

AU SUJET DE L'AUTEUR

Kaiser Qureshy, MD, FRCSC

Le D^r Qureshy a obtenu son diplôme de médecine à l'Université McMaster. Il a ensuite complété sa formation en otolaryngologie/chirurgie de la tête et du cou à l'Université du Manitoba. Le D^r Qureshy est spécialisé dans tous les domaines de l'otolaryngologie adulte et pédiatrique. Il s'intéresse particulièrement aux maladies du nez et des sinus, ainsi qu'à la gestion chirurgicale des troubles respiratoires du sommeil et de l'apnée obstructive du sommeil.



LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES POLYPES NASAUX

INTRODUCTION

Informations générales sur la rhinosinusite chronique

La rhinosinusite est caractérisée par une inflammation de la muqueuse nasale et des sinus paranasaux¹. La rhinosinusite chronique (RSC) est une maladie inflammatoire dont l'origine n'est pas claire et qui est typiquement caractérisée par une infiltration de cellules éosinophiles, neutrophiles ou lymphocytaires, ainsi que par une augmentation des lymphocytes T auxiliaires (Th) et des cytokines de type 2 (TSLP, IL-25, IL-33, IL-4, IL-5 et IL-13)¹. La RSC se présente généralement comme une RSC avec polypes nasaux (RSCaPN) ou une RSC sans polypes nasaux (RSCsPN), comme indiqué précédemment. Contrairement à la RSCsPN, la RSCaPN implique la présence de polypes nasaux récurrents remplissant l'espace œdémateux et d'un infiltrat cellulaire inflammatoire important¹. Sur le plan biochimique, la RSCaPN présente un profil inflammatoire de type 2 médié par les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2), tandis que la RSCsPN présente un profil inflammatoire de type 1 médié principalement par les lymphocytes T auxiliaires de type 1 (Th1)¹.

Le diagnostic de la RSC nécessite la présence d'au moins 2 symptômes majeurs*					Grave Difficilement tolérable et pouvant gêner les activités ou le sommeil
	* Symptômes majeurs	Aucun	Léger Épisode occasionnel limité	Modéré Symptômes permanents, mais bien tolérés	
C	Congestion/sensation de plénitude faciales				
P	Douleur/pression/sensation de plénitude faciales				
O	Obstruction/blocage du nez				
D	Sécrétions nasales antérieures/postérieures purulentes				
S	Hyposmie/anosmie (odorat)				

* La pose d'un diagnostic nécessite la présence d'au moins 2 symptômes CPODS (congestion, douleur, obstruction, sécrétions, odorat) comme indiqué ci-dessous correspondant à **C**ongestion, **P**ain, **O**bstruction, **D**rainage, **S**mill, pendant 8 à 12 semaines, ainsi que des signes d'inflammation avérée des sinus paranasaux ou de la muqueuse nasale.

Le diagnostic de la RSC repose sur des aspects cliniques, mais il doit être étayé d'au moins 1 constatation objective lors d'une endoscopie ou d'une TDM.

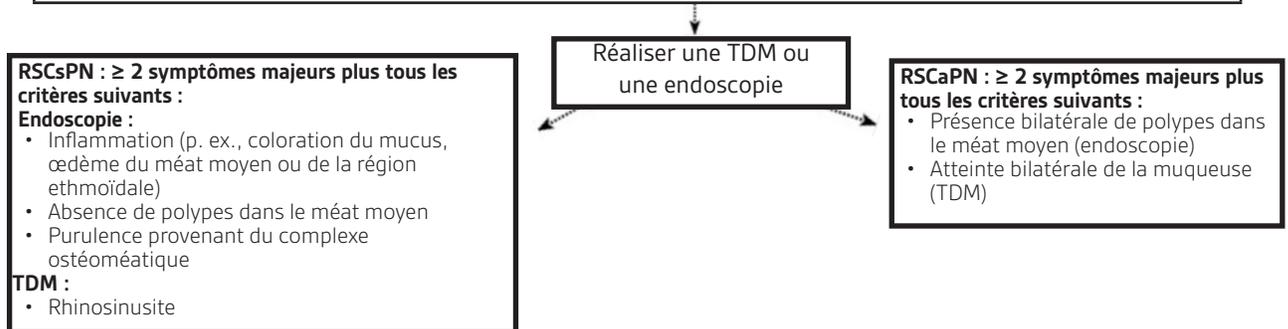


Figure 1. Critères diagnostiques de la RSCaPN et de la RSCsPN. Figure adaptée des lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur la rhinosinusite aiguë et chronique (Desrosiers et coll., 2011)².

Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de la RSC aiguë et chronique sont présentés ci-dessous, comme décrit dans les lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur la rhinosinusite aiguë et chronique (Canadian Clinical Practice Guidelines for Acute and Chronic Rhinosinusitis) publiées en 2011.

Prévalence

En raison du caractère tant subjectif qu'objectif du diagnostic de la RSC, il demeure difficile de quantifier avec précision la prévalence de la maladie dans la population, avec des évaluations variant largement de 1 à 12 %³. La RSCaPN est en grande partie une maladie de l'âge moyen, avec un âge moyen d'apparition de 42 ans⁴. Les hommes semblent affectés de façon disproportionnée par la RSCaPN⁴. Il n'existe pas de taux de prévalence établi pour l'Amérique du Nord. Toutefois, des études menées en Corée du Sud ont révélé une prévalence de 3,2 à 3,7 % chez les hommes et de 2,0 à 3,3 % chez les femmes^{5,6}.

Options thérapeutiques

Cette revue portera sur les stratégies actuelles de prise en charge médicale pour le traitement et la prise en charge des patients atteints de RSCaPN. Une multitude de traitements médicaux différents sont actuellement disponibles pour les patients atteints de RSCaPN, avec des indications différentes et des niveaux d'efficacité variables. Les principaux traitements médicaux de la RSCaPN abordés dans cette revue sont l'irrigation avec une solution saline, les corticostéroïdes à usage topique, les corticostéroïdes administrés par voie orale, les inhibiteurs des leucotriènes, les antihistaminiques, les antibiotiques et les nouveaux médicaments biologiques émergents.

LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE

Irrigation avec une solution saline

Le rinçage avec une solution saline est un traitement non pharmacologique couramment prescrit aux patients présentant une RSCaPN. Son excellent profil d'innocuité à court et à long terme ainsi que la grande tolérance des patients en font une stratégie de traitement favorable à long terme⁸. Sur le plan de la pratique clinique, les protocoles d'irrigation avec une solution saline varient considérablement en termes de volume, de pression et de fréquence d'utilisation⁹.

De nombreux essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) préchirurgicaux et postchirurgicaux ont évalué les effets de l'irrigation avec une solution saline sur les résultats cliniques des patients atteints de RSCaPN^{8,9}. Dans les ECRA préchirurgicaux, les irrigations sinonasales avec une solution saline se sont avérées efficaces pour améliorer les symptômes signalés par les patients et les scores de qualité de vie liée à la santé (QVLS) et pour réduire l'utilisation d'autres médicaments nasaux⁹. Les protocoles utilisant de grands volumes semblent donner de meilleurs résultats que ceux utilisant de faibles volumes¹⁰. L'irrigation par un grand volume se fait à l'aide de flacons compressibles de solution saline nasale ou d'un pot neti et est généralement caractérisée par un volume supérieur à 150 ml. Un faible volume se rapporte généralement aux pulvérisations, dont le volume par dose est inférieur à 5 ml. Les solutions salines peuvent être préparées sous forme de formulations isotoniques (0,9 % de NaCl) ou hypertoniques (> 3 % de NaCl), mais aucune de ces formulations ne semble être plus efficace que

l'autre⁹. L'irrigation avec une solution saline est également un traitement postchirurgical efficace, en particulier après le débridement des sinus, lorsque l'exposition de la muqueuse est élevée⁹. Bien que l'irrigation intranasale avec une solution saline soit un traitement sûr et efficace qui devrait être recommandé en première intention chez les patients atteints de RSCaPN, son efficacité est limitée et il est préférable de l'associer à d'autres traitements pharmacologiques ou chirurgicaux en fonction de la gravité de la maladie¹¹.

Corticostéroïdes à usage topique

Actuellement, la corticothérapie intranasale constitue l'ossature du traitement médical des patients symptomatiques de la RSCaPN. Il existe sur le marché une variété de corticostéroïdes intranasaux différents, dont la structure des stéroïdes varie, mais qui fonctionnent généralement de manière similaire. Les corticostéroïdes à usage topique agissent en inhibant la production d'enzymes et de cytokines proinflammatoires, la prolifération des lymphocytes et l'hypersensibilité retardée¹².

Traitements standards (pulvérisations intranasales de corticostéroïdes)

Les indications approuvées pour les traitements stéroïdiens topiques standards par voie nasale impliquent généralement des pulvérisations intranasales de corticostéroïdes de faible volume (< 5 ml). Parmi les pulvérisations les plus couramment effectuées figurent celles de furoate de mométasone (Nasonex), de propionate de fluticasone (Flonase), de furoate de fluticasone (Avamys), de budésonide (Rhinocort), de ciclésone (Omnaris), de dipropionate de béclo méthasone monohydraté

(Beconase), de flunisolide (Nasalide) et d'acétonide de triamcinolone (Nasacort)⁹. L'efficacité et l'innocuité de ces traitements stéroïdiens topiques standards ont été étudiées dans le cadre de divers essais contrôlés à répartition aléatoire et sont bien résumées dans des méta-analyses récentes^{9,12}.

Les pulvérisations intranasales de corticostéroïdes améliorent de manière significative les résultats cliniques objectifs (endoscopiques) et subjectifs (symptomatiques) chez les patients atteints de RSCaPN⁹. De nombreux ECRA démontrent une amélioration des scores des symptômes des patients (rhinorrhée, perte d'odorat, pression faciale), des débits nasaux inspiratoires de pointe et des réductions de la taille des polypes⁹. Les résultats optimaux des pulvérisations intranasales de stéroïdes sont observés lorsqu'elles sont effectuées en période postopératoire, car l'exposition et la pénétration sont élevées⁹. Les différentes formulations des pulvérisateurs intranasaux de corticostéroïdes semblent avoir une efficacité équivalente, l'amélioration des symptômes étant largement indépendante du type de stéroïde¹³.

Comme le risque d'effets indésirables systémiques des pulvérisations intranasales de corticostéroïdes est extrêmement faible, elles peuvent être effectuées en association avec des irrigations par solutions salines sans limitation de durée si l'observance et la réponse du patient sont bonnes¹². Bien que les pulvérisations intranasales de corticostéroïdes aient constitué l'ossature du traitement médical des patients atteints de RSCaPN, les pulvérisations de faible volume (< 5 ml) sont limitées

par leur incapacité à pénétrer profondément dans les sinus paranasaux⁸. C'est pourquoi de nombreux cliniciens ont commencé à recommander des protocoles de stéroïdes à usage topique non traditionnels qui incluent, sans s'y limiter, des irrigations de grand volume (> 150 ml) avec des solutions salines et de corticostéroïdes.

Traitements non standards

L'une des corticothérapies topiques non traditionnelles les plus couramment utilisées en clinique est l'irrigation sinonasale avec du budésonide (Pulmicort Respules)⁸. Le budésonide est maintenant largement utilisé comme traitement « hors étiquette » chez les patients atteints de RSCaPN¹². Au Canada, le budésonide (Respules) se présente sous forme de dose de nébulisation de 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,5 mg ou 2 mg/2 ml¹². Un protocole courant consiste à dissoudre une dose de 0,25 à 0,5 mg/2 ml dans un flacon de rinçage contenant 240 ml de solution saline⁹. Dans les études publiées, les doses ont varié de 1 à 2 irrigations quotidiennes pour une exposition totale comprise entre 128 µg et 2 mg de budésonide par jour¹². Ces protocoles et schémas posologiques sont utilisés chez les patients adultes. L'absence d'indication approuvée pour le traitement de la RSCaPN a rendu rares les grands ECAR de qualité, mais un certain nombre d'essais de moindre envergure ont été réalisés pour évaluer son efficacité dans la prise en charge de la RSCaPN. Des études comparant l'irrigation avec une solution saline de budésonide à l'irrigation avec une solution saline seule ont fait état d'améliorations plus importantes des scores du questionnaire à 22 items d'évaluation des symptômes sinonasaux (SNOT-22) ainsi que des scores endoscopiques d'évaluation des

polypes de Lund-Kennedy chez les utilisateurs de budésonide avant et après l'opération (12 mois)⁸. Dans une petite population de patients asthmatiques atteints de RSCaPN, un protocole d'irrigation avec du budésonide d'une durée de 6 mois a entraîné des réductions substantielles des scores SNOT-22, des scores endoscopiques de Lund-Kennedy et de l'utilisation totale de corticostéroïdes administrés par voie orale après le traitement par rapport au prétraitement¹⁴. Le budésonide (Respules) peut également être administré à l'aide d'un dispositif d'atomisation pour muqueuse intranasale (MAD) ou sous forme de gouttes. Après une opération endoscopique des sinus (ESS), les patients auxquels le budésonide (Respules) a été administré à l'aide du dispositif MAD ou sous forme de gouttes ont obtenu des réductions nettement supérieures des scores SNOT-22 et des scores endoscopiques d'évaluation des polypes de Lund-Kennedy par rapport aux patients auxquels a été administré du fluticasone par pulvérisation nasale quotidienne, les résultats étant supérieurs dans le groupe MAD par rapport au groupe d'administration par gouttes¹⁵.

Comme pour l'irrigation avec une solution saline, les irrigations avec un volume élevé de corticostéroïdes sont préférables en raison d'une plus grande pénétration, en particulier après une ESS, tout en maintenant une faible absorption systémique¹². Un certain nombre d'études ont démontré un bon profil d'innocuité à court terme pour le budésonide (Respules), les patients présentant des taux de cortisol stables et aucun marqueur de suppression surrénalienne^{16,17}. Le profil d'innocuité à long terme semble également prometteur. Smith et ses collaborateurs n'ont

signalé aucune suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) chez des patients adultes utilisant 2 mg de budésonide en irrigations tous les jours pendant une durée moyenne de 3 ans¹⁸. À l'inverse, un essai de 22 mois a révélé que 23 % des sujets ont développé des signes de suppression de l'axe HHS, comme le montrent les faibles niveaux de cortisol stimulé¹⁹. Une analyse de sous-groupe a toutefois permis de constater que la suppression de l'axe HHS était fortement associée à l'utilisation concomitante d'inhalateurs de corticostéroïdes pulmonaires, et que chez la plupart des patients, la suppression était inversée après l'arrêt des irrigations avec le budésonide¹⁹. Seiberling et ses collaborateurs ont constaté que les stéroïdes topiques nasaux à forte dose (c'est-à-dire les irrigations avec du budésonide) ne semblent pas augmenter la pression intraoculaire lorsqu'ils sont utilisés pendant une durée d'au moins 4 semaines²⁰. Alors que Soudry et ses collaborateurs ont par la suite constaté qu'une utilisation à plus long terme (durée moyenne de 22 mois) n'élevait pas les pressions intraoculaires¹⁹. La prudence reste de mise chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert, qui doivent faire mesurer régulièrement leur pression intraoculaire pendant le traitement.

Ainsi, l'irrigation sinosonale avec du budésonide (Respules) constitue un traitement à long terme sûr et efficace qui peut être utilisé sans limitation de durée chez les patients atteints de RSCaPN. Cependant, il est conseillé de surveiller en permanence l'apparition d'éventuels effets secondaires indésirables et de faire preuve de prudence chez les patients utilisant simultanément plusieurs

formulations de corticostéroïdes à usage topique. En clinique, de nombreux chirurgiens font état de résultats supérieurs en utilisant des irrigations stéroïdiennes non standards par rapport aux pulvérisations intranasales traditionnelles de corticostéroïdes, ce qui devrait favoriser leur prise en compte en tant qu'option potentielle de traitement avant et après une opération.

Corticostéroïdes administrés par voie orale

La corticothérapie orale peut être utilisée chez les patients symptomatiques de la RSCaPN qui ne répondent pas aux autres traitements topiques à base de stéroïdes. Cependant, en raison de leurs effets indésirables systémiques potentiels, les corticostéroïdes doivent être utilisés à la dose minimale efficace dans le cadre de traitements de courte durée (environ 2 semaines) afin d'atténuer toute complication indésirable².

Un certain nombre d'ECAR ont évalué leur efficacité dans la prise en charge de la RSCaPN en période préopératoire et postopératoire. Les doses habituelles vont de 25 à 50 mg de prednisone par jour (ou son équivalent) pour une durée de 2 à 6 semaines²¹. Dans la plupart des cas, l'amélioration des symptômes est constatée par l'amélioration des scores SNOT-22, des scores de TDM et d'IRM, du débit nasal inspiratoire de pointe et de l'évaluation endoscopique des polypes²². Cependant, les résultats positifs après des corticothérapies par voie orale de courte durée sont transitoires, car leurs effets s'estompent avec le temps²¹. C'est pourquoi il est essentiel de combiner de courtes périodes de corticothérapie par voie orale avec des traitements à plus long terme par des corticostéroïdes à

usage topique et des irrigations avec des solutions salines afin d'obtenir un soulagement durable des symptômes et une rémission des polypes²². De plus, des stéroïdes (30 mg de prednisone) peuvent être administrés par voie orale 5 à 7 jours avant l'opération pour améliorer la visibilité de l'opération, réduire les saignements chirurgicaux et raccourcir la durée de l'opération²². Bien qu'efficace pour réduire les symptômes à court terme, les effets secondaires indésirables potentiels d'une corticothérapie orale prolongée ou fréquente doivent être pris en compte, du fait de la chronicité de la RSCaPN²³. À court terme, l'utilisation de corticostéroïdes par voie orale a été associée à des changements d'humeur, une pression artérielle élevée, une rétention d'eau, des douleurs abdominales, des troubles du sommeil et une prise de poids²³. À plus long terme, les traitements fréquents aux corticostéroïdes par voie orale présentent un risque accru de suppression de l'axe HHS, de diabète de type 2, de pneumonie, de cataracte, d'ostéoporose/ de fractures ostéoporotiques, de troubles gastro-intestinaux et d'ulcères gastroduodénaux, d'infections et autres²³. Aucune étude n'a suggéré l'innocuité d'une corticothérapie par voie orale à plus long terme à faible dose prise tous les 2 jours. Dans la plupart des études menées jusqu'à présent, les participants n'ont pris des stéroïdes par voie orale que pendant 2 ou 3 semaines au maximum. Au Canada, où les délais d'attente pour une ESS peuvent être de plusieurs mois, le risque de complications liées à l'utilisation de stéroïdes administrés par voie orale à long terme l'emporterait sur les avantages.

Inhibiteurs des leucotriènes

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT) (c'est-à-dire les inhibiteurs des leucotriènes) sont une autre classe de traitement pharmacologique qui pourrait avoir un rôle potentiel dans la prise en charge de la RSCaPN. Le montélukast fait partie d'une classe de médicaments anti-inflammatoires qui agissent en inhibant les récepteurs des leucotriènes couplés aux protéines G et, par conséquent, la puissante cascade inflammatoire que ces récepteurs induisent²⁴. La plupart des études sur les inhibiteurs des leucotriènes ont évalué leurs effets sur les patients atteints de maladies respiratoires exacerbées par l'aspirine (MREA) (présentant de l'asthme et une RSCaPN) en raison de leur utilisation historique dans le traitement de l'asthme et de leurs effets antileucotriènes connus²⁵. Quelques études ont confirmé leur capacité à améliorer les scores de QVLS pour une variété de symptômes, le débit d'air nasal et la présence de médiateurs inflammatoires intranasaux, mais ces agents n'ont pas réussi à démontrer une amélioration des scores endoscopiques d'évaluation des polypes^{26,27}. Des études plus récentes ont évalué leurs effets synergiques lorsqu'ils sont associés à la corticothérapie intranasale traditionnelle, et n'ont trouvé aucune différence dans l'amélioration clinique des patients traités à la fois par des inhibiteurs de leucotriènes et des pulvérisations intranasales de corticostéroïdes par rapport à ceux traités uniquement par des pulvérisations intranasales de corticostéroïdes²⁵. Lorsqu'ils sont directement comparés aux pulvérisations intranasales de

corticostéroïdes au cours de la prise en charge postopératoire des patients atteints de RSCaPN, les inhibiteurs de leucotriènes semblent nettement moins efficaces pour améliorer les symptômes postopératoires tels que l'obstruction nasale, la rhinorrhée, les éternuements/démangeaisons et l'anosmie sur une période d'un an²⁴. En fin de compte, les inhibiteurs de leucotriènes peuvent être justifiés chez les patients souffrant d'une maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine (MREA) symptomatique, mais peuvent être que faiblement efficaces en tant que traitement individuel ou d'appoint pour traiter les patients atteints de RSCaPN. Ainsi, les ARLT ont au mieux un rôle limité dans le maintien des traitements médicaux de la RSC.

Autres options thérapeutiques

Antihistaminiques

Il existe peu de données sur les effets des antihistaminiques dans le traitement des patients atteints de RSCaPN. Un ECRA de petite taille n'a pas permis d'observer d'amélioration significative des scores moyens des symptômes entre les patients recevant 20 mg de cétirizine sur 3 mois et les patients recevant un placebo²⁸. Cependant, dans ce même essai, les patients ont signalé une amélioration de certains symptômes allergiques comme la rhinorrhée et les éternuements²⁸. Ainsi, il n'y a **pas de preuves** suggérant que les antihistaminiques sont une option thérapeutique efficace chez les patients atteints de RSCaPN et devraient être déconseillés, à moins que les patients présentent des symptômes allergiques associés.

Antibiotiques

Les antibiotiques ont également été utilisés dans le traitement de la RSCaPN en raison de leurs propriétés anti-infectieuses et anti-inflammatoires. Bien qu'ils soient assez couramment prescrits, les données étayant leur utilisation sont limitées. Une revue systématique a trouvé peu de preuves de l'efficacité d'une antibiothérapie systémique dans l'atténuation des symptômes des patients atteints de RSCaPN et de RSCsPN²⁹. Un ECRA a mis en évidence des scores SNOT-22 légèrement inférieurs chez les patients atteints de RSCsPN prenant des antibiotiques macrolides par rapport à ceux des groupes placebo immédiatement après le traitement, mais aucune différence n'a été observée lors du suivi à 3 mois²⁹. Un autre essai n'a montré aucune différence dans les scores de QVLS après traitement entre les patients recevant un traitement de 3 mois d'antibiotiques macrolides + irrigation avec une solution saline + corticostéroïdes intranasaux et les patients recevant un placebo + irrigation avec une solution saline + corticostéroïdes intranasaux²⁹. Des traitements topiques par des antibiotiques sont également disponibles. Cependant, la plupart des lignes directrices cliniques consensuelles ne recommandent pas leur utilisation en raison du manque de preuves de leur efficacité³⁰. Par conséquent, les antibiotiques administrés par voie orale ont également un rôle limité dans la prise en charge de la RSC.

Médicaments biologiques

L'une des approches les plus récentes pour traiter les patients atteints de RSCaPN consiste à utiliser des médicaments



Figure 2. TDM au cours d'une année chez des patients atteints de RSCaPN et prenant du dupilumab. Image adaptée de Bachert et coll., 2020³⁸.

biologiques. Les thérapies par anticorps monoclonaux ont été largement utilisées comme traitements efficaces pour d'autres maladies inflammatoires de type 2 comme l'asthme, la dermatite atopique, l'urticaire chronique spontanée, etc.³¹. En raison de l'association entre l'asthme et la RSC, les études sur les médicaments biologiques en tant que traitement de la RSC ont progressé ces dernières années. Dans le cas de la RSC, les médicaments biologiques sont administrés par injections sous-cutanées périodiques et agissent en supprimant les médiateurs clés de la voie inflammatoire de type 2 impliquée dans la pathogenèse de la RSC³². Actuellement, un certain nombre de médicaments biologiques sont approuvés ou à l'étude pour le traitement de la RSCaPN, notamment le dupilumab (anti-IL-4/13), le mépolizumab/reslizumab (anti-IL-5) et l'omalizumab (anti-IgE)³¹. Pour le moment, le dupilumab est le seul

traitement approuvé par Santé Canada pour le traitement des polypes nasaux³³. La déclaration consensuelle du Groupe de travail canadien en rhinologie a évalué l'utilisation de divers médicaments biologiques dans le traitement de la RSCaPN³². En résumé, certains médicaments biologiques semblent être assez efficaces dans l'amélioration des indicateurs subjectifs et objectifs de la gravité de la maladie chez les patients atteints de RSCaPN³². Dans un ECRA de petite taille (n = 24), le reslizumab a réduit de manière significative les scores des polypes nasaux à la semaine 12 et le nombre d'éosinophiles sanguins jusqu'à la semaine 4, mais n'a réussi à améliorer les scores des symptômes de la maladie à aucun moment par rapport au traitement par placebo³². De même, il a été constaté que le mépolizumab, un autre traitement anti-IL-5, améliorerait les scores endoscopiques/tomodensitométriques, la numération sanguine des

éosinophiles et les taux de cytokines nasales (IL-5Ra, IL-6, IL-1B). Cependant, aucune différence dans les scores des symptômes de la maladie n'a été signalée après 8 semaines de traitement³². Un ECRA a révélé qu'après 16 semaines, les patients traités par l'omalizumab (anti-IgE) présentaient des réductions significatives de la taille des polypes (améliorations des scores d'évaluation des polypes de Lund-Kennedy modifiés), des scores de symptômes (congestion nasale, rhinorrhée antérieure, hyposmie/anosmie, dyspnée) et aucune modification des marqueurs sanguins ou sériques³⁴. Les résultats cliniques les plus prometteurs proviennent toutefois des études sur le dupilumab. Un grand nombre d'ECRA évaluant le dupilumab ont révélé des améliorations significatives des scores SNOT-22, des scores d'évaluation des polypes de Lund-Kennedy modifiés, de la congestion nasale signalée par les patients et des scores UPSIT

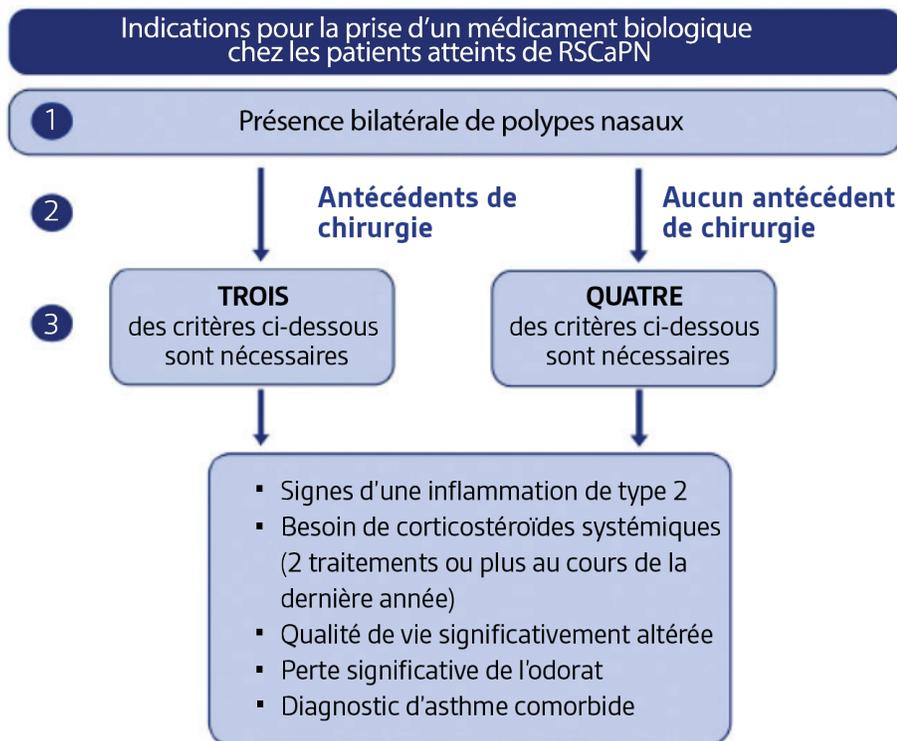


Figure 3. Indications pour la prise d'un médicament biologique chez les patients atteints de RSCaPN. Image adaptée de Fokkens et coll., 2019⁴¹.

(mesures de l'hyposmie et de l'anosmie) chez les patients atteints de RSCaPN prenant du dupilumab par rapport à ceux recevant un placebo^{35,36,37,38}. De plus, la fonction pulmonaire (VEMS) a été améliorée chez les patients atteints de MREA et traités par dupilumab³⁷.

Un consensus a été atteint sur le fait que l'utilisation de médicaments biologiques à court terme (environ 12 mois) chez les patients atteints de RSCaPN est sûre, quelques effets indésirables mineurs ayant été signalés (maux de tête, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, douleur oropharyngée et réactions au site d'injection) et aucun effet indésirable majeur ayant été signalé³². De plus, lorsqu'elle est étudiée par rapport à d'autres maladies inflammatoires de type 2, l'utilisation à long terme des médicaments biologiques est considérée comme sûre³². Il reste nécessaire de documenter le score SNOT-22 des patients dans

la demande de remboursement des médicaments biologiques. Par conséquent, les cliniciens souhaitant fournir un traitement biologique devront se familiariser avec le score SNOT-22 pour pouvoir l'administrer en cabinet. Cependant, l'un des principaux inconvénients des médicaments biologiques est leur coût élevé par rapport aux autres modalités de traitement. Les coûts directs associés aux médicaments biologiques varient entre 10 000 et 40 000 dollars par an, par patient³⁹. En tant que traitement chronique, ce prix peut constituer un obstacle à l'accès. Ainsi, le recours aux médicaments biologiques est généralement envisagé **après** que les corticostéroïdes à usage topique, les corticostéroïdes administrés par voie orale et une ESS ne parviennent pas à procurer un soulagement symptomatique durable et que la récurrence des polypes est évidente chez les patients atteints de RSCaPN (**figure 3**)^{40,41}. Cependant, des

données probantes suggèrent que le traitement par le dupilumab réduit la nécessité d'une corticothérapie systémique ainsi que d'une ESS, de sorte que l'utilisation de traitements par anticorps monoclonaux pourrait en fait être rentable³⁷. Par conséquent, des recherches longitudinales plus solides sont nécessaires pour évaluer leur rapport coût-efficacité, leur utilité dans le traitement de différentes populations de patients atteints de RSCaPN et leur efficacité en tant que traitement d'appoint aux corticostéroïdes à usage local, aux corticostéroïdes administrés par voie orale et aux ESS.

CONCLUSION

Une prise en charge médicale appropriée des patients souffrant de RSCaPN est essentielle pour améliorer leur qualité de vie et atténuer la gravité de la maladie. En résumé, les irrigations avec un volume élevé de solution saline constituent une stratégie thérapeutique sûre et efficace qui devrait être **recommandée à tous les patients** comme traitement de première intention pour le soulagement des symptômes. En plus des irrigations avec une solution saline, les pulvérisations intranasales de corticostéroïdes sont connues pour leur sécurité et sont probablement plus efficaces dans l'amélioration des indicateurs subjectifs et objectifs de la gravité de la RSCaPN. Ainsi, les pulvérisations de corticostéroïdes devraient également être une option de traitement de **première intention** chez les patients symptomatiques de la RSCaPN. À la lumière des données récentes, certains traitements topiques non standards à base de corticostéroïdes, comme les

irrigations avec des volumes élevés de solution saline de budésonide, peuvent en fait constituer une alternative plus efficace aux pulvérisations intranasales de corticostéroïdes et doivent être sérieusement envisagés par les cliniciens, notamment en cas d'inefficacité des pulvérisations de corticostéroïdes. Dans certaines études, la suppression de l'axe HHS était fortement associée à l'utilisation concomitante d'inhalateurs de corticostéroïdes pulmonaires, mais cette suppression s'est inversée chez la plupart des patients après l'arrêt des irrigations avec du budésonide. Les thérapies topiques susmentionnées sont efficaces pour améliorer la gravité de la maladie en période préopératoire; cependant, elles semblent davantage essentielles en tant qu'agents postopératoires pour prévenir la récurrence prématurée des polypes lorsque l'exposition et la pénétration des sinus muqueux sont optimisées. En plus des traitements topiques, des thérapies systémiques ont été mises en œuvre en clinique avec des niveaux d'efficacité variables. Les corticostéroïdes administrés par voie orale constituent une modalité de traitement efficace chez les patients pour lesquels les traitements corticostéroïdes topiques n'ont pas réussi à soulager suffisamment les symptômes, ainsi qu'en période préopératoire afin d'améliorer l'efficacité de l'opération, en veillant à la dose et à la durée du traitement. Il est important que les traitements par les stéroïdes soient courts et peu fréquents, car les effets indésirables à long terme peuvent être graves. D'autres traitements systémiques tels que les inhibiteurs de leucotriènes,

les antihistaminiques et les antibiotiques semblent moins efficaces que les thérapies déjà mentionnées et doivent être évités, sauf indication spécifique. Les médicaments biologiques constituent une nouvelle stratégie thérapeutique prometteuse chez les patients atteints de RSCaPN, mais d'importantes barrières financières empêchent encore leur utilisation à grande échelle.

REMERCIEMENTS

L'auteur souhaite remercier **Akasham Rajagopaul**, titulaire d'un baccalauréat en sciences médicales (BMSc) de l'Université Western Ontario, pour son aide dans la revue de la littérature et la rédaction de ce manuscrit.

Références :

1. Ahern S, Cervin A. Inflammation and endotyping in chronic rhinosinusitis—a paradigm shift. *Medicina*. 2019;55(4):95.
2. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, Ciavarella A, Doyle PW, Javer AR, Leith ES, Mukherji A. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(1):1-38.
3. Rudmik L. Economics of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(4):20.
4. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):565-72.
5. Ahn JC, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and nasal septal deviation: results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008–2012. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(2):162–167.
6. Kim DH, Han K, Kim SW. Effect of chronic rhinosinusitis with or without nasal polyp on quality of life in South Korea: 5th Korea National Health and Nutrition Examination Survey Korean. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016;9(2):150–156.
7. Macdonald KI, McNally JD, Massoud E. The health and resource utilization of Canadians with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119(1):184–189.
8. Tan NC, Psaltis AJ. Latest developments on topical therapies in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;28(1):25-30.
9. Rudmik L, Hoy M, Schlosser RJ, Harvey RJ, Welch KC, Lund V, Smith TL. Topical therapies in the management of chronic rhinosinusitis: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:281–298.
10. Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, Adams ME, Terrell JE. Nasal Saline for Chronic Sinonasal Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(11):1115–1120.
11. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD00639
12. Fowler J, Rotenberg BW, Sowerby LJ. The subtle nuances of intranasal corticosteroids. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;50(1):1-6.
13. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011993-CD011993.
14. Kang TW, Chung JH, Cho SH, Lee SH, Kim KR, Jeong JH. The effectiveness of budesonide nasal irrigation after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis with asthma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2017;10(1):91.
15. Neubauer PD, Schwam ZG, Manes RP. Comparison of intranasal fluticasone spray, budesonide atomizer, and budesonide respules in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(3):233–7.
16. Bhalla RK, Payton K, Wright ED. Safety of budesonide in saline sinonasal irrigations in the management of chronic rhinosinusitis with polyposis: lack of significant adrenal suppression. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37(6):821–5.
17. Welch KC, Thaler ER, Doghramji LL, Palmer JN, Chiu AG. The effects of serum and urinary cortisol levels of topical intranasal irrigations with budesonide added to saline in patients with recurrent polyposis after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(1):26–8
18. Smith KA, French G, Mechor B, Rudmik L. Safety of long-term high-volume sinonasal budesonide irrigations for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(3):228–32
19. Soudry E, Wang J, Vaezeafshar R, Katznelson L, Hwang PH. Safety analysis of long-term budesonide nasal irrigations in patients with chronic rhinosinusitis post endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(6):568–72.
20. Seiberling KA, Chang DF, Nyirady J, Park F, Church CA. Effect of intranasal budesonide irrigations on intraocular pressure. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(9):704–707.
21. Schlosser RJ, Soler ZM. Evidence-based treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):461–466.
22. Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D, Hwang PH, Wright ED, Smith TL. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:104–20.
23. Hox V, Lourijsen E, Jordens A, Aasbjerg K, Agache I, Alobid I, Bachert C, Boussery K, Campo P, Fokkens W, Hellings P. Benefits and harm of systemic steroids for short-and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):1-27.
24. Mostafa BE, Hay HA, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *Orl*. 2005;67(3):148-53.
25. Van Gerven L, Langdon C, Cordero A, Cardelús S, Mullol J, Alobid I. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Laryngoscope*. 2018;128(8):1743-51.
26. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, et al. Polyposis nasi—improvement in quality of life by the influence of leukotriene receptor antagonists. *Laryngorhinootologie* 2007;86:282–286.
27. Schäper C, Noga O, Koch B, Ewert R, Felix SB, Gläser S, Kunkel G, Gustavus B. 8 Anti-inflammatory Properties of Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist in Patients With Asthma and Nasal Polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):51.
28. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol*. 1998;112(11):1042-6.
29. Head K, Chong LY, Pirochchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011994.
30. Blaiss MS. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps management in the age of biologics. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(6).
31. Iqbal IZ, Kao SS, Ooi EH. The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(2):165-174.
32. Thamboo A, Kilty S, Witterick I, Chan Y, Chin CJ, Janjua A, Javer A, Lee J, Monterio E, Rotenberg B, Scott J. Canadian Rhinology Working Group consensus statement: biologic therapies for chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;50(1):1-9
33. Sanofi-aventis Canada. (2020). DUPIXENT® Canada Product Monograph.
34. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110–6.
35. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous Dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(5):469–79.
36. Han JK, Bachert C, Desrosiers M, Laidlaw TM, Hopkins C, Fokkens WJ, Paggiaro P, Cho SH, Olze H, Greos LS, Zhang M. Efficacy and safety of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: results from the randomized phase 3 sinus-24 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:51A-S4A.
37. Bachert C, Desrosiers M, Mullol J, Hellings P, Cervin A, Sher L, Bosso JV, Lee SE, Maspero JF, Fujieda S, Matsune S. A randomized phase 3 study, sinus-52, evaluating the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):AB433.
38. Bachert C, Zinreich SJ, Hellings PW, Mullol J, Hamilos DL, Gevaert P, Naclerio RM, Amin N, Joish VN, Fan C, Zhang D, Staudinger H, Pirozzi G, Graham NMH, Khan A, Mannent LP. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. *Rhinology*. 2020;58(1):10–7.
39. Smith KA, Pulsipher A, Gabrielsen DA, Alt JA. Biologics in chronic rhinosinusitis: an update and thoughts for future directions. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(5):412-23.
40. Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, Weiping W, Gevaert E, Krysko O. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):725-39.
41. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, Canonica GW, Deneyer L, Desrosiers M, Diamant Z, Han J, Heffler E, Hopkins C, Jankowski R, Joos G, Knill A, Lee J, Lee SE, Mariën G, Pugin B, Senior B, Seys SF, Hellings PW. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312-2319. doi: 10.1111/all.13875.