



Pathologies rhinosinusiennes et asthme sévère

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2018

Par Madame Julie FINANCE

Née le 30 mars 1989 à Chambray-Les-Tours (37)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Président

Monsieur le Professeur MICHEL Justin

Assesseur

Monsieur le Professeur CHARPIN Denis

Directeur

Madame le Professeur BREGEON Fabienne

Assesseur



Pathologies rhinosinusiennes et asthme sévère

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2018

Par Madame Julie FINANCE

Née le 30 mars 1989 à Chambray-Les-Tours (37)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Président

Monsieur le Professeur MICHEL Justin

Assesseur

Monsieur le Professeur CHARPIN Denis

Directeur

Madame le Professeur BREGEON Fabienne

Assesseur

Liste des Professeurs de la Faculté de Médecine de Marseille

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Monsieur le Professeur CHARPIN Denis

Madame le Professeur BREGEON Fabienne

Monsieur le Professeur MICHEL Justin

Remerciements

Aux Professeurs :

Merci au Professeur Chanez d'avoir bien voulu diriger ce travail.

Merci au Professeur Bregeon pour m'avoir apporté ses conseils et sa bienveillance dans tous les domaines de ma formation, clinique et de recherche, en pneumologie comme en physiologie et en infectiologie.

A ma famille :

Je remercie ma mère, pour son soutien indéfectible tout au long de mes études de Médecine et pour m'avoir inculqué les valeurs d'honnêteté, d'humilité et de persévérance.

Je remercie mon père, puisque je lui dois ma vocation à devenir médecin.

Je remercie mes grands-parents maternels pour avoir été un repère indispensable tout au long de ma vie.

Je remercie mes grands-parents paternels pour leurs bons soins envers moi depuis mon arrivée dans le Sud pour l'internat.

Aux amis :

Je remercie mes amis de la Fac de Tours pour ces années qui resteront toujours dans ma mémoire : Pierre Antoine, Clément, Harrold, Emmanuelle et les autres.

Je remercie mes amis de Marseille pour leur soutien, leur humour et leur exemple tout au long de ces 5 années. Je tiens beaucoup à vous. Dans l'ordre de nos rencontres : Emeline, Maïté, Thomas, Quentin, Amélie... mais aussi Nassim, Gregory, Coraline, Manon, Emilie, Emmanuelle, Laurence, Thierry et Bérengère.

Je remercie mes co internes de la réanimation DRISS pour le semestre d'hiver délirant que nous avons passé ensemble : Alexandre, Youssef, Amazigh, Thomas, Julie, Maeliss, Violaine, Pierre Nicolas et Clarisse.

Je remercie mon co interne Julien pour son soutien pendant notre dernier semestre.

Je remercie mon co interne (puis chef !) Benjamin, pour notre amitié qui s'est construite depuis la greffe jusqu'en réa, en passant par le labo.

Je remercie tous les internes de France qui ont partagé avec moi l'Hippocup à 3 reprises. Mention spéciale pour Alice ma petite licorne et pour Guillaume.

Aux patients :

Je remercie tous les patients qui m'ont aidé pour cette Thèse, leur gentillesse m'a souvent épatée.

Mention spéciale :

Merci aux Docteurs Chevalier, Leon, Barbier et Masson pour leur bienveillance, leur sympathie et leur aide pour ma formation de pneumologue.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

- 1) Rhinosinusite chronique et asthme sévère : aspects généraux et association
- 2) Aspect particulier de la maladie asthmatique : l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme
- 3) Objectifs

MATERIEL ET METHODES

- 1) Critères d'inclusion
- 2) Mise au point d'un score de symptômes rhinosinusiens
- 3) Définition des groupes
- 4) Recueil des données
- 5) Statistiques

RESULTATS

- 1) Caractéristiques démographiques des patients
- 2) Score de symptômes rhinosinusiens
- 3) Exacerbations dans les 12 mois précédents
- 4) Meilleur VEMS dans les 12 mois précédents
- 5) Eosinophilie sanguine maximale connue
- 6) Tests allergologiques cutanés
- 7) Consommation de corticoïdes par voie générale
- 8) Traitement par biothérapie
- 9) Scanner des sinus
- 10) Consultation ORL et antécédents de chirurgie du nez et/ou des sinus
- 11) Intolérance aux AINS
- 12) Corrélation des scores de symptômes rhinosinusiens avec les autres variables
- 13) Age de survenue de l'asthme

DISCUSSION

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

ABBREVIATIONS UTILISEES

INTRODUCTION

1) Rhinosinusite chronique et asthme sévère : aspects généraux et association

Un lien est démontré entre l'asthme et la rhinosinusite chronique¹. L'existence d'une association forte entre ces deux pathologies a été retrouvée dans une cohorte multicentrique prospective européenne¹. Dans certains centres, jusqu'à 50% des patients avec une RSC ont un asthme^{2,3}.

La sinusite est définie par l'existence d'une inflammation des sinus de la face et est généralement associée à une inflammation de la muqueuse nasale appelée rhinite. Le terme rhinosinusite (RS) est actuellement considéré comme le plus approprié. La RS est caractérisée par la présence de plus de 2 symptômes dont un symptôme majeur, les symptômes majeurs étant l'obstruction nasale et l'écoulement nasal antérieur ou postérieur (rhinorrhée antérieure ou postérieure)⁴. Les symptômes mineurs incluent une douleur ou une sensation de pression faciale ainsi qu'une diminution ou abolition de l'odorat. Les autres symptômes admis comme étant évocateurs de RS, qui sont décrits principalement dans la rhinosinusite aiguë d'origine allergique, sont les éternuements et le prurit nasal⁵. Les recommandations américaines⁶ requièrent, en plus de ces symptômes, une évidence endoscopique et/ou radiologique d'inflammation muqueuse. Le scanner est la technique d'imagerie de référence pour l'étude du nez et des sinus de la face⁷. Une rhinosinusite est aiguë lorsque les symptômes se résolvent entièrement en moins de 12 semaines, et chronique lorsque les symptômes surviennent quotidiennement ou la plupart des jours pendant plus de 12 semaines.

La rhinosinusite chronique (RSC) comprend 2 entités cliniques distinctes⁸ : la RSC sans polypose nasosinusienne (RSCsPN) et la RSC avec polypose nasosinusienne (RSCaPN). Sa prévalence dans la population générale est estimée entre 1 et 10% pour la RSCsPN et 4% pour la RSCaPN⁸.

Le SNOT-22 (pour Sino Nasal Outcome Test -22) (**Annexe 1**) est un outil recommandé dans la littérature pour la mesure de qualité de vie chez les patients adultes atteints de rhinosinusite chronique. Etabli en 2013, ce questionnaire comprenant 22 items a été utilisé dans 20 publications internationales et sa traduction française est validée. Il fait suite au questionnaire SNOT16 établi en 2003 par une équipe française. Il inclut des questions générales concernant la qualité de vie et des questions sur le fonctionnement psycho-social de l'individu, en plus des questions sur les symptômes spécifiques à la rhinosinusite chronique. Une traduction française a été réalisée et validée⁹.

Dans la majorité des cas, l'étiologie des rhinosinusites chroniques reste inconnue. L'inflammation qui définit cette pathologie survenant à l'interface avec l'environnement extérieur, elle a suggéré l'hypothèse - toujours en l'attente de confirmation- que la RSC résulte d'une réponse immunitaire excessive ou inappropriée aux agents présents dans l'air extérieur. Chez un faible pourcentage de patient, l'inflammation nasosinusienne peut toutefois être secondaire à une origine dentaire (foyer infectieux dentaire, soins dentaires) ou iatrogénique, mais peut aussi survenir en réponse à un processus intrinsèque à la muqueuse nasosinusienne, en l'absence présumée de stimuli exogène (granulomatose avec polyangéite de Wegener, sarcoïdose). Enfin, elle peut également s'associer à des facteurs génétiques distinctifs (mucoviscidose) ou à un déficit immunitaire.

La RSC est une pathologie inflammatoire hétérogène et probablement multifactorielle¹⁰. Il n'existe pas de classification internationale standardisée et uniforme pour cette pathologie, en dehors des 2 phénotypes CRSsPN et CRSaPN que nous avons précédemment décrits, pourtant, plusieurs études ont montré l'existence de différents endotypes au sein du phénotype CRSaPN, avec différents mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'inflammation muqueuse et de la formation de polypes, qui peuvent se chevaucher¹¹.

L'asthme sévère concerne 6% des asthmatiques et est responsable d'environ 600000 journées d'hospitalisation et 2000 décès par an¹². Selon la définition proposée par Chanez P et al. en 2007, le terme d'asthme sévère s'applique aux patients dont le contrôle de la maladie n'est pas obtenu malgré une réévaluation extensive du diagnostic et du traitement, après une période de suivi d'au moins 6 mois, par un spécialiste de l'asthme¹³. Selon le GINA (*Global Initiative for Asthma, Global Strategy For Asthma Management and Prevention, 2018*), un asthme est sévère lorsqu'il requiert un traitement du palier 4 ou 5 en plus d'une association CSI/LABA à haute dose pour être contrôlé, ou qui reste non contrôlé malgré ce traitement.

La RSC est une comorbidité de l'asthme qui est reconnue comme étant associée à une forme d'asthme plus sévère¹⁴, plus particulièrement la RSCaPN¹⁵ qui serait présente chez 7% des asthmatiques¹⁷. Dans la cohorte multicentrique européenne d'asthmatiques U-BIOPRED¹⁶, le score au SNOT-22 était significativement plus élevé chez les patients présentant un asthme sévère que chez ceux avec un asthme léger ou modéré. La RSCaPN était plus fréquente chez les asthmatiques sévères, et avait été diagnostiquée chez 35,4% des asthmatiques sévères contre 9,2% des asthmatiques légers ou modérés.

Le lien suggéré entre la RSC et l'asthme repose sur des données physiologiques et anatomiques. Le rôle du nez dans le réchauffement, l'humidification et le filtrage de l'air extérieur destiné aux poumons est établi¹⁸, mais l'influence de ce conditionnement de l'air sur la fonction pulmonaire n'a jamais été étudiée. Les voies aériennes supérieures, comprenant les fosses nasales et le larynx, sont anatomiquement en continuité avec les voies aériennes inférieures, comprenant la trachée ainsi que les bronches et les alvéoles. Un stimulus thermique¹⁹ ou allergénique²⁰ appliqué au niveau nasal peut entraîner une bronchoconstriction, ce qui suggère l'existence de réflexes neurologiques naso-pulmonaires mais ces voies réflexes connectant le nez et les bronches demeurent inconnues.

La RSC et l'asthme semblent également liées sur le plan histopathologique puisqu'elles sont toutes deux caractérisées par une inflammation muqueuse hétérogène le plus souvent éosinophile avec un remodelage épithélial et un épaississement de la membrane basale²¹. Le profil cytokinique, à l'origine de l'activation des polynucléaires éosinophiles (PNE), retrouvé sur les biopsies de muqueuse nasale dans la RSC ressemble à celui de la muqueuse bronchique dans l'asthme²².

L'ensemble de ces données épidémiologiques, cliniques et pathophysiologiques a conduit à l'émergence d'un concept appelé « UAD : United Airway Disease »^{23,24} qui réunit la RSC et l'asthme au sein d'une seule et même pathologie inflammatoire chronique des voies aériennes.

2) Aspect particulier de la maladie asthmatique : l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme

Récemment, plusieurs auteurs ont réaffirmé le caractère hétérogène de l'asthme et ont appelé à davantage de reconnaissance des différents phénotypes de la maladie^{25,26}. Les phénotypes de l'asthme sont des combinaisons de caractéristiques cliniques et/ou démographiques et/ou biologiques, que l'on cherche à établir avec plusieurs objectifs : premièrement, l'objectif de mieux comprendre l'étiologie et la physiopathologie de l'asthme; deuxièmement, pour guider le développement de nouvelles thérapeutiques ; troisièmement, pour identifier des facteurs de risque de l'asthme pour prévenir son apparition.

Plusieurs phénotypes de l'asthme sont identifiés²⁷⁻²⁹: l'asthme allergique débutant dans l'enfance et associé à une histoire personnelle et ou familiale d'atopie, l'asthme non allergique, l'asthme de survenue tardive, l'asthme avec obstruction bronchique fixée, et l'asthme de l'obèse. Ces phénotypes semblent sous tendu par deux types profils

immunologiques, distingués par l'expression cytokinique retrouvée dans les cultures de cellules épithéliales bronchiques des patients^{30,31}. On distingue ainsi un profil cytokinique caractéristiques des lymphocytes T helper de type 2 « TH2 », représenté par les interleukines (IL) IL5, IL13 et IL4, connu pour être associé à une inflammation éosinophile et induire une hypersensibilité de type 1 ; et un profil cytokinique « non TH2 » retrouvé préférentiellement chez les asthmes de survenue tardive, les obèses et les anciens fumeurs. Les asthmatiques au profil immunologique « non TH2 » auraient une éosinophilie sanguine moins élevée et une obstruction bronchique résistante aux corticostéroïdes inhalés³¹.

A l'heure actuelle, les traits phénotypiques aboutissant à un traitement spécifique sont l'hyperéosinophilie sanguine et l'atopie. Le GINA (*Global Initiative for Asthma, Global Strategy For Asthma Management and Prevention, 2018*), recommande avec une évidence de grade A³²⁻³⁵ l'ajout d'une biothérapie guidée par le phénotype du patient dans deux indications : chez l'asthmatique modéré à sévère allergique avec IgE totales élevées non contrôlé malgré un traitement du palier 4 (traitement anti immunoglobuline E par Omalizumab) et chez l'asthmatique sévère avec éosinophilie sanguine $\geq 300/\mu\text{L}$ non contrôlé malgré un traitement du palier 4 (traitement anti interleukine 5 ou anti récepteur de l'interleukine 5 par Mepolizumab, Benralizumab ou Reslizumab).

La RSCaPN survenant dans le cadre d'une intolérance à l'aspirine est reconnue depuis longtemps comme étant liée à un asthme apparaissant tardivement à l'âge adulte³⁶. En l'état actuel des connaissances¹, la RSC est reconnue comme étant un trait plus fréquemment associé à un asthme de survenue tardive, mais son implication dans l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme reste à préciser.

3) Objectifs

Nous avons émis l'hypothèse que l'atteinte rhinosinusienne chronique permettait de phénotyper la maladie asthmatique avec pertinence, dans une cohorte d'asthmatiques sévères. Pour cela, nous avons créé 3 groupes de patients parmi notre cohorte d'asthmatiques sévères : sans rhinosinusite chronique (No RC), avec rhinosinusite chronique sans polypose nasosinusienne (RCsPN) et avec rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne (RCaPN). Nous avons comparé les caractéristiques cliniques, fonctionnelles et biologiques de l'asthme dans ces 3 groupes et nous avons recherché une association entre le degré de sévérité des symptômes rhinosinusiens et les caractéristiques de l'asthme.

METHODES

1) Inclusion des patients

Nous avons identifié 205 patients adultes asthmatiques sévères, suivis dans le service de la Clinique des bronches, de l'allergie et du sommeil, à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

Dans un premier temps, nous avons mis au point un score de symptômes rhinosinusiens issus du SNOT-22 afin de déterminer la sévérité de ces symptômes chez nos patients, et de déterminer s'il existait des patients asthmatiques sévères ne présentant aucun symptôme de RSC.

2) Mise au point d'un score de symptômes rhinosinusiens

Le score de symptômes de RS était constitué de 12 items issus du questionnaire SNOT-22 dans sa traduction française (**Figure 1**). Les 12 items interrogeaient le patient sur l'existence de symptômes spécifiques de la rhinosinusite aiguë ou chronique (obstruction nasale, perturbation du goût et/ou de l'odorat, rhinorrhée antérieure, rhinorrhée postérieure, éternuements) et sur l'existence de symptômes habituellement considérés comme secondaires et non spécifiques de la rhinosinusite (douleur de la face, otalgie, vertige) Enfin le dernier item interrogeait le patient sur l'inconfort global ressentie en rapport avec son nez.. Le patient devait qualifier chaque symptôme selon son degré subjectif de sévérité. Le résultat du score pouvait varier de 0 (aucun symptôme) à 60 (symptômes les plus sévères). Chaque questionnaire a été réalisé par téléphone.

Score de symptômes adapté à partir du SNOT-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.	1. Besoin de se moucher	0	1	2	3	4	5
2.	2. Eternuements	0	1	2	3	4	5
3.	3. Nez qui coule	0	1	2	3	4	5
4.	5. Ecoulement nasal postérieur (dans la gorge)	0	1	2	3	4	5
5.	6. Ecoulement nasal épais	0	1	2	3	4	5
6.	7. Oreilles bouchées	0	1	2	3	4	5
7.	8. Vertiges	0	1	2	3	4	5
8.	9. Douleur/pression dans l'oreille	0	1	2	3	4	5
9.	10. Douleur/pression faciale	0	1	2	3	4	5
10.	22. Obstruction/congestion nasale	0	1	2	3	4	5
11.	21. Perturbation du goût, de l'odorat	0	1	2	3	4	5
12.	20. Gêne/inconfort	0	1	2	3	4	5
TOTAL:		_____	_____	_____	_____	_____	_____
TOTAL GÉNÉRAL :		_____					

Figure 1. Score de symptômes rhinosinusiens adapté à partir du SNOT-22. Les symptômes sont notés de 0 (« Aucun problème ») à 5 (« Problème très sévère »). Plus le score général est élevé, plus les symptômes rhinosinusiens sont jugés sévères.

3) Définition des groupes

Nous avons défini 3 groupes d'étude des patients :

- Groupe « No RC » : « Aucun symptôme de rhinosinusite chronique »

Patients ne présentant aucun point au score de symptômes.

- Groupe « RCsPN » : « Rhinosinusite chronique sans polypose naso sinusienne »

Patients présentant un score de symptômes >0 et ne portant pas le diagnostic de polypose naso sinusienne dans son dossier médical malgré une consultation spécialisée d'ORL et/ou absence de diagnostic de polypose nasosinusienne au scanner des sinus.

- Groupe « RCaPN » : « Rhinosinusite chronique avec polypose naso sinusienne »

Patients présentant un score de symptômes >0 et portant un diagnostic de « polypose naso sinusienne » dans son dossier médical et/ou un diagnostic radiologique de polypose au scanner des sinus.

Les patients ayant un score de symptômes >0 mais n'ayant jamais eu de consultation ORL ni d'imagerie des sinus étaient exclus des analyses.

4) Recueil des données

L'ensemble des patients répondait à la définition de l'asthme sévère proposée par Chanez P et al.¹³. Pour chaque patient, le diagnostic a été validé par un expert et tous les patients avaient bénéficié au préalable d'un suivi d'au moins un an dans le service Clinique des Bronches, de l'Allergie et du Sommeil à l'hôpital Nord de Marseille.

A l'aide du dossier médical et de l'interrogatoire des patients, nous avons déterminé pour chacun les caractéristiques suivantes :

- Le nombre d'exacerbations non sévères et sévères survenues dans les 12 mois précédents.
- Le meilleur VEMS (Volume Expiré Maximal Seconde) obtenu dans les 12 mois précédents.
- Le compte sanguin de polynucléaire éosinophiles maximal connu dans l'histoire du patient.
- Les résultats des tests allergologiques cutanés, si réalisés.
- La consommation d'une corticothérapie par voie générale.

- L'existence d'un traitement par biothérapie anti Immunoglobuline E (IgE) ou anti interleukine 5 (IL5).
- Le résultat du scanner des sinus de la face ou Cone Beam sinusien, si réalisé.
- Le compte rendu de la consultation spécialisée d'ORL, si réalisée.
- Les antécédents de chirurgie du nez et/ou des sinus de la face.
- L'existence d'une intolérance aux anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- La consommation de corticostéroïdes par voie nasale.
- L'âge de survenue de l'asthme

Les exacerbations non sévères étaient définies comme une aggravation des symptômes de l'asthme durant au moins 48h, nécessitant l'introduction d'une corticothérapie systémique ou l'augmentation de la posologie de la corticothérapie systémique. Elles étaient déclarées par le patient. Ces déclarations étaient confrontées au dossier médical afin de vérifier la cohérence entre les données déclaratives et les données du dossier médical. Les exacerbations sévères étaient définies comme une aggravation des symptômes de l'asthme conduisant à un passage aux urgences et/ou une hospitalisation.

Le meilleur VEMS des 12 précédents mois était reporté d'après le dossier médical du patient, en pourcentage de la valeur théorique attendue.

L'éosinophilie sanguine maximale connue était reportée en nombre de cellules/mm³. Elle était reportée à partir des résultats du laboratoire d'hématologie de l'APHM ou de courriers médicaux lorsque le dosage avait été réalisé en ville et retranscrit dans le dossier médical.

Les résultats des tests allergologiques, la consommation d'une corticothérapie systémique au long cours et le traitement par biothérapie étaient reportés à partir du dossier médical.

La consommation de corticostéroïdes inhalés, les antécédents de chirurgie ORL ainsi que l'âge d'apparition de l'asthme étaient reportés à partir des déclarations du patient.

L'intolérance au AINS était diagnostiquée après interrogatoire et mise en évidence d'une histoire clinique pertinente d'intolérance à l'Aspirine ou aux autres AINS.

L'existence de signes de rhinosinusite au scanner ou Cone Beam était définie par : la présence d'un épaissement muqueux des cavités sinusiennes et/ou la présence d'un épanchement liquidien des cavités sinusiennes, et le diagnostic de « rhinosinusite » ou « sinusite » par le radiologue.

L'âge de survenue de l'asthme était déclaratif. La question posée au patient était « selon vous, à quel âge a commencé votre asthme ? ».

5) Statistiques

Les résultats des comparaisons de variables quantitatives sont exprimés en moyenne \pm écart-type de la moyenne.

Le groupe No RC comprenant un effectif inférieur à 20 sujets, il a été comparé aux autres groupes par un test non paramétrique de Mann-Whitney. Les groupes RCsPN et RCaPN ont été comparés par un test paramétrique t de Student.

La recherche d'association entre les variables quantitatives a été réalisée avec la corrélation de Pearson.

RESULTATS

1) Caractéristiques des patients

Notre étude a porté sur 205 patients asthmatiques sévères, dont une majorité de femmes (n=114, 55,6%). Les caractéristiques des patients sont résumés dans le **Tableau 1**. Douze patients (5,9%) ne présentaient aucun symptôme de rhinosinusite (groupe No RC), dont 2 patients qui déclaraient une disparition totale de symptômes de rhinosinusite pré existant après la mise en place d'un traitement par Omalizumab. Ces deux patients ont été exclus.

105 patients (51%) ont été exclus pour les raisons suivantes :

- Absence de réalisation d'un scanner des sinus de la face ou réalisation d'un scanner dont le résultat n'était pas disponible et absence de consultation spécialisée ORL ou absence de compte rendu de la consultation d'ORL (n=70)
- Impossibilité de joindre le patient par téléphone pour réaliser le score de symptômes rhinosinusiens (n=35)
- Refus de réaliser le score de symptômes (n=2)

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients

	No RC	RCsPN	RCaPN
Nb sujets	10	50	38
Sexe (F), n (%)	6 (60%)	33 (66%)	16 (42%)
Age (années)	62,7 ±4,3	59,4 ±1,8	60,1 ±1,7
Age du début de l'asthme (années)	17,5 ±17,5	37,3 ±22,7	37,1 ±16,7
Exacerbations			
Non sévère	1,57 ±1,33	2,10 ±2,0	2,42 ±2,91
Sévère	0,33 ±1,00	0,23 ±0,58	0,08 ±0,27
Meilleur VEMS (%)	65,13 ±22,74	78,17 ±19,82	83,35 ±17,21
Eosinophilie max. connue (elet/mm3)	585,0 ±573,5	513,9 ±374,2	811,5 ±439,4
Corticothérapie nasale			
Quotidienne, n (%)	0 (0%)	26 (52%)	27 (71%)
Occasionnelle, n (%)	1 (10%)	14 (28%)	4 (10,5%)
Corticothérapie orale			
Patients (%)	42,9	45,2	51,2
Posologie (mg)*	5,0 ±8,4	7,8±10,0	6,8±10,6
Biothérapie			
Patients, n (%)	2 (20%)	23 (46%)	22 (58%)
Mepolizumab, n	2	13	17
Omalizumab, n	0	5	2
Reslizumab ou placebo**, n	0	5	0
Benralizumab, n	0	0	3
Scanner des sinus			
Réalisé, n (%)	5 (50%)	41 (82%)	32 (84%)
Absence de signes de RS	3	15	0
Présence de signes de RS	1	25	32
Résultat inconnu	1	1	0
Consultation ORL	4 (40%)	38 (76%)	38 (100%)
Chirurgie ORL	1 (10%)	10 (20%)	37 (97%)
Intolérance AINS, n (%)			
Présente	0 (0%)	8 (16%)	19 (38,8%)
Inconnue***	1 (10%)	8 (16%)	3 (6,7%)

Les résultats sont exprimés en moyenne ±écart type de la moyenne.

* Equivalent prednisone

** Patients inclus dans un protocole comparant le Reslizumab au placebo en aveugle

*** Patients déclarant n'avoir jamais consommé d'AINS

2) Score de symptômes rhinosinusiens

Le score de symptôme était, par définition, égal à zéro pour tous les patients du groupe No RC.

Le groupe RCsPN avait des scores de symptômes significativement supérieurs au groupe No RC (score moyen= $13,06 \pm 10,01$ versus 0 ± 0 $p < 0,0001$). Il en était de même pour le groupe RCaPN (score moyen= $19,95 \pm 12,00$ versus 0 ± 0 $p < 0,0001$).

Le groupe RCaPN avait des scores de symptômes significativement supérieures au groupe RCsPN (score moyen= $19,95 \pm 12,00$ versus $13,06 \pm 10,01$ $p = 0,004$) (**Figure 3**).

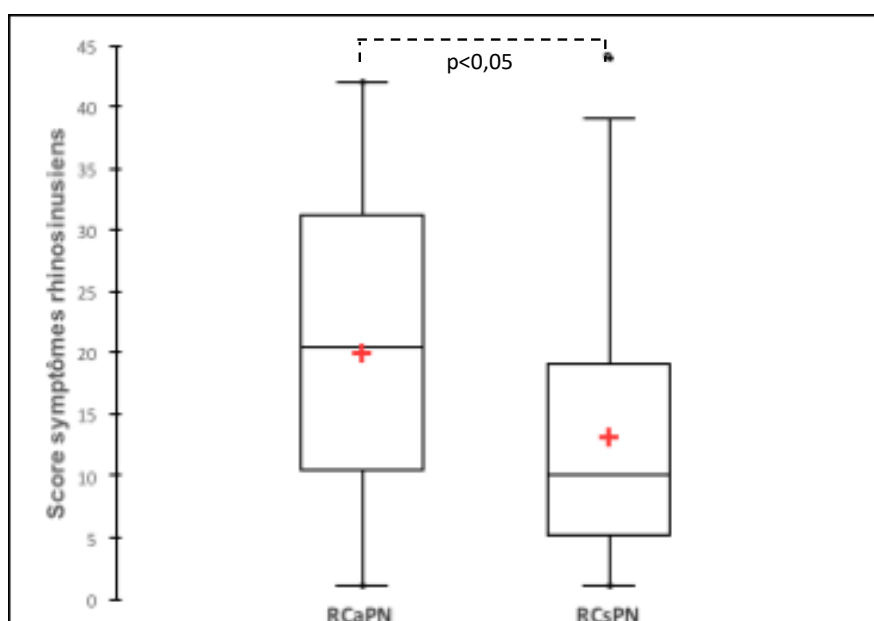


Figure 3. Scores de symptômes rhinosinusiens des groupes RCsPN et RCaPN.

3) Exacerbations dans les 12 mois précédents

Il n'y avait pas de différence significative quant au nombre d'exacerbations dans les 12 mois précédents entre les groupes No RC et RCsPN ($p = 0,510$), ni entre les groupes No RC et RCaPN ($p = 0,660$), ni entre les groupes RCsPN et RCaPN ($p = 0,575$).

Il n'y avait pas de différence significative quant au nombre d'exacerbations sévères dans les 12 mois précédents entre les groupes No RC et RCsPN ($p=0,785$), ni entre les groupes No RC et RCaPN ($p=0,654$), ni entre les groupes RCsPN et RCaPN ($p=0,149$).

4) Meilleur VEMS dans les 12 mois précédents

Le groupe No RC avait un VEMS significativement inférieur au groupe RCaPN ($65,13\% \pm 22,74\%$ versus $83,35\% \pm 17,21\%$ $p=0,024$). Il n'y avait pas de différence entre le groupe No RC et le groupe RCsPN ($p=0,129$), ni entre le groupe RCsPN et le groupe RCaPN ($p=0,380$).

5) Eosinophilie sanguine

Le pourcentage de patient ayant une antécédence d'éosinophilie sanguine $> 300/\text{mm}^3$ était de 50% dans le groupe No RC, versus 54% dans le groupe RCsPN et 92,1% dans le groupe RCaPN (**Figure 4**).

L'éosinophilie sanguine maximale reportée chez les patients du groupe No RC n'était pas différente de celle du groupe RCsPN ($p=0,740$), ni du groupe RCaPN ($p=0,122$).

L'éosinophilie sanguine maximale reportée chez les patients du groupe RCaPN était supérieure à celle du groupe RCsPN ($811,52 \pm 439,40$ versus $585 \pm 573,47$ $p=0,002$) (**Figure 5**).

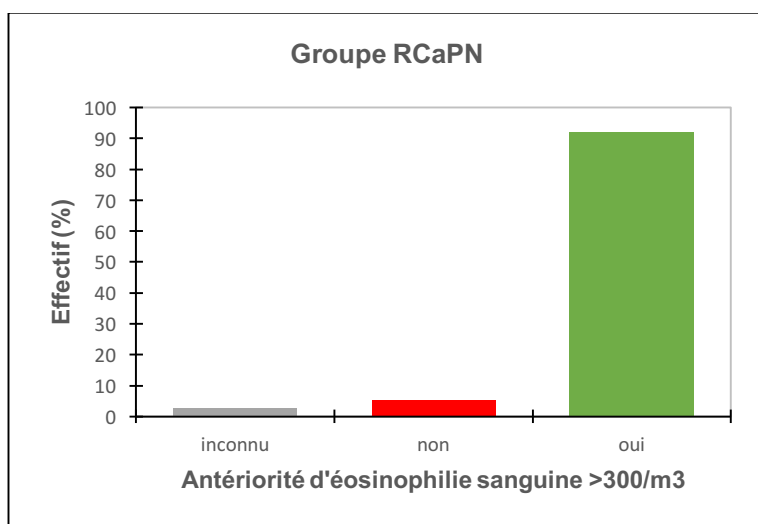
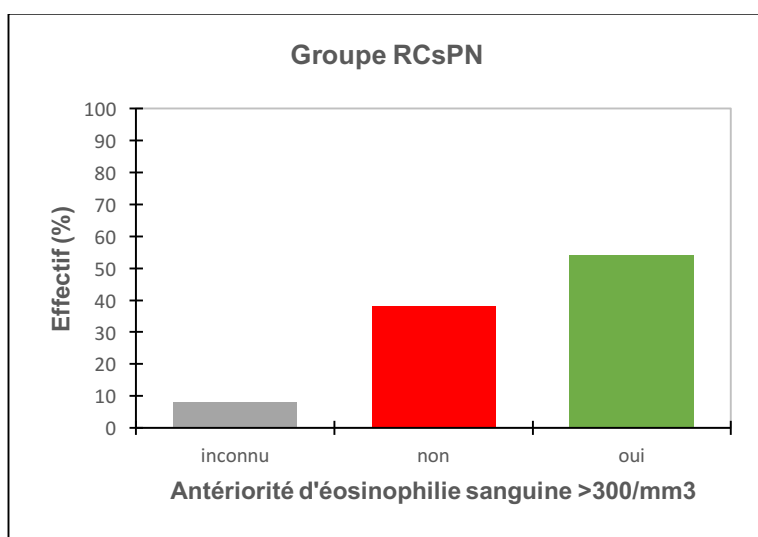
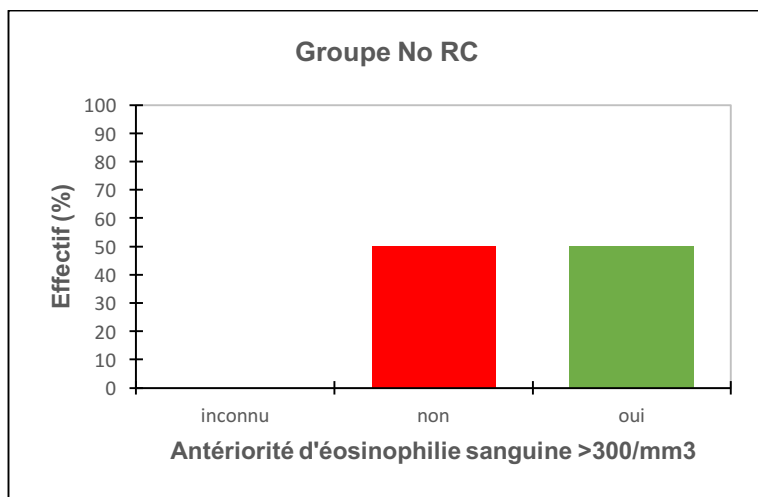


Figure 4 a, b et c. Proportion de patients ayant une antériorité d'éosinophilie sanguine supérieure à 300 éléments/mm³, selon les groupes.

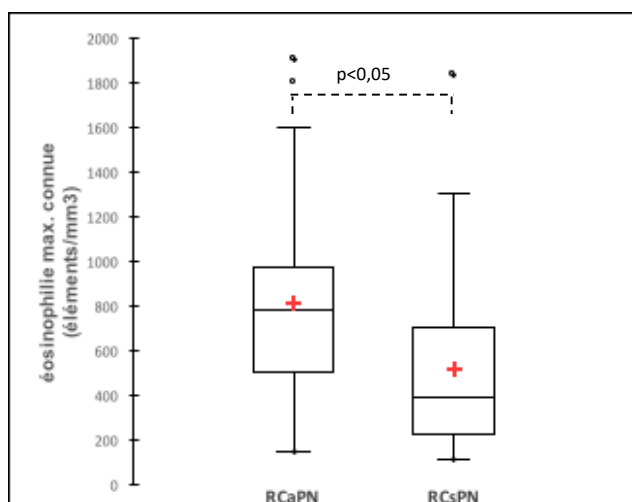


Figure 5. Eosinophilie maximale connue (en nombre d'éléments/mm³) des patients dans les groupes RCaPN et RCsPN.

6) Test cutanés allergologiques

Les résultats des tests cutanés allergologiques n'étaient retrouvés dans le dossier médical que pour 2 patients (20%) dans le groupe No RC, 23 patients (46%) dans le groupe RCsPN et 8 patients (21%) dans le groupe RCaPN.

Les tests cutanés allergologiques aux pneumallergènes étaient positifs pour 100% des patients du groupe No RC, 83% des patients du groupe RCsPN et 75% des patients du groupe RCaPN.

7) Consommation de corticoïdes par voie générale

Il n'a pas été mis en évidence de différence de consommation de corticoïdes par voie générale entre les groupes RCsPN et RCaPN ($p=0,442$), ni entre les groupes No RC et RCsPN ($p=0,322$), ni entre les groupes No RC et RCaPN ($p=0,203$).

Chez les patients traités par corticothérapie générale, la posologie moyenne de la corticothérapie ne présentait pas de différence entre les groupes No RC et RCsPN ($p= 0,589$), ni entre les groupes No RC et RCaPN ($p=0,907$), ni entre les groupes RCsPN et RCaPN ($p=0,703$).

8) Traitement par biothérapie

Les traitements par biothérapie sont décrits dans le **tableau 1**.

9) Scanner des sinus

Les résultats d'imagerie des sinus sont décrits dans le **tableau 1**.

10) Consultation ORL et antécédents de chirurgie du nez et/ou des sinus

La proportion de patients déclarant avoir déjà bénéficié d'une consultation ORL et/ou d'une chirurgie du nez et/ou des sinus est décrite dans le **tableau 1**.

Dans le groupe No RC, un patient avait déjà bénéficié d'une chirurgie pour déviation de la cloison nasale (10%).

Dans le groupe RCsPN, 10 patients avaient déjà bénéficié d'une intervention chirurgicale ORL en rapport avec la RSC (méatotomie moyenne (n=6), sinusite aigue compliquée (n=2)) ou sans rapport avec la RSC (déviation de la cloison nasale n=2).

Dans le groupe RCaPN, la chirurgie était en rapport avec la RSC pour 35 patients (turbinectomie, méatotomie, ethmoïdectomie) et en rapport avec un traumatisme (fracture des os propres du nez) pour 2 patients.

11) Intolérance aux AINS

La proportion de patients avec un diagnostic d'intolérance aux AINS est décrite dans le **tableau 1**.

12) Corrélation des scores de symptômes rhinosinusiens avec les autres variables

Il existait une corrélation négative entre le score de symptômes rhinosinusiens et l'âge des patients (Coefficient de corrélation de Pearson= -0,444, p=0,001) (**Figure 6**).

Il existait une corrélation positive entre le score de symptômes rhinosinusiens et l'éosinophilie sanguine maximale connue (Coefficient de corrélation de Pearson= 0,271, p=0,043) (**Figure 6**).

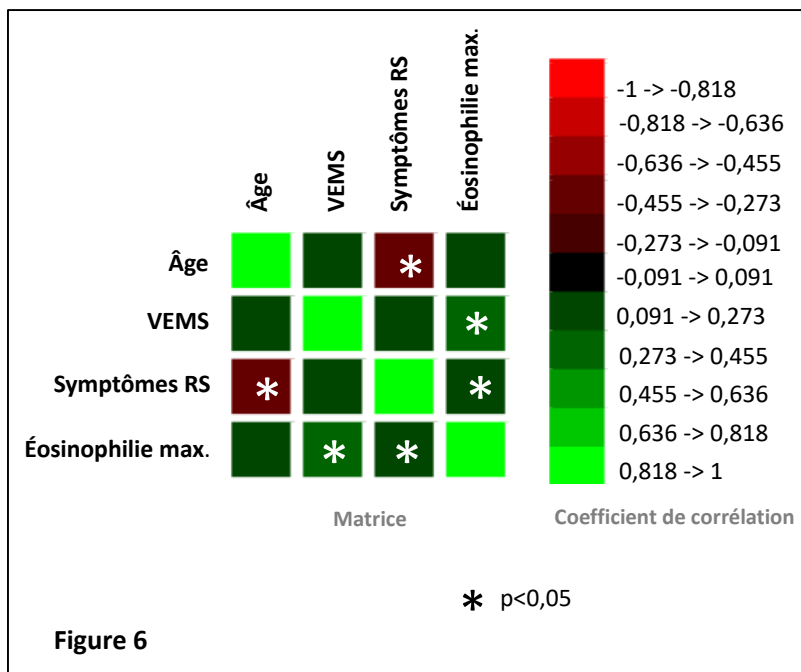


Figure 6. Matrice de corrélation de Pearson entre les score de symptômes rhinosinusiens, l'âge, le VEMS et l'éosinophilie sanguine maximale connue, parmi les patients atteints de RSC (RCsPN et RCaPN). Les coefficients de corrélation positifs sont représentés en vert. Les coefficients de corrélations négatifs sont représentés en rouge.

Le score de symptômes rhinosinusiens n'était pas significativement corrélé au meilleur VEMS des patients ($p=0,322$), ni au nombre d'exacerbations d'asthme annuel ($p=0,087$).

14) Age de survenue de l'asthme

Les résultats concernant l'âge déclaratif de survenue de l'asthme sont décrits dans le **Tableau 1**.

Il n'a pas été mis en évidence de différence pour l'âge moyen de survenue de l'asthme entre les groupes RCsPN et RCaPN ($p=0,974$), ni entre les groupes No RC et RCsPN ($p=0,129$), ni entre les groupes No RC et RCaPN ($p=0,093$).

DISCUSSION

Nos 3 groupes de patients avaient des scores de symptômes rhinosinusiens significativement différents : nuls dans le groupe No RC (par définition), modérés dans le groupe RCsPN et plus sévères dans le groupe RCaPN.

Le taux d'éosinophiles sanguin, qui est un biomarqueur reconnu de l'asthme, différait significativement entre les groupes RCsPN et RCaPN. La proportion de patients ayant déjà présenté une hyperéosinophilie sanguine $>300/\text{mm}^3$ était modérée dans le groupe RCsPN (54%) et élevée dans le groupe RCaPN (92%), avec la mise en évidence d'une corrélation positive entre la sévérité des symptômes rhinosinusiens et le taux d'éosinophiles sanguins maximal connu.

Il existait une corrélation négative entre le score de sévérité des symptômes rhinosinusiens et le VEMS des patients. Le groupe RCaPN, avec l'atteinte rhinosinusienne la plus sévère, avait la meilleure fonction respiratoire avec des VEMS significativement plus élevés que dans le groupe No RC qui ne présentait aucun symptôme rhinosinusien.

Nous avons remarqué une tendance à d'avantage d'exacerbations d'asthme en fonction de la sévérité de l'atteinte rhinosinusienne, puisque les taux moyens d'exacerbations étaient de 1,57/an dans le groupe No RC, 2,10/an dans le groupe RCsPN et 2,42/an dans le groupe RCaPN, sans qu'il soit possible de confirmer ces différences.

De même, le groupe RCaPN semblait requérir plus fréquemment une corticothérapie systémique (51% des patients) que le groupe RCsPN (45%) et le groupe No RC (43%), sans qu'il soit possible de conclure à une différence entre les groupes.

Nous avons identifié l'existence de 10 patients ne présentant aucun symptôme de rhinosinusite chronique dans notre cohorte de 205 patients asthmatiques sévères, ce qui représentait 5% de l'effectif. Ce groupe de patients se distinguait par une fonction respiratoire significativement inférieure aux autres malades, avec des VEMS nettement inférieurs à la normale puisque le meilleur VEMS sur l'année retrouvé dans ce groupe correspondait à 65% des valeurs théoriques attendues. La proportion d'asthmatiques hyperéosinophiles restait élevée dans ce groupe (50% des patients) et ne semblait pas différente de celle du groupe RCsPN.

Nous sommes donc parvenus à démontrer que l'atteinte rhinosinusienne chronique permettait de distinguer, en fonction de sa sévérité, les patients de notre cohorte d'asthmatiques sévères selon des critères fonctionnels et biologiques pertinents : le VEMS et l'éosinophilie sanguine.

Nous ne sommes pas parvenus à déterminer de façon satisfaisante le statut atopique ou non atopique chez nos patients.

L'originalité de notre travail résidait dans l'identification et l'étude de patients asthmatiques sévères sans symptôme de rhinosinusite chronique, et la comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et fonctionnelles de leur asthme avec celles de patients atteints de RSC. Bresciani M et al. ont retrouvé une proportion plus importante (26%) de patients ne présentant aucun symptôme de rhinosinusite chronique, parmi leurs 35 sujets asthmatiques sévères³⁷.

Nos résultats concernent un effectif modeste de patients. La RSC étant une comorbidité fréquente de l'asthme et probablement encore plus fréquente chez les asthmatiques sévères³⁷, le nombre de patients ne présentant aucun symptôme de RSC était très faible et l'analyse de cette classe de patient a manqué certainement de puissance statistique. Une proportion non négligeable de patients n'a jamais pu être joint par téléphone ou n'était pas disponible au moment de la prise de contact pour la réalisation du questionnaire. Plusieurs patients n'ont pas été inclus dans notre travail parce que des éléments clés pour déterminer l'existence d'une RSC avec ou sans polypose nasosinusienne avaient été réalisés parfois plusieurs années auparavant, dans des établissements extérieurs à l'APHM, dont les résultats étaient inconnus.

Nous avons choisi d'utiliser un score SNOT-22 modifié, en retirant les items qui correspondaient à des symptômes non spécifiques de l'atteinte rhinosinusienne, comme les difficultés d'endormissement qui peuvent survenir dans de très nombreuses pathologies et comme la toux qui avait un fort potentiel confondant chez nos patients asthmatiques. Nous avons pensé, grâce à ce questionnaire qui inclus un ensemble de symptômes plus exhaustif que ceux inscrits dans les recommandations des sociétés savantes d'Oto-rhino-laryngologie, gagner en précision pour établir les scores de sévérité des symptômes. Mais nous avons potentiellement pu sur-diagnostiquer la RSC parmi nos patients.

Malgré l'absence de différence démontrée entre le groupe No RC et les patients des groupes RCsPN et RCaPN, l'âge de survenue de l'asthme semblait plus tardif (35 ans en moyenne) chez les patients atteints de RSC que les patients indemnes de RSC (17,5 ans en moyenne), ce qui est en accord avec l'étude Jarvis D et al.¹.

Nos résultats étaient cohérents avec les données de la littérature concernant les traits phénotypiques de l'asthme^{29,31}, puisque la fonction pulmonaire de nos patients était inversement corrélée à leur taux maximal d'éosinophilie sanguine connu. Ces données suggèrent d'avantage d'inflammation à médiation « non TH2 » dans le groupe No RC et

d'avantage d'inflammation à médiation « TH2 » dans le groupe RCaPN. Le groupe RCsPN, présentant une fonction pulmonaire et une éosinophilie sanguine intermédiaires, pourrait être constitué de patients pour lesquels plusieurs mécanismes à l'origine de l'inflammation bronchique se chevauchent.

Enfin, notre étude met en lumière la difficulté à traiter de façon adéquate les comorbidités de l'asthme, puisque, parmi les patients souffrant de RSC, seulement 52% des patients du groupe RCsPN et 71% des patients du groupe RCaPN avaient une observance quotidienne de leur corticothérapie par voie nasale. Cela confirme qu'il est nécessaire, en parallèle du développement de thérapeutiques innovantes, d'assurer une meilleure observance du traitement des comorbidités de l'asthme.

CONCLUSION

La Rhinosinusite chronique (RSC) et l'asthme sont toutes deux des pathologies hétérogènes, fréquemment associées. L'asthme sévère, par définition, implique un échec des traitements « standards » de l'asthme. Cette classe de patients nous confronte à la nécessité de mieux comprendre l'étiologie et la physiopathologie impliquées dans la survenue des différents phénotypes de l'asthme, dans le but de mettre au point des stratégies thérapeutiques innovantes guidées par ces phénotypes.

La RSC serait plus sévère chez les asthmatiques sévères et est reconnue comme étant plus fréquemment associée à un asthme de survenue tardive, mais son implication dans l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme reste à préciser. Notre hypothèse était que l'atteinte rhinosinusienne chronique permettait de phénotyper la maladie asthmatique avec pertinence, dans une cohorte d'asthmatiques sévères. Nous avons classé nos patients en 3 groupes : No RC (absence de rhinosinusite chronique), RCsPN (rhinosinusite chronique sans polypose nasosinusienne) et RCaPN (rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne), afin de comparer les caractéristiques cliniques, fonctionnelles et biologiques de l'asthme et de rechercher une association entre les symptômes rhinosinusiens et les caractéristiques de l'asthme.

Nous avons mis au point un score de symptôme rhinosinusiens adapté du questionnaire SNOT-22. Le groupe No RC a inclus les patients ne présentant aucun point au score. Le groupe RCsPN a inclus les patients présentant un score de symptômes >0 et ne portant pas le diagnostic de polypose nasosinusienne dans son dossier médical. Le groupe RCaPN a inclus les patients présentant un score de symptômes >0 et portant un diagnostic de polypose nasosinusienne dans son dossier médical et/ou un diagnostic radiologique de polypose au scanner. Les patients ayant un score >0 mais n'ayant jamais eu de consultation ORL ni d'imagerie des sinus étaient exclus. Nous avons déterminé grâce à l'interrogatoire et au dossier médical : le nombre d'exacerbations dans l'année, le meilleur VEMS, l'éosinophilie sanguine, les test cutanés, le traitement par corticothérapie générale et/ou biothérapie, le résultat du scanner des sinus et de la consultation ORL, l'existence d'une intolérance à l'aspirine, la consommation de corticostéroïdes par voie nasale, et l'âge de survenue de l'asthme.

Les 3 groupes de patients avaient des scores de symptômes rhinosinusiens significativement différents : nuls dans le groupe No RC, modérés dans le groupe RCsPN et plus sévères dans le groupe RCaPN. Le taux d'éosinophiles sanguin était plus élevé dans le

groupe RCaPN que dans le groupe RCsPN. La proportion de patients ayant déjà présenté une hyperéosinophilie sanguine $>300/\text{mm}^3$ était modérée dans le groupe RCsPN et élevée dans le groupe RCaPN, avec la mise en évidence d'une corrélation positive entre la sévérité des symptômes rhinosinusiens et le taux d'éosinophiles sanguins maximal connu. Il existait une corrélation négative entre le score de sévérité des symptômes rhinosinusiens et le VEMS des patients. Le groupe RCaPN, avec la RSC la plus sévère, avait la meilleure fonction respiratoire. L'âge de survenue de l'asthme semblait plus tardif chez les patients atteints de RSC que les patients indemnes de RSC. Nos 10 patients ne présentant aucun symptôme de RSC représentaient 5% de l'effectif. Ce groupe se distinguait par une fonction respiratoire significativement inférieure aux autres malades.

Nous sommes donc parvenus à démontrer que l'atteinte rhinosinusienne chronique permettait de distinguer, en fonction de sa sévérité, nos patients selon des critères fonctionnels et biologiques pertinents : le VEMS et l'éosinophilie sanguine. Ces données suggèrent d'avantage d'inflammation à médiation « non TH2 » dans le groupe No RC et d'avantage d'inflammation à médiation « TH2 » dans le groupe RCaPN. Le groupe RCsPN pourrait être constitué de patients pour lesquels plusieurs mécanismes à l'origine de l'inflammation des voies aériennes se chevauchent.

Des travaux ultérieurs devront intégrer, en plus de l'atteinte rhinosinusienne chronique, l'ensemble des comorbidités connues de l'asthme (obésité, reflux gastro-oesophagien, syndrome anxiodépressif et allergies alimentaires) pour l'étude de ses différents phénotypes. Afin de mieux comprendre la relation entre les phénotypes cliniques observés et les endotypes mis en jeu, il paraît également indispensable de réaliser une étude incluant l'analyse des marqueurs de l'inflammation nasale et bronchique via des expectorations induites et un lavage nasal, voire la réalisation de biopsies muqueuses. Enfin, plusieurs études^{38,39} suggérant l'existence d'une modification du microbiote respiratoire chez les patients asthmatiques, et plus particulièrement chez ceux ayant comme caractéristique clinique de faire des exacerbations fréquentes, une étude intégrant l'analyse du microbiote des voies aériennes supérieures et inférieures à celle du phénotype clinique pourrait représenter une avancée majeure dans la connaissance de la pathologie asthmatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):91-8.
2. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Nov;112(5):877-82.
3. Matsuno O, Ono E, Takenaka R, Okubo T, Takatani K, Ueno T, et al. Asthma and sinusitis: association and implication. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147(1):52-8.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS) 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;23:1–298.
5. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(Suppl 2):51.
6. Rosenfeld RM. Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:365–77.
7. Hamilos DL et al. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011
8. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, Kato A, Conley DB, Peters AT, Grammer LC, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
9. De Dorlodot, C., Horoi, M., Lefebvre, P., Collet, S., Bertrand, B., Eloy, P., & Poirrier, A.-L. French adaptation and validation of the Sino-Nasal Outcome Test-22: a prospective cohort study on quality of life among 422 subjects. *Clinical Otolaryngology*, 2015
10. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy*. 2005;60(5):583-601.
11. Koennecke M, Klimek L, Mullol J, Gevaert P, Wollenberg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int* 27(2):56–65
12. Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. Rapport de l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé Février 2000.

13. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Vachier I et al. Severe asthma in adults: What are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:6:1337-1348
14. Liou A, Grubb JR, Schechtman KB, Hamilos DL. Causative and contributive factors to asthma severity and patterns of medication use in patients seeking specialized asthma care. *Chest* 2003;124:1781-8.
15. Bachert C, Claeys SE, Tomassen P, van Zele T, Zhang N. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:194-201.
16. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Chung KF et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort *Eur Respir J* 2015; 46: 1308–1321
17. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1977 Jan;59(1):17-21.
18. Hens G, Hel l ings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology*. 2006 Sep;44(3):179-87.
19. Johansson A, Bende M, Millqvist E, Bake B. Nasobronchial relationship after cold air provocation. *Respiratory medicine*. 2000 Nov;94(11):1119-22.
20. Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, Meyts I, Callebaut I, Verbinnen B, et al. Selective Nasal Allergen Provocation Induces Substance P-mediated Bronchial Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010 Jun 10.
21. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy clin immunology*. 2003 Nov;112(5):877-82.
22. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Oct;96(4):537-44.
23. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147–S334.
24. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. *Asthma Allergy*. 2016 May 11;9:93-100.
25. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Bush A et al. After asthma - redefining airways diseases. *Lancet* 2018 ;391:10118
26. Edwards MR, Saglani S, Schwarze J, Johnston SL et al. Addressing unmet needs in understanding asthma mechanisms. *Eur Respir J* 2017;49:1602448

27. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
28. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R, Jr., et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
29. Wenzel SE. Asthma phenotypes : the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
30. Haldar P, et al. Noneosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007.
31. Woodruff, P.G. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009 ;180, 388–39.
32. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Eng J Med* 2009;360:973-84.
33. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
34. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts : results from two multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
35. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Eng J Med* 2017;376:2448-58.
36. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J. Allergy* 1967 ;40, 281–293.
37. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Chanez P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ;107:73-80.
38. Huang, Y. J. et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136, 874–884.
39. Green, B. J. et al. Potentially Pathogenic Airway Bacteria and Neutrophilic Inflammation in Treatment Resistant Severe Asthma. *PLOS ONE* 2014 ;9:e100645.

ANNEXES

Annexe 1. Version française des 22 items du Sino Nasal Outcome Test (SNOT-22). Les symptômes sont notés de 0 (« Aucun problème ») à 5 (« Problème très sévère »). Plus le score général est élevé, plus les symptômes rhinosinusiens sont jugés sévères.

(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. Écoulement nasal postérieur (dans la gorge)	0	1	2	3	4	5
6. Écoulement 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 : _____

ABBREVIATIONS

CSI : Corticostéroïdes inhalés

IgE : Immunoglobuline E

IL : Interleukine

LABA : Bronchodilatateurs Agonistes β_2 à longue durée d'action.

RSC : Rhinosinusite chronique

VEMS : volume expiratoire maximal seconde.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

