Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 28 Avril 2023 à POITIERS
par Mademoiselle SANCHEZ Mélanie
née le 26/06/1997

Optimisation du parcours de soins des patients atteints de polypose naso-sinusienne

Composition du jury :

Président : Monsieur OLIVIER Jean Christophe, Professeur, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle

Membres : Madame LE GUENNEC Marion, Pharmacien
Madame Le GLOANEC Cyrielle, Pharmacien
Madame PLANTIN Marie, Pharmacien

Directeur de thèse : Madame CHAUZY Alexia, Maitre de Conférence Universitaire, pharmacologie fondamentale et thérapeutique

Liste des enseignants

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2022-2023

SECTION PHARMACIE

- ***Professeurs des universités-praticiens hospitaliers***
  - COUET William, pharmacie clinique
  - DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – Assesseur pédagogique pharmacie
  - FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
  - MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
  - RAGOT Stéphanie, santé publique

- ***Professeurs des universités***
  - BODET Charles, microbiologie
  - CARATO Pascal, chimie thérapeutique
  - FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
  - GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
  - IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
  - OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
  - PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
  - RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
  - SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

- ***Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers***
  - BARRA Anne, immuno-hématologie
  - BINSON Guillaume, pharmacie clinique
  - THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

- ***Maîtres de conférences***
  - BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
  - BON Delphine, biophysique
  - BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
  - BUYCK Julien, microbiologie
  - CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
  - DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
  - DELAGE jacques, biomathématiques, biophysique
  - FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
  - GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
  - GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
  - HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
  - INGRAND Sabrina, toxicologie
  - MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
  - PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
  - PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
  - RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in
  - TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
  - THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
  - WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

- ***Maîtres de conférences associés - officine***
  - DELOFFRE Clément, pharmacien
  - ELIOT Guillaume, pharmacien
  - HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

- ***ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS***
  - DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements

Cette thèse marque la fin de mes études de pharmacie à la faculté de Médecine et Pharmacie de Poitiers débutées en 2015.

Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe pédagogique de l'université de Poitiers. Un grand merci notamment à Madame CHAUZY pour son soutien depuis que je l'ai contactée en début d'année scolaire 2021. Madame CHAUZY a toujours été très réactive et à l'écoute. Elle m'a accompagnée dans la rédaction de cette thèse avec une grande aide et un esprit critique pour aller plus loin dans mes recherches et raisonnements.

Je souhaite remercier mon ancienne manager LE GUENNEC Marion, responsable du parcours patient respiratoire au sein des laboratoires Sanofi de m'avoir accueillie au sein de son équipe et de m'avoir fait confiance. J'ai pu travailler en autonomie en me donnant la responsabilité de plusieurs projets et gagner en confiance tout au long de l'année. Merci pour cette année très enrichissante, pour ses précieux conseils mais aussi pour son écoute et sa bienveillance.

Je remercie également Cyrielle LE GLOANEC, qui m'a accueillie à mon arrivée sur mon premier poste en intérim après mes études au sein du laboratoire Astellas Pharma. Cyrielle était ma binôme au médical qui m'a formée à l'aire thérapeutique de la transplantation. Je lui souhaite le meilleur et un épanouissement complet dans sa nouvelle prise de poste et dans la suite de sa carrière professionnelle.

Je tiens également à remercier Marie PLANTIN, ma collègue au sein du pôle Néphrologie, Transplantation et Hématologie chez Astellas Pharma, qui a accepté de faire partie du membre de jury et qui me soutient dans la préparation de ma thèse de pharmacie mais également au quotidien.

Je souhaite remercier mes amis rencontrés à la faculté qui m'ont accompagné dans les études mais aussi dans la vie. Particulièrement Sarah PROTEAU, mon binôme de polycopié sauvage, mais également ma plus grande acolyte de bibliothèque universitaire, révision et moments de vie conviviaux. Merci pour toute l'aide que tu m'as apportée durant les études et merci de m'avoir toujours soutenue.

Je remercie également Marine MATHIEU que j'ai pu apprendre à mieux connaître lors de notre spécialisation en filière industrie et, qui depuis, est une amie fidèle. Merci pour son soutien notamment lors de la préparation des entretiens pour les stages, alternance, puis premier poste.

Je tiens à remercier également Kevin FERREIRA NUNES, pour son soutien depuis ma dernière année d'études. Il a été un pilier dans la préparation de cette thèse, mais également pour mon travail et au quotidien.

Pour finir, je tiens à remercier l'ensemble de ma famille qui m'a soutenu durant mes années d'études. Je pense à mes parents qui ont toujours été très présents dans le suivi de mon éducation et de mes études, ma sœur, Pantxika, qui m'a accompagnée en m'aidant à réviser certains cours (de chimie-organique notamment). Je pense également à mes grands-parents qui m'ont épaulé à distance durant toute la durée de mes études.

Sommaire :

Liste des enseignants 2

Remerciements 3

Liste des abréviations 8

Listes des figures 10

Introduction : 12

I. La Polypose Naso – Sinusienne 14

A. Rappel sur le système respiratoire : 14

B. Épidémiologie : 16

C. Symptômes : 18

D. Diagnostic : 19

E. Physiopathologie : 20

1. La réaction inflammatoire : 20

2. Physiopathologie de la polypose-nasale : 21

F. Comorbidités associées : 22

II. Prise en charge de la Polypose Naso-Sinusienne 24

A. Objectif de la prise en charge : 24

1. Objectif à long terme : 24

2. Les scores : 25

a) Le score de polypes nasaux (SPN) : 25

b) Le score de congestion / obstruction nasale (SCN) : 26

c) UPSIT : 26

d) SNOT-22 : 27

B. Stratégie thérapeutique : 28

C. Traitements standards : 29

1. Topiques : 29

2. Systémiques : 30

3. Chirurgies : 32

4. Biothérapies : 33

a) Dupixent® : 34

b) Nucala® : 36

III. Le parcours de soins d'un patient atteint de polypose naso-sinusienne 38

A. Le parcours de soins des maladies chroniques : 38

1. L'histoire du parcours de soins en France : 38

2. Promotion du parcours de soins aux malades chroniques : 38

3. Parcours de soins adapté aux maladies respiratoires : 42

B. Parcours patient de la polypose nasale : 42

1. Parcours patient idéal : 43

2. Parcours patients PNS et ses points de ruptures : 44

C. Problématique : 46

IV. Optimisation du parcours de soins des patients atteints de PNS 47

A. Méthodologie : 47

B. Actions centrées au cœur des acteurs du parcours de soins : 48

1. Le grand public : 48

a) Campagne de sensibilisation : 48

b) Conférences grand public : 51

c) Journée Mondiale de l'Anosmie : 53

2. Les professionnels de santé : 53

a) Les soins primaires : 54

b) Oto-Rhino-Laryngologue (ORL) : 56

c) Pneumologue : 57

3. Les Patients : 58

a) Site internet : 58

b) Outils d'informations pour les patients : 60

c) Support d'accompagnement patient : 61

Conclusion : 63

Bibliographie : 65

Résumé : 70

Mots clés : 71

Serment de Galien : 72

Liste des abréviations

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
- ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
- CT : Commission de la Transparence
- CSIN : Corticostéroïdes Intra-Nasaux
- CSO : Corticothérapie orale
- CSS : Corticothérapie systémique
- DA : Dermatite Atopique
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IDE : Infirmier diplômé d'Etat
- IFOP : Institut Français d'Opinion Publique
- IL-4 : Interleukine 4
- IL-13 : Interleukine 13
- Loi HPST : Loi Hôpital, patients, santé, territoires
- MG : Médecin Généraliste
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
- OTC : Over the counter

- Paramètres sanguins :
  - paO2 (pression partielle d'oxygène) doit être supérieure à 75 mm Hg (millimètres de mercure),
  - paCO2 (pression partielle de gaz carbonique) doit être inférieure à 40 mm Hg,
  - pH (acidité du sang) est de 7,40,
  - SaO2 (saturation artérielle en oxygène) valeur normale est 96% et ne doit pas descendre en dessous de 90%.
- PDS : Professionnels de Santé
- PNS : Polypose naso-sinusienne = polypose nasale
- PSP : Patient Support Program – Programme d'apprentissage
- QDV : Qualité de Vie
- RSC : Rhinosinusite Chronique
- SCN : Score de Congestion / obstruction Nasale
- SPN : Score de Polypes Nasaux
- SMR : Service Médical Rendu
- SNOT-22 : 22-Item Sino-nasal Outcome Test
- Th2 : Lymphocyte T auxiliaire de type 2
- TSLP : Lymphopoïétine Stromale Thymique
- UPSIT : University of Pennsylvania Smell Identification

Listes des figures

Figure 1 - Schéma de l'appareil respiratoire 14

Figure 2- Anatomie du nez de face (Hôpital Edouard Herriot de Lyon) 15

Figure 3 - Prévalence de la PNS dans le monde 17

Figure 4 – Face saine à gauche et face souffrant de PNS à droite comprenant les symptômes de la PNS et photos de polypes nasaux visibles par endoscopie nasale (PMS Sanofi) 18

Figure 5 - Prévalence des symptômes chez les patients avec une PNS (n =1784) 19

Figure 6 - Physiopathologie de la PNS associée à une inflammation de type 2. PMS Sanofi 22

Figure 7 - Pathologies associées à une inflammation de type 2 23

Figure 8 - Objectifs à long terme de la prise en charge de la PNS sévère 24

Figure 9 - Échelle des scores des polypes nasaux 25

Figure 10 – Polype visible au spéculum nasal. Service ORL du CHU de Caen 25

Figure 11 – UPSIT®. Smell Identification Test™ 26

Figure 12 - SNOT – 22 de Rhinite allergique et Allergies 27

Figure 13 - Stratégie thérapeutique. PMS Sanofi 29

Figure 14 – Technique (à gauche) et kit de lavage avec corne (à droite) utilisés pour le lavage du nez. (26) 30

Figure 15 - Chirurgie endoscopique des sinus. Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale CHUV 32

Figure 16 - Ordonnance d'exception 33

Figure 17 – A droite seringue préremplie et à gauche stylo préremplie de 300 mg Dupixent® 34

Figure 18 - Mécanisme d'action de dupilumab, Harb & Chatila, Clin Exp Allergy 2020 35

Figure 19 - Liste des effets indésirables (RCP Dupixent 300mg) (31) 36

Figure 20 - Liste des effets indésirables (RCP Nucala 100mg) 37

Figure 21- Couverture du guide du parcours de soins BPCO par l'HAS 40

Figure 22 – Schéma de la prise en charge d'une exacerbation de la BPCO en ville et à l'hôpital, extrait du guide du parcours de soins BPCO par l'HAS 40

Figure 23 - Parcours de soins de l'insuffisance cardiaque mis en place par la HAS(47) 41

Figure 24 - Représentation d'un parcours de soins idéal 44

Figure 25 - Représentation des points de ruptures du parcours de soins 46

Figure 26 - Logo de l'association Anosmie.org 49

Figure 27- Couverture de magazine 20min avec le soutien institutionnel de Sanofi 50

Figure 28- Publi-rédactionnel dans un magazine avec le soutien institutionnel de Sanofi 50

Figure 29 - Affichage en salle d'attente avec le soutien institutionnel de Sanofi 50

Figure 30- Affichage en gare avec le soutien institutionnel de Sanofi 50

Figure 31 - Article de presse de la Provence sur la polypose nasale et communicant sur la conférence grand public (58) 52

Figure 32 - Site polypose-nasale.fr Sanofi 60

Figure 33 - Brochure information patient 60

Figure 34- Livret d'information sur la corticothérapie réalisée par le CHU de Montpellier 61

Introduction :

Selon une enquête IFOP (Institut d'études opinion et marketing en France et à l'international) publiée en juillet 2021, la polypose naso-sinusienne, ou polypose nasale (PNS), a été identifiée comme une maladie méconnue. En effet, 78 % des Français ne connaissent pas cette pathologie.(1) La PNS est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires supérieures qui touche 2,1% des Français, soit environ 1 million de personnes.(2)

La prévalence de la PNS est sous-estimée dans la population française. En effet, un certain nombre de patients sont non diagnostiqués en raison de la méconnaissance de cette pathologie et de son parcours de soins. Les symptômes de la maladie sont courants et non spécifiques : « un rhume qui ne s'arrête jamais » et beaucoup de patients ne consultent alors pas un professionnel de santé adapté pour discuter de ces symptômes. (1)
De plus, les patients peuvent également s'arrêter aux soins primaires dû à un manque de connaissances de la pathologie par les professionnels de santé, sans diagnostic de PNS posé.
Les patients connaissent alors une longue période d'errance diagnostique et leurs symptômes impactent leur qualité de vie. Les symptômes de la PNS représentent un réel fardeau dans le quotidien des patients. En effet, plus de 54% des patients la considèrent comme un handicap. (1)

Les fardeaux physiques et psychologiques rendent indispensable une prise en charge adaptée du patient par un spécialiste, l'Oto-Rhino-Laryngologue, autrement dit : ORL. Un parcours de soins adapté et une prise en charge rapide par un spécialiste permettraient de proposer des mesures pour alléger le fardeau de la PNS pour les patients.
Cependant, ce parcours de soins n'est pas optimal aujourd'hui et est semé de points de ruptures comprenant notamment la méconnaissance de la PNS. En agissant sur chacun des acteurs du parcours, celui-ci peut être optimisé afin d'améliorer la qualité de vie des patients souffrant de cette pathologie.

La prévalence des maladies chroniques est amenée à augmenter dans les années à venir. Plusieurs acteurs, dont les autorités de santé ainsi que les industries du médicament, travaillent alors sur l'étude des parcours de soins de différentes pathologies chroniques afin d'améliorer l'accès aux soins.

La prise en charge pluridisciplinaire du patient est récente en France. En effet, la première mention du parcours de soins apparaît seulement depuis la loi de l'assurance maladie de 2004.(3) Les industries du médicament sont les principaux acteurs de cette étude afin de pouvoir positionner leur traitement dans la stratégie thérapeutique. De plus, les autorités de santé françaises, depuis la loi HPST (Hôpital, patients, santé, territoires) de 2009, publient des guides de parcours de soins sur certaines maladies chroniques dont des pathologies respiratoires.(4)

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse est alors de réussir à comprendre le parcours de soins actuel de la PNS, d'en identifier les points de ruptures et de déterminer des actions visant à optimiser le parcours de soins et donc la prise en charge des patients pour améliorer leur qualité de vie.

I. La Polypose Naso – Sinusienne

A. Rappel sur le système respiratoire :

Le système respiratoire joue un rôle essentiel pour assurer la respiration et donc maintenir en vie un organisme. Il permet d'apporter de l'oxygène (dioxygène, O_2) aux cellules de l'organisme et d'évacuer les déchets dont le gaz carbonique (CO_2). Il permet également le maintien des paramètres sanguins dans la norme physiologique (paO_2, $paCO_2$, SaO_2 et pH). Le système respiratoire est constamment activé au cours de la vie d'un Homme, du sommeil à l'effort intense sportif.(5)

Le système respiratoire comprend l'appareil respiratoire, représenté en figure 1, en incluant également les structures diffuses, telles que les nerfs ou encore les cellules mobiles.
L'appareil respiratoire est composé d'organes comprenant le nez, la gorge, la trachée, les poumons, les bronches et bronchioles, le diaphragme et d'autres muscles respiratoires.(6)

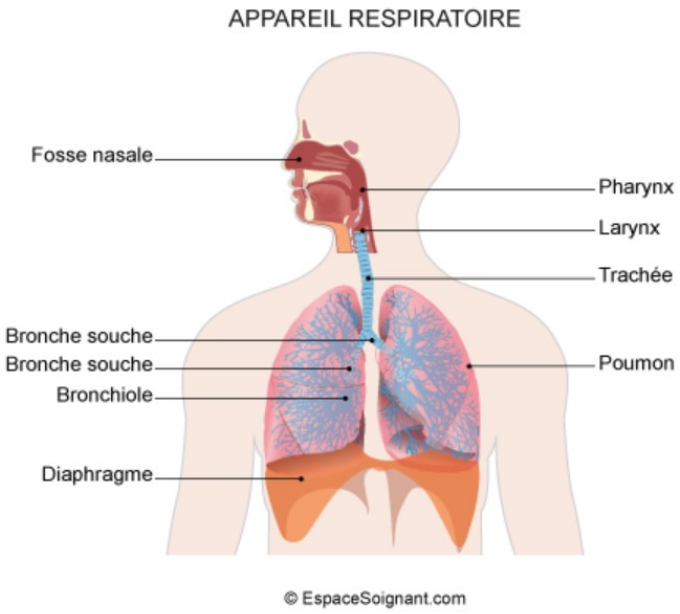


Figure 1 - Schéma de l'appareil respiratoire

Cet appareil respiratoire est décomposé en deux parties distinctes :

- Les voies respiratoires supérieures : le nez, la bouche, le pharynx et le larynx.

L'air inhalé pénètre dans l'organisme par le nez et la bouche avant de passer par le pharynx. Le passage d'air au niveau du larynx est ensuite protégé par l'épiglotte qui se ferme au moment de la déglutition.

L'appareil respiratoire supérieur permet notamment de respirer et de parler. Le nez est composé de cavités, les fosses nasales et quatre sinus : maxillaires, ethmoïdaux, frontaux et sphénoïdaux (Figure 2).

Au centre du nez, la cloison nasale est formée d'une partie cartilagineuse et une partie osseuse, comprenant l'os vomer.

Les deux narines sont tapissées de poils qui permettent de limiter l'entrée d'agents dans les voies nasales jusqu'au tissu pulmonaire. Ces impuretés sont alors prises au piège dans un mucus nasal, qui est sécrété par une multitude de petites glandes. Puis, les cils dans le nez évacuent le mucus et les particules d'impuretés dans l'arrière de la gorge pour être avalées ou éliminées par la toux.

Le nez permet également de réchauffer, de filtrer et d'humidifier l'air afin qu'un air propre et à une température de 37 °C soit envoyé jusqu'aux poumons grâce aux cornets situés sur les côtés de la fosse nasale. Enfin, le long de la cloison nasale, des filets olfactifs permettent de détecter l'odorat.

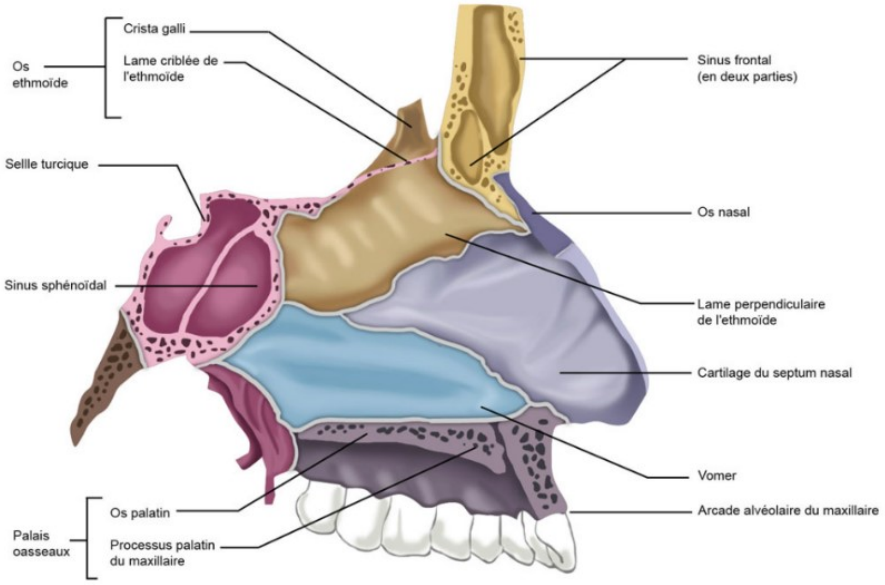


Figure 2- Anatomie du nez de face (Hôpital Edouard Herriot de Lyon)

- Les voies respiratoires inférieures : la trachée, les bronches et poumons comprenant les sacs alvéolaires.

La trachée se divise par la suite en deux bronches, plus petites, qui amènent aux poumons. Les deux poumons sont quant à eux divisés en plusieurs lobes. Le poumon droit compte trois lobes, tandis que le poumon gauche n'en compte que deux pour laisser place au cœur. Dans les poumons, les bronches se ramifient en bronchioles, de plus petits diamètres.
Les parois des voies respiratoires sont tapissées d'une couche mince circulaire de muscle lisse. Ce muscle lisse peut se relâcher ou se contracter, modifiant ainsi le diamètre des voies respiratoires. Enfin, à l'extrémité des bronchioles, se trouvent les sacs alvéolaires où se déroulent les échanges gazeux.(6)

B. Épidémiologie :

Les maladies respiratoires chroniques affectent les voies aériennes ; supérieures et/ ou inférieures. Elles peuvent se manifester à tout âge. Depuis plusieurs années, on constate une augmentation des maladies respiratoires. (7)

Parmi les pathologies respiratoires les plus courantes, nous rencontrons en France :

- L'asthme (4 millions de personnes) (8)
- La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPOC) (3 à 3,5 millions de personnes) (9)
- La mucoviscidose (7000 personnes) (10)
- Le cancer du poumon (incidence de 46 363 nouveaux cas estimés en 2018) (11)
- L'apnée du sommeil (environ 2,5 millions en France) (12)

La PNS touche 2,1% des Français, soit environ 1 million de personnes. (2) La prévalence des hommes atteints de PNS est plus importante comparée à celle des femmes ; 62% des patients sont des hommes. (13)
L'enquête IFOP réalisée en juillet 2021 a prouvé que la PNS était une maladie méconnue. En effet, 78 % des Français ne connaissent pas la PNS. Le constat montre un manque de sensibilisation des

Français et des professionnels de santé vis-à-vis de cette maladie. Les dépistages de la PNS et l'orientation vers les soins sont rares. (1)

Il est tout de même important de noter que la prévalence de la PNS en France et dans le monde peut être sous-estimée en raison d'un manque d'études épidémiologiques et de la variation des critères diagnostiques (subjectif en fonction du ressenti des symptômes par le patient). (2)

Aux Etats-Unis, la prévalence est plus élevée qu'en France (4,2% *versus* 2,1%), alors qu'en Chine la prévalence estimée de la PNS est de seulement 0,5%, comme représenté dans la figure 3.(2,14,15)

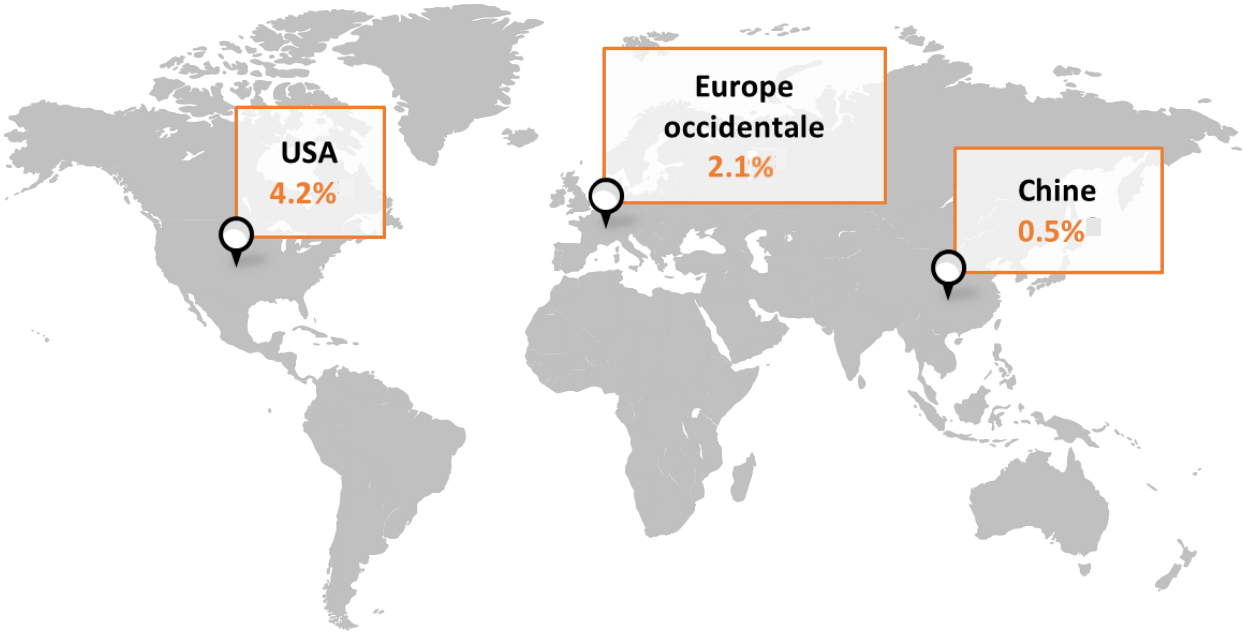


Figure 3 - Prévalence de la PNS dans le monde

C. Symptômes :

La PNS est une maladie inflammatoire chronique de la muqueuse des sinus caractérisée par la présence de polypes bilatéraux pouvant obstruer partiellement ou complètement les sinus et cavités nasales. Un polype est une excroissance qui se développe sur les muqueuses des cavités. Les polypes nasaux, contrairement aux polypes du côlon par exemple, ne sont pas des tumeurs mais le marquage d'une inflammation. Il n'y a donc pas de risque d'évolution du polype en cancer. (16)

La PNS est rythmée par des poussées, c'est-à-dire, des apparitions de nouveaux symptômes ou l'amplification / réapparition de symptômes.
Les symptômes et leur sévérité varient en fonction des personnes. Les principaux symptômes sont (17,18) :

- Une congestion nasale avec une gêne respiratoire et sensation de nez bouché,
- Une rhinorrhée (écoulement du nez),
- Des troubles de l'odorat pouvant conduire à la perte complète de ce sens, c'est l'anosmie,
- Des altérations voire la perte totale du goût (agueusie),
- Des douleurs faciales.

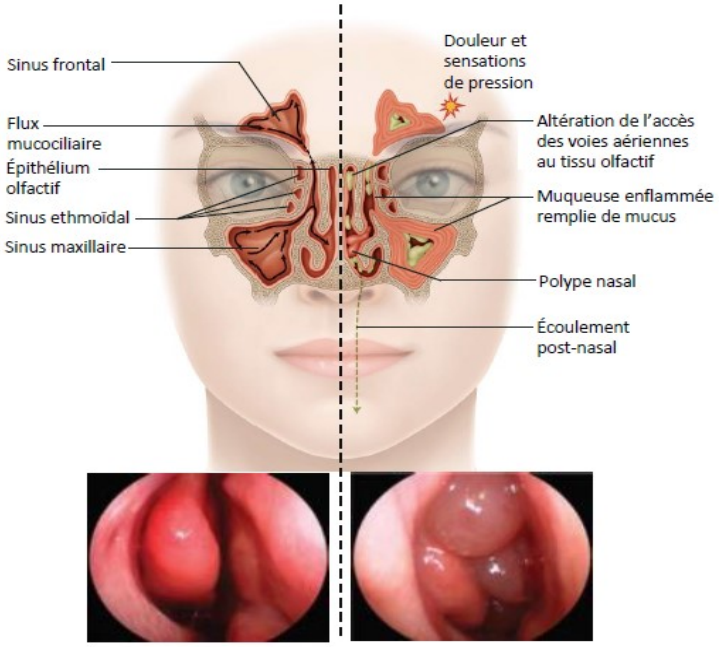


Figure 4 – Face saine à gauche et face souffrant de PNS à droite comprenant les symptômes de la PNS et photos de polypes nasaux visibles par endoscopie nasale (PMS Sanofi)

Les symptômes les plus présents, représentés dans la figure 4 et 5, sont l'obstruction nasale pour 96,5% des patients et la perte de l'odorat et/ou du goût pour 90,3% d'entre eux.
Ces symptômes sont un réel fardeau pour les patients car un patient sur deux considère la PNS comme un réel handicap. Cette maladie entraîne des conséquences lourdes comme l'altération de la qualité de vie des patients. En effet, d'après l'enquête IFOP, 82% des patients déclarent avoir ressenti une dégradation de leur santé physique ou psychologique avec un risque de fatigue pouvant conduire à de l'anxiété et une dépression accrue.(1)

D. Diagnostic :

La PNS se déclare à l'âge adulte, généralement vers 30 ans. Cependant, l'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre 40 et 50 ans.(13) Il y a donc environ 10 ans d'errance diagnostique.
Le diagnostic de la PNS est réalisé par un ORL (oto-rhino-laryngologue) et repose sur un examen clinique mettant en évidence une rhino-sinusite chronique accompagnée de preuve endoscopique de polypes nasaux bilatéraux.

Les symptômes tels que l'obstruction nasale, rhinorrhée ou encore les douleurs de la face ne sont pas spécifiques à la PNS et se rencontrent dans beaucoup de maladies rhino-sinusiennes aiguës ou chroniques. Cependant certains symptômes tels que l'anosmie et l'agueusie portent une forte valeur d'orientation diagnostique vers une PNS.

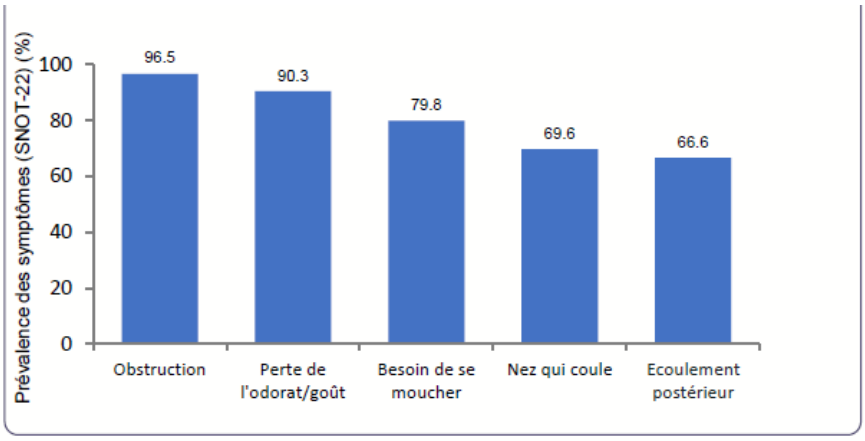


Figure 5 - Prévalence des symptômes chez les patients avec une PNS (n =1784)

E. Physiopathologie :

1. La réaction inflammatoire :

La réponse inflammatoire est un mécanisme de défense pour protéger l'organisme. Ce processus peut être déclenché par des stimuli comme des pathogènes, des particules externes irritantes ou encore des cellules anormales.
La réaction inflammatoire débute par une phase de reconnaissance avec les monocytes, les macrophages et les lymphocytes. Ensuite, des médiateurs, comme les cytokines et les prostaglandines, sont sécrétés et vont pouvoir agir sur les cellules immunitaires. Ces médiateurs vont alors réguler ces cellules et leur propre production, grâce à une régulation rétroactive.

On compte au moins deux types d'inflammation (19) :

- L'inflammation aiguë : elle apparaît et s'arrête rapidement, elle est caractérisée par l'exsudat de plasma et l'accumulation de lymphocytes. Cette inflammation comprend trois phases :

1. La phase vasculaire : elle débute par une vasoconstriction de courte durée puis d'une vasodilatation. La viscosité sanguine et la perméabilité vasculaire augmentent.
2. La phase cellulaire : c'est le passage en extravasculaire des leucocytes. La phagocytose permet ensuite la libération d'enzymes pour la destruction de l'agent pathogène. Les macrophages vont enfin enlever les débris cellulaires et tissulaires.
3. La phase de résolution : cette phase correspond à l'apoptose des polynucléaires pour arrêter la réaction inflammatoire.

- L'inflammation chronique : elle apparaît après l'inflammation aiguë caractérisée comme longue car cette dernière ne s'arrête pas seule. Les cellules immunitaires s'activent et s'accumulent. Les cytokines sont sécrétées, augmentant la durée de vie des lymphocytes et des macrophages. Cependant, cette réponse inflammatoire peut agir de façon accrue et anormale, attaquant alors les tissus sains. Si ces conditions persistent, l'inflammation devient chronique et est à l'origine de pathologies inflammatoires, dites de type 2.

L'origine de la surexpression de la réponse inflammatoire n'est pas encore très bien comprise dans la littérature scientifique. Ces pathologies inflammatoires peuvent toucher différents organes ou tissus, comme l'appareil respiratoire, les articulations ou encore le système digestif parmi tant d'autres. (19)

2. Physiopathologie de la polypose-nasale :

La PNS est une forme de rhino-sinusite chronique (RSC). C'est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires supérieures ; elle est caractérisée par le développement bilatéral et multifocal de polypes dans les cavités nasales et sinusiennes de la face.

L'origine de la PNS est encore peu connue. On retrouve une inflammation de type 2 chez 87% des patients souffrants de PNS. La réponse inflammatoire de type 2 est une réponse excessive du système immunitaire qui se caractérise par une production accrue de cytokines spécifiques de type 2, notamment les interleukines (IL) 4, IL-13, IL-5.(18)
Suite à la détection au niveau de la barrière épithéliale d'allergènes tels que des particules de l'environnement, des virus, des irritants ou d'autres caractéristiques propres à l'hôte, des stimuli entrainent alors le début de cascade immunitaire (Figure 6).
Tout d'abord, il y a une implication du système immunitaire inné. L'agression du tissu épithélial par les facteurs déclenchants va induire la sécrétion de molécules de dangers (les alarmines) dont la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), l'IL33 et l'IL25 pour activer les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) qui vont sécréter alors l'IL-5 et l'IL13. (18) Les IL-4 produits par les basophiles et éosinophiles vont, en parallèle, différencier les lymphocytes T auxiliaires naïfs (Th0) en lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2). Les Th2 vont également produire les IL-4, IL-5 et IL-13. Les IL-5 jouent un rôle dans la production, la maturation et la différenciation des éosinophiles dans la moelle osseuse. Les IL-4 vont quant à eux recruter au niveau du tissu nasal des cellules inflammatoires dont les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes. Les IL-4 et IL-13 vont jouer un rôle dans la production des immunoglobulines E (IgE) en agissant directement sur les lymphocytes B producteurs d'IgE.

Cette inflammation persistante est à l'origine d'une hyperplasie des cellules caliciformes et de la surproduction de mucus, appelée rhinorrhée. Le remodelage tissulaire conduit à la formation de polypes nasaux responsables de l'obstruction nasale et la douleur faciale. L'inflammation va engendrer un dysfonctionnement mucociliaire et va également déséquilibrer le microbiome nasal. Enfin, l'inflammation entraine la mort des neurones récepteurs olfactifs à l'origine de la perte d'odorat. (20–22)

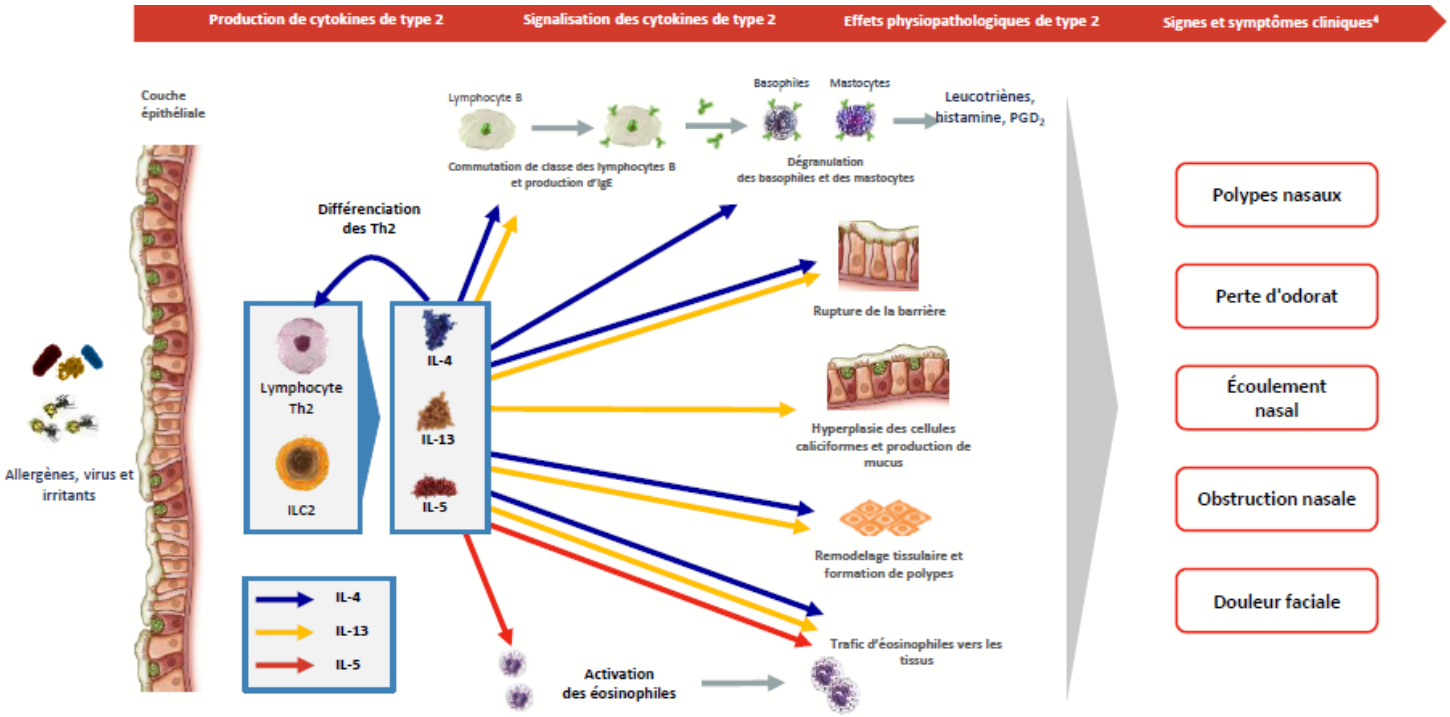


Figure 6 - Physiopathologie de la PNS associée à une inflammation de type 2. PMS Sanofi

F. Comorbidités associées :

L'inflammation de type 2 est retrouvée chez 80% des patients souffrants de PNS. (23) Les maladies inflammatoires de type 2, telles que l'asthme, la dermatite atopique (DA), l'œsophagite à éosinophiles ou encore les allergies liées à l'environnement peuvent coexister, on parle alors de comorbidités.

Par exemple, environ 50 % des patients atteints de PNS ont un asthme associé, près des deux tiers des patients souffrent de rhinite allergique et environ 10 % des patients présentent une dermatite atopique.(24,25)

Lorsque les maladies inflammatoires de type 2 coexistent, elles entrainent une gravité plus forte de la maladie, elles peuvent par conséquent alourdir le fardeau de la maladie du patient et complexifier sa prise en charge nécessitant alors de faire intervenir plusieurs spécialistes. (21,26)

La figure 7 met en avant les acteurs de l'inflammation de type 2 pouvant entrainer différentes pathologies.

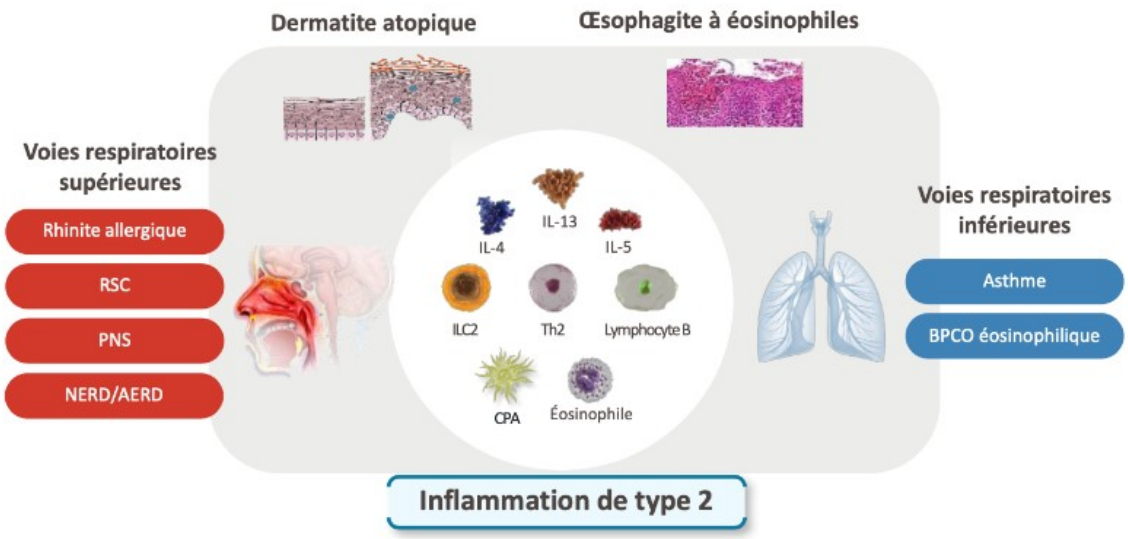


Figure 7 - Pathologies associées à une inflammation de type 2
*(**RSC** : Rhinosinusite chronique, **NERD** : Nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID)-exacerbated respiratory disease, **AERD** : Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease, **BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive)*

II. Prise en charge de la Polypose Naso-Sinusienne

A. Objectif de la prise en charge :

1. Objectif à long terme :

La PNS est une maladie avec de lourdes conséquences sur la qualité de vie des patients. En effet, neuf patients sur dix jugent leurs symptômes pesants et 82 % déclarent avoir ressenti une dégradation de leur santé physique ou psychologique.(1) Il est donc nécessaire de mettre en place une prise en charge adaptée pour les patients atteints de PNS.

Le but de la prise en charge de la PNS est d'atteindre et de maintenir le contrôle des symptômes de la maladie avec une utilisation minimale de médicaments et/ou d'interventions chirurgicales afin de limiter au maximum les poussées de la maladie (apparition de nouveaux symptômes, amplification ou réapparition de symptômes). La figure 8 présente les objectifs de la prise en charge de la PNS à long terme.(27,28)

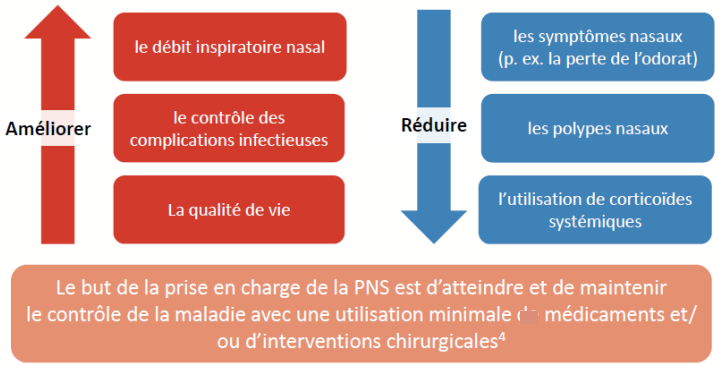


Figure 8 - Objectifs à long terme de la prise en charge de la PNS sévère

2. Les scores :

Pour mesurer les bénéfices d'une prise en charge au long cours et l'atteinte des objectifs de la prise en charge, les spécialistes ORLs se basent sur l'utilisation de différents scores.

a) Le score de polypes nasaux (SPN) :

Le score SPN permet d'évaluer par endoscopie la taille des polypes. Il évalue alors l'obstruction nasale dans chaque narine. Le score final est la somme du score des deux narines. Ce score varie de 0 à 8 points, les polypes pouvant causer une obstruction quasi complète de la cavité nasale. La réduction du SPN suite à l'initiation d'un traitement permet de juger l'efficacité de celui-ci. (29)

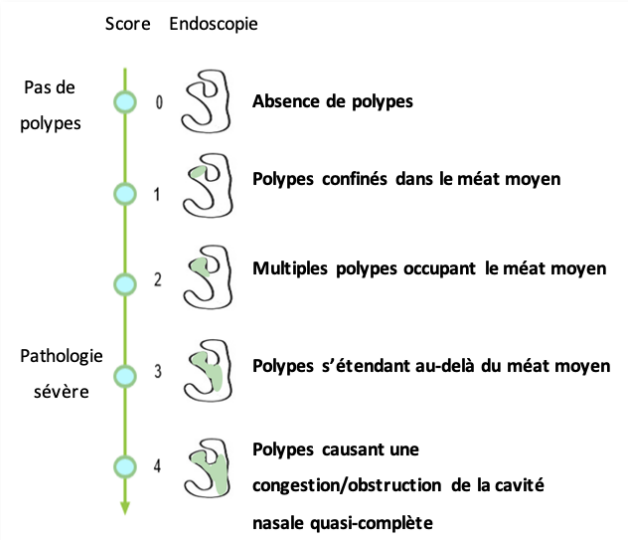


Figure 9 - Échelle des scores des polypes nasaux

Figure 10 – Polype visible au spéculum nasal.
Service ORL du CHU de Caen

b) Le score de congestion / obstruction nasale (SCN) :

Le score de congestion ou d'obstruction nasale est une évaluation réalisée chaque matin par le patient sur les dernières 24 heures. Le SCN évalue la sévérité des symptômes sur la congestion et l'obstruction liées aux polypes nasaux sur une échelle de 0 à 3 points. Les patients transmettent par la suite les scores à leur médecin qui évaluera la gravité des troubles de la congestion nasale.

<u>Résultats des scores :</u>

0- Aucun symptôme,
1- Symptômes légers : présents mais facilement tolérés,
2- Symptômes modérés : symptômes gênants mais tolérables,
3- Symptômes sévères : symptômes difficiles tolérer, gêne dans les activités de la vie quotidienne.

c) UPSIT :

L'UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification) est un test rapide et quantitatif de la fonction olfactive. L'objectif est la reconnaissance de 0 à 40 odeurs différentes permettant d'évaluer la sévérité de la perte d'odorat. L'UPSIT est réalisé grâce à un document comprenant 4 livrets contenant 10 odorants chacun, associé à une question à choix multiples. Le test prend en compte les différences culturelles et les odeurs variant en fonction des pays.

<u>Résultats du test :</u>

[35-40] : Score normal
[31-34] : Score léger
[26-30] : Score modéré
[19-25] : Score sévère
[0-18] : Anosmie

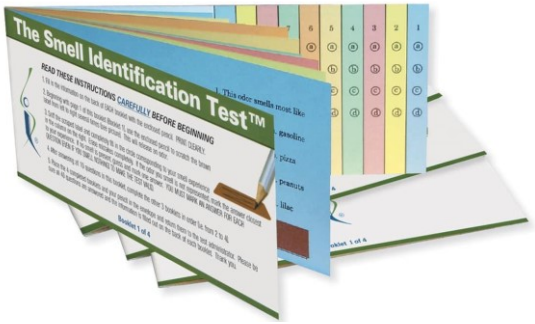


Figure 11 – UPSIT®. Smell Identification Test™

d) SNOT-22 :

Le test du SNOT-22 (22-Item Sino-nasal Outcome Test) évalue l'impact de la sinusite chronique et de la PNS sur la qualité de vie sur une échelle de 0 à 110. Le SNOT-22 est un questionnaire que le patient doit compléter. Il y a 22 questions chacune notée de 0 « Aucun problèmes » à 5 « Problèmes très sévères » (Figure 12). Le score le plus bas indiquant un impact moindre.

Ce questionnaire permet ainsi d'évaluer la sévérité de leurs symptômes et d'observer leur évolution au cours du temps.

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

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

En considérant la sévérité du problème quand il survient et la fréquence avec laquelle il survient, veuillez coter chaque item ci-dessous en **entourant** le chiffre qui correspond à votre ressenti, en utilisant l'échelle suivante →	Aucun problème	Problème très léger	Problème léger	Problème modéré	Problème sévère	Problème très sévère
1. Besoin de se moucher	0	1	2	3	4	5
2. Eternuements	0	1	2	3	4	5
3. Nez qui coule	0	1	2	3	4	5
4. Toux	0	1	2	3	4	5
5. Ecoulement nasal postérieur (dans la gorge)	0	1	2	3	4	5
6. Ecoulement nasal épais	0	1	2	3	4	5
7. Oreilles bouchées	0	1	2	3	4	5
8. Vertiges	0	1	2	3	4	5
9. Douleur/pression dans l'oreille	0	1	2	3	4	5
10. Douleur/pression faciale	0	1	2	3	4	5
11. Difficulté pour s'endormir	0	1	2	3	4	5
12. Se réveiller la nuit	0	1	2	3	4	5
13. Manque d'une bonne nuit de sommeil (mauvaise qualité de sommeil)	0	1	2	3	4	5
14. Se réveiller fatigué	0	1	2	3	4	5
15. Fatigue (durant la journée)	0	1	2	3	4	5
16. Baisse de productivité (rendement, efficacité)	0	1	2	3	4	5
17. Baisse de concentration	0	1	2	3	4	5
18. Frustration/agitation/irritabilité	0	1	2	3	4	5
19. Baisse de moral (tristesse)	0	1	2	3	4	5
20. Gêne/inconfort	0	1	2	3	4	5
21. Perturbation du goût, de l'odorat	0	1	2	3	4	5
22. Obstruction/congestion nasale	0	1	2	3	4	5
	TOTAL:	____	____	____	____	____

TOTAL GÉNÉRAL : _____

Figure 12 - SNOT – 22 de Rhinite allergique et Allergies

Les scores SNOT-22, UPSIT, SCN sont réalisés par le patient. Les résultats doivent par la suite être communiqués aux professionnels de santé pour engager la discussion et améliorer la prise en charge du patient.

B. Stratégie thérapeutique :

La PNS a un impact négatif sur la santé physique et mentale des patients.(1) La stratégie thérapeutique actuelle est une approche progressive de traitement de la maladie en fonction de sa sévérité (Figure 13).

La stratégie thérapeutique pour la prise en charge de la PNS repose sur :

- Le traitement de première ligne, à maintenir tout au long de la prise en charge thérapeutique, qui est un traitement topique par :
- Irrigation saline nasale,
- Corticostéroïdes intra-nasaux (CSIN).

- Le traitement systémique qui comprend des corticostéroïdes en courte cure par voie orale pour les patients dont le traitement topique local est insuffisant et présentant des symptômes sévères. Des antibiotiques peuvent également être prescrits, du type macrolides en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, ils permettent alors de réduire la production d'IL- 8. (30)

- L'intervention chirurgicale qui est réservée aux patients corticodépendants avec une complication de la PNS ou une amélioration insuffisante des symptômes. Un patient peut avoir recours à plusieurs interventions chirurgicales.

- Les traitements innovants : les anticorps monoclonaux ciblent directement la voie inflammatoire. Ce traitement est réservé aux patients présentant une PNS sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et après un recours à la chirurgie. (31)

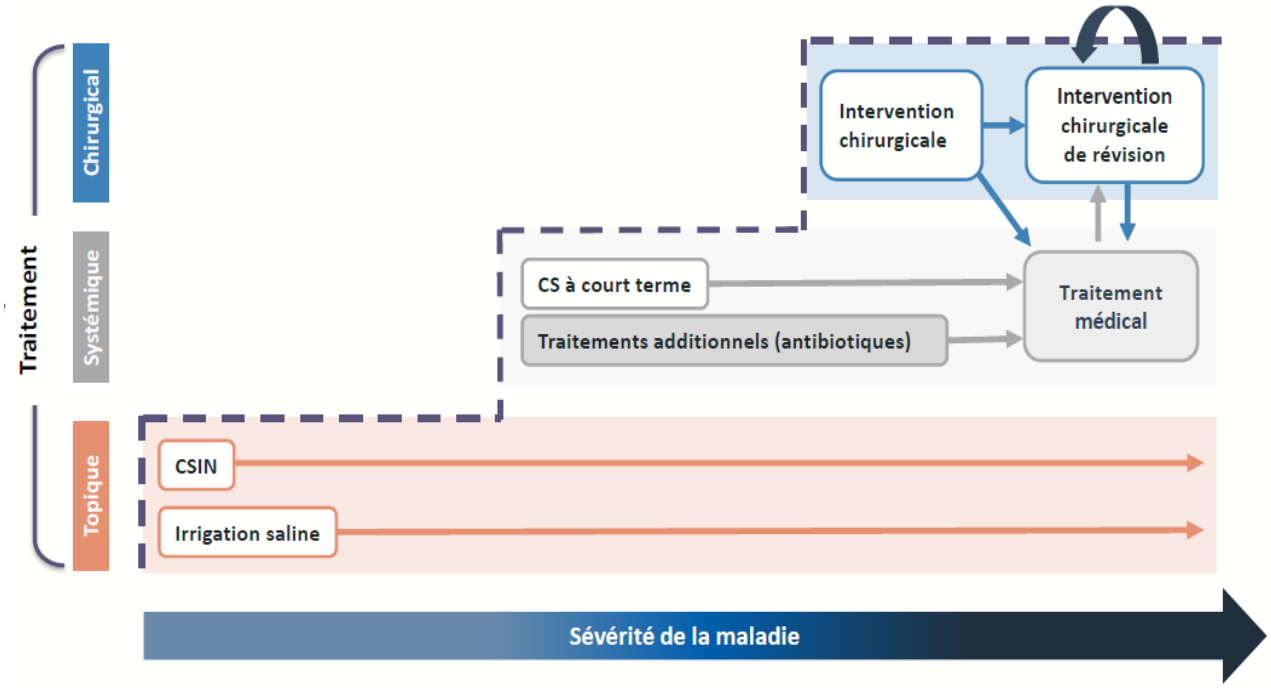


Figure 13 - Stratégie thérapeutique. PMS Sanofi

C. Traitements standards :

La prise en charge de la PNS a pour objectif le contrôle de la maladie. Ce contrôle permet de soulager les symptômes de la maladie ainsi que de diminuer la taille voire de faire disparaitre les polypes.

1. Topiques :

Le traitement de la PNS repose sur un lavage quotidien du nez avec une irrigation saline suivi d'une pulvérisation intra nasale de corticoïdes locaux (Figure 14). La molécule budésonide (RHINOCORT®) est indiquée dans le traitement symptomatique de la PNS de l'adulte. (32) Il est important de bien réaliser le lavage nasal afin de nettoyer la muqueuse et ainsi permettre une meilleure efficacité des corticoïdes. La solution saline est généralement de l'eau de mer mais cela peut également être une solution à base de sérum physiologique. Le traitement topique dans la PNS est prolongé dans le temps ; il est à réaliser tous les jours par le patient.

Les corticoïdes locaux vont réduire la taille des polypes en diminuant l'inflammation. La corticothérapie locale va alors permettre de soulager les symptômes de la PNS et participe par conséquent à l'amélioration de la qualité de vie du patient.
Cependant, l'utilisation des CSIN doit être limitée dans le temps, en effet, une exposition prolongée aux CSIN expose à des effets indésirables tels que : des saignements du nez, des irritations et la fragilisation de la muqueuse nasale.(33) Nous verrons dans la prochaine sous partie le mécanisme d'action détaillé des corticoïdes.

Figure 14 – Technique (à gauche) et kit de lavage avec corne (à droite) utilisés pour le lavage du nez. (26)

<u>Technique de lavage du nez :</u>

1. Placer la tête au-dessus d'un lavabo et incliner la d'un côté,
2. Insérer dans la narine inverse la corne, rhino horn ou autres matériels similaires,
3. Injecter doucement l'eau salée,
4. Ensuite incliner la tête de l'autre côté,
5. Insérer dans la narine inverse pour réaliser le même mouvement.

2. Systémiques :

Si les symptômes persistent et que ces derniers sont gênants et mal tolérés, l'ORL peut prescrire une courte cure de corticothérapie systémique (CSS) seul ou en association avec un spray nasal.

Les glucocorticoïdes sont plus connus sous le terme de corticoïdes et sont des anti-inflammatoires stéroïdiens. Il existe des corticoïdes naturels (dont l'aldostérone et le cortisol) et des corticoïdes de synthèses (dont la prednisone et la bétaméthasone). Ces derniers sont des molécules qui dérivent du cortisol, présentant, notamment, des propriétés anti-inflammatoires. Les corticoïdes peuvent être utilisés par voie parentérale, orale, inhalée, cutanée ou encore sous forme de collyre.

Les corticoïdes vont agir en modulant l'expression génique de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire en stimulant un récepteur aux glucocorticoïdes appartenant à la famille des récepteurs nucléaires. Cette fixation aux récepteurs entraîne la translocation de ce dernier vers le noyau de la cellule, agissant alors comme un facteur de transcription, et va alors permettre d'inhiber notamment la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNFalpha). Cette inhibition aura pour conséquence de diminuer l'afflux de macrophages et de granulocytes sur le site inflammatoire.
La fixation aux récepteurs entraine également la transcription afin de stimuler la production de protéines anti-inflammatoires. (34) Les corticoïdes ont également un effet immunosuppresseur et pro-apoptotiques parmi leurs effets pharmacologiques.(35)

La durée de prescription des corticoïdes est courte pour limiter la survenue d'effets indésirables liés à une prise prolongée de CSS. Les effets indésirables sont doses-dépendants et temps-dépendants. Cependant, le traitement de corticoïdes ne peut être arrêté de manière brutale car sa prise inhibe la production de cortisol par les glandes surrénales. Il est nécessaire d'avoir un délai avant que les glandes surrénales ne reproduisent le cortisol naturel.

Les effets secondaires de la prise à long terme de corticoïdes sont nombreux : augmentation du risque d'infection, hypertension artérielle, augmentation de la glycémie, diminution de la capacité de cicatrisation, ralentissement de la croissance chez l'enfant, perte de calcium osseux (entrainant de l'ostéoporose) ou encore la prise de poids. Il est donc nécessaire d'évaluer le bénéfice risque avant de prescrire des corticoïdes.

3. Chirurgies :

Les interventions chirurgicales sont indiquées en cas d'échec du traitement médical ou de contre-indication à la corticothérapie. Les chirurgies, réalisées par l'ORL, sont endoscopiques, c'est-à-dire par l'intermédiaire de l'insertion d'une caméra dans la cavité nasale, et n'entraînent alors aucune cicatrice extérieure.(36)

Figure 15 - Chirurgie endoscopique des sinus. Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale CHUV

La chirurgie, réalisée sous anesthésie générale, a pour objectif de procéder à une exérèse des polypes pour soulager les symptômes et augmenter l'efficacité des corticoïdes pris par voie locale en facilitant le passage des CSIN. A l'issue de la chirurgie, la corticothérapie locale doit être ensuite poursuivie au long cours pour éviter la récidive des polypes nasaux.

Deux types de chirurgie sont généralement proposés :

- La polypectomie consiste à l'exérèse des polypes des fosses nasales et les obstacles pouvant bloquer l'écoulement des fluides au niveau du sinus maxillaire.
- L'ethmoïdectomie est quant à elle un « évidement » (opération consistant à vider entièrement une cavité de son contenu) complet de l'ensemble des sinus.

Les interventions chirurgicales améliorent la qualité de vie des patients en diminuant leurs symptômes. Les polypes nasaux peuvent cependant réapparaître après la chirurgie. En effet, 40 % des patients ont eu une récidive 18 mois après une chirurgie et 20% des patients ont subi une nouvelle intervention dans les 5 ans après la première intervention.(37)

4. Biothérapies :

En France actuellement, deux biothérapies ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la prise en charge de la PNS. Il s'agit du traitement Dupixent®, sous la DCI : dupilumab, commercialisé par les laboratoires Sanofi ainsi que le traitement Nucala® dont la DCI est mépolizumab des laboratoires GSK.

D'autres molécules disposent d'étude de phase III pour obtenir l'AMM dans la prise en charge de la PNS dont l'omalizumab et le benralizumab.

Les biothérapies sont des traitements produits à partir de cellules ou de micro-organismes dont les actions sont ciblées. Ce sont des anticorps de synthèse dirigés contre des protéines (interleukines).

Ces traitements innovants représentent une nouvelle approche thérapeutique d'espoir pour ces patients qui ne bénéficiaient d'aucune autre stratégie thérapeutique. C'est un traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. (31) La prescription de la biothérapie est très encadrée et restreinte. L'initiation de ce traitement se fait uniquement dans un service hospitalier par certains spécialistes, dont les ORLs. La prescription des biothérapies se réalise sur une ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exceptions.

ordonnance de médicaments,
de produits ou de prestations d'exception

Yves MODELE
ORL

à compléter par le prescripteur

X médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : DUPIXENT®
produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

DUPIXENT® 300 mg/2 ml, solution injectable en stylo prérempli pour injection sous-cutanée tous les 14 jours

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

Figure 16 - Ordonnance d'exception

a) Dupixent® :

La Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS), dans son avis du 16 septembre 2020, a jugé qu'il y avait un besoin médical chez les patients souffrants de PNS sévère insuffisamment contrôlés par les corticostéroïdes systémiques et la chirurgie à disposer de traitements permettant un meilleur contrôle de la maladie et améliorant la qualité de vie.(31) La CT a estimé alors que la prise en charge actuelle n'était pas en faveur d'un contrôle adapté et optimal pour tous les patients atteints de PNS sévère.

Le Dupixent® a obtenu son AMM européenne dans le traitement de la PNS le 29 octobre 2019. (31) Son Service Médical Rendu (SMR) a été évalué comme « important » et son Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est de IV soit une amélioration mineure. Le SMR et l'ASMR sont appréciés par la CT. Dupixent® a également l'AMM dans le traitement d'autres maladies inflammatoires de type 2, à savoir l'asthme sévère et la dermatite atopique modérée à sévère. Enfin dans le traitement du prurigo nodulaire, Dupixent® possède un accès précoce sur le marché.

Le dupilumab, première molécule ayant obtenue son AMM dans la PNS, est un traitement injectable sous-cutané sous forme stylo auto-injecteur ou de seringue. La posologie de Dupixent® dans le traitement de la PNS est d'une injection de 300 mg toutes les 2 semaines en sous-cutanée.

Figure 17 – A droite seringue préremplie et à gauche stylo préremplie de 300 mg Dupixent®

Dupixent®, dupilumab, est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 et agit grâce à une double inhibition de :

- La voie de signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4Rα/γc),
- La voie de signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4Rα/IL-13Rα).

En bloquant les médiateurs de l'inflammation de type 2 (IL-4/IL-13), Dupixent® permet de diminuer l'inflammation de type 2. Le mécanisme d'action de Dupixent® est également détaillé dans la figure 18.

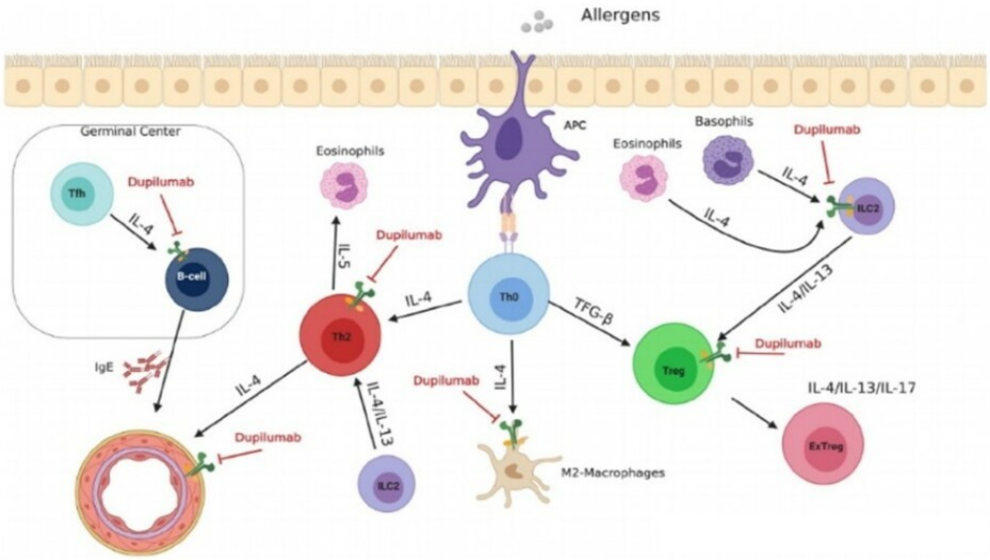


Figure 18 - Mécanisme d'action de dupilumab, Harb & Chatila, Clin Exp Allergy 2020

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés, les bronchospasmes et l'état de mal asthmatique, les vaccins vivants, les enfants de moins de 6 ans et l'allaitement sont connus pour être des contre-indications à l'utilisation de cette molécule. (31)

Les effets indésirables les plus fréquents sont présentés dans la Figure 19. Il s'agit de réactions au site d'injection, d'une augmentation de certaines infections (conjonctivite, herpès buccal) et d'une hyperéosinophilie augmentant le risque de pneumopathie, de vascularite, de complications cardiaques et de neuropathie. (38)

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Conjonctivite* Herpès buccal*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Hyperéosinophilie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent Rare	Angioœdème# Réaction anaphylactique Maladie sérique Réaction de type maladie sérique
Affections oculaires	Fréquent Peu fréquent Rare	Conjonctivite allergique* Kératite*# Blépharite*† Prurit oculaire*† Sécheresse oculaire*† Kératite ulcérative*†#
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash cutané du visage#
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie#
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur, et gonflement)

*les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique.
†dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de blépharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcérative était peu fréquente.
#issu de déclarations depuis la commercialisation.

Figure 19 - Liste des effets indésirables (RCP Dupixent 300mg) (31)

b) Nucala® :

Nucala® est le second traitement innovant à avoir obtenue son AMM le 15 juin 2022 dans la même indication que Dupixent® soit le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une PNS sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie.(39)

Le mépolizumab est également un anticorps monoclonal agissant sur l'inhibition de l'interleukine 5 (IL-5). Cette protéine stimule la production d'éosinophiles et favorise également leur survie. En bloquant cette interleukine, mépolizumab, permet de diminuer le nombre d'éosinophiles en excès et ainsi de réduire l'inflammation.(40)

La dose recommandée de mépolizumab est de 100 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. (39)

Tout comme le dupilumab les contre-indications au mépolizumab sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés.

Les effets indésirables les plus fréquents sont semblables à ceux du Dupixent®, représentés dans la Figure 20, avec des maux de tête et un risque d'infection plus important.

Classe organe	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Infections et infestations	Infection pulmonaire Infection urinaire Pharyngite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (systémiques allergiques) * Anaphylaxie**	Fréquent Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion nasale	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à l'administration (systémiques non-allergiques)*** Réactions locales au site d'injection Fièvre	Fréquent

* Des réactions systémiques, incluant des réactions d'hypersensibilité, ont été rapportées avec une incidence comparable à celle du placebo dans les études réalisées dans l'asthme sévère à éosinophiles. Voir rubrique 4.4., exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

Figure 20 - Liste des effets indésirables (RCP Nucala 100mg)

A ce jour, il n'existe aucune recommandation française sur la prise en charge de la PNS. De plus, en l'absence de donnée comparative du dupilumab *versus* mépolizumab leur place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée. (40)

III. Le parcours de soins d'un patient atteint de polypose naso-sinusienne

A. Le parcours de soins des maladies chroniques :

1. L'histoire du parcours de soins en France :

La notion du parcours de soins en France est récente. En effet, la première mention d'un parcours de soins s'est faite dans la loi réformant le parcours de soins coordonnés du patient, élaborée par l'assurance maladie en 2004 et mise en place à partir du 1er janvier 2006.(3) L'objectif de cette réforme était de structurer et de rationaliser les soins primaires en renforçant le rôle des médecins généralistes (MG) dans le système de santé.
Cependant, cette loi ne vise pas à optimiser le parcours de soins d'un patient mais plutôt à diminuer les dépenses de santé en sanctionnant les patients financièrement en cas de non-respect du passage par le médecin généraliste référent en amont d'une consultation avec un médecin spécialiste.

La loi HPST du 21 juillet 2009 a par la suite promulgué une notion du parcours de soins à son tour. Cette loi prend en compte le patient en le plaçant au centre d'un parcours de soins adapté et continu, tout en prenant en considération la prévention et la santé publique des Français.(4)
L'objectif est désormais de décloisonner la prévention, les offres de soins et l'accompagnement médico-social.
Cette nouvelle loi, HPST, réorganise le parcours de soins, en mettant en avant la pathologie plus que l'aspect financier du parcours. Elle permet de répondre au nombre croissant des maladies chroniques qui impactent notre société d'aujourd'hui. (41)

2. Promotion du parcours de soins aux malades chroniques :

Un Français sur six est atteint d'une maladie chronique. Cette proportion va être amenée à augmenter dans les prochaines années en raison notamment de l'allongement de l'espérance de vie. Cette augmentation du nombre de patients atteints d'une maladie chronique sera alors un nouveau défi à relever pour les autorités de santé. (42) On peut constater que la principale maladie chronique en France est le diabète touchant 3,6 millions de personnes. Le diabète devrait, par exemple, toucher plus de 783 millions d'adultes dans le monde d'ici 2045.(43)

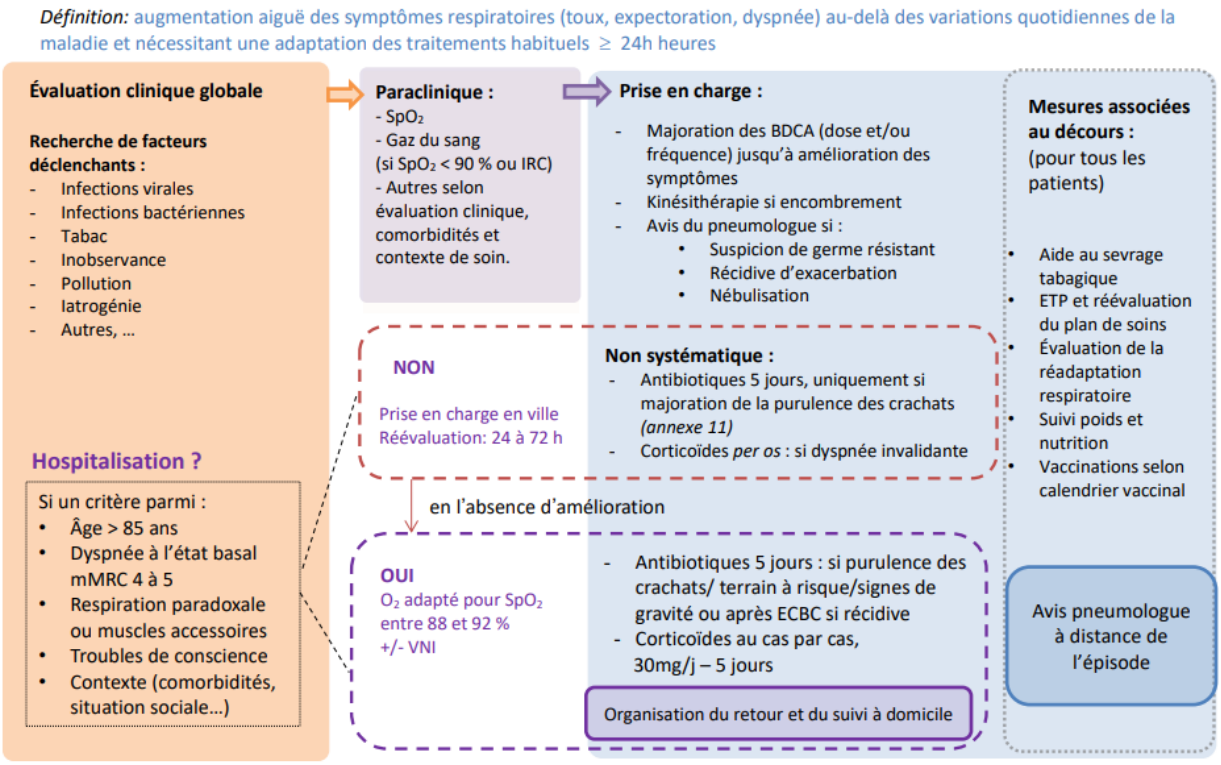
En réponse à cette augmentation de patients souffrant de maladies chroniques, la Haute Autorité de Santé (HAS) entend promouvoir les parcours de soins en accompagnant et coordonnant les soins du patient. La HAS a alors créé des guides et des outils du parcours de soins pour plusieurs pathologies, dont : la BPCO, la maladie rénale chronique, la maladie de Parkinson et l'insuffisance cardiaque.(44)
En figure 21, la première page du guide pour la BPCO est représentée ainsi qu'un exemple de recommandation de prise en charge d'une exacerbation de BPCO en ville et à l'hôpital.
En figure 23, les recommandations de la HAS pour le parcours de soins de l'insuffisance cardiaque sont schématisées.

Ces outils à destination des professionnels de santé et des patients mettent en valeur trois leviers :

- La promotion d'une prise en charge prospective et coordonnée des patients afin de limiter les ruptures de prise en charge et essayer de retarder l'évolution de la maladie,
- L'engagement et l'implication du patient pour qu'il soit acteur de sa prise en charge sur la durée, notamment grâce à l'éducation thérapeutique,
- L'identification des points critiques du parcours de soins pour minimiser les points de ruptures.

La HAS a publié, en 2014 et adapté en 2019, un guide du parcours de soins sur une maladie respiratoire, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Ce guide décrit la prise en charge usuelle d'une personne atteint par cette pathologie, et est à destination de tous les professionnels impliqués dans le parcours de soins de ces patients. Il aborde le rôle ainsi que les modalités de coordination des différents professionnels de santé pour que le patient soit suivi par le praticien adapté à son besoin. Enfin, ce guide met en valeur les points critiques de la prise en charge du patient, comme la nécessité de consulter un spécialiste en fonction des réponses au traitements, pour permettre d'optimiser le parcours de soins.

Figure 21- Couverture du guide du parcours de soins BPCO par l'HAS



Abréviations: mMRC : échelle de dyspnée du *Medical Research Council* modifiée, SpO_2 : saturation pulsée en oxygène, IRC : insuffisance respiratoire chronique, BDCA : bronchodilatateur de courte durée d'action, O_2 : oxygénothérapie, VNI : ventilation non invasive, ECBC : examen cytobactériologique des crachats

Figure 22 – Schéma de la prise en charge d'une exacerbation de la BPCO en ville et à l'hôpital, extrait du guide du parcours de soins BPCO par l'HAS

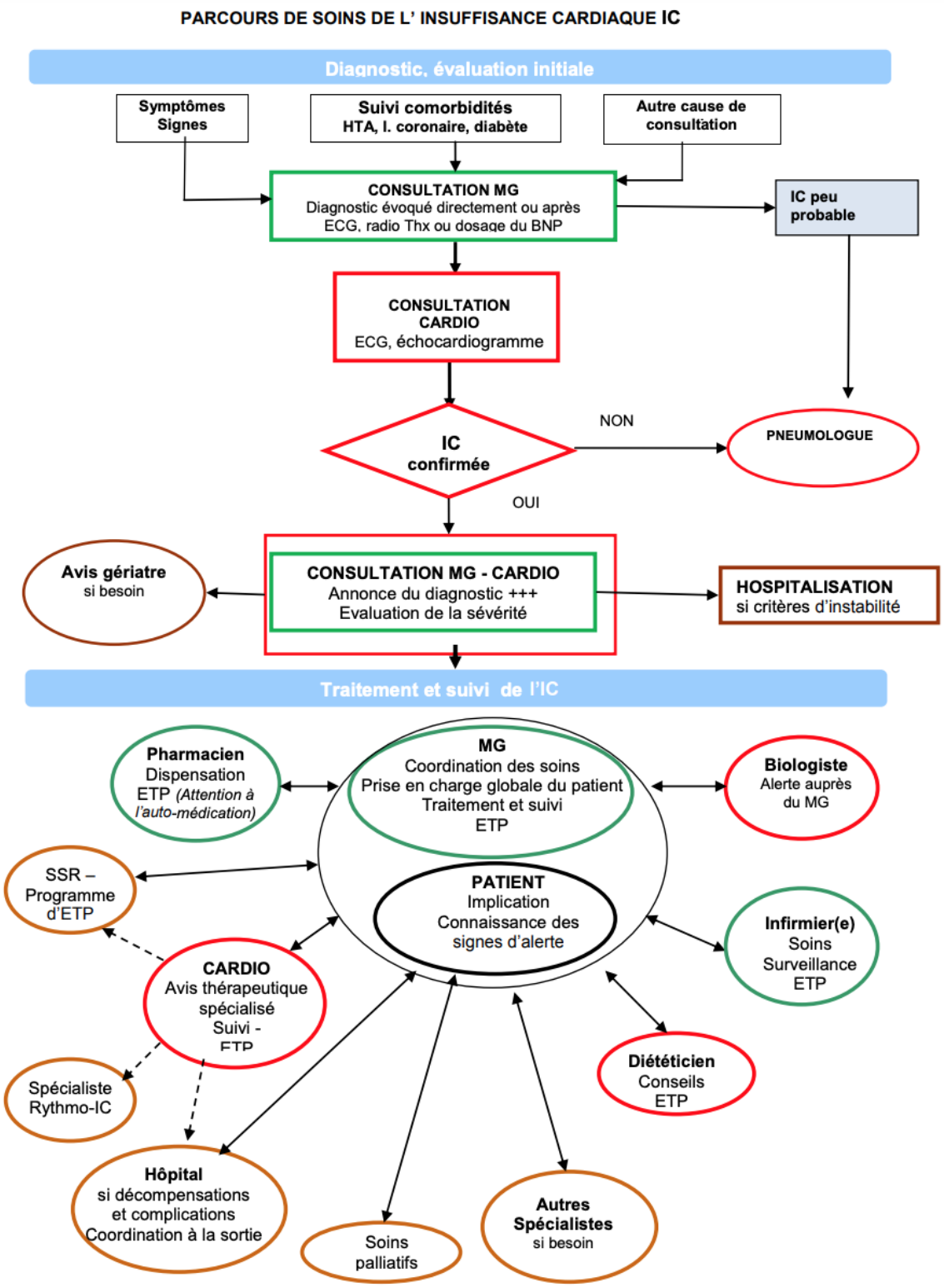


Figure 23 - Parcours de soins de l'insuffisance cardiaque mis en place par la HAS(47)

3. Parcours de soins adapté aux maladies respiratoires :

Les industries du médicament sont les plus avancées dans le travail d'identification de parcours de soins. En effet, pour promouvoir dans les meilleures conditions un traitement, il est important de bien connaitre sa cible, c'est-à-dire les patients, et leur parcours de soins afin de pouvoir positionner un traitement qui correspond au mieux à leurs besoins.
Le parcours de soins des patients souffrants de PNS a été étudié par de plusieurs laboratoires comme Sanofi et GSK par exemple. (45,46)

Du côté des autorités de santé français, la HAS n'a pour le moment publié aucune recommandation sur le parcours de soins de la PNS

B. Parcours patient de la polypose nasale :

Les symptômes de la PNS constituent un réel fardeau dans le quotidien des patients, avec plus de 54% des patients qui la considèrent comme un handicap.(1) Ce fardeau est lié à la persistance de nombreux symptômes détaillés en première partie. En effet, les symptômes physiques mais également les symptômes liés à d'autres pathologies inflammatoires de type 2 ou la sévérité de la PNS entrainent une altération de la qualité de vie (QDV). La détérioration de la QDV s'explique par des troubles du sommeil, de la fatigue, la diminution de la productivité au travail et donc la limitation de ses activités dans la vie quotidienne. (24,48,49)
Au fardeau des symptômes et de l'altération de la QDV s'ajoutent également celui du traitement. En effet, il est difficile pour le patient d'obtenir un contrôle de sa maladie à long terme. La chirurgie permet de soulager les symptômes d'obstruction nasale, cependant, elle apporte un bénéfice clinique moindre sur la récupération du sens olfactif. De plus, il y a un grand risque de récidives et le bénéfice clinique diminue au fur et à mesure des reprises chirurgicales.

Les impacts physiques et psychologiques de la PNS nécessitent une prise de charge adaptée du patient. Une altération de la qualité de vie des patients est mise en avant du fait :

- Des symptômes persistants qui entrainent : des troubles du sommeil, une limitation de la vie quotidienne et une diminution de la productivité au travail,
- Du dysfonctionnement olfactif : perte d'odorat et du goût,
- Des commodités associées provoquant une augmentation de la sévérité de la PNS,
- Du fardeau du traitement engendrant une utilisation fréquente de corticoïdes systémiques, des récidives après interventions et une incapacité à obtenir un contrôle de la maladie à long terme.

Un parcours de soins coordonné permettrait au patient de trouver des mesures adaptées pour alléger le fardeau de la PNS pour les patients, aider à une meilleure prise en charge du patient et essayer de contrôler la maladie.

1. Parcours patient idéal :

Le parcours de soins idéal d'un patient atteint de PNS repose sur un diagnostic précoce et une prise en charge efficace par un professionnel de santé (figure 24).

Tout d'abord, le patient reconnaît des symptômes inhabituels et continus, il se dirige vers un premier professionnel de santé, comme son médecin généraliste (MG), qui évaluera la persistance des symptômes nasaux. Si nécessaire, le MG orientera alors le patient vers un médecin spécialiste, un ORL, qui posera le diagnostic de PNS et mettra en place une stratégie de prise en charge adaptée. Le patient sera par la suite suivi pour vérifier l'efficacité de la prise en charge et l'adapter éventuellement en fonction de la réponse aux traitements ou la sévérité de la PNS.

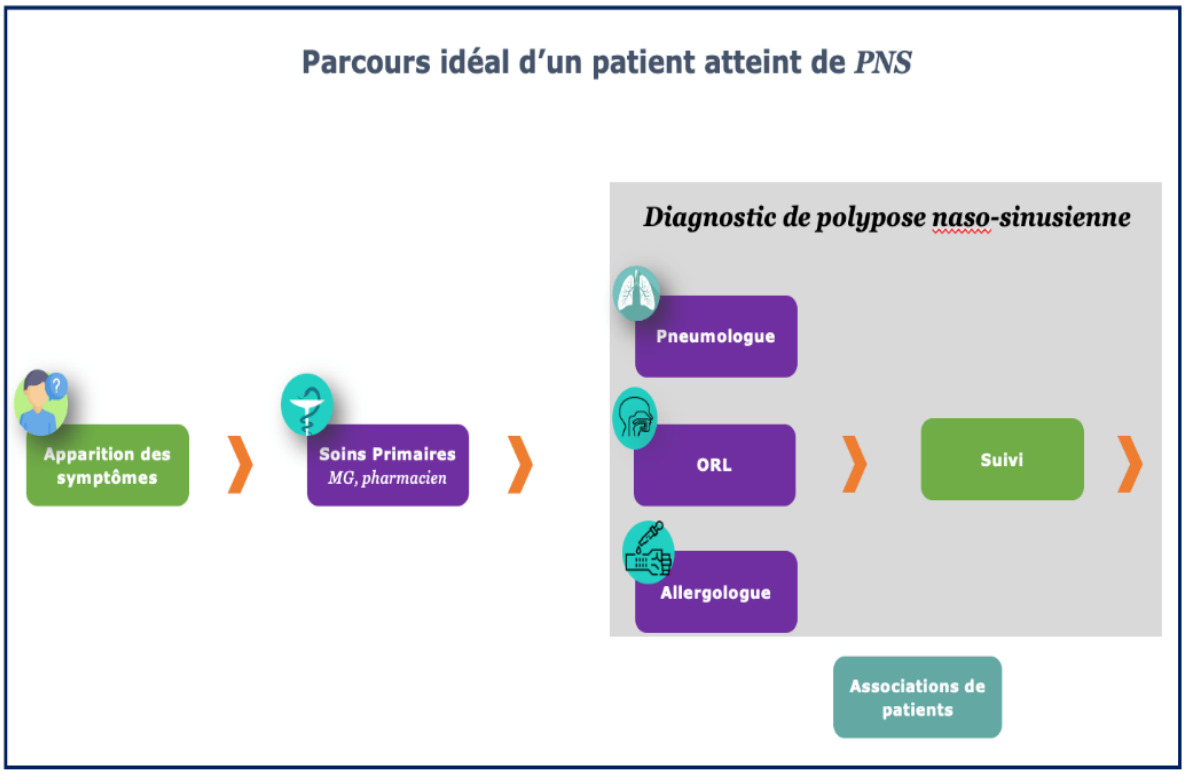


Figure 24 - Représentation d'un parcours de soins idéal

2. Parcours patients PNS et ses points de ruptures :

Un point de rupture est un moment où les patients échappent au parcours de soins et retournent aux soins primaires ou à domicile sans un traitement approprié à leur condition. Plusieurs points de ruptures sont identifiés dans le parcours de soins de la PNS actuel, ils peuvent expliquer une errance diagnostique et thérapeutique importante.

Le premier point de rupture identifié est le fait que le grand public est mal informé sur la PNS. La prévalence des Français atteints de PNS est de 2,1 %.(2) Or, dans la population, il y a un certain nombre de patients non diagnostiqués dû à la méconnaissance de la pathologie : 78% (2) des français déclarent ne pas connaître la PNS. En effet, les symptômes de la maladie sont courants et peu spécifiques (exemple : « un rhume qui ne se s'arrête jamais »), ainsi certains patients ne vont donc pas consulter un professionnel de santé.

Le second point de rupture est la difficulté des MG et des pharmaciens à identifier les patients atteints de PNS. Le patient consultera en premier lieu son pharmacien ou son MG, or, si ces derniers ne sont pas sensibilisés ou pas assez formés à la pathologie ils ne pourront pas repérer les patients. Cela entrainera un retard ou une erreur de diagnostic. Cette rupture freine l'orientation des patients vers un médecin spécialisé. Seulement 20 % des patients sont suivis par un spécialiste ORL. (2) Un manque de coordination et d'information au niveau des soins primaires est une perte éventuelle du patient dans le parcours de soins conduisant à une absence de prise en charge du patient. 41% des patients n'ont même aucun suivi médical.(52)

Le troisième point de rupture supposé est lors du suivi post diagnostic de PNS du patient. A l'issue de la consultation chez le médecin spécialiste et de la prescription médicale, le patient peut sortir du parcours et ne plus jamais consulter son spécialiste, ce dernier ne pourra donc pas évaluer le contrôle de la PNS. Le patient pourrait alors sortir du parcours de soins à cause d'un manque d'efficacité des traitements initiaux, du caractère chronique de la pathologie ou de la charge de l'utilisation fréquente de certains traitements (dont les corticoïdes). Par ailleurs, l'observance des traitements est difficile à maintenir. Le patient peut ressentir un sentiment d'impasse thérapeutique dû au potentiel effet transitoire des traitements. De plus, la prise quotidienne d'un traitement au long cours est un fardeau psychologique (avec une efficacité modérée en fonction de la réponse du patient au traitement) qui peut entrainer un arrêt de prise du traitement. Dans le cas de la prescription d'une biothérapie, c'est un traitement injectable. L'injection du traitement doit suivre un geste technique approprié nécessitant des séances d'appropriations. Le patient peut alors la réaliser lui-même si le geste technique est compris, ou faire appel à un Infirmier(e) Diplômé d'État (IDE) qui toutes les 2 semaines se rendra chez le patient pour réaliser l'injection.

Les polypes impactent fortement la QDV du patient et les traitements inhalés peuvent ne plus devenir suffisamment efficaces (accoutumance). L'ORL propose, en dernier recours, une chirurgie afin de gratter les polypes pour désobstruer le nez. Le patient peut connaitre une récidive et considérer que l'ORL ne peut plus rien lui apporter, ou appréhende une nouvelle chirurgie, contribuant à la sortie du parcours de soins des patients. En effet, 67 % des patients craignent de devoir avoir recours à la chirurgie et ce chiffre augmente à 88 % chez les personnes ayant déjà été opérées. (1)

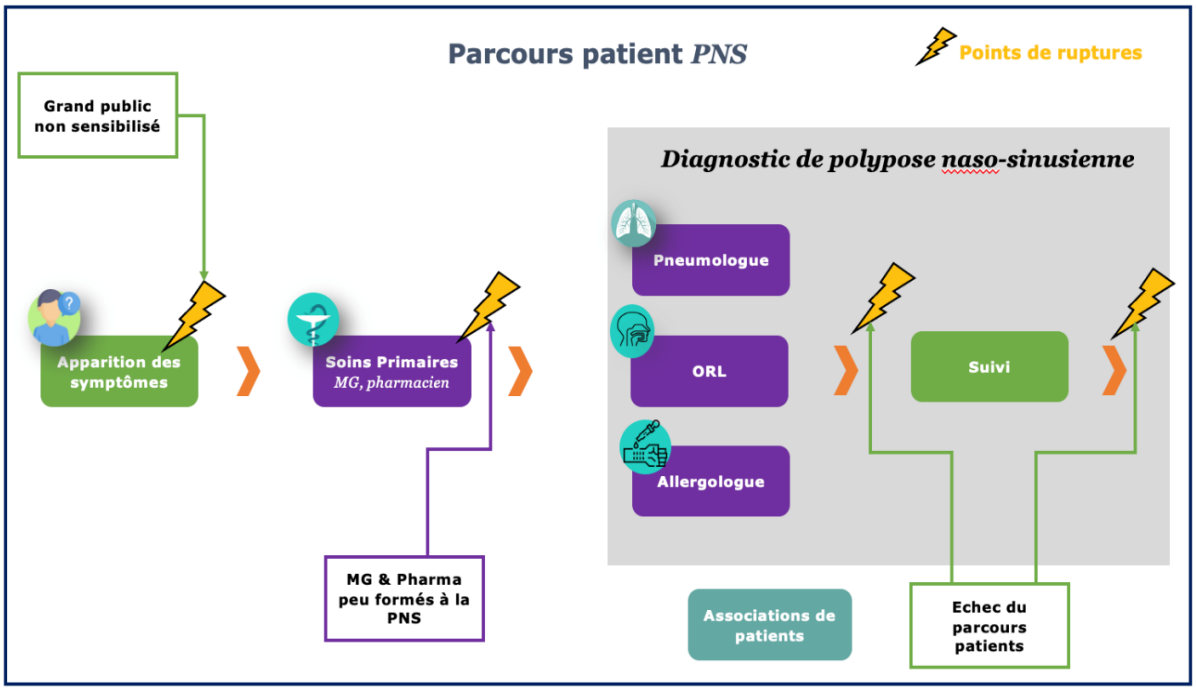


Figure 25 - Représentation des points de ruptures du parcours de soins

C. Problématique :

« Comment optimiser le parcours de soins des patients atteints de polypose naso-sinusienne ? »

Les freins à lever pour optimiser le parcours patient sont nombreux. Le constat établi par l'enquête IFOP de juillet 2021 met l'accent sur les difficultés de ce parcours. Tout d'abord la méconnaissance de la maladie et de sa prise en charge. Seulement 1 patient sur 5 est suivi par un spécialiste ORL et 41% n'ont pas de suivi médical. (1)

Avec ce constat, il est important de réfléchir aux axes d'amélioration pour optimiser le parcours de soins des patients atteints de PNS. Un patient souffrant d'une pathologie chronique est au cœur de sa maladie et sa prise en charge. Le malade a un regard qui évolue dû à la surabondance d'informations, la méfiance des médias et la désinformation massive avec les réseaux sociaux. Il devient important de rassurer le patient et de l'orienter vers le professionnel de santé adapté.

IV. Optimisation du parcours de soins des patients atteints de PNS

A. Méthodologie :

Pour répondre à cette problématique, je vais me baser sur les points de rupture décrits dans le parcours de soins et sur mon expérience durant mon année d'alternance au sein des laboratoires Sanofi dans le parcours patient de la PNS.
En effet, Sanofi est le premier acteur industriel à avoir parlé de la PNS avec la commercialisation de la première biothérapie dans cette indication, le Dupixent®, avant l'arrivée de Nucala® en fin d'année 2022 avec les laboratoires GSK.

Les principaux points de rupture analysés sont centrés autour d'acteurs du parcours de soins : grand public, patients et professionnels de santé. En mettant en place des actions sur ces différents acteurs, nous pouvons alors agir sur les différents points de ruptures et améliorer la prise en charge du patient. Un parcours de soins optimisé permettra de limiter l'errance diagnostic et d'améliorer la prise en charge des patients, offrant alors une meilleure qualité de vie à ces derniers.

L'enjeu est de sensibiliser le plus grand nombre de patients, les professionnels de santé mais également le grand public à cette maladie méconnue.
Afin de toucher l'ensemble des acteurs du parcours de soins, une stratégie de communication 360° peut être mise en place. C'est une approche marketing et de communication qui exploite toutes les ressources et canaux possibles pour atteindre le bon acteur au bon endroit et par le canal approprié.(53)
Un canal de communication correspond à la voie par laquelle les messages transitent. Deux grandes catégories de canaux existent : le média et l'hors-média. (54)

- Le canal média désigne les communications utilisant les médias traditionnels comme la presse écrite, la radio, la télévision et l'affichage. Cette communication peut également se faire par le biais de la presse sur internet et des réseaux sociaux.

- Le canal hors-média regroupe quant à elle les communications qui ne font pas intervenir un média externe. Nous pouvons citer le contact direct par visite en personne, par téléphone, par courrier ou lors d'événements. Ce canal peut également utiliser internet : des sites web et des campagnes e-mailing, c'est-à-dire l'envoi d'informations via un courrier électronique à thématiques ciblées à plusieurs destinataires en même temps.

Cette stratégie 360° permet d'utiliser tous les canaux de communication disponibles afin d'optimiser la visibilité du message à communiquer.

B. Actions centrées au cœur des acteurs du parcours de soins :

Parmi les acteurs du parcours de soins, on retrouve le grand public, les professionnels de santé et les patients diagnostiqués. Il est alors possible d'agir sur ces trois acteurs afin d'optimiser le parcours de soins en PNS.

Dans cette partie, je détaillerai les actions qui ont été menées afin d'optimiser le parcours de soins de patients atteints de cette pathologie. Je présenterai également des actions qui peuvent être menées pour améliorer leur parcours de soins et la prise en charge des patients.

1. Le grand public :

Le grand public correspond à l'ensemble des individus dans une population sans qualification particulière tandis que les patients sont des individus diagnostiqués. En effet, dans le grand public, il y a des patients qui ignorent leur condition et qui doivent entrer dans le parcours de soins pour avoir une prise en charge adaptée.

Pour rappel, la PNS est méconnue du grand public avec une prévalence sous-estimée et une longue période d'errance diagnostique, environ une dizaine d'années. (1,2) (13) Il est donc nécessaire de sensibiliser le grand public à cette pathologie, afin de diagnostiquer au plus tôt les patients. De plus, en agissant sur le grand public, les proches ou accompagnants sont également touchés. Ces derniers pourront alors être sensibilisés à la pathologie et en parler à leur proche, en les amenant à consulter pour un diagnostic.

a) Campagne de sensibilisation :

Pour sensibiliser le grand public à prendre conscience de l'existence de cette pathologie, de son fardeau et d'orienter les patients qui ignorent leur condition à aller consulter, il est préférable d'utiliser un large canal de communication, comme la diffusion d'une campagne imagée. Cette campagne permet :

- D'attirer le regard et apporter rapidement un message impactant,
- D'être accessible et visible de tous,
- D'être adaptable, comme l'affichage dans les gares et les salles d'attente médicales, ou encore via la presse ou des supports digitaux, …

Pour que la campagne soit encore plus impactante, il est important de créer une identité visuelle sur le long terme pour faire passer un message pertinent.

Une campagne de sensibilisation par des affiches peut être mise en place. Les posters peuvent être réalisés avec le soutien d'associations de patients lors de campagnes de sensibilisation à une pathologie. En collaborant avec des associations de patients, cela permet de faire connaître l'association auprès du grand public mais surtout de répondre au mieux aux besoins identifiés par les patients eux-mêmes. Par exemple, l'association anosmie.org soutient les patients atteints de PNS et apposer le logo de l'association sur les campagnes de sensibilisation permet d'apporter un soutien pour que les patients puissent contacter l'association.

Figure 26 - Logo de l'association Anosmie.org

Ces posters peuvent ainsi être diffusés via plusieurs canaux dont l'affichage.
L'affichage est considéré comme le plus ancien des médias, offrant d'ailleurs plusieurs avantages. En effet, il est impactant en touchant un grand nombre de personnes, car ce média est partout dans notre quotidien, 79% des citadins remarquent l'affichage. En France, on dénombre environ 550 000 faces implantées sur le territoire français, 85% des Français se déplacent chaque jour et passent devant au moins un panneau d'affichage. De plus, il est accessible pour tout le monde 24h/24, faisant de l'affichage un média de proximité.(55) Mais l'affichage peut également être plus local, afin de communiquer un message sur une zone précise, comme dans une salle d'attente de médecin par exemple.
Il est important de noter que l'on ne peut quantifier de façon précise l'impact d'une campagne de communication par affichage. Cependant, il est possible de mesurer le nombre de passants ayant potentiellement vu ces campagnes grâce notamment à l'analyse des déplacements de la population avec des enquêtes de données. Certains panneaux d'affichage sont mêmes équipés de technologies permettant de calculer leur audience. Un panneau d'affichage génère en moyenne 40 000 contacts quotidiens. (55)

Il est également possible de réaliser une campagne de presse. La presse est un média qui inspire la confiance du lecteur car elle fait partie de la culture du consommateur français. De plus, de nos jours, la grande majorité des journaux papiers ont également une version digitale, certains articles étant même disponibles uniquement dans ce type de version. 97% de la population lit au moins un article de presse dans le mois. (56) La digitalisation de la presse a permis de rendre plus d'articles accessibles et de toucher une partie encore plus importante de la population.

Le thème d'intérêt de la presse va permettre de définir le ciblage et le thème de l'article. En effet, dans les presses tournées sur les domaines de la science et la santé, un article sur les causes et la physiopathologie de la PNS peut correspondre. Tandis que dans un magazine destiné au grand public et au divertissement, un article sur le sujet de la sensibilisation et des symptômes de la PNS serait plus adapté. (55)

Une grande campagne de communication a été réalisée par Sanofi en 2022 sur la PNS. Cette campagne visait à faire connaître la PNS et son fardeau en communiquant notamment au moment de la journée mondiale de l'anosmie en faisant la une de couverture du 20 minutes (figure 27). Elle comprenait également plusieurs articles dans la presse en papier et digitale (figure 28).

Cette campagne de communication a également été vue en gare grâce à l'affichage de posters dans les cent plus grandes gares de France (figure 30) ainsi que dans les salles d'attente (figure 29).

Les visuels diffusés mettaient en avant des portraits représentant les symptômes les plus impactant comme la perte d'odorat avec les narines obstruées.

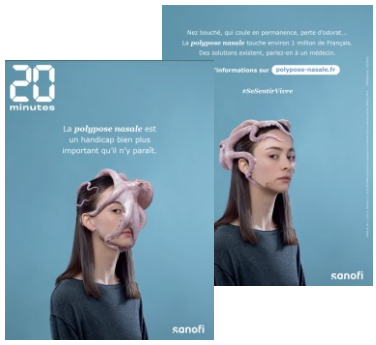


Figure 27- Couverture de magazine 20min avec le soutien institutionnel de Sanofi

Figure 28- Publi-rédactionnel dans un magazine avec le soutien institutionnel de Sanofi

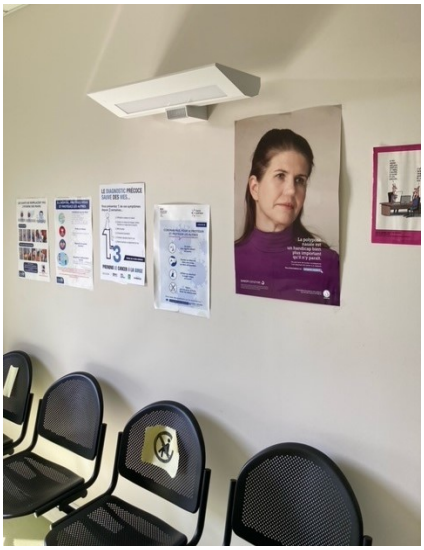


Figure 30 - Affichage en salle d'attente avec le soutien institutionnel de Sanofi

Figure 29- Affichage en gare avec le soutien institutionnel de Sanofi

La campagne publicitaire radio est un autre canal de communication média pouvant être également utilisé afin d'optimiser la communication 360°. Cette campagne permet d'atteindre un maximum de personnes en peu de temps. La radio est un média privilégié de l'actualité grâce à son omniprésence permettant un contact tout au long de la journée avec les écouteurs, accessible car c'est un média gratuit, facile à écouter et ciblé. En effet, la radio touche tous les jours 80 % des Français dont neuf cadres sur dix.(57)
Les laboratoires Sanofi ont ainsi pu sensibiliser le grand public à la PNS sur les antennes radios grâce à une campagne publicitaire diffusée en décembre 2021 sur la station 107.7. Cette communication visait à sensibiliser un maximum de personnes lors des départs et retours de vacances sur les routes.

b) Conférences grand public :

Il est également possible d'aller chercher le patient directement dans sa région, le sensibiliser, et le mettre en relation directe avec un spécialiste de sa pathologie afin de le faire rentrer dans un parcours de soins approprié. En organisant des conférences, nous allons chercher dans le grand public le patient qui ignore sa condition. Il est également possible de faire changer le regard du patient sur sa maladie et rompre son isolement. Ces conférences sont considérées comme des canaux de communication hors-média par le biais d'évènements.

L'ambition de ces conférences grand public est d'organiser des réunions scientifiques, adaptées au grand public, dans les principales villes de France pour sensibiliser la population et les patients au fardeau de la PNS et de l'anosmie.
Elles sont animées par des ORLs régionaux et en partenariat avec des organes de presse locale qui vont organiser et maximiser la visibilité des conférences. Les associations de patients sont également impliquées pour faire connaître leurs rôles et leurs importances auprès des patients.
En utilisant également la communication par la presse locale, le canal de communication devient en plus un canal média.

Les conférences grand public ont pour objectif de :

- Changer le regard sur la maladie et son handicap,
- Montrer aux patients qu'ils ne sont pas seuls,
- Donner aux patients les mots et les outils pour avoir une meilleure discussion avec leur médecin,
- Permettre aux patients d'identifier les acteurs clés de leur prise en charge, et l'importance de l'hôpital pour les orienter directement vers le parcours de soins le plus adapté.

A l'hôpital de la Conception à Marseille, le 21 septembre 2022, le média « La Provence », en partenariat avec l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (AP-HM) et le soutien institutionnel de Sanofi a organisé une première conférence. (58)

Le thème de la conférence était : « A la recherche de l'odorat perdu » avec plusieurs experts dont :

- Le Professeur Justin MICHEL, Chef du Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale de la Conception,
- Martin PENICAUD, ORL,
- Thomas RADULESCO, ORL.

Santé Chaque lundi

Polypose nasale : la perte de l'odorat, ce n'est pas que le Covid

Maladie inflammatoire du nez et des sinus, elle touche en France plus d'un million de personnes

C'est une maladie peu connue et pourtant terriblement invalidante. Dans une enquête de l'Ipsos pour le compte de Sanofi et rendue publique il y a un an, neuf patients sur dix évoquaient le caractère pesant et handicapant de chacun des symptômes. Dans le détail, 62 % des interrogés dénonçaient un impact considérable sur l'humeur générale, 60 % le moral et le bien-être psychologique et pour 67 %, des difficultés respiratoires. Ils étaient aussi 70% à se plaindre de troubles du sommeil et 72% de fatigue.

Mais qu'est-ce cette maladie qui met chamboule la vie de plus d'un million de personnes en France ? Réponse : la polypose nasale ou naso-sinusienne. *"C'est une maladie chronique inflammatoire de la muqueuse des fosses nasales et des sinus. C'est une forme particulière de sinusite chronique où 70 % des patients touchés souffrent aussi d'asthme,* définit le Pr Justin Michel, chef du service d'ORL et Chirurgie cervico-faciale de l'hôpital de la Conception à Marseille. Si cette maladie est considérée comme bénigne, elle a, de grandes répercussions car ces principaux symptômes sont la perte de l'odorat (anosmie), du goût, une obstruction nasale ou un écoulement nasal. *"Avoir le nez bouché ou le rhume toute l'année altère fortement la qualité de vie des personnes atteintes",* confirme le spécialiste.

Une prise en charge graduelle

Si son origine reste pour l'heure inconnue, de nombreuses études évoquent une muqueuse ne jouant plus son rôle de barrière aux virus, à la pollution, bactéries, etc. *"C'est une espèce d'emballement des mécanismes de défense qui maintient continuellement l'inflammation dans le nez et favorise l'apparition de polypes,* explique le Pr Michel. La polypose ne pointe pas le bout de son nez du jour au lendemain, mais s'installe progressivement : *"Elle apparaît plutôt entre 40 et 50 ans".*

Mais comment distinguer une polypose nasale, d'une rhinite ou tout simplement d'une infection au Covid ? *"La durée des symptômes doit interpeller",* répond le professeur avant de conseiller : *"S'ils s'installent plus de trois mois, une consultation avec un ORL est recommandée. Une endoscopie nasale nous permettra alors de confirmer la présence de polypes dans les fosses nasales."* Ils se présentent sous la forme de petites boules ou œdèmes situés *"du haut du nez jusqu'en bas",* d'où cette *"sensation de nez bouché".*

"En première intention, le lavage des nez est indiqué pour enlever bactéries, pollen et autres puis mettre un spray de corticoïdes dans les narines. Très faiblement dosé, il peut être utilisé tous les jours, détaille le Pr Michel. *En deuxième ligne, si le nez reste bouché ou que l'odorat ne revient pas, un traitement systémique à base de cortisone est prescrit. 1 mg/kg chaque jour pendant 5 à 7 jours. En général, l'odorat et le goût réapparaissent rapidement."* Un bénéfice parfois réversible à courte échéance chez certains patients. Et, lorsque ces traitements ne suffisent plus à contrôler la maladie, une intervention chirurgicale peut être envisagée : *"Elle consiste à enlever les polypes dans le nez et ouvrir toutes les cavités sinusiennes. Cela permet de soulager les symptômes et que les sprays de corticoïdes pénètrent dans l'ensemble des fosses nasales."*

La révolution des biothérapies

Toujours est-il que si la chirurgie permet d'obtenir de bons résultats, il y a le revers de la médaille : *"40 % de patients opérés présentent, à deux ans, une récidive de leurs symptômes".* En décembre dernier, un tournant thérapeutique a néanmoins été franchi dans la prise en charge des patients avec l'arrivée des thérapies ciblées disponibles uniquement en prescription initiale hospitalière. *"Les biothérapies vont changer la vie de ces patients. L'action des anticorps de synthèse va mieux cibler et agir directement sur la cascade de l'inflammation empêchant ainsi la formation des polypes. L'autre atout, elles ont très peu d'effets secondaires."*

En pratique, le traitement doit être administré par injection sous-cutanée toutes les deux semaines, avec deux inconvénients : son prix - 15 000 € par an et par patient - et le retour des symptômes dès l'arrêt du traitement.

Dès décembre, le CHU Marseille a pu traiter des malades. *"C'est révolutionnaire,* s'exclame Justin Michel. *Les patients ont une amélioration assez spectaculaire en quelques jours. Les trois premières patientes qui en ont bénéficié, ont retrouvé l'odorat dès le lendemain. Deux d'entre elles, souffraient depuis 20 ans, d'anosmie!"*

De quoi redonner un (nouveau) sens et du goût à la vie.

Florence COTTIN

Le spray à base de cortisone est recommandé dans le traitement de cette pathologie. / PHOTO DR

Rendez-vous le 21 septembre

La Provence, en partenariat avec l'Assistance publique - hôpitaux de Marseille (AP-HM) et le soutien institutionnel de Sanofi, organise son prochain Forum Santé le 21 septembre à 9h à l'hôpital de la Conception (147 bd Baille, Marseille 8e), amphithéatre Rimbaud."Polypose nasale : des symptômes aux traitements". Venez poser vos questions à nos experts, le Pr Justin Michel, Chef du service ORL et Chirurgie cervico-faciale de la Conception, le Pr Thomas Radulesco, médecin ORL et Chirurgie cervico-faciale à la Conception, et le Dr Martin Penicaud, médecin ORL et Chirurgie cervico-faciale à la Conception. L'entrée est libre, sous réserve d'une inscription gratuite mais obligatoire sur : https://la-provence.typeform.com/to/jNmAR9qn

sur laprovence.com
Plus d'études, plus de conseils...

Figure 31 - Article de presse de la Provence sur la polypose nasale et communicant sur la conférence grand public (58)

Le 5 décembre 2022, à Lyon, plus précisément à l'UGC Confluence s'est tenu deux conférences organisées par le média de presse « Le Progrès » avec le soutien institutionnel de Sanofi. (59)
L'objectif était de « comprendre et apprendre à vivre avec la polypose nasale ». Ces conférences étaient gratuites pour le grand public. Elles étaient animées par des experts et des patients, dont :

- Clémentine DAVEAU, Praticienne Hospitalier,
- Franck TRIGNAT, patient,
- Moustafa BENSAFI, Directeur de recherche CNRS,
- Jean-Michel MAILLARD, Président de l'association anosmie.org,
- Michel DORIEZ, chef cuisinier.

c) Journée Mondiale de l'Anosmie :

En capitalisant les communications de sensibilisations lors des journées mondiales dédiées à une pathologie, cela permet d'atteindre tous les acteurs cibles en même temps.
La journée mondiale de l'anosmie, le 27 février, peut ainsi permettre de mettre en avant le fardeau de la PNS et le handicap de la perte d'odorat. Cette journée a été créée en 2018 par l'association anosmie.org. Celle-ci permet la réalisation de plusieurs actions de sensibilisation à la PNS comme des conférences dans des facultés de médecine sur l'anosmie et ses conséquences, ainsi que des journées de sensibilisation à l'anosmie dans des centres hospitaliers.(60)
Cependant, la journée mondiale de l'anosmie n'est pas spécifique à la PNS, elle reste tout de même une opportunité supplémentaire de sensibiliser le grand public au fardeau de la PNS. A court terme, il serait intéressant de sensibiliser les autorités de santé pour organiser une journée mondiale dédiée à la PNS.

2. Les professionnels de santé :

Le fardeau des patients atteints de PNS est souvent sous-estimé également par les professionnels de santé, pouvant entraîner une prise en charge inadaptée au besoin du patient. Il est essentiel de faire prendre conscience aux professionnels de santé du fardeau quotidien des patients et de la stratégie thérapeutique existante à adopter afin de les soulager au mieux. En effet, en fonction de la sévérité et de la réponse aux traitements, le patient peut bénéficier d'une stratégie thérapeutique différente et adaptée.

a) Les soins primaires :

Parmi les acteurs du parcours de soins, les médecins généralistes et les pharmaciens semblent jouer un rôle majeur. Les médecins généralistes et les pharmaciens font partie des soins primaires, ils vont alors permettre d'identifier et adresser le patient à un spécialiste : l'ORL.

Les MG entrent en première ligne dans la prise en charge des patients. En effet, les patients vont, dans un premier temps, consulter leur MG dès l'apparition des premiers symptômes ou persistance de ces derniers. Le MG joue alors un rôle clé dans l'adressage des patients vers un ORL. Il peut suspecter une PNS et orienter alors son patient vers l'ORL qui posera le diagnostic final. Cependant, face aux symptômes peu spécifiques de la PNS, le MG n'a pas toujours la compétence pour déceler la polypose et orienter le patient. Il peut attribuer le « nez qui coule » à une rhinite chronique ou une autre pathologie allergique sans faire d'examens complémentaires. Il y a alors un besoin de sensibiliser les MG aux symptômes et à l'impact du fardeau la PNS.

Les congrès sont une opportunité pour sensibiliser les MG à la PNS et son fardeau grâce à des conférences organisées avec des ORLs, c'est alors un canal de communication hors-média. Ils sont aussi l'occasion de partager des outils, tels que des brochures d'information et sensibilisation à la PNS, afin de les aider dans l'adressage des patients vers un spécialiste. On retrouve par exemple les Congrès Preuves & Pratiques. Ce sont des évènements qui existent depuis 2002 et se déroulent sur une journée, dans 26 villes en France, autour de communications couvrant les domaines thérapeutiques d'actualité de la médecine générale. C'est le congrès de médecine générale le plus suivi avec environ 5 000 à 6 000 participants chaque année. (61)

Le MG peut, au vu des symptômes, prescrire aux patients des corticoïdes. Or, la prise répétée de corticoïdes ou au long cours peut entrainer des complications ostéoarticulaires, une prise de poids ou encore des infections répétées. Des documents sur les effets secondaires de la prise répétée de corticoïdes à destination des MG ont été élaborés pour les sensibiliser. Ces documents sont réalisés par Sanofi et donnés aux MG lors de congrès, par exemple.
Il est aussi important d'informer que la recherche avance et que de nouvelles solutions existent pour leurs patients. En effet, si la maladie n'est pas contrôlée, il est alors nécessaire d'orienter le patient vers un ORL pour adapter la stratégie thérapeutique.

Les pharmaciens, comme les MG, font partie des soins primaires. Ils sont essentiels à l'identification et au conseil des patients. Le conseil comprend l'adressage du patient à leur MG, puis à l'ORL. En effet, avant de prendre rendez-vous avec un MG, le patient va généralement consulter un pharmacien de ville afin de prendre des traitements sans prescription médicale, OTC (over the counter), pour soulager ses symptômes. De plus, les symptômes de la PNS se rapprochent d'un rhume avec le nez qui coule et des douleurs au niveau de la face laissant penser aux patients qu'il s'agit d'une pathologie passagère.
Aujourd'hui, aucune action centrée sur le pharmacien est mise en place. Or, il serait nécessaire de sensibiliser le pharmacien. Les industries pharmaceutiques peuvent publier, à travers un canal de communication média comme des publications dans la presse dédiée aux pharmaciens, des articles pour sensibiliser à la pathologie afin d'identifier les patients et les adresser à un MG puis un ORL pour une prise en charge adaptée de la PNS.

Enfin, le pharmacien joue un rôle central dans la délivrance des traitements. En effet, après chaque délivrance de prescription, il se doit d'expliquer les précautions d'emploi notamment lors des prises de corticostéroïdes en spécifiant l'ensemble des règles hygiéno-diététiques à respecter pour limiter la survenue d'effets indésirables associés à ce traitement (prise de poids, hyperglycémie, ostéoporose, etc.). Les autorités de santé françaises pourraient alors rédiger une lettre à l'attention des officinaux pour rappeler les dangers de la prise importante de corticoïdes. Cette lettre aiderait les pharmaciens à la réflexion lors de la délivrance du traitement pour questionner le médecin prescripteur sur la pertinence d'ajouter ou continuer une corticothérapie.
Les pharmaciens vont également délivrer des biothérapies qui doivent être conservées au réfrigérateur. Après utilisation de stylos ou de seringues (comme l'utilisation d'une biothérapie avec Dupixent®), ces derniers doivent être placés dans un collecteur de déchets. Le pharmacien fournit ce collecteur de déchets à risque infectieux gratuitement. Après chaque soin, le patient dépose le déchet perforant dans le collecteur (aiguilles, stylos, seringues, etc.) qui est ensuite rapporté en officine.
Les industries produisant les biothérapies pourraient également créer des courriers à destination des pharmaciens sur les conduites à tenir pour conserver le traitement ainsi que des points-clés sur les messages à donner aux patients lors de la délivrance du traitement.

b) Oto-Rhino-Laryngologue (ORL) :

Le spécialiste ORL pose le diagnostic d'une PNS. Les ORLs, dans le traitement de la PNS, peuvent prescrire différents traitements en fonction de la sévérité des symptômes et de la perception de ces derniers (traitements corticoïdes topiques ou systémiques). D'un patient à l'autre, la perception et le ressenti du patient varient. Par exemple, un patient même avec des polypes moins imposants qu'un autre patient peut avoir une perception d'obstruction nasale plus importante.
Les ORLs peuvent également réaliser des chirurgies permettant de retirer les polypes et soulager les symptômes, dont l'obstruction nasale. Néanmoins les polypes peuvent récidiver quelque temps après l'intervention.
En tant que chirurgien, les ORLs ont encore peu l'habitude de prescrire une biothérapie. Il est alors important de sensibiliser aux nouveaux traitements disponibles pour optimiser la prise en charge de la PNS.
De plus, tous les ORLs ne sont pas spécialistes de la polypose, pouvant alors entrainer une sous-estimation générale de l'impact physique et psychologique de la maladie conduisant à une prise en charge inadaptée.

Il est donc primordial de sensibiliser l'ORL. Pour ce faire, les forces de vente des laboratoires pharmaceutiques, représentés par les délégués médicaux, rencontrent les ORLs au cabinet ou à l'hôpital, et leur remettent des outils permettant de les sensibiliser et leur faire connaître la PNS et sa stratégie thérapeutique. Par exemple, un document a été élaboré, par les laboratoires Sanofi, pour apporter une expérience olfactive et pour faire prendre conscience de l'importance de l'odorat et le fardeau de l'anosmie. Le médecin peut ainsi se mettre à la place du patient anosmique. Les visites des délégués ainsi que le remis de documents aux médecins sont un canal de communication hors-média.

Des outils d'aide à la prescription, comme une ordonnance d'exception préremplie par exemple, peuvent également être remis à l'ORL afin de lui expliquer les conditions nécessaires pour remplir l'ordonnance d'exception, qui diffèrent d'une ordonnance « classique ». Les biothérapies dupilumab et mépolizumab sont prescrites sur une ordonnance d'exception, une formation par des visiteurs médicaux, peut être délivrée à l'ORL afin de lui expliquer la bonne manière de remplir l'ordonnance d'exception pour ce médicament.

Figure 16 - Ordonnance d'exception

c) Pneumologue :

Le pneumologue peut également jouer un rôle important dans le parcours de soins d'un patient souffrant de PNS. En effet, il est fréquent qu'une autre pathologie respiratoire soit associée à une PNS. En effet, environ 50 % des patients atteints de PNS ont un asthme associé.(24) Les deux maladies concomitantes chez un patient sont souvent le signe d'une inflammation de type 2 (Figure 7) et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.(62) Le fardeau s'alourdit pour un patient souffrant des deux pathologies.

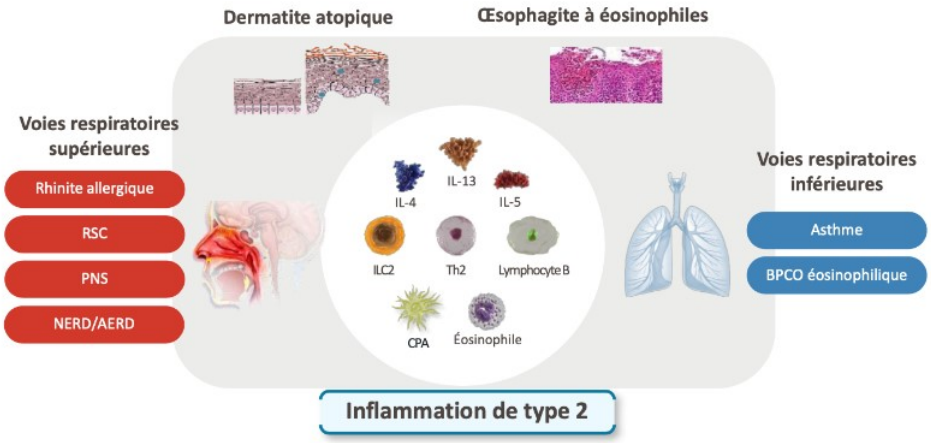


Figure 7 - Pathologies associées à une inflammation de type 2

Il ne faut alors pas oublier de sensibiliser également le pneumologue à l'inflammation de type 2 et à la PNS. Les pneumologues suspectant une PNS chez un patient, doivent les adresser vers ORLs pour poser le diagnostic. Ces derniers doivent donc travailler en étroite collaboration afin d'améliorer le parcours de soins et la prise en charge du patient.

Pour le moment, il n'y a pas d'actions ciblées sur les pneumologues mises en place dans le parcours de soins de la PNS. Les autorités de santé françaises pourraient mettre en place un guide de parcours de soins adapté à la PNS que les pneumologues peuvent consulter. Mais également faire une sensibilisation sur les pathologies associées à une inflammation de type 2 pour que le pneumologue reste vigilant à ces autres pathologies avec son patient.
Les industries du médicament pourraient quant à elles travailler sur la sensibilisation à la pathologie par le biais d'une communication média avec des articles dans la presse scientifique. Des communications hors média, peuvent également être mise en place par le biais de sensibilisations grâce aux visiteurs médicaux dans les cabinets ou hôpitaux, ou à l'occasion de congrès, avec des conférences spécifiques sur le sujet de l'inflammation de type 2. Ces conférences permettraient de sensibiliser les pneumologues aux pathologies associées à une inflammation de type 2 et faire l'association avec une potentiellement comorbidité : asthme et PNS.
L'un des plus importants congrès en pneumologie est celui du CPLF (Congrès de Pneumologie de Langue Française), qui s'est tenu pour sa 27ème édition du 27 au 29 janvier à Marseille. (63)

3. Les Patients :

Une fois le diagnostic posé, il est essentiel d'impliquer le patient et de le placer au cœur de sa prise en charge afin qu'il soit un acteur à part entière et qu'il apprenne à contrôler et mieux vivre avec sa pathologie. Le patient peut être impliqué dans sa prise en charge grâce à plusieurs canaux médias et hors médias.

a) Site internet :

L'émergence de la disponibilité d'informations médicales sur Internet place le patient au centre de sa prise en charge ; il devient alors un acteur à part entière. Toutes ces informations donnent au patient une participation active et éclairée dans l'ensemble de son parcours de soins, du dépistage à la compréhension des examens jusqu'au traitement. En favorisant la compréhension du patient à l'ensemble des actions mises en place, ce dernier améliorera son observance thérapeutique.

Pour plus de 40% des patients, la consultation de sites sur Internet affecte leur façon d'appréhender leur prise en charge.(64,65) Il est donc nécessaire d'avoir des sites sûrs avec des informations vérifiées afin que le patient puisse ne pas être biaisé par de fausses informations non sourcées.
Dans ce contexte, un canal de communication hors média comme des sites dédiés aux patients atteints de PNS existent, dont le site créé par les laboratoires Sanofi.(46) Ce site est consacré aux patients, aux aidants ainsi qu'au grand public afin de les sensibiliser à la pathologie, les aider à comprendre les causes et les accompagner dans leur prise en charge. Le site Internet du laboratoire MSD (45) ainsi que ceux de certains CHU, comme le CHU de Caen (66), offrent également un contenu fiable pour informer et rassurer le patient. En effet, avant la création de ces sites, il n'existait pas de contenus fiables adaptés aux patients qui pouvaient alors se retrouver sur des forums avec des réponses à leurs questions non vérifiées.

Le trafic web, c'est-à-dire, le nombre de visites ou de visiteurs sur un site durant une période définie, peut-être évalué et suivi afin d'adopter des stratégies correctives si nécessaire pour s'adapter au mieux à la communauté de patients et toucher un maximum de personnes concernées. Les stratégies correctives peuvent par exemple être la rédaction d'articles d'intérêts, la mise à jour d'informations ou encore l'optimisation du site. (67)
De plus, il est possible de qualifier le trafic web, c'est-à-dire d'examiner le temps passé sur le site internet, mais également le nombre de clics ayant été réalisé vers un lien de redirection sur un article. Plus ce nombre est élevé, plus cet article semble montrer un intérêt pour les personnes ciblées.

Le site de Sanofi avait par exemple remarqué que la plus grande majorité des visiteurs accédaient au site via leur téléphone portable. Or le site avait été conçu pour une utilisation à majorité ordinateur. L'ensemble du site a donc été optimisé pour faciliter son utilisation par portable.

Un site permet également de fédérer une communauté d'utilisateurs. Pour ce faire, il est nécessaire d'implémenter régulièrement de nouveaux contenus d'intérêts. Le site de Sanofi propose, par exemple, le questionnaire SNOT-22 de façon interactive afin que le patient puisse évaluer l'impact de ses symptômes dans sa vie quotidienne et lui faire alors prendre conscience de l'impact des symptômes. Ces résultats du SNOT-22 sont ensuite téléchargeables et sont alors un outil d'initiation à la discussion avec le professionnel de santé. (Figure 32)
Le SNOT-22 est l'outil recommandé pour la mesure de qualité de vie chez les patients adultes atteints de PNS. Il est utilisé dans des publications internationales et sa traduction française est validée. (68)

Figure 32 - Site polypose-nasale.fr Sanofi

b) Outils d'informations pour les patients :

Des outils à destination des patients peuvent être développés et mis à leur disposition pour les accompagner dans la prise en charge de leur maladie. Par exemple, une brochure d'informations sur la PNS expliquant la pathologie et les prises en charge possibles a été élaborée par Sanofi afin d'accompagner le patient après son diagnostic. Cette brochure est disponible sur le site internet polypose nasale de Sanofi (46) mais également, distribuée aux ORLs afin qu'ils puissent la partager avec leurs patients au moment du diagnostic.

Il y a également des outils à disposition des professionnels de santé (PDS) qui peuvent aider leurs patients, comme des carnets avec des feuilles détachables permettant de réaliser le questionnaire de qualité de vie SNOT-22 pour que le médecin puisse évaluer la qualité de vie des patients. Ces carnets ont également été créés par les laboratoires Sanofi et sont donnés par le biais de visites médicales ou lors des congrès aux professionnels de santé.

Figure 33 - Brochure information patient

c) Support d'accompagnement patient :

Une fois le patient orienté vers le parcours de soins approprié, il va pouvoir recevoir le traitement adapté à son besoin. Pour optimiser le parcours de soins, tous les acteurs de ce parcours ont également le rôle d'accompagner les patients afin de les maintenir dans ce parcours et cette prise en charge adaptée.
Il est notamment nécessaire de s'assurer de la bonne observance de chaque traitement pris par le patient.

La prise de corticoïdes doit, par exemple, suivre la prescription, au bon dosage et à la bonne heure. Le risque d'une mauvaise observance, pour tous traitements, entraine un manque d'efficacité en cas de sous-dosage ou le risque de majorer les effets indésirables en cas de surdosage. De plus, l'arrêt du traitement doit également être accompagné par un médecin car, celui-ci, doit être progressif. Des moyens de communication hors média, tels que des livrets d'informations dédiés aux patients sont disponibles comme celui rédigé par des médecins du CHU de Montpellier, représenté dans la figure 34.(69)

Figure 34- Livret d'information sur la corticothérapie réalisée par le CHU de Montpellier

Une autre stratégie thérapeutique consiste en la prise de biothérapie, notamment avec le Dupixent®. Ce traitement est un injectable en seringue préremplie ou stylo auto-injecteur, son administration n'est alors pas à la portée de tous les patients. Certains patients ont donc recours à une infirmière qui vient une fois toutes les 2 semaines pour réaliser l'injection, ou encore, via les proches (parent, conjoint), pouvant également administrer le traitement.

Enfin, les patients peuvent avoir besoin d'un accompagnement dans l'administration du traitement afin de s'assurer du bon usage du médicament. Cet accompagnement assurerait aussi l'ORLs du bon suivi de la prescription de son patient.

Suite à l'identification des besoins des patients dans l'apprentissage du bon usage du traitement, un programme national d'apprentissage (PSP : Patient Support Program) a alors été mis en place et validé par l'ANSM, avec le soutien institutionnel de Sanofi, dans la prise en charge de la PNS.
Ce programme, libre et gratuit, est proposé par les médecins aux patients bénéficiant du traitement Dupixent®. Le PSP est mis en œuvre par des IDE ou des pharmaciens formés. Il permet au patient de s'approprier l'ensemble des gestes techniques nécessaires à la bonne injection du traitement. Il permet également de mettre à disposition des patients des services personnalisés adaptés à leurs besoins comme un service d'appel à un professionnel de santé 24h sur 24h.
Ce programme d'apprentissage est construit en 4 étapes, à savoir :

1. Un apprentissage théorique du geste d'injection avec le stylo ou la seringue Dupixent®,
2. Un apprentissage pratique du geste d'injection et réalisation de l'injection en direct,
3. Un entretien de validation des compétences acquises et de la maîtrise du geste technique de l'auto-injection,
4. D'entretiens de suivi à 1 mois, 6 mois et 12 mois.

Les objectifs de ce programme d'apprentissage sont de favoriser et d'améliorer la prise en charge médicale des patients traités par la biothérapie en contribuant au bon usage du médicament, en facilitant l'autonomie du patient vis-à-vis de son traitement et enfin améliorant l'observance du traitement.

Conclusion :

L'enquête IFOP publiée en 2021, met en avant la méconnaissance de la PNS. (1) Cette maladie touche environ 1 million de personnes en France. Un certain nombre de patients ignorent leur condition pathologique et certains professionnels de santé ne connaissent pas cette maladie et donc sa prise en charge. Les patients connaissent alors une longue période d'errance de diagnostic et certains d'entre eux ne bénéficient pas d'une prise en charge thérapeutique adaptée à la sévérité de leur PNS et donc à leurs besoins. (52)
Cependant, différentes stratégies thérapeutiques existent avec notamment des traitements innovants comme les biothérapies, répondant à un besoin qui était jusqu'alors non couvert. Il est donc important de faire connaitre ces stratégies pour proposer une prise en charge adaptée aux patients.

Le parcours de soins de la PNS n'est pour le moment pas décrit par les autorités de santé françaises. Seul des laboratoires travaillant sur cette aire thérapeutique ont pu commencer à identifier le parcours de soins et surtout ses points de ruptures, comme les laboratoires Sanofi. En comprenant les points de ruptures du parcours de soins, il est possible de mettre en place des actions visant à l'optimisation de ce dernier. (41)

L'ensemble des actions citées dans cette thèse ont toutes été conduites récemment ; la plupart durant l'année 2021-2022. En raison du manque de recul, il est pour le moment assez difficile de mesurer l'impact de l'ensemble de ces actions. L'objectif est d'avoir une communication 360° pour sensibiliser un maximum d'acteurs du parcours de soins. Certaines données peuvent cependant nous aiguiller sur l'impact de cette stratégie de communication et ses actions comme la quantification et qualification du trafic web suite à une campagne de communication menée.
Le site internet de Sanofi propose le test du SNOT – 22 qui donnera au patient un score sur la qualité de vie. Ce score est également récolté par le laboratoire de façon anonyme et permet également d'avoir une estimation du score des patients et l'impact de la PNS pour ces derniers.

De surcroît, il serait intéressant de réaliser une nouvelle enquête IFOP auprès :

- Du grand public pour évaluer l'impact des campagnes de communication sur la connaissance de la PNS,
- Des professionnels de santé afin de mesurer également leur connaissance sur la pathologie et le parcours de soins,
- Des patients afin de connaitre et comparer leur qualité de vie à la suite de campagnes de prévention.

Enfin, une augmentation de la prévalence de la maladie et une diminution du temps d'errance de diagnostic suite aux actions menées mettraient en avant la sensibilisation à la PNS du grand public ainsi qu'une amélioration de la connaissance de la maladie et de son parcours de soins par les PDS.

Bibliographie :

1. PPT-Ifop-Sanofi_SYNTHESE_2021.04.01.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2021/06/PPT-Ifop-Sanofi_SYNTHESE_2021.04.01.pdf
2. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. Allergy. févr 2005;60(2):233-7.
3. Spécialistes et patients face au parcours de soins coordonnés : comportements et opinions. 2009;
4. Plaquette_HPST_grand_public-2.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plaquette_HPST_grand_public-2.pdf
5. Equilibre_acido-basique-_Elements_de_physiologie_respiratoire.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Equilibre_acido-basique-_Elements_de_physiologie_respiratoire.pdf
6. fiches IDE. Appareil respiratoire [Internet]. Fiches IDE. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.fiches-ide.fr/anatomie-physiologie/appareil-respiratoire/
7. Institut Belge de la santé. Inflammation pulmonaire [Internet]. sciensano.be. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/inflammation-pulmonaire
8. Santé publique France. Asthme [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme
9. HAS. BPCO – Causes fréquentes : tabagisme et expositions professionnelles [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974843/fr/bpco-causes-frequentes-tabagisme-et-expositions-professionnelles
10. Fondation de recherche M. Tout savoir sur la mucoviscidose [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.frm.org/recherches-maladies-rares/mucoviscidose/focus-mucoviscidose
11. Institut National du cancer. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon
12. Ameli. Comprendre l'apnée du sommeil [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/apnee-sommeil/comprendre-apnee-sommeil
13. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(4):565-72.
14. Shi JB, et al. Allergy. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities 2015; 70:533–553.
15. Beule A. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2015;
16. Institut national du cancer. Définition polype [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur:

https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/P/polype
17. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL, et al. ICON: chronic rhinosinusitis. World Allergy Organ J. 2014;7(1):25.
18. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(8):2812-2820.e3.
19. Laboratoire Lescuyer. Décrypter l'inflammation, ses causes et conséquences sur votre santé au quotidien [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.laboratoire-lescuyer.com/blog/nos-conseils-sante/decrypter-linflammation-ses-causes-et-consequences-sur-votre-sante-au-quotidien
20. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. Annu Rev Pathol. 24 janv 2017;12:331-57.
21. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. janv 2016;15(1):35-50.
22. Wise SK, Laury AM, Katz EH, Den Beste KA, Parkos CA, Nusrat A. Interleukin-4 and interleukin-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. Int Forum Allergy Rhinol. mai 2014;4(5):361-70.
23. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. Am J Rhinol Allergy. 2013;27(6):473-478.
24. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. Rhinology. 1 févr 2019;57(1):32-42.
25. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. janv 2020;55(1):1900588.
26. Carr S, Watson W. Eosinophilic esophagitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 10 nov 2011;7 Suppl 1(Suppl 1):S8.
27. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 20 févr 2020;58(Suppl S29):1-464.
28. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. févr 2016;6 Suppl 1:S22-209.
29. Lourijsen ES, de Borgie CAJM, Vleming M, Fokkens WJ. Endoscopic sinus surgery in adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (PolypESS): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 23 janv 2017;18(1):39.
30. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size

of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. Am J Rhinol. 2000;14(3):143-8.
31. CT-18624_DUPIXENT_PIS_EI_AvisDef_CT18624.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18624_DUPIXENT_PIS_EI_AvisDef_CT18624.pdf
32. CT RHINOCORT 64 microgrammes/dose [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032213.pdf
33. VIDAL. Les traitements de la rhinite allergique [Internet]. VIDAL. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/nez-gorge-oreilles/rhinite-allergique-rhume-foins/traitements.html
34. Sibilia J. Les corticoïdes : mécanismes d action. M ISE AU POINT. 2003;
35. LE SITE PHARMACOMÉDICALE.ORG. *Corticoides : Les points essentiels [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels
36. Cabinet de Chirurgie ORL et cervico-faciale. Polypose Naso-Sinusienne (PNS) [Internet]. orl.nc. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://orl.nc/pathologies-du-nez-et-des-sinus/la-polypose-naso-sinusienne-pns/
37. Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. N Engl J Med. 4 juill 2019;381(1):55-63.
38. dupixent-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_fr.pdf
39. CT-19632_NUCALA_PNS_PIC_AvisDef_EPI_CT19632.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19632_NUCALA_PNS_PIC_AvisDef_EPI_CT19632.pdf
40. Polypose naso-sinusienne: après le DUPIXENT, voici le NUCALA [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: https://www.snorl.org/category-acces-libre/category-actualites/polypose-naso-sinusienneapares-le-dupixent-voici-le-nucala/
41. Agence régional de santé. L'organisation des parcours de soins, de santé, de vie [Internet]. 2018 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ars.sante.fr/lorganisation-des-parcours-de-soins-de-sante-de-vie-0
42. LEEM. Innovation | Leem [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.leem.org/innovation-et-sante
43. Santé publique France. Etat de santé des personnes diabétiques en France : 1ers résultats de l'étude Entred 3 en métropole [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/etat-de-sante-des-personnes-diabetiques-en-france-1ers-resultats-de-l-etude-entred-3-en-metropole
44. HAS. Promouvoir les parcours de soins personnalisés pour les malades chroniques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-

sante.fr/jcms/c_1247611/fr/promouvoir-les-parcours-de-soins-personnalises-pour-les-malades-chroniques
45. MSD. Polypes nasaux - Troubles du nez, de la gorge et de l'oreille [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-nez,-de-la-gorge-et-de-l%E2%80%99oreille/troubles-du-nez-et-des-sinus/polypes-nasaux
46. Sanofi. Information polypose nasale et inflammation de type 2 [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.polypose-nasale.fr/
47. parcours_de_soins_ic.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/parcours_de_soins_ic.pdf
48. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. 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. 2012;37(4):276-82.
49. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, et al. Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life. J Laryngol Otol. juill 2005;119(7):543-9.
50. Fokkens WJ, et al. Rhinology. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020.
51. Khan A, et al. Rhinology. The GALEN rhinosinusitis cohort: chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life 2019;57(1):32-42.
52. Klossek JM, et al. Allergy, Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study 2005.
53. Marketing 360° [Internet]. https://www.e-marketing.fr/. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.e-marketing.fr/Definitions-Glossaire/Marketing-360-243398.htm#&utm_source=social_share&utm_medium=share_button&utm_campaign=share_button
54. Qu'est-ce qu'un canal de communication ? - Les supports de communication par MEDIAPOST [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.mediapost.fr/ressources/questions-reponses/optimiser-ma-communication/quest-ce-quun-canal-de-communication
55. Pourquoi et comment lancer une campagne d'affichage ? | GoodBuy Media [Internet]. Good Buy Media. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.goodbuy-media.fr/expertises/affichage/
56. 97 % de la population française qui lit la presse chaque mois [Internet]. GoodBuy Media 2018 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.graphiline.com/article/29016/97-population-francaise-lit-presse-mois-audience-acpm
57. La force de la publicité radio média déclencheur de l'acte d'achat. [Internet]. CorsicaCom: Agence Média Publicité. 2017 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: http://corsicacom.cc/index.php/2017/02/05/la-force-de-la-publicite-radio/
58. La Provence. En direct | Polypose nasale, anosmie, hyposmie : à la recherche de l'odorat perdu | La Provence [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: https://www.laprovence.com/actu/en-

direct/6883956/polypose-nasale-anosmie-hyposmie-a-la-recherche-de-lodorat-perdu.html
59. Le Progrès. Comment vivre avec la polypose nasale | Le Progrès [Internet]. LeProgrès Evénements. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: https://www.leprogres-evenements.fr/conference-polyposenasale
60. Association Anosmie.org. 27 février 2023 - Journée mondiale de l'anosmie [Internet]. Association Anosmie.org. 2023 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.anosmie.org/2023/02/08/27-fevrier-2023-journee-mondiale-de-lanosmie-jma2023/
61. Congrès Preuves & Pratiques. Preuves & Pratiques [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.preuvesetpratiques.com/component/manifestations/carte.html
62. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. Am J Rhinol Allergy. 2013;27(6):473-8.
63. CPLF. 27e Congrès de Pneumologie de Langue Française [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: https://www.pneumologie-developpement.fr/congres-pneumologie/Programme/LesSessions
64. Meric F, Bernstam EV, Mirza NQ, Hunt KK, Ames FC, Ross MI, et al. Breast cancer on the world wide web: cross sectional survey of quality of information and popularity of websites. BMJ. 9 mars 2002;324(7337):577-81.
65. Oermann MH, Gerich J, Ostosh L, Zaleski S. Evaluation of asthma websites for patient and parent education. J Pediatr Nurs. déc 2003;18(6):389-96.
66. SERVICE ORL DU CHU DE CAEN. LA POLYPOSE NASOSINUSIENNE [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: http://orl-chu-caen.fr/?page_id=2236
67. Trafic web, qu'est-ce que c'est? Définition glossaire [Internet]. Habefast. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://habefast.ch/glossaire/trafic-web/
68. de Dorlodot C, Horoi M, Lefebvre P, Collet S, Bertrand B, Eloy P, et al. French adaptation and validation of the sino-nasal outcome test-22: a prospective cohort study on quality of life among 422 subjects. Clin Otolaryngol. févr 2015;40(1):29-35.
69. de Montpellier C. Hôpital Lapeyronie Pôle EMMBRUN 371, Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier cedex 5.
70. Shi J, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. Allergy. mai 2015;70(5):533-9.
71. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2015;14:Doc11.

Résumé :

La polypose naso-sinusienne (PNS) touche 2,1% des Français, soit environ 1 million de personnes. (2) Cette maladie est méconnue puisque 78 % des Français ne la connaissent pas. Le constat de l'enquête IFOP montre un manque de sensibilisation du grand public et des professionnels de santé à la PNS et une absence de prise en charge. (1)

Or, les stratégies thérapeutiques proposées offrent aujourd'hui aux patients une prise en charge permettant d'améliorer leur qualité de vie. Des traitements innovants sont disponibles mais sont encore peu connus.

La question de l'optimisation du parcours de soins des patients atteints de PNS peut alors se poser. L'étude des parcours de soins en PNS a été réalisée par des industries du médicament dans l'attente d'une recommandation des autorités de santé françaises. Le parcours de soins n'est pas optimal et comprend plusieurs points de ruptures. En agissant sur chacun des acteurs de ce parcours, il peut être optimisé afin d'améliorer la qualité de vie des patients souffrants de PNS.(41)

Une approche de communication et de sensibilisation 360° pour atteindre toutes les cibles par le bon canal de communication média ou hors média contribue à l'optimisation du parcours de soins.
En agissant en amont du parcours, avec le grand public, en les sensibilisant et en leur faisant prendre de conscience qu'un rhume « qui n'en finit pas » « n'est pas normal », nous allons chercher les patients non diagnostiqués. Cette communication doit être importante et peut donc se faire par exemple par le biais d'une campagne d'affichage, de spots radio.
En améliorant également la communication entre les professionnels de santé et l'adressage des patients aux ORLs, lors de congrès par exemple, cela permettrait d'optimiser le parcours de soins et d'amener le patient vers le bon interlocuteur. Il faut également sensibiliser les ORLs aux nouvelles thérapies, l'inflammation de type 2 et fardeau de la PNS par des documents d'informations qui peuvent leur être remis lors de visites de délégués médicaux de l'industrie pharmaceutique.
Enfin, en maintenant les patients dans le bon parcours avec des outils, comme des programmes d'apprentissage, pour mieux comprendre et gérer leur traitement au long cours, cela permettrait d'améliorer la prise en charge et le parcours de soins optimal.

Enfin, le regard du patient évolue face à sa maladie et sa prise en charge ; les informations sont devenues très accessibles pour le grand public, avec le déploiement d'Internet. Le patient devient alors l'acteur essentiel de son propre parcours de soins. Il est alors nécessaire de s'adapter aux patients afin de les aider à mieux contrôler leur maladie.

Mots clés :

- Parcours de soins
- Polypose naso-sinusienne, polypose nasale, PNS
- Communication
- Points de ruptures dans le parcours de soins

Serment de Galien :

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant	du Président du jury
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018