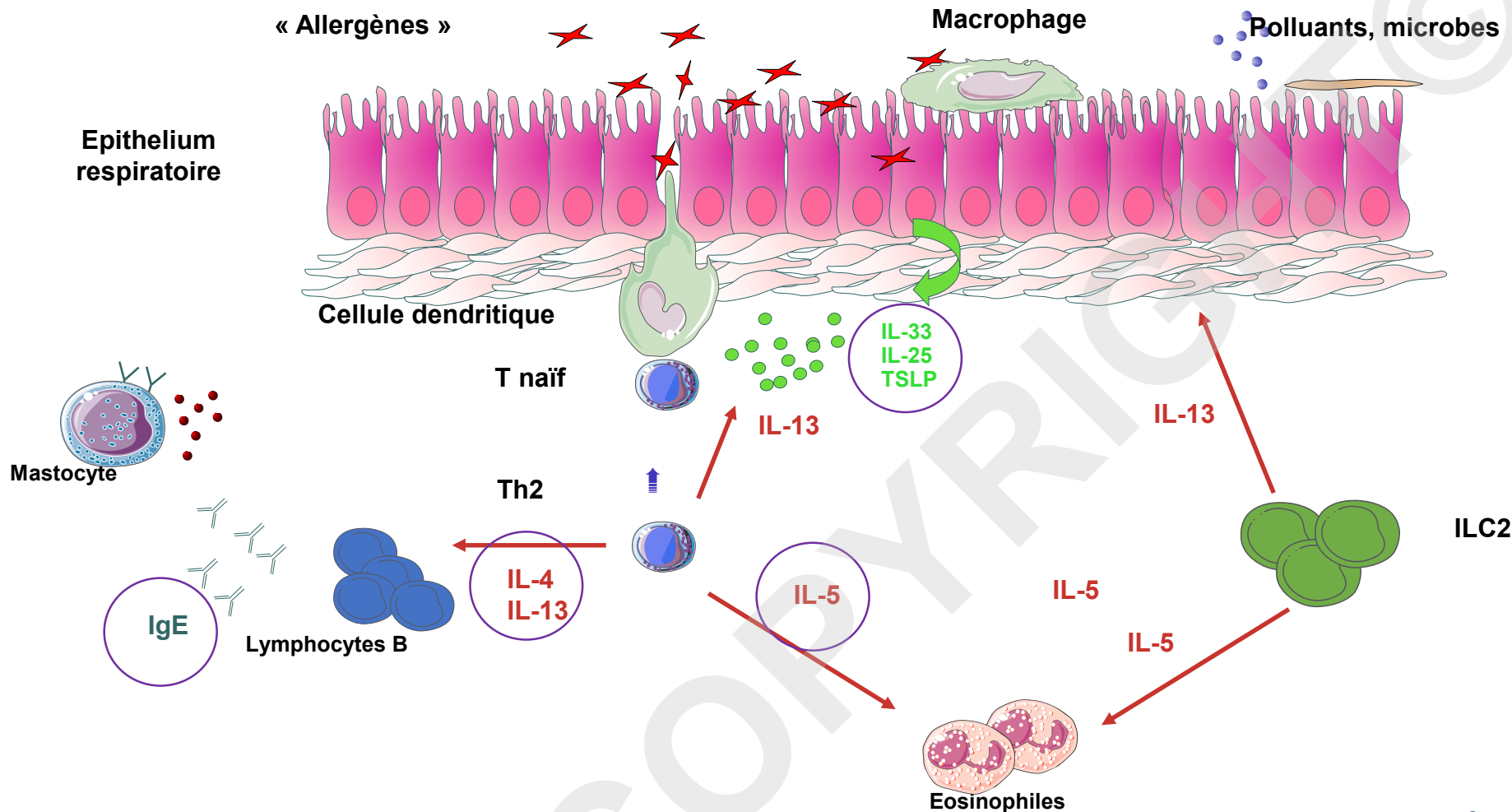
Effets délétères :

- Pro-inflammatoire

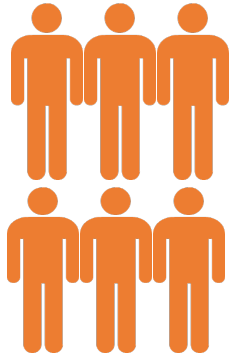
Cytokines, chemokines

Homéostasie:

- Métabolisme (obésité)
- Fonction thymique
- Développement mammaire



Environnement Th2
Immunité innée et adaptative
Modèle de l'asthme +++



- 57 pts, PNS refractaire
Age moy : 49 ans
- CPP: 2009-A00314-53



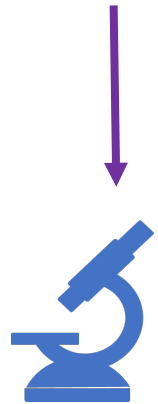
Chirurgie
endoscopique

Suivi : 7 ans

Reprise chirurgicale



N = 8



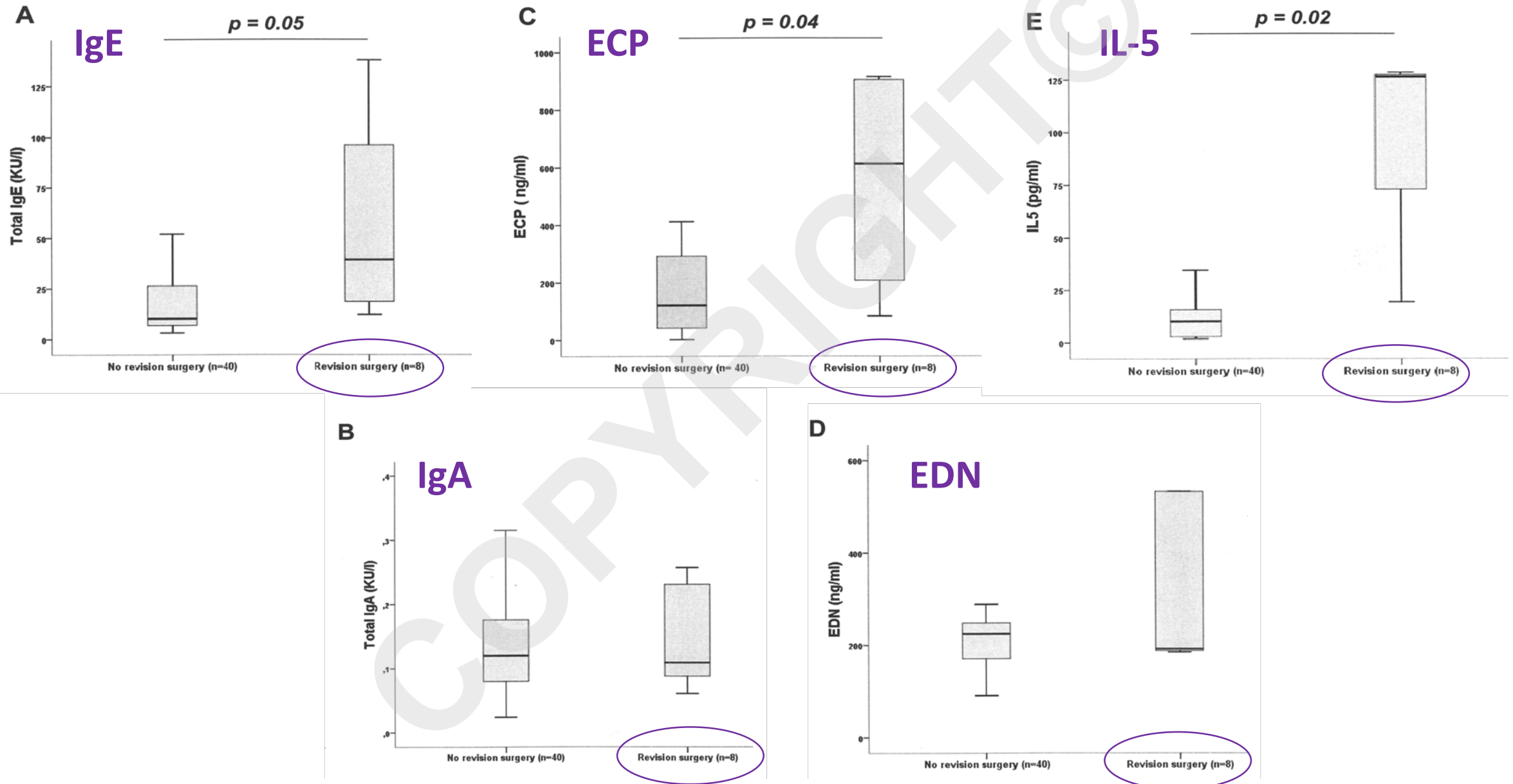
- **Sécrétions nasales**
 - Elisa Kits
 - Phadia™ immunoCAP test/
SPAplus™ analyzer (IgE/IgA)

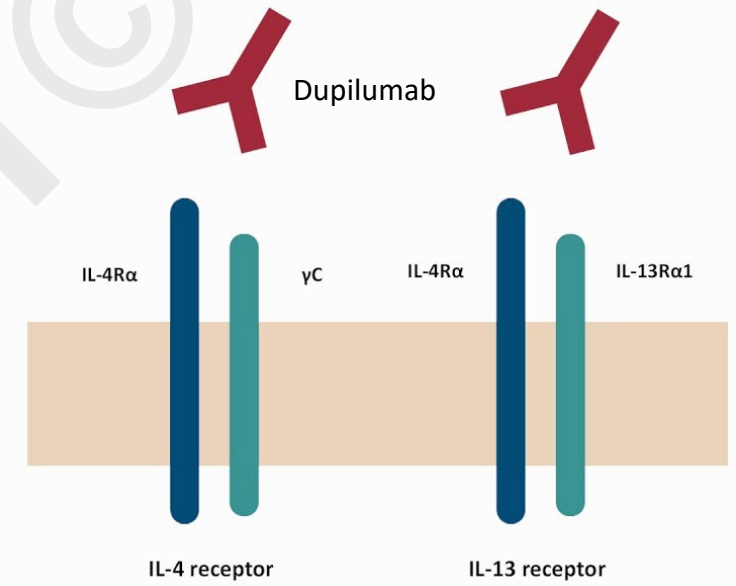
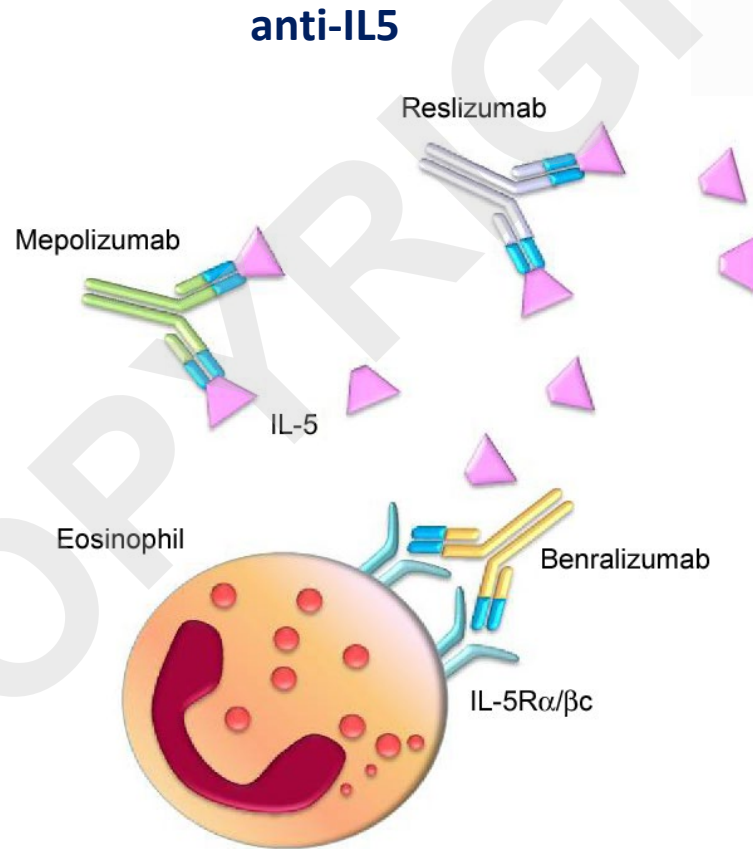
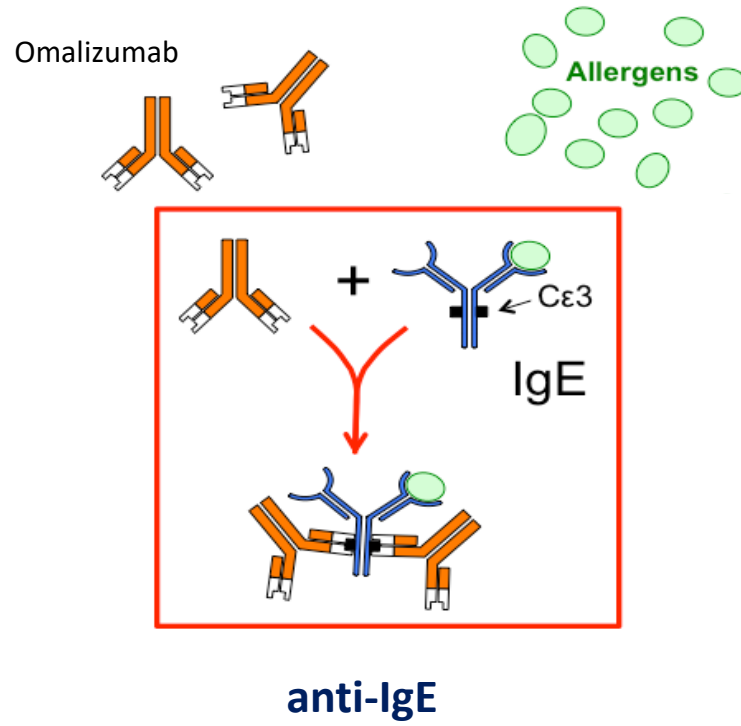


N = 40

Maintien du contrôle de
la maladie sous
traitement médical

		C group (n=40)	R group (n=8)	p
Genre (H)		25(62.5)	5(62.5)	0.647
Age moyen (année)		51.0(13.4)	41.6(13.7)	0.061
Atopie		8(20)	1(12.5)	0.530
Asthma		20(50)	6(75)	0.183
N-ERD		7(17.5)	4(50)	0.068
Score Lilholdt moy (0-3)		2.3(0.58)	2.2(0.61)	0.745
Score Lund-Mackay (0-24)		18.7(3.2)	19.5(4.0)	0.365
VAS (0-10cm)		6.9(2.0)	8.1(1.3)	0.160
Tabagisme	ancien	0(0)	0(0)	
	Actif	5(12.5)	1(14)	0.742
Durée suivi(année)		7.0(1.3)	6.7(1.4)	0.609
Durée des symptômes (année)	Avant la 1ère chirurgie	11.7(10.2)	11.4(9.4)	0.923
	Entre 1ère chirurgie et reprise	NA	5.0(2.4)	





anti-IL4/IL-13

Anti-IL5

2006*Gevaert P et al.
Reslizumab***2011***Gevaert P et al.
Mépolizumab***2017***Bachert C et al.
Mépolizumab***En cours***Phase III, OSTRO et SYNAPSE
Benralizumab/Mepolizumab*

Anti-IgE

2010*Pinto JM et al.
Omalizumab***2013***Gevaert P et al.
Omalizumab***2020***Phase III, POLYP 1 et 2
Omalizumab*

Anti-IL4R α /IL-13

2016*Bachert C et al.
Dupilumab***2019***Bachert C et al.
Dupilumab*

Etude	Centres d'inclusion	Nbre de patients			Pathologie	Molécule	Modalités d'administration	Durée suivi (sem)	Résultats
		Total	Bras T	Bras C					
Gevaert et al. (JACI, 2006)	Belgique/Autriche	24	16	8	- PNS stade 3/4 - PNS récidivante après chirurgie	Reslizumab	3mg/Kg 1 dose (8pts) 1mg/kg 1 dose (8pts) - Placebo (8pts)	36	- Pas de différence score Polype à 1 mois ↘ ECP nasal pdt 8 semaines Bras T - Rebond [Eo] sg à 12 semaines Bras T [IL-5] nasal en base prédictif de la réponse au T
Gevaert et al. (JACI, 2011)	Belgique	30	20	10	- PNS stade 3/4 - PNS récidivante après chirurgie	Mepolizumab	750 mg J0 et J28 - Placebo	48	↘ significative score Polype à 2 mois - Score TDM partiellement amélioré - Pas de rebond [Eo] sg - Sortie d'étude +++ (11/20 et 9/10) [IL5] nasal en base non prédictif de la réponse au T
Bachert et al. (JACI, 2017)	Belgique, Suède, Pays Bas, GB	105	54	51	PNS résistante éligible à une chirurgie (stade ≥3 et >2 en controlateral + EVA > 7)	Mepolizumab	750 mg, 1 injection/mois pdt 6 mois + INCS - Placebo + INCS	25	↘ du nombre de pts éligibles à la chirurgie à 25 sem (16 vs 5) ↘ Score endoscopique ajusté ↘ EVAs à partir de 5 semaines - Amélioration non lié [Eo]sg en base

Etude	Centres d'inclusion	Nbre de patients			Pathologie	Molécule	Modalités d'administration	Durée suivi (sem)	Résultats
		Total	Bras T	Bras C					
Pinto et al. (Rhinology, 2010)	USA	14	7	7	RSC en échec du traitement médical et chirurgical	Omalizumab	0,016mg/Kg/IU [IgE]sérum/ml, 1 injection/mois pdt 6 mois - Placebo	24	Pas de différence du score TDM
Gevaert et al. (JACI, 2013)	Belgique	24	16	8	PNS et asthme concomitant et [IgE]_{sg} 30- 700 KU/ml	Omalizumab	375mg max par injection, 1 injection tous les 15 jours ou tous les mois pendant 4 mois - Placebo	20	- Amélioration significative du score polype à 4 mois dans le bras T - Amélioration significative du score TDM dans le bras T - Pas d'influence du statut allergique +++

Rôle de la production locale d'IgE SE ?

Objectif

Etudes de Phase III : Evaluer l'efficacité clinique et la tolérance du traitement par Omalizumab chez les **adultes atteints de CRSwNP** qui ont une **réponse inadéquate aux traitements de référence**

Design de l'étude et traitement

After run-in:
• NPS ≥ 5
• NCS >1
• SNOT-22 ≥ 20
• No requirement for prior SCS or NP surgery

Run-in:
5 weeks

Treatment period:
24 weeks

Safety follow-up/OLE†: 4 weeks

Omalizumab Q2W or Q4W*

Placebo Q2W or Q4W

Screening

Randomization (1:1)

Co-primary Endpoints at week 24

Background Therapy: Intranasal mometasone furoate

Week

-5

-1

0

4

8

12

16

20

24

28

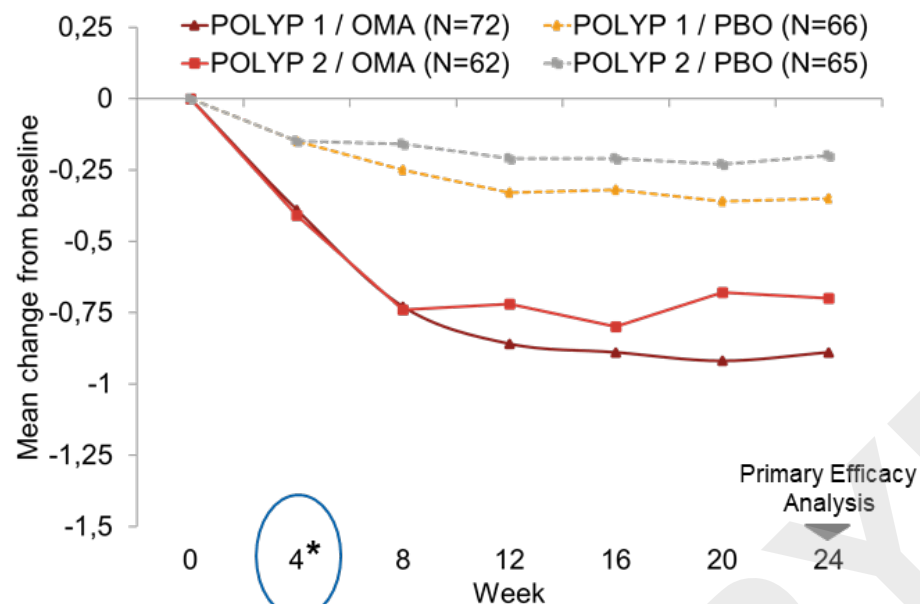
Nasal endoscopy
assessment visit



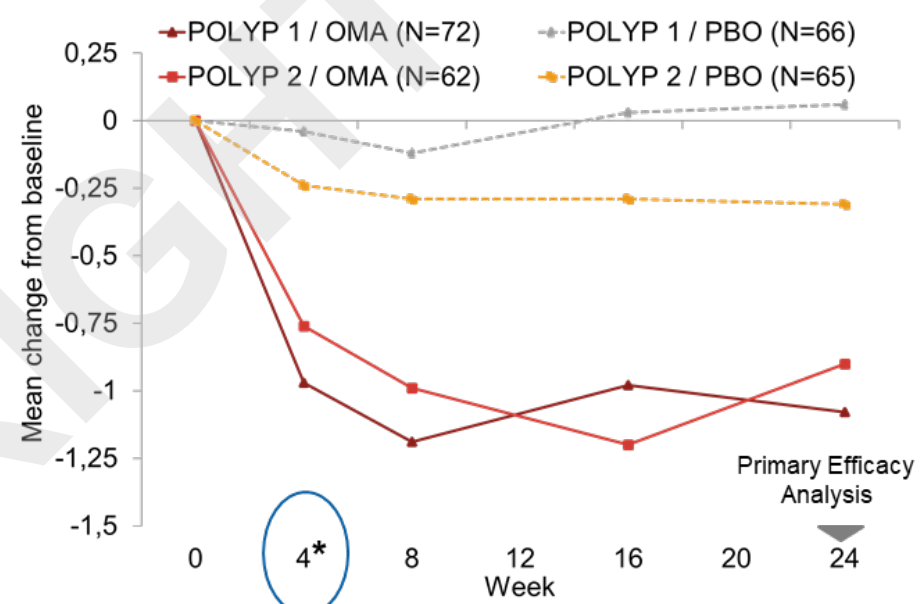
Critères de l'étude

Changement à 24 semaines du score de congestion (NCS) et du score de polypes nasaux (NPS)

Nasal Congestion Score (NCS)



Nasal Polyps Score (NPS)



*Placebo-controlled improvements in NCS and NPS were observed at Week 4 in both studies ($P < 0.05$, unadjusted for multiplicity)

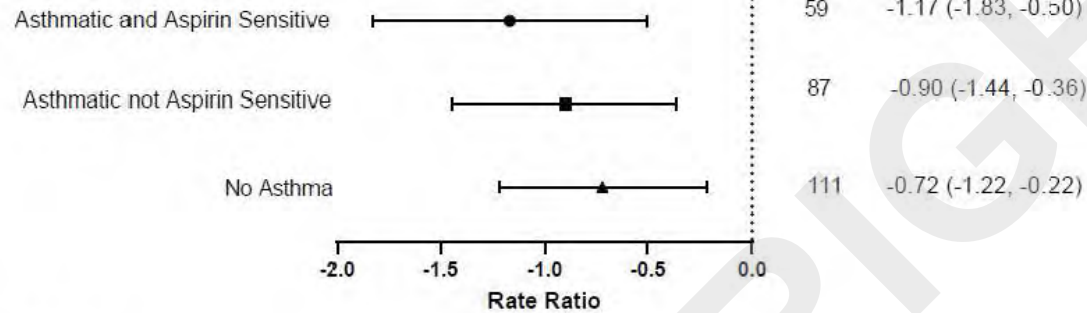
Mean change from baseline to Week 24	POLYP 1			POLYP 2		
	Omalizumab	Placebo	P Value	Omalizumab	Placebo	P Value
Nasal congestion score (NCS)	-0.89	-0.35	0.0004	-0.70	-0.20	0.0017
Nasal polyps score (NPS)	-1.08	0.06	<0.00001	-0.90	-0.31	0.0140

FIGURE E1. Improvements in NPS and NCS (pooled results from POLYP 1 and POLYP 2) at Week 24 by

Asthma Subtype

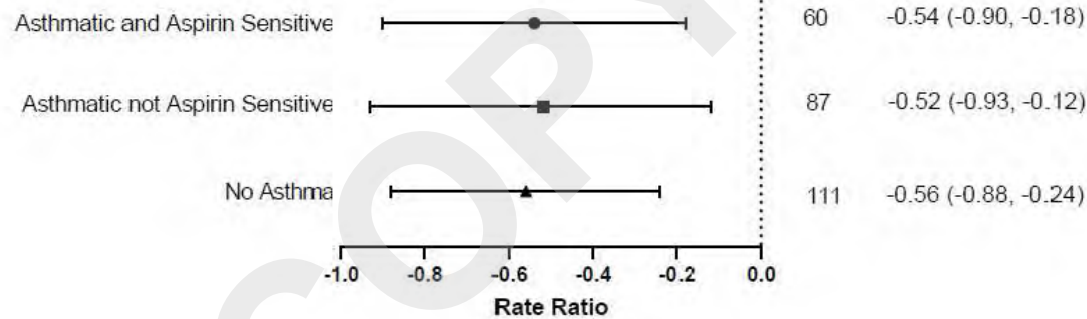
NPS

Asthma/Aspirin Comorbidity



NCS

Asthma/Aspirin Comorbidity

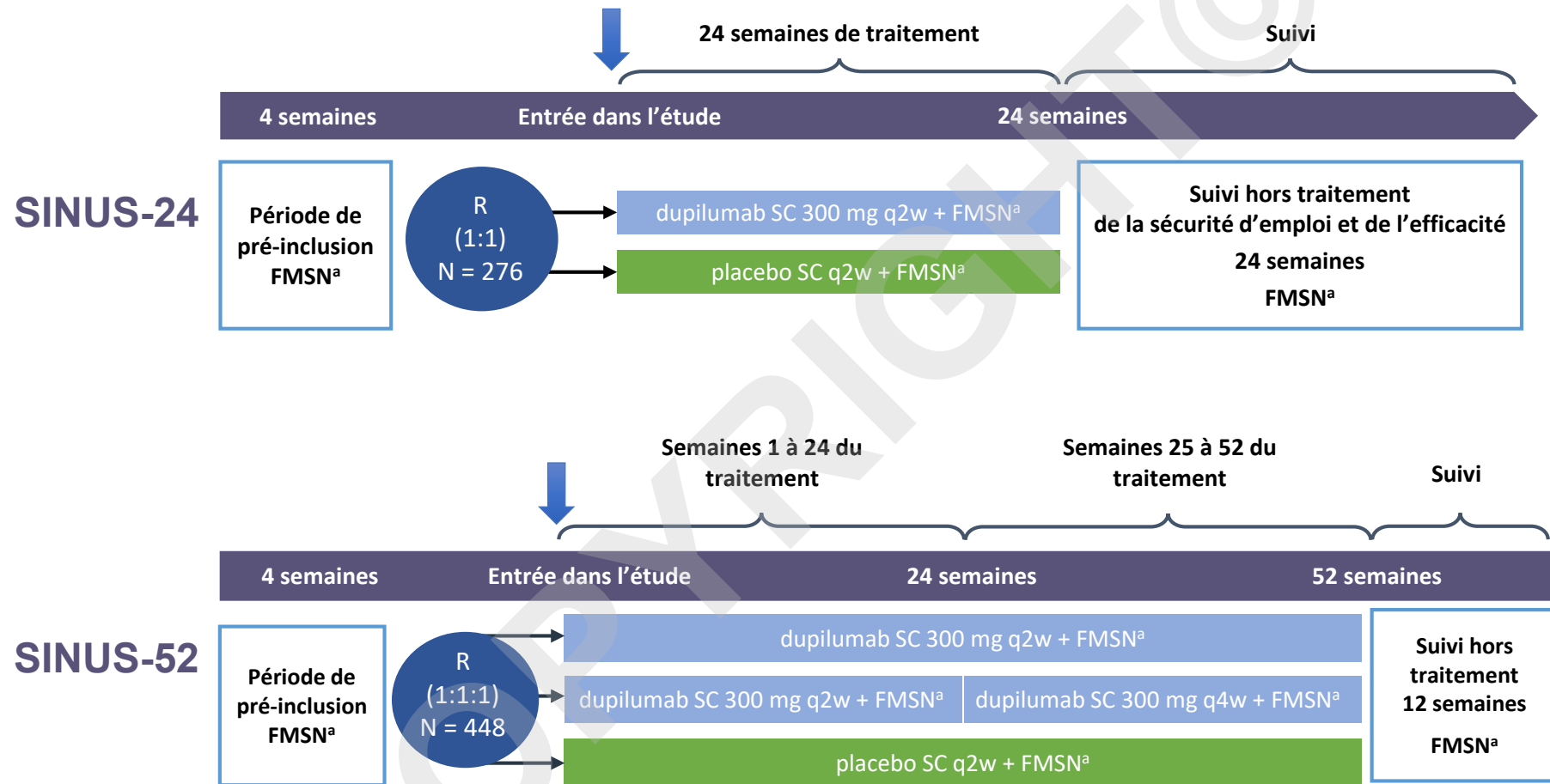


NCS, Nasal Congestion Score; NPS, Nasal Polyp Score.

Etude	Centres d'inclusion	Nbre de patients			Pathologie	Molécule	Modalités d'administration	Durée suivi (sem)	Résultats
		Total	Bras T	Bras C					
Bachert et al. (JAMA, 2017)	USA, Belgique, Espagne, Suède	60	30	30	PNS stade ≥3 et >2 en controlateral sans plus de 2 atcds de chirurgie sinusienne	Dupilumab	- Dose de charge 600mg puis 300mg 1 fois par semaine pdt 15 semaines + INCS - Placebo + INCS	16	- Amélioration significative du score polypes dès 4 semaines dans le bras T - Idem pour le score TDM, symptômes, PNIF, SNOT22 et SF36 - Effet plus prononcé dans le sous groupe asthme associé ⋮ [IgEtot], [ECP], [Eotaxine] dans sécrétions et polypes dans le bras T
Bachert et al. (Lancet, 2019)	Essai EFC14146 (SINUS-24 et 52) 13 pays (Dec 2016-Jul 2018)	276	138	138	PNS stade ≥3 et >2 en controlateral	Dupilumab	300 mg tous les 15 jours + INCS pdt 24 semaines	52	- Amélioration significative du score polypes dans le bras T - Idem pour le score TDM, symptômes (dès 4 semaines), SNOT-22, FEV1 et ACQ-6 - Dégradation de l'effet à l'arrêt du traitement +++

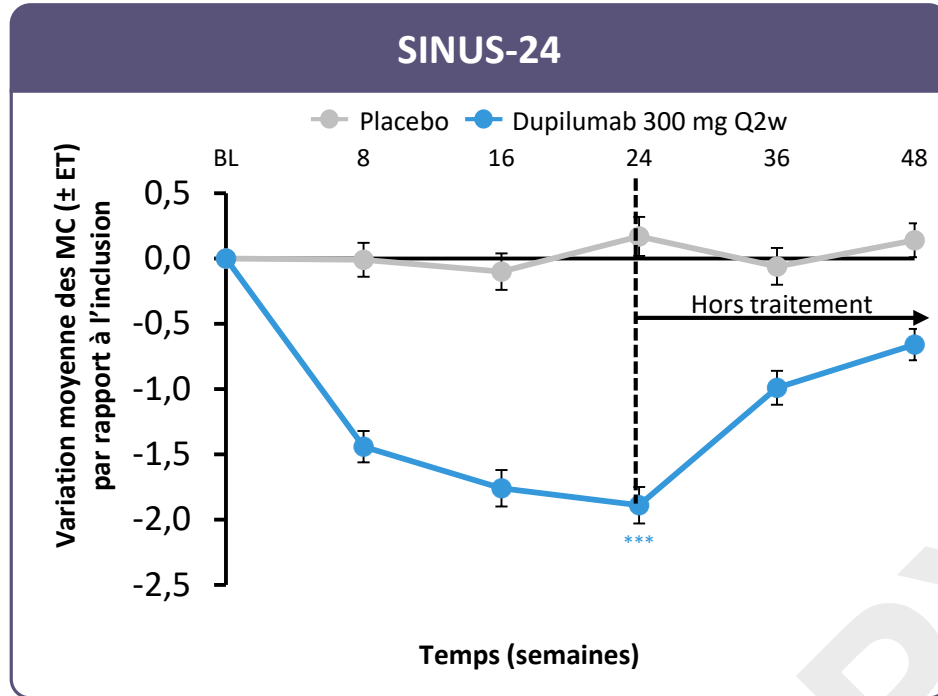
↗ [Eo] sg dans le bras T...

➡ Approbation FDA (26/06/2019)

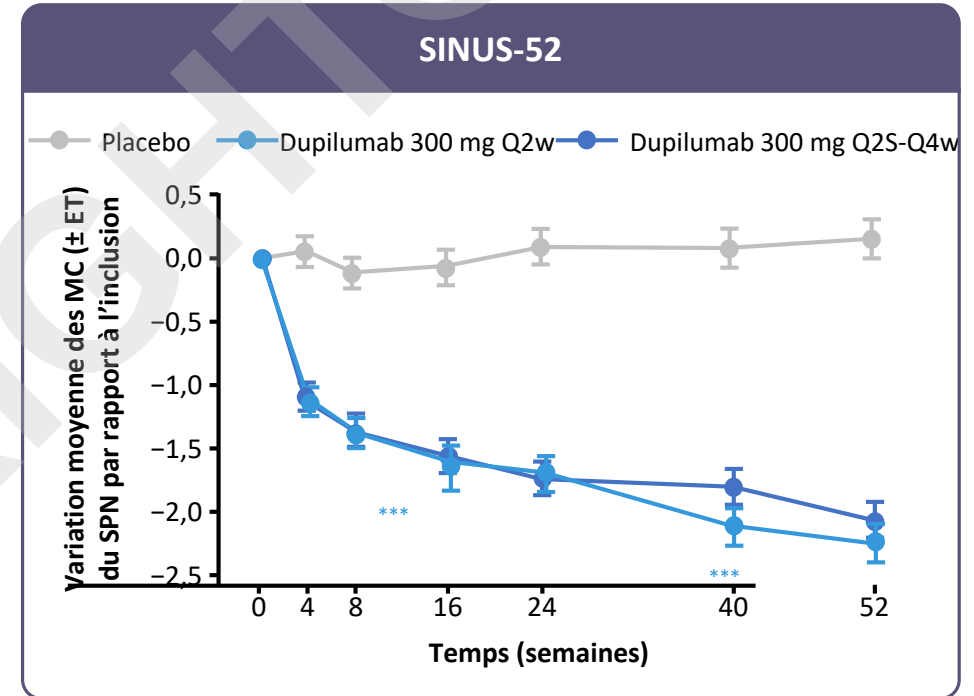


^a100 µg de fluorate de mométasone spray nasal dans chaque narine deux fois par jour
q2w = toutes les 2 semaines ; q4w : toutes les 4 semaines
Bachert et al. *Lancet*. 2019

Score de taille des polypes

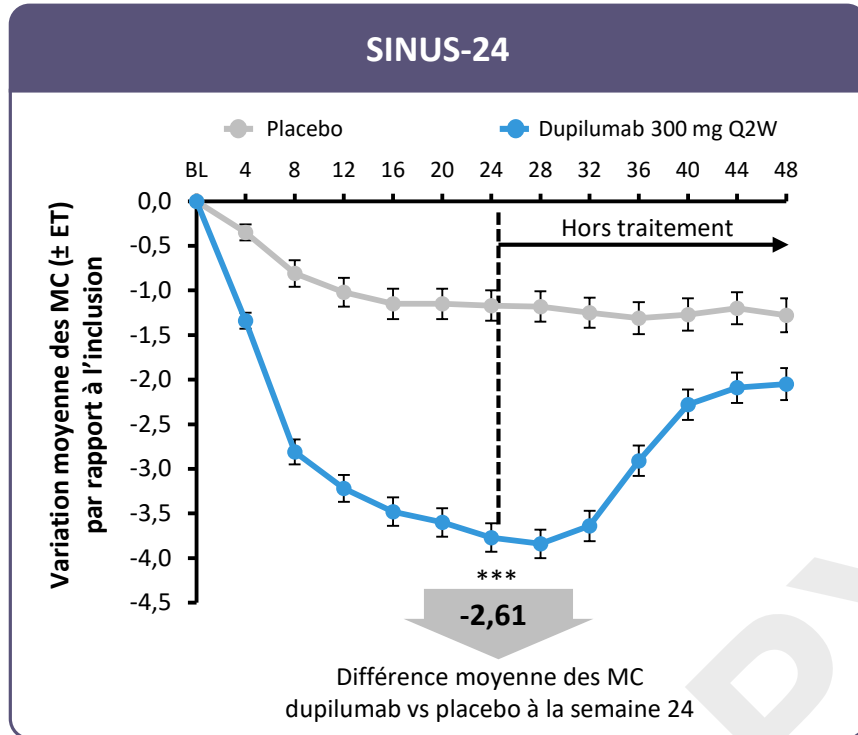


***p < 0,0001 vs placebo
Score de 0 à 8



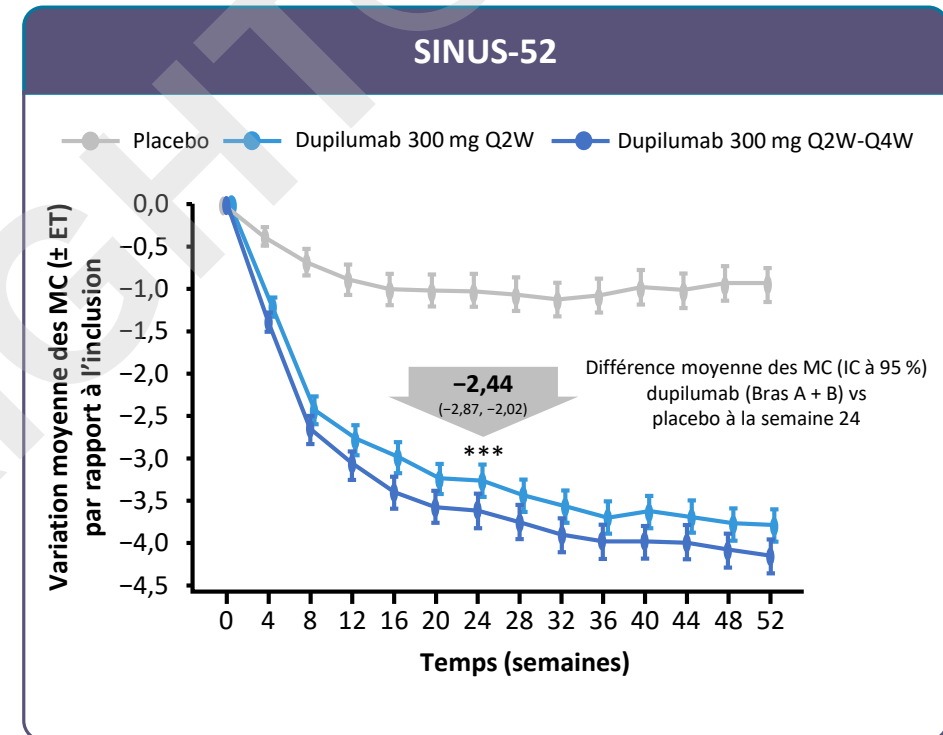
***p < 0,0001 vs placebo à tous les points de mesure pour les deux groupes
Score de 0 à 8.

Score total de symptômes par rapport à l'inclusion (TSS)



***p < 0,0001 vs placebo

Score de 0 à 9. Score composite basé sur la gravité de la congestion/obstruction nasale, de la perte d'odorat et de la rhinorrhée



***p < 0,0001 vs placebo

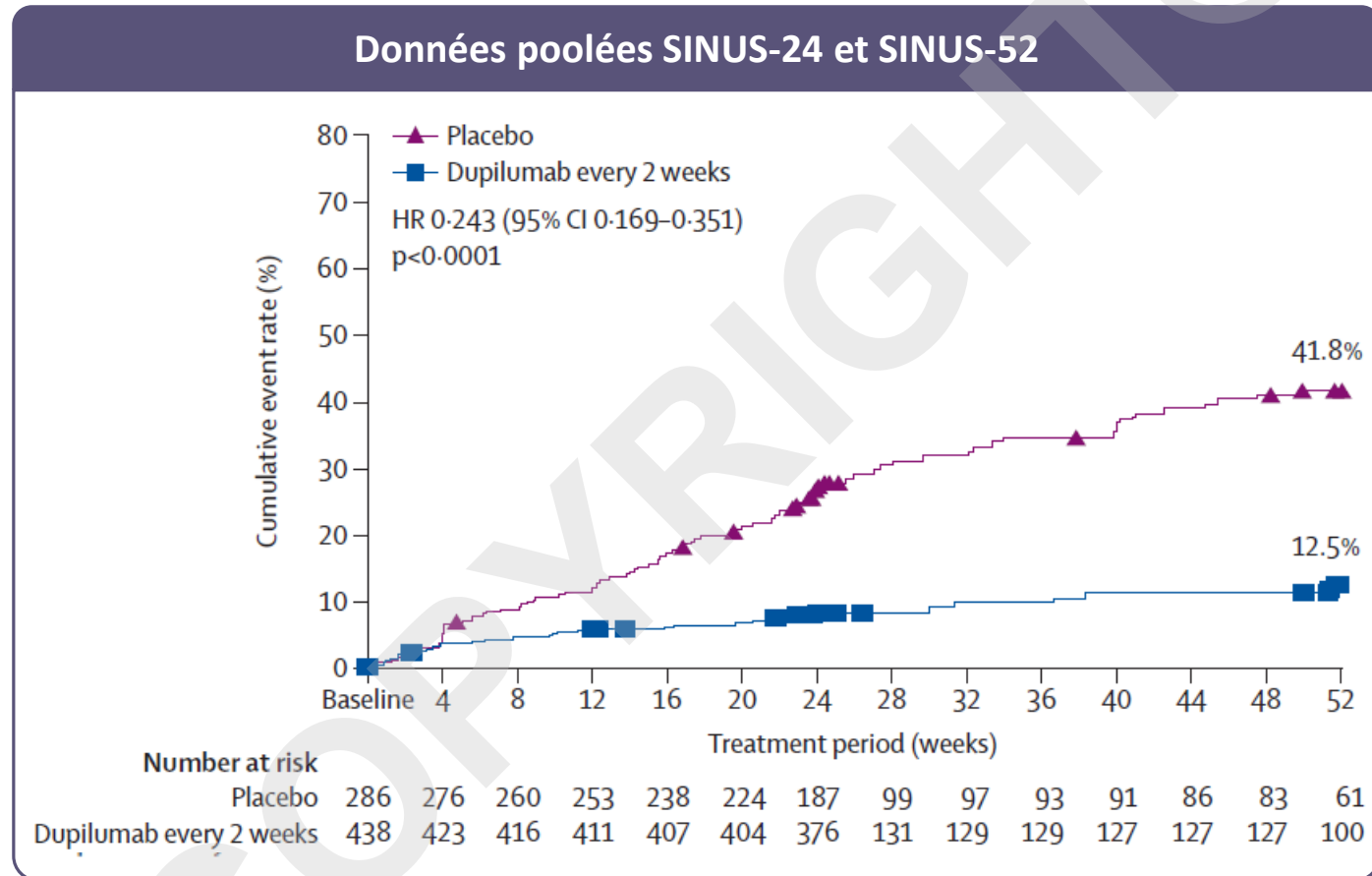
Bras A : dupilumab 300 mg Q2W. Bras B : dupilumab 300 mg Q2W-Q4W

Q2W : toutes les 2 semaines ; Q4W : toutes les 4 semaines. MC : moindres carrés ; ET : écart-type

Bachert C, et al. The Lancet. 2019_suppl appendix

TSS - Score de 0 à 9 - Congestion / obstruction nasale, diminution / perte de l'odorat, rhinorrhée

Délai jusqu'à la 1ère utilisation de CS et/ou recours à une chirurgie des PN



CS : corticoïdes systémiques ; PN : polypes nasaux ; HR : Hazard Ratio

Bachert C, et al. *Lancet* 2019



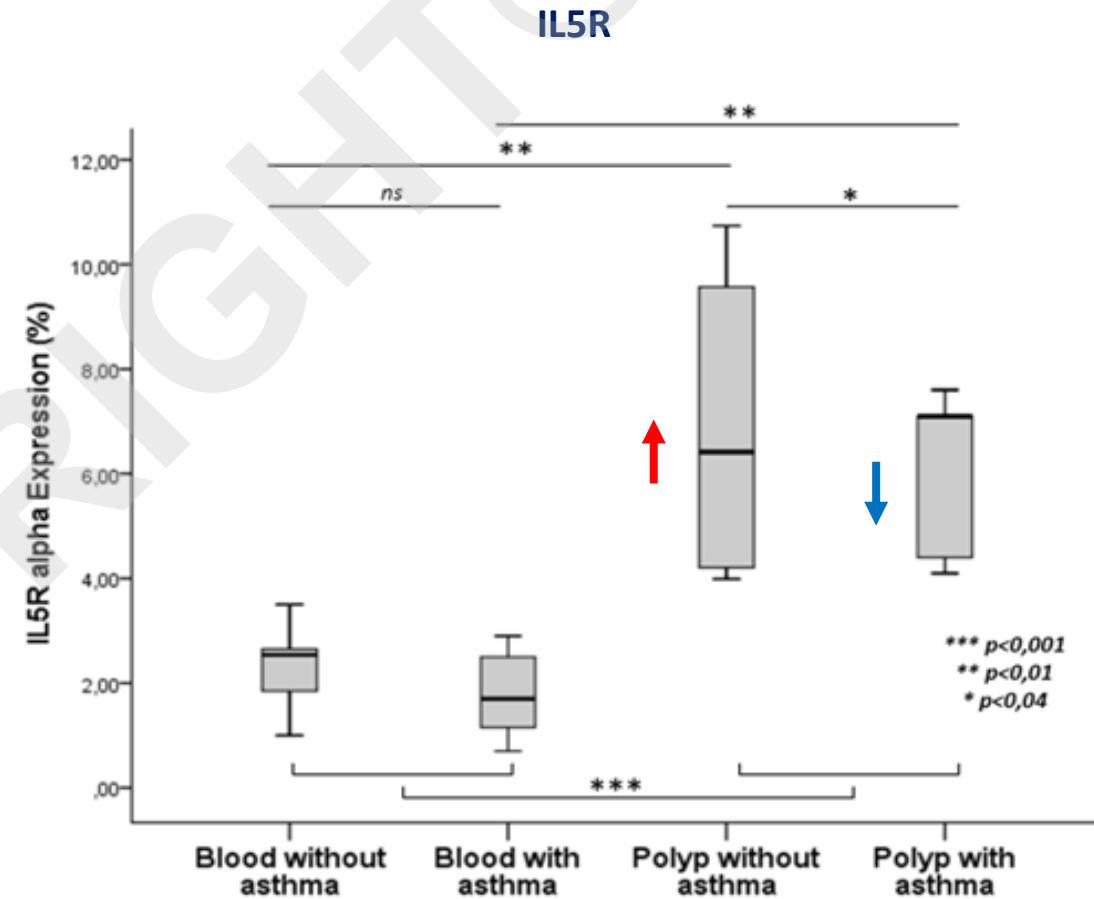
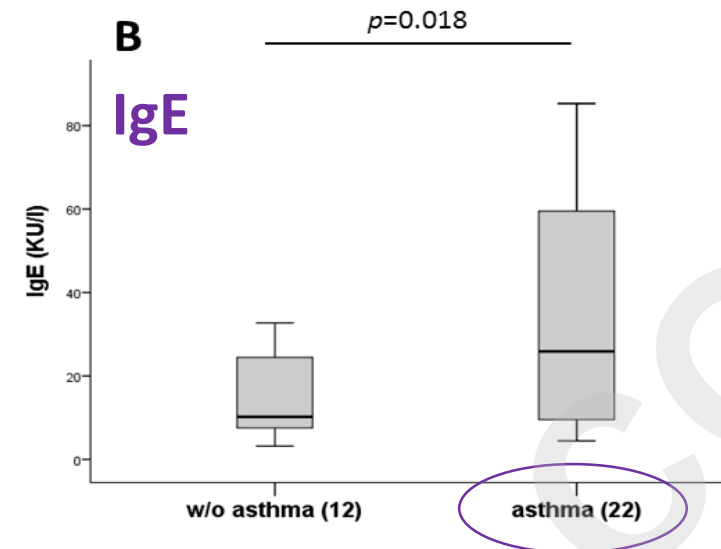
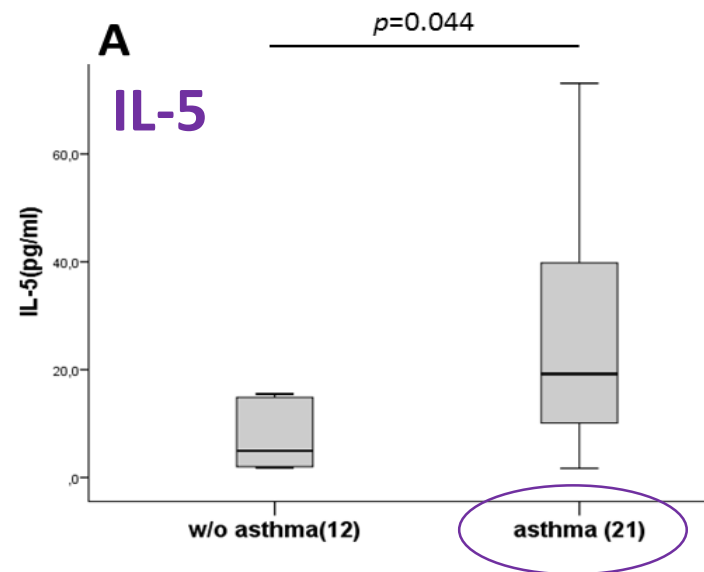
- 93 pts, PNS refractaire
- Age moy : 48 ans
- 67H/26F



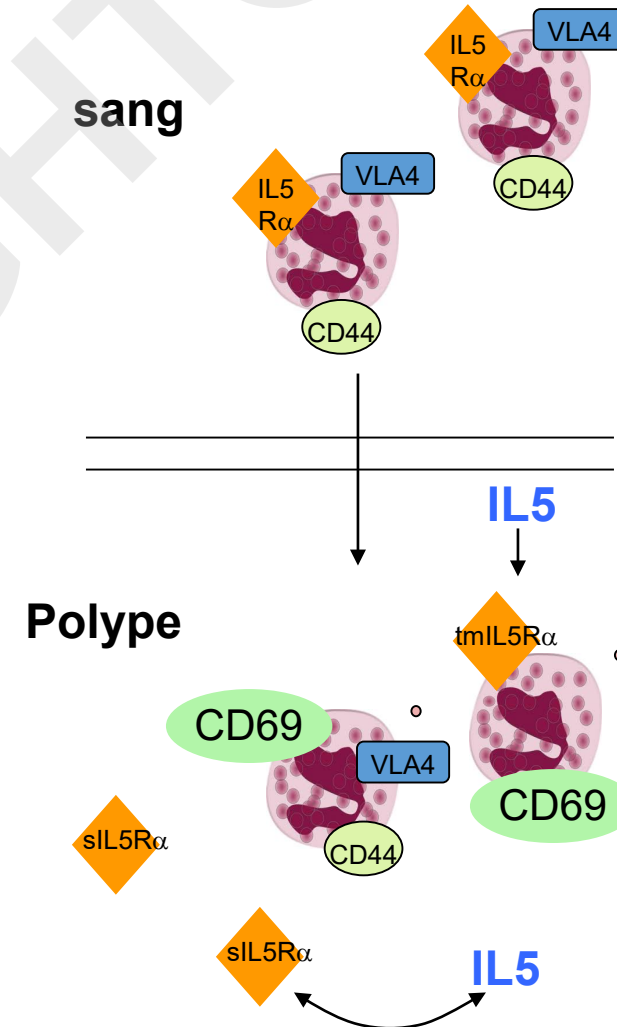
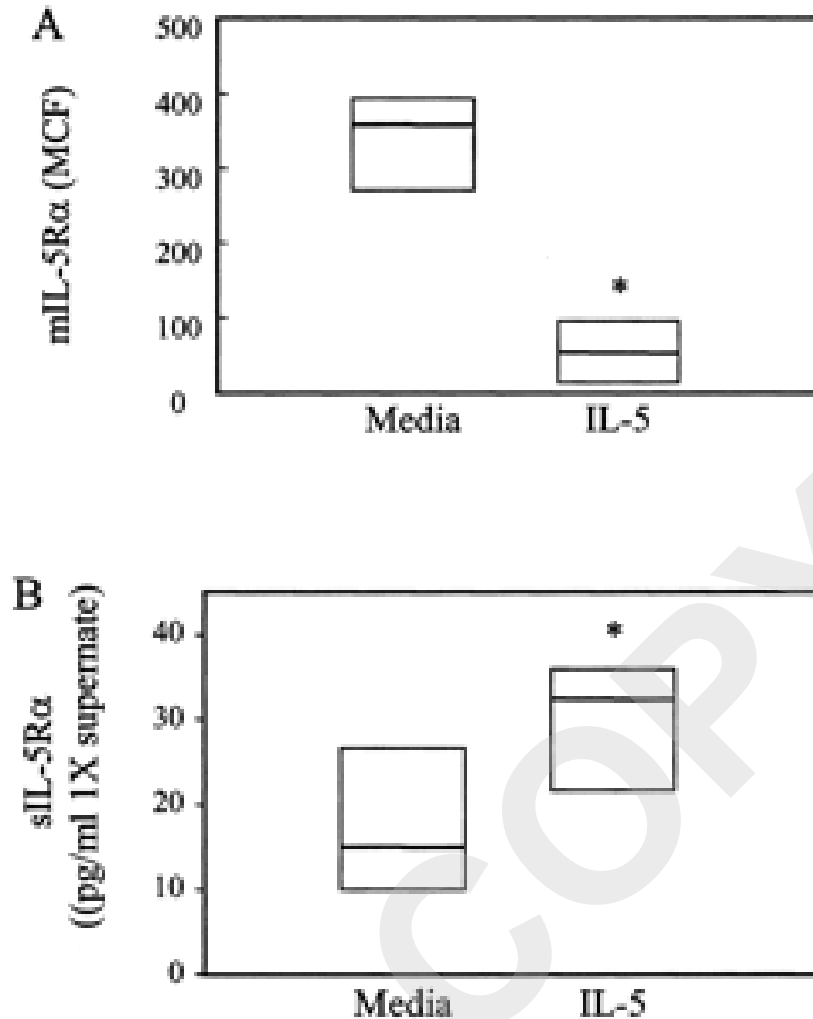
- **Sécrétions/polypes**

- GentleMacs dissociator™ + Cell sorting
- Marquages membranaires (β intégrines, CD44, VLA4, CD69, IL5Rα)

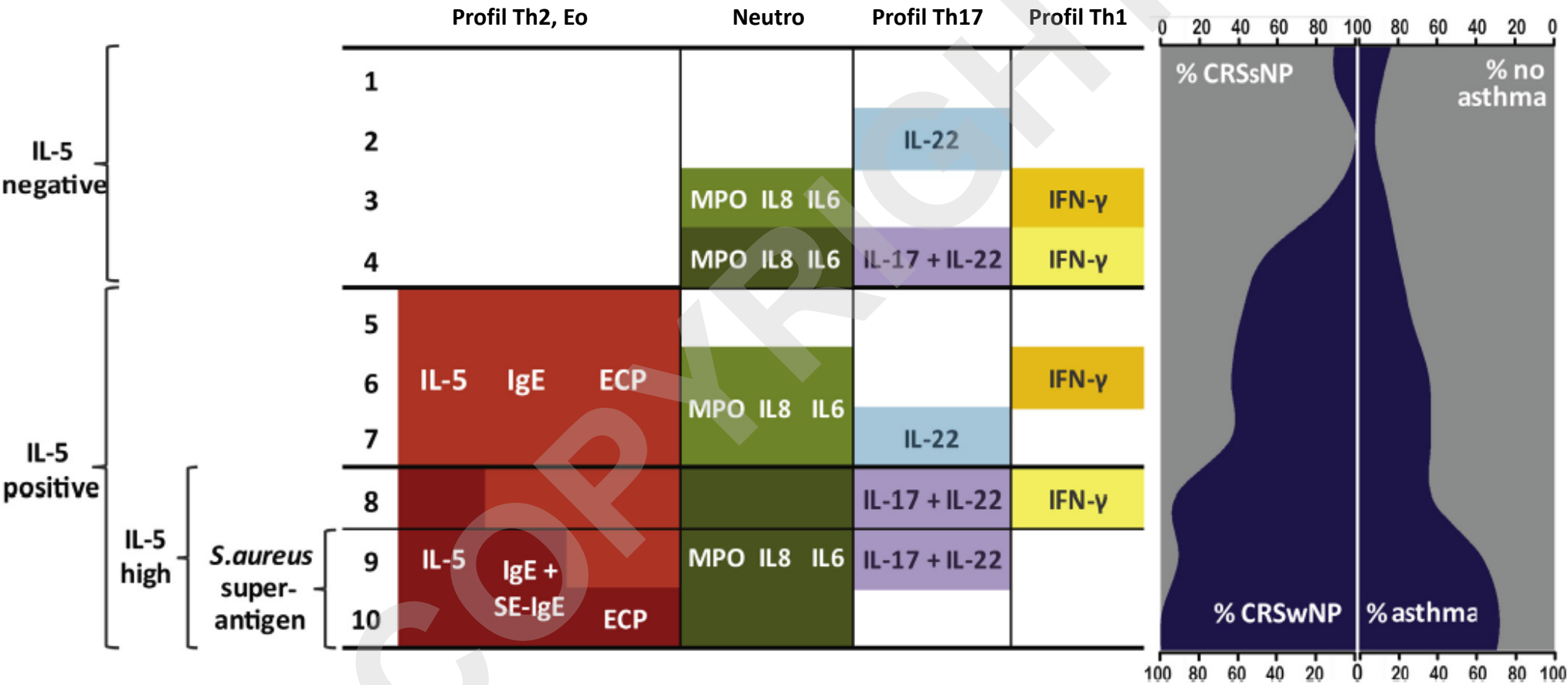
	Asthme	Sans asthme	p
Population (n=93)	47	46	ns
Age moyen (années)	49.5	46.6	ns
Sexe ratio	31M/16F	36M/10F	ns
Durée évolution PNS (années)	12.4	10.4	ns
ATCD de chirurgie (%)	53.2	30.4	0.036*
Allergie (%)	44.7	21.7	0.027*
N-ERD(pts)	14	-	-
Tabagisme (n=9)	2	7	ns
Score moy Liltholdt(/3)	2.47	2.38	ns
Score moy Lund - MacKay(/24)	19.09	19.15	ns
EVA moy (/10)	7.3	7.1	ns



- Liu LY, et al. Decreased expression of membrane IL-5 receptor alpha on human eosinophils: II. IL-5 down-modulates its receptor via a proteinase-mediated process. J Immunol. 2002.*

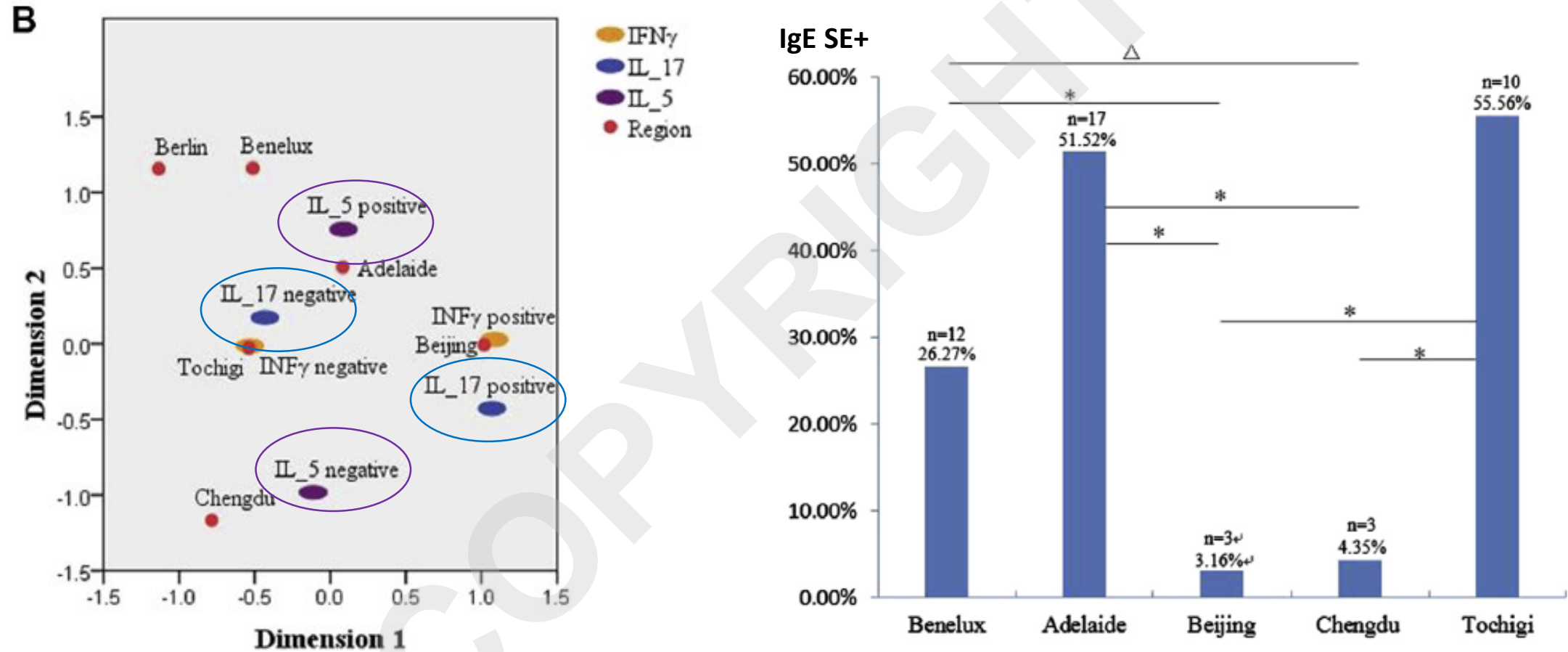


- 173 pts , 10 centres européens, CRS (critères EPOS)

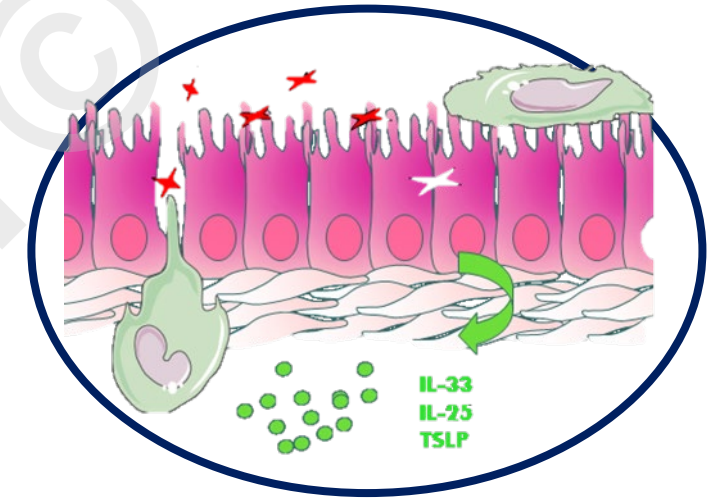


Tomassen P, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. J Allergy Clin Immunol. 2016

- 437 pts , 6 régions, profil cytokines et SE-spe IgE



	Level of evidence	Subjects	Study design	Key findings
Anti-IL-33				
Shaw et al (2013) ³⁶	3b	Ethmoid sinus mucosa from patients with CRSwNP (n = 73), CRSsNP (n = 30), and healthy controls (n = 8)	Prospective study	Elevated expression of ST2, an IL-33 receptor, and increased percentage of ST2+ innate lymphoid cells among patients with CRSwNP compared to patients with CRSsNP and healthy controls
Kim et al (2017) ³⁷	3b	Uncinate process tissues from control (n = 19), CRSsNP (n = 61), and CRSwNP (n = 71)	Prospective study	IL-33 plays a critical role in the pathogenesis of CRSwNP
Song et al (2017) ³⁸	3b	Sinus mucosa from patients with CRSwNP (n = 52) and controls (n = 12)	Prospective study	Elevated levels of IL-33 expression in nasal polyp tissues compared to control tissues
Luo et al (2020) ³⁹	3b	Sinus mucosa from patients with CRSwNP (n = 60) and controls (n = 20)	Prospective study	Elevated levels of IL-33 protein in nasal polyp tissues compared with control tissues
Anti-TSLP				
Wang et al (2018) ⁴³	4	Human nasal epithelial cells from eosinophilic CRSwNP patients	In vitro study	TSLP induces STAT3 phosphorylation of HNECs, leading to increased eotaxin-1 expression
Nagarkar et al (2013) ⁴⁴	3b	Sinus mucosa from patients with CRSwNP (n = 86), CRSsNP (n = 60), and controls (n = 47)	Prospective study	Overproduction and cleavage of TSLP in nasal polyps may contribute to the pathogenesis of CRSwNP
Liu et al (2011) ⁴⁵	3b	94 patients with CRSwNP and/or allergic rhinitis were treated with inferior turbinectomy and polypectomy	Prospective study	TSLP is involved in the pathogenesis of nasal polyposis, as higher levels were found in the nasal epithelium of polyposis group



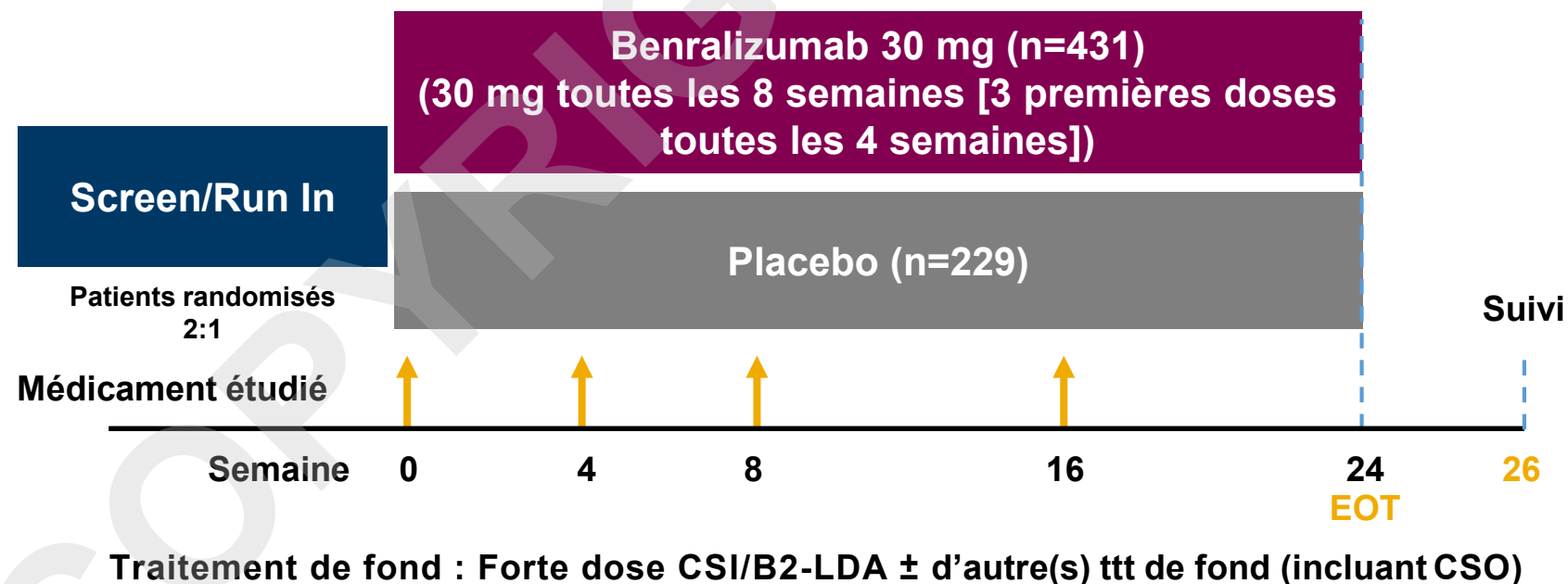
- IL-33 : Phase I (AMG 282), Phase II (PF-06817024 et Etokimab)
- TSLP (Corren et al: Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma, N Engl J Med 2017)

Comment repenser la prise en charge de la PNS sévère à l'heure des biothérapies ?

En tenant compte de son association à l'asthme...

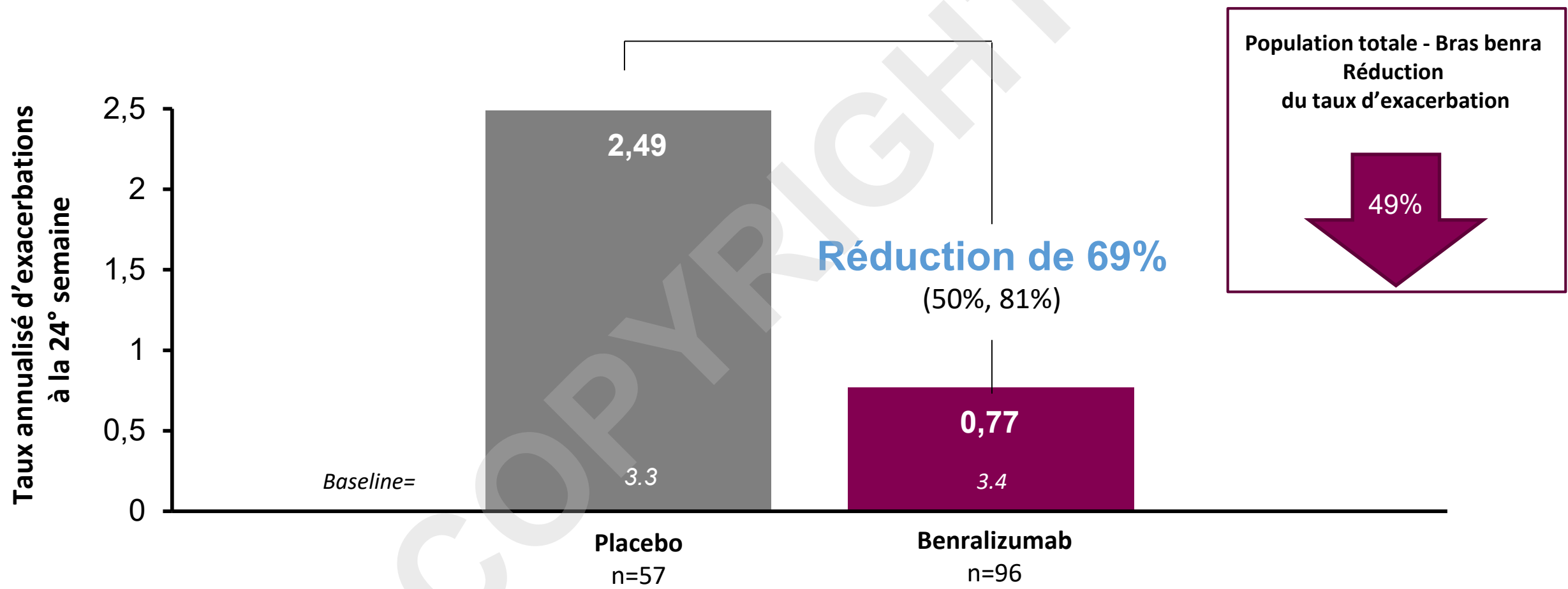
Essai ANDHI: étude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en groupe parallèle

Evaluer l'efficacité et la tolérance de benralizumab chez des patients asthmatiques sévères à éosinophiles non contrôlés avec un traitement de référence



**Population totale de l'étude
(n=656)**

Effet plus important et démontré du benralizumab sur la réduction du taux annualisé d'exacerbation chez les patients asthmatiques sévères atteints de PN¹



Sous-étude : polypose nasale (n=153)

Canonica GW et al. Virtual presentation at the European Academy of Allergy and Clinical Immunology International Digital Congress (EAACI); June 6-8, 2020

Amélioration cliniquement pertinente à la semaine 24 du score SNOT-22 par rapport à la baseline vs le bras placebo

Amélioration par rapport à la baseline du SNOT-22 vs. Placebo

Patients avec amélioration cliniquement pertinente du SNOT-22 (MCID 8.9 unités)

Variation du score SNOT-22 par rapport à la Baseline

