ACTUALITÉ EN ALLERGOLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE AU CANADA

ISSN 2563-7746

CAIT
VOLUME 1 | NUMÉRO 3

MISE À JOUR SUR CERTAINS SUJETS RELATIFS À LA RHINOSINUSITE CHRONIQUE AVEC POLYPES NASAUX
Doron D. Sommer, MD, FRCSC
Tobial McHugh, MD, FRCSC

LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES POLYPES NASAUX
Kaiser Qureshy, MD, FRCSC

LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'ŒSOPHAGITE À ÉOSINOPHILES
Mary Sherlock, MB BCh BAO, PhD, FRCPC

DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE : UN APERÇU
Kevan Mehta, MB/BChir

IMMUNOTHÉRAPIE ALLERGÉNIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA RHINOCONJONCTIVITE ALLERGIQUE
Rebecca Pratt, MBBS, FRCPC

La revue Canadian Allergy & Immunology Today est publiée trois fois par an en anglais et en français.

Notre comité de rédaction 2021 se compose de :

VIPUL JAIN, MD

NIKHIL JOSHI, MD

JASON A. OHAYON, M.D., FRCPC

SUSAN WASERMAN, MD

Cette revue donne accès à des crédits de Section 2 (activités d'autoapprentissage) menant au maintien de la certification.

Pour des renseignements sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal, veuillez visiter le site Internet du Collège royal (royalcollege.ca/mdc). Pour un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre des services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre éducateur de la formation professionnelle continue (FPC).

Si vous souhaitez contribuer à un futur numéro de *Canadian Allergy & Immunology Today*, veuillez nous envoyer un courriel à info@catalytichealth.com

COMITÉ DE RÉDACTION



DR JASON A. OHAYON
MD, FRCPC

Consultant en allergologie et en immunologie,
Hamilton, Ontario
Professeur adjoint en clinique, Université McMaster
Directeur de recherche, HamiltonAllergy.ca
Cofondateur d'iCASE Allergy Associates



DR VIPUL JAIN
MB BS, FRCPC

Immunologie clinique et allergie, FRCPC
Médecine interne, FRCPC
Faculté de médecine Michael G. DeGroote de l'Université McMaster - professeur auxiliaire
Niagara Region Medical - directeur et cofondateur
Allergy Research Canada Inc. - directeur



DR NIKHIL JOSHI
MD, FRCPC

Fondateur de l'application mobile Clinical Trial Hero
Directeur du service d'allergie, d'immunologie et de médecine interne (Centre Aiim), Calgary, Alberta



DRE SUSAN WASERMAN
MSc MDCM FRCPC

Professeure de médecine
Directrice de la division d'immunologie clinique et d'allergie de l'Université McMaster

TABLE DES MATIÈRES

6 — ***MISE À JOUR SUR CERTAINS SUJETS RELATIFS À LA RHINOSINUSITE CHRONIQUE AVEC POLYPES NASAUX***

DORON D. SOMMER, MD, FRCSC
TOBIAL MCHUGH, MD, FRCSC

16 — ***LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES POLYPES NASAUX***

KAISER QURESHY, MD, FRCSC

26 — ***LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'ŒSOPHAGITE À ÉOSINOPHILES***

MARY SHERLOCK, MB BCH BAO, PHD, FRCPC

34 — ***DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE : UN APERÇU***

KEVAN MEHTA, MB/BCHIR

41 — ***IMMUNOTHÉRAPIE ALLERGÉNIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA RHINOCONJONCTIVITE ALLERGIQUE***

REBECCA PRATT, MBBS, FRCPC

MESSAGE DE LA RÉDACTION



Chers membres du secteur canadien de l'allergologie et de l'immunologie,

Bienvenue dans notre dernier numéro de *Canadian Allergy and Immunology Today* de 2021! Au moment de la création de cette publication, au printemps 2020, nous ne savions pas de quelle façon le Canada traverserait la campagne d'inoculation nécessaire pour lutter contre la COVID-19. Malgré une année difficile, les efforts de tant de personnes ont permis d'avoir au pays plus de 85 % de citoyens admissibles entièrement vaccinés, et nous en sommes très reconnaissants.

Dans ce dernier numéro de l'année, nous abordons des sujets fascinants. Vous trouverez notamment deux articles sur la prise en charge des polypes nasaux, un article sur la dyskinésie ciliaire primitive, un autre sur la prise en charge médicale de l'œsophagite à éosinophiles et, enfin, un article sur l'immunothérapie allergénique pour le contrôle de la rhinoconjonctivite allergique.

Comme toujours, nous espérons que vous trouverez ces articles informatifs et utiles. Nous vous remercions de votre fidélité, et nous nous réjouissons d'entamer une nouvelle année exceptionnelle en 2022.

Faites-nous part de vos suggestions de sujets, et n'hésitez pas à partager notre lien d'inscription sur canadianallergyandimmunologytoday.ca avec vos pairs afin qu'ils puissent, eux aussi, s'abonner aux futurs numéros!

Enfin, tandis que l'année tire à sa fin, nous vous souhaitons, à vous et à vos proches, la santé et la sécurité, ainsi qu'une année 2022 des plus prospères.

Avec nos meilleures salutations,

Vipul Jain, MD Nikhil Joshi, MD Jason Ohayon, MD Susan Waserman, MD

AU SUJET DES AUTEURS

Doron D. Sommer, MD, FRCSC



Le Dr Doron Sommer est otolaryngologiste/chirurgien de la tête et du cou, et professeur clinicien à l'Université McMaster. Il a terminé ses études de médecine et sa résidence en oto-rhino-laryngologie à l'Université de Toronto, puis a suivi une formation avancée en chirurgie plastique faciale. Il est également spécialisé dans la rhinologie et la chirurgie endoscopique de la base du crâne, ainsi que dans les techniques chirurgicales peu effractives en otolaryngologie. Il s'intéresse aux techniques chirurgicales en rhinologie/chirurgie de la base du crâne, à l'apnée du sommeil en pédiatrie, au sevrage tabagique, au déroulement des opérations et aux mesures de sécurité lors d'interventions chirurgicales. Il a signé de nombreuses publications à comité de lecture ainsi que plusieurs chapitres de livres, et a donné bon nombre de conférences, cours et ateliers lors de colloques de chirurgie nationaux et internationaux. Le Dr Sommer est un membre actif de plusieurs sociétés professionnelles, et est actuellement coprésident du jury d'examen en otolaryngologie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada.



Tobial McHugh, MD, FRCSC

Le Dr Tobial McHugh a fait deux formations complémentaires, d'abord en otolaryngologie pédiatrique et, plus récemment, en rhinologie et en chirurgie de la partie antérieure de la base du crâne. Il a effectué sa résidence en otolaryngologie et en chirurgie de la tête et du cou au sein de l'Université McMaster, et obtenu son diplôme de médecine à l'Université McGill. Ses domaines de recherche comprennent l'otolaryngologie pédiatrique, les pathologies de la partie antérieure de la base du crâne, les allergies et la rhinosinusite. Le Dr McHugh prévoit de combiner ses deux spécialités avec un intérêt particulier pour les pathologies et la chirurgie de la partie antérieure de la base du crâne en pédiatrie.

MISE À JOUR SUR CERTAINS SUJETS RELATIFS À LA RHINOSINUSITE CHRONIQUE AVEC POLYPES NASAUX

INTRODUCTION

La rhinosinusite chronique touche environ de 5 à 15 % de la population et représente un fardeau économique estimé entre 22 et 64,5 milliards de dollars américains chaque année[1,2]. Cette affection entraîne une réduction importante de la qualité de vie, de la productivité et du bien-être émotionnel des patients[3]. Par ailleurs, il s'agit de l'une des dix principales causes d'absentéisme chez les employés.

DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DE LA RSC

La rhinosinusite chronique (RSC) renvoie à un ensemble de troubles qui se caractérisent par une inflammation des muqueuses du nez et des sinus paranasaux. La RSC est définie par la présence d'au moins deux des symptômes suivants pendant au minimum 12 semaines consécutives :

- sécrétions mucopurulentes (antérieures, postérieures ou les deux);
- obstruction nasale (congestion);
- douleur faciale, pression au visage ou lourdeur;
- perte de l'odorat;

et des signes objectifs d'inflammation démontrés au moyen d'une endoscopie nasale ou d'un examen radiologique[4].

Par le passé, la RSC était divisée en deux groupes en fonction de son phénotype : le groupe 1, la RSC avec polypes nasaux (RSCaPN), et le groupe 2, la RSC sans polypes nasaux (RSCsPN).

Récemment, on a commencé à classer les RSC en fonction de leur endotype, soit la RSC à éosinophiles (RSCE) et la RSC non éosinophilique (RSCnE)[5]. Ce système de classification décrit la physiopathologie et les mécanismes immunitaires touchés; par ailleurs, il convient peut-être mieux pour orienter les décisions en matière de prise en charge. La classification est établie au moyen d'une analyse histologique, par une biopsie chirurgicale des tissus, ou par le dénombrement des éosinophiles par champ à fort grossissement (HPF) (grossissement 400x). En 2020, le groupe de travail de l'EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*, ou énoncé de position européen sur la rhinosinusite et les polypes nasaux) a choisi de définir les RSCE comme ayant ≥ 10 éosinophiles/HPF. Selon la littérature publiée, ce nombre plus élevé d'éosinophiles provenant de biopsies de polypes nasaux varie directement en fonction de la récurrence de la polypose nasale. En ce qui concerne la récurrence de la maladie, une revue systématique de 11 articles traitant notamment de l'éosinophilie tissulaire a permis de déterminer une valeur seuil de > 55 éosinophiles/HPF comme étant la plus prédictive de la récurrence des polypes nasaux après un traitement médical et chirurgical combiné[6]. Lorsque le diagnostic au moyen des tissus est impossible, la numération des éosinophiles sériques peut s'avérer utile[7]. De nombreux marqueurs servant à l'identification et au diagnostic de la rhinosinusite chronique à éosinophiles ont fait l'objet d'études. Il n'y a actuellement aucun consensus concernant le meilleur outil pour le diagnostic de la RSCE, mais

l'éosinophilie tissulaire semble être la plus prédictive et précise pour déterminer la récurrence. Pour ce qui est de l'éosinophilie sérique, les données relatives à son utilisation pour établir un pronostic sont limitées. Un taux d'éosinophiles sériques supérieur à 0,24 × 10/l permet de prédire une RSCE avec une éosinophilie tissulaire supérieure à 10 éos/HPF. Il a également été démontré qu'un taux d'éosinophiles sériques supérieur à 0,45 × 10/l est associé à la nécessité d'instaurer un traitement à action générale à long terme après une chirurgie endoscopique des sinus. Malheureusement, la numération des éosinophiles sériques n'est pas aussi bien étudiée que la numération des éosinophiles tissulaires, et les données probantes concernant son utilisation en tant que marqueur diagnostique de la RSCE sont plus contradictoires[8-10].

La RSCE se caractérise, d'un point de vue histologique, par une réponse immunitaire de type 2 et elle est souvent associée, du point de vue du phénotype, à la présence de polypes nasaux bilatéraux ou diffus. Le présent article vise à aborder brièvement la physiopathologie, l'évaluation et la prise en charge des patients atteints de RSC, et particulièrement ceux atteints de RSCE.

Récemment, un autre endotype distinct a été décrit, soit la maladie atopique du compartiment central (MACC). Cette entité est caractérisée initialement par un œdème de la tête du cornet nasal moyen (**figure 1**) et des signes à la tomodensitométrie (TDM) de maladie inflammatoire principalement dans les cornets moyen et supérieur, ainsi que par l'atteinte des sinus ethmoïdaux en cas de maladie de stade plus avancé. Les autres sinus paranasaux sont largement épargnés[11]. Bien que ces patients présentent une éosinophilie à l'histologie tissulaire, une évaluation phénotypique plus poussée de cette population révèle une maladie primaire induite par l'immunoglobuline E (IgE) avec des symptômes associés d'atopie correspondant à la rhinite allergique, à la conjonctivite et à l'asthme infantile. Cette population de patients atteints d'une maladie à médiation éosinophile-IgE combinée ne présente généralement pas d'exacerbations infectieuses graves et conserve souvent une bonne fonction olfactive malgré la polypose nasale.

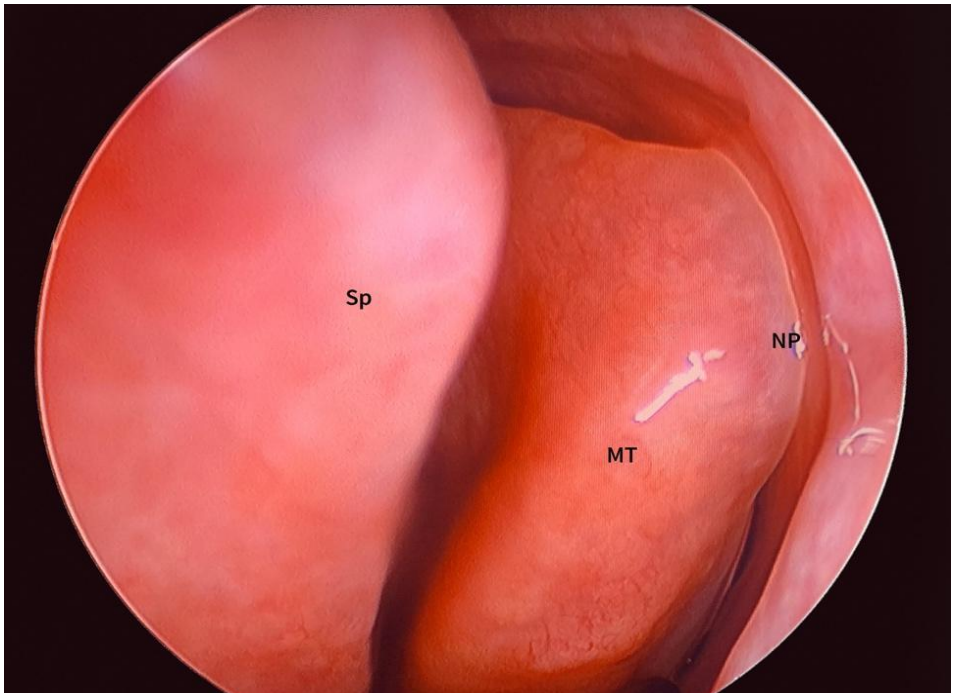


Figure 1 : Endoscopie nasale montrant des changements polypoïdes sur la surface antérieure du cornet moyen. Sp : septum; MT : cornet moyen; NP : polype nasal; image reproduite avec l'aimable autorisation de Tobial McHugh, MD, et Doron Sommer, MD.

Dans l'ensemble, le paysage de la RSC est plutôt hétérogène, puisque certains sous-types comme ceux des patients atteints de fibrose kystique et de dyskinésie ciliaire primaire présentent finalement des manifestations endoscopiques et radiologiques d'apparence similaire malgré une physiopathologie distincte. Dans d'autres cas, peut-être davantage dans certaines régions géographiques, la maladie peut être davantage neutrophile avec des caractéristiques cliniques et une réponse aux traitements distinctes. Pour certains patients atteints de RSCnE, de nouvelles publications font état de l'efficacité d'un traitement par des macrolides à faible dose chez les patients présentant une IgE totale locale inférieure à 5,21 et des éosinophiles sériques inférieurs à 2,2 %[10].

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RSC

La physiopathologie de la RSC s'avère complexe et multifactorielle. Au cours des dix dernières années, on a mis de plus en plus l'accent sur l'étude de l'inflammation naissant dans les tissus des sinus à la suite d'une rupture de la barrière protectrice des muqueuses nasales et sinusales. Lorsque cette barrière est franchie, une réponse inflammatoire est générée. Celle-

ci se caractérise par l'un des trois schémas de la réponse immunitaire cellulaire et cytokinique (réponse immunitaire de type 1, 2 ou 3) ou par une combinaison de ceux-ci. Si la barrière de la membrane muqueuse est rompue, trois réponses immunologiques défensives sont générées par des cytokines et des médiateurs inflammatoires précis qui ciblent l'une des trois classes d'agents pathogènes : les réponses immunitaires de type 1 ciblent les virus; les réponses de type 2 ciblent les parasites; et les réponses de type 3 ciblent les bactéries extracellulaires et les champignons[12-13]. Les efforts de recherche récents se sont concentrés sur l'élucidation du rôle de la réponse de type 2, souvent en combinaison avec les inflammations de type 1 et 3. Cette combinaison se caractérise principalement par la présence de cytokines inflammatoires, notamment l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, ainsi que par l'activation et le recrutement cellulaire des éosinophiles et des mastocytes. Cette réponse est coordonnée par des cellules lymphoïdes innées (ILC pour innate lymphoid cells) précises, des lymphocytes T auxiliaires (Th2) et des lymphocytes T cytotoxiques (CTL pour cytotoxic T lymphocytes), et se manifeste par ailleurs par une activation des mastocytes induite par l'IgE[14]. La présence d'une inflammation nasale et sinusienne chronique de type 2 entraîne un remodelage des tissus ainsi qu'une formation importante de polypes, une hyperplasie des cellules caliciformes et des anomalies de la barrière épithéliale. Ces changements entraînent les symptômes typiques associés à la RSC.

De nombreuses données probantes suggèrent que les patients atteints de RSCE (endotype de type 2) présentent une maladie plus importante et plus résistante aux traitements actuels, dont la chirurgie, avec des taux de récurrence plus élevés que les endotypes de type 1 et 3. Par conséquent, les médicaments biologiques à base d'anticorps monoclonaux ciblant spécifiquement les médiateurs inflammatoires de type 2 se sont révélés être une option ***auxiliaire*** utile dans la prise en charge de ces patients.

ÉVALUATION DE LA RSC

Un historique clinique et un examen physique approfondis, axés sur les symptômes de la RSC, doivent être réalisés chez les patients que l'on soupçonne de présenter une RSC. Il faut aussi inclure des questions concernant les symptômes allergiques tels que les éternuements, le larmoiement, le prurit nasal et les démangeaisons oculaires. Les affections associées à la RSCE doivent également être prises en compte, comme la rhinite allergique, l'asthme, la dermatite atopique et l'allergie à l'aspirine ou aux AINS. Une endoscopie nasale doit également être réalisée pour établir un diagnostic formel et évaluer la gravité de la maladie (**figure 2**).

Maladie respiratoire exacerbée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

La maladie respiratoire exacerbée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est une affection chronique inflammatoire de type 2 des voies respiratoires. Les personnes qui en sont atteintes présentent trois troubles sous-jacents, soit l'asthme, la RSC et une intolérance aux AINS. L'ingestion d'AINS et d'autres salicylates exacerbe les symptômes des voies respiratoires supérieures et inférieures des patients. La pathologie sous-jacente est

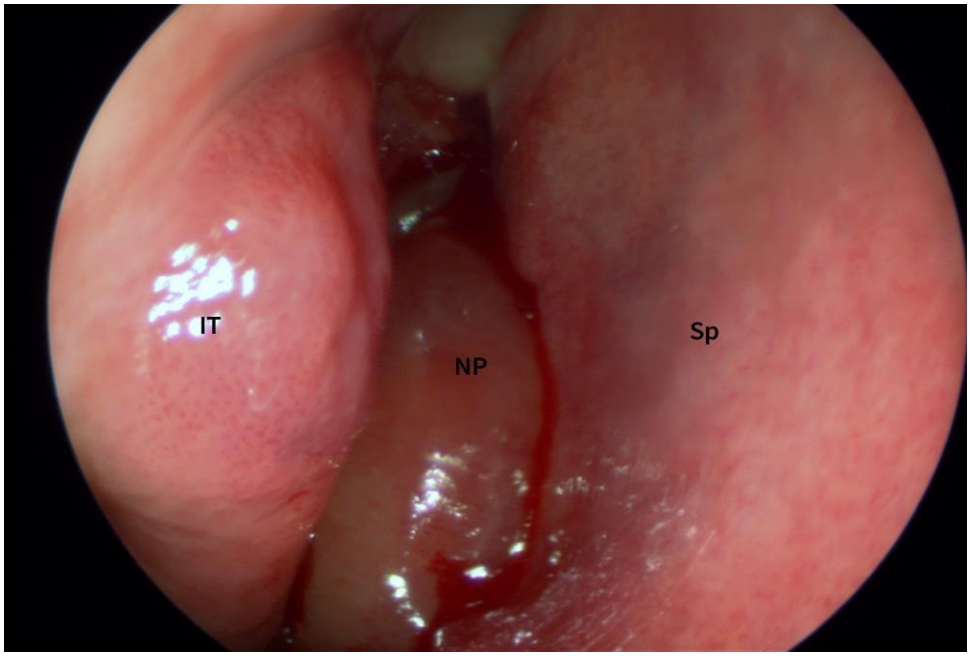


Figure 2 : Endoscopie nasale montrant des polypes nasaux graves s'étendant au plancher nasal. IT : cornet inférieur; NP : polype nasal; Sp : septum; image reproduite avec l'aimable autorisation de Tobial McHugh, MD, et Doron Sommer, MD.

associée à un dérèglement de la synthèse des éicosanoïdes qui engendre une inflammation éosinophilique et un déséquilibre accru des leucotriènes qui est aussi exacerbé par les AINS[15]. Il s'agit d'un groupe d'affections particulièrement difficile à prendre en charge en raison du haut taux de récurrence des polypes. Les patients atteints d'une maladie respiratoire exacerbée par des AINS subissent généralement une chirurgie des sinus à un plus jeune âge et présentent un taux de récurrence plus élevé[16]. Outre les stéroïdes à action générale et topiques classiques, les modificateurs des leucotriènes et la chirurgie, les traitements précis pour ce groupe comprennent l'adoption d'une alimentation à faible teneur en salicylates et la désensibilisation à l'aspirine[17]. Lors d'une étude prospective à double insu contrôlée par placebo portant sur la désensibilisation à l'aspirine, après 36 mois, les patients du groupe de traitement présentaient moins de récurrences de polypes nasaux par rapport au groupe témoin, ainsi qu'une diminution importante des plaintes générales concernant les sinus et le nez et une amélioration du score de la qualité de vie[18]. Or, depuis peu, la désensibilisation à l'aspirine a perdu de sa popularité en raison d'importants effets indésirables et d'une efficacité limitée. Par ailleurs, de nouvelles options de traitement ont fait surface, comme les produits biologiques aux profils d'innocuité plus favorables et à l'efficacité démontrée dans des cas d'affection résistante ou chez les patients ayant un taux de récurrence élevé.

Maladie atopique du compartiment central (MACC)

La MACC fait référence à un groupe de patients atteints d'une inflammation allergique des voies aériennes principalement induite par l'IgE. Ces patients présentent généralement des signes d'atopie systémique comme la rhinite allergique, la conjonctivite, la dermatite atopique ou l'asthme allergique[19]. Toutes ces affections sont exacerbées lorsque le patient est exposé à ses allergènes précis. La même exacerbation induite par les allergènes peut affecter la cavité nasosinusienne, avec une prédominance anatomique centrale. Dans la cavité nasale, la surface antérieure du cornet moyen est continuellement exposée aux allergènes inhalés, ce qui entraîne un œdème des muqueuses pouvant causer des changements polypoïdes. Ces derniers peuvent être clairement visibles et un diagnostic peut être établi grâce à l'endoscopie nasale (**figure 1**). En cas d'exposition soutenue aux allergènes inhalés, les structures environnantes subissent les mêmes changements inflammatoires. Ces structures comprennent le cornet supérieur et la cloison nasale postérosupérieure. Cette région, à laquelle s'ajoute le cornet moyen, définit le compartiment « central » des sinus et du nez affecté par la maladie atopique. Une exposition persistante aux allergènes est nécessaire pour induire ces changements phénotypiques. Par conséquent, les allergènes saisonniers ne sont généralement pas associés à la MACC, alors que les allergènes pérennes comme les acariens (par exemple, *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*) sont plus susceptibles de provoquer ces changements[19]. Du point de



Figure 3 : Tomographie axiale démontrant une inflammation avancée impliquant principalement les sinus ethmoïdaux centraux; image reproduite avec l'aimable autorisation de Tobial McHugh, MD, et Doron Sommer, MD.

vue radiologique, les patients atteints de la MACC présenteront un épaississement central caractéristique des cornets et de la cloison nasale, malgré des mucosités sinusales périphériques peu notables (**figure 3**).

Outils diagnostiques

Si la prise en charge médicale a échoué et que l'on envisage la chirurgie endoscopique des sinus pour le patient, une TDM des sinus s'avère nécessaire. Pour ce qui est des divers modes d'imagerie, la TDM demeure la norme de référence pour l'évaluation radiologique de la RSC[20,21]. Les radiographies classiques des sinus et l'imagerie ultrasonore sont non indiquées pour établir le diagnostic ni pour prendre en charge la RSC.

Le score de Lund-Mackay est le système de notation radiologique validé le plus communément utilisé pour évaluer les changements inflammatoires des sinus et du nez dans le cas de la RSC[22]. Selon le degré d'opacification (inflammation) des sinus à la TDM, le score de Lund-Mackay correspond à un score maximal de 24 ou de 12 par côté. Un score de 2 ou moins représente une excellente valeur prédictive négative, alors qu'un score de 5 ou plus représente une excellente valeur prédictive positive.

Mesures des résultats signalés par les patients et outils d'évaluation de la qualité de vie

La RSC a d'importantes répercussions sur la qualité de vie (QdV) des patients. Divers questionnaires sur la QdV et mesures des résultats signalés par les patients ont été élaborés et validés afin de quantifier ces répercussions sur la QdV des patients. Le SNOT-22 (pour *Sino-Nasal Outcome Test-22*) est un exemple de questionnaire validé et bien documenté[23]. Ce test comporte 22 questions divisées en cinq grandes catégories, dont certaines permettent d'évaluer la qualité de vie. Le SNOT-22 constitue également un outil précieux permettant d'éclairer les décisions du clinicien et du patient pour procéder à la chirurgie endoscopique des sinus. La différence minimale d'importance clinique (DMIC), c'est-à-dire le plus petit changement dans le score du SNOT-22 pouvant être détecté par un patient, a été établie à un changement du score de 9[23]. Un score préopératoire de 30 au SNOT-22 est associé à plus de 75 % des chances d'atteindre cette DMIC après la chirurgie endoscopique des sinus[24]. Un score préopératoire de moins de 20 n'est pas associé à une amélioration de la QdV après la chirurgie endoscopique des sinus. Par ailleurs, le SNOT-22 peut aussi être utilisé comme outil postopératoire afin de prédire la récurrence de la maladie qui exigerait une nouvelle chirurgie. Après une première chirurgie endoscopique des sinus, un score postopératoire au SNOT-22 qui n'atteint pas la DMIC de 9 au moment du suivi de 3 mois et une diminution de plus d'une DMIC (> 9 points) entre le suivi de 3 mois et celui de 12 mois sont associés à un risque accru de reprise de la chirurgie endoscopique des sinus[25].

Par conséquent, les mesures objectives comme les mesures des résultats signalés par les patients (p. ex. le SNOT-22) ainsi que les scores endoscopiques tels que le système de notation de Lund-Kennedy permettent d'évaluer visuellement l'état pathologique du nez et des sinus paranasaux, dont les polypes, l'écoulement, l'œdème, les cicatrices et l'encroûtement. Le système de notation de Lund-Kennedy est plus pertinent dans le cas de la RSC avec polypose, pour l'évaluation avant et après la chirurgie endoscopique des sinus. Par ailleurs, les scores radiographiques (Lund-Mackay) peuvent être utilisés pour évaluer régulièrement l'efficacité des traitements en cours, ainsi que la nécessité d'une prise en charge supplémentaire, comme une chirurgie et l'utilisation conjointe d'anticorps monoclonaux.

PRISE EN CHARGE DE LA RSC

Les précédentes lignes directrices pour la prise en charge de la RSC s'appuyaient sur la classification phénotypique de la RSC, et elles faisaient une distinction entre la RSCaPN et la RSCsPN[26]. Or, maintenant que l'on comprend mieux la physiopathologie et les facteurs liés aux résultats pour les patients, on utilise la classification par endotype pour aider à orienter les décisions de traitement de la RSC.

Traitement médical de la RSC

Dans le cas de la RSC bilatérale diffuse, les corticostéroïdes intranasaux (CSIN) locaux et les irrigations nasales à l'eau saline demeurent la base du traitement. Une éducation appropriée du patient concernant la technique d'utilisation des CSIN et de l'irrigation nasale, et l'observance thérapeutique constituent des éléments essentiels à la réussite du traitement. Pour les cas de RSC grave, afin d'améliorer temporairement la QdV du

patient lors d'une exacerbation, l'utilisation de corticostéroïdes oraux peut être envisagée. Toutefois, comme il a déjà été mentionné, il s'agit d'une solution à court terme qui ne doit pas être prescrite à répétition en raison des effets indésirables possibles des corticostéroïdes. D'autres options de traitement peuvent être explorées, plus spécifiquement la chirurgie endoscopique des sinus, si la prise en charge médicale initiale a échoué.

En revanche, la rhinosinusite atopique du compartiment central est principalement induite par l'IgE et, bien que la chirurgie puisse s'avérer nécessaire en cas de maladie de stade avancé, un traitement initial et continu par l'identification de l'allergène en cause pour mettre en place des mesures d'évitement, en plus des stéroïdes nasaux topiques et de l'immunothérapie ou du traitement médical visant à traiter l'allergie, est souvent fructueux.

Traitement chirurgical de la RSC

En général, pour les patients atteints de RSC de type 2 et de tout autre type qui ne répondent pas à la prise en charge médicale, on devrait envisager la chirurgie dès le départ. Il existe actuellement une certaine controverse sur l'étendue de la chirurgie qui devrait être effectuée initialement. En général, les chirurgies endoscopiques des sinus peuvent être classées en deux catégories : les chirurgies limitées/fonctionnelles et les chirurgies « complètes ». La chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus désigne une chirurgie des sinus plus limitée, qui a pour objectif de n'ouvrir que les canaux de drainage des sinus touchés. La chirurgie endoscopique « complète » des sinus fait référence à une chirurgie plus approfondie des sinus, durant laquelle tous les sinus et les septations sont libérés. De plus en plus de publications suggèrent qu'une chirurgie endoscopique initiale plus complète des sinus chez les patients atteints d'une RSC avec une pathologie présumée de type 2 permettrait d'améliorer les résultats à long terme et de réduire la probabilité d'une future chirurgie endoscopique des sinus. Pour comparer l'approche limitée à l'approche « complète » et plus étendue, Masterson et coll. ont effectué une analyse rétrospective de 149 patients ayant subi une chirurgie endoscopique complète des sinus. Les scores au SNOT-22 ont été recueillis avant et après la chirurgie, tout comme les taux de reprise de la chirurgie et les complications périopératoires. Ces données ont été comparées à celles de la vérification nationale britannique (où la majorité des patients ont subi une chirurgie endoscopique limitée des sinus). Le taux de reprise à 36 mois était significativement plus faible, soit 4 %, contre 12,3 % dans le cadre de la vérification nationale. On a constaté des améliorations significatives dans les scores au SNOT-22 et aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les taux de complication[27].

Le retour de l'odorat n'est pas bien étudié et n'est généralement pas un symptôme couramment utilisé pour mesurer le succès de la chirurgie (par opposition à la récurrence des polypes nasaux, par exemple); cependant, cela change progressivement. Le retour du sens de l'odorat est quelque peu imprévisible, même après une chirurgie initiale. La durée de la perte de l'odorat joue également un rôle (par exemple, un patient atteint d'anosmie depuis un an a beaucoup plus de chances de retrouver son odorat qu'un patient atteint d'anosmie depuis plus de 5 ou 10 ans).

L'un des principaux objectifs de la chirurgie consiste à faciliter l'irrigation de tous les sinus par les stéroïdes topiques[28]. Comme les vaporisations nasales de stéroïdes, ces irrigations présentent une biodisponibilité minimale et un profil d'innocuité favorable. Après la chirurgie, une meilleure pénétration nasosinusienne entraîne une normalisation des muqueuses sinusales et la résorption des œdèmes et des polypes. Ainsi, une utilisation continue permet de prévenir et de contrôler l'inflammation soutenue, et donc la récurrence de la maladie. Les autres objectifs de la chirurgie comprennent l'élimination de la charge inflammatoire et des muqueuses irréversiblement malades, ce qui favorise le retour à une fonction mucociliaire normale.

Éducation des patients

L'éducation des patients en ce qui concerne la RSC joue un rôle essentiel dans la prise en charge à long terme, de manière à insister sur l'importance de la prise en charge médicale à long terme, même après la chirurgie. Il est important que les patients comprennent que, comme l'asthme, la RSC est véritablement une maladie chronique et qu'elle nécessite généralement un traitement médical à long terme par des stéroïdes topiques pour contrôler la maladie.

Traitement biologique (anticorps monoclonal) de la RSC

À l'heure actuelle, l'un des principaux défis pour la réussite du traitement de la RSC consiste à trouver des biomarqueurs fiables qui définissent l'inflammation de type 2 et prédisent avec fiabilité la réponse au traitement. Bien que la majorité des patients atteints de RSC soient bien pris en charge par les traitements précédemment mentionnés, le sous-groupe de patients atteints d'une RSC dont les symptômes sont mal gérés par des traitements chirurgicaux et médicaux adéquats présente généralement une pathologie de type 2. Les thérapies biologiques ciblant ces voies inflammatoires de type 2 se sont récemment révélées efficaces pour gérer la RSC récalcitrante. Les produits biologiques étudiés pour le traitement de la RSC comprennent le reslizumab (inhibiteur de l'IL5), le mépolizumab (inhibiteur de l'IL5), le dupilumab (inhibiteur de l'IL4/IL13) et l'omalizumab (inhibiteur de l'IgE)[29-36]. Étant donné que la chronicité de la RSC nécessite une utilisation continue et à long terme des produits biologiques pour que le traitement soit efficace, les implications en termes de coûts doivent être prises en compte. Le coût annuel d'un traitement permanent par le dupilumab est estimé à 31 650 $[37] CA pouvant apporter une amélioration de 8,95 années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ)[38]. On peut comparer ce chiffre à un coût unique de 3 510,31 $ CA pour la chirurgie endoscopique systématique des sinus en consultation externe, qui apporte une amélioration de 9,80 AVAQ. Cependant, le coût du traitement biologique continu doit être pris en compte sachant que chez un groupe restreint de patients atteints d'une RSC récalcitrante, une nouvelle chirurgie peut s'avérer nécessaire. Cela peut être particulièrement pertinent chez certaines populations, par exemple chez les patients atteints d'une maladie respiratoire exacerbée par des AINS. La nécessité d'une nouvelle chirurgie est assez variable et dépend de nombreux facteurs. Il existe des facteurs chirurgicaux tels que l'étendue de la chirurgie. Par ailleurs, les patients présentant un taux élevé d'éosinophiles ont également tendance à devoir subir une nouvelle chirurgie. La non-observance des soins médicaux postopératoires par le patient joue également un rôle dans la nécessité d'une seconde chirurgie, entre autres. Le nombre total de nouvelles chirurgies nécessaires n'a pas non plus été bien étudié, puisque la plupart des études classent les patients selon qu'il s'agit d'une chirurgie initiale ou d'une reprise de chirurgie ou une chirurgie répétée, et non selon le nombre de reprises de chirurgie ou de répétitions. Cependant, pour la majorité des patients, la chirurgie semble être, en général, plus rentable[38].

Le groupe de travail canadien en rhinologie (Canadian Rhinology Working Group) a publié une déclaration de consensus concernant le recours aux traitements biologiques pour la prise en charge de la RSC[39]. Selon les recommandations, il faudrait envisager un traitement biologique uniquement pour les patients atteints d'une RSCaPN modérée à grave qui ont subi une chirurgie endoscopique des sinus et suivi un traitement médical approprié (TMA) et qui n'y ont pas répondu. La gravité de la maladie doit être évaluée à l'aide d'une mesure des résultats déclarés par les patients, comme le SNOT-22, lors de l'instauration du traitement par un agent biologique et de façon périodique pour établir les objectifs de prise en charge. Tous les endotypes de la RSCaPN sont considérés comme étant admissibles, à l'exception de la dyskinésie ciliaire primaire et de la fibrose kystique. Les patients non admissibles à la chirurgie et n'ayant pas répondu à un TMA peuvent également être pris en considération. En ce qui concerne les patients atteints d'une RSCsPN, les données probantes sont actuellement insuffisantes en ce qui concerne les produits biologiques, mais des recherches sont en cours.

RÉSUMÉ

Au cours des dix dernières années, la prise en charge de la RSC a beaucoup changé. En effet, on comprend mieux les voies inflammatoires sous-jacentes à l'origine des symptômes associés à la RSC. On insiste davantage sur une prise en charge médicale cohérente et à long terme au moyen d'irrigations topiques de stéroïdes. On constate également une évolution vers la chirurgie plus « complète » des sinus, en particulier si le patient présente des caractéristiques d'inflammation de type 2. Les biomarqueurs, dont la numération des éosinophiles et des IgE totales/précises, sont utiles pour déterminer les catégories de diagnostic et les phénotypes afin d'évaluer les résultats à long terme et la réponse possible à un traitement biologique. Outre l'historique et un examen physique détaillés, l'endoscopie nasale

et la TDM sont précieuses pour évaluer le patient et orienter les décisions de prise en charge. Les mesures des résultats signalés par les patients sont de plus en plus utilisées comme instruments d'évaluation de la gravité de la maladie et de suivi de l'efficacité du traitement. Enfin, pour les patients présentant une RSCaPN récalcitrante importante et qui n'ont pas répondu au TMA ni à la chirurgie des sinus appropriée, les produits biologiques constituent une option sûre et efficace, et contribueront à une meilleure prise en charge de cette maladie chronique et potentiellement invalidante. Il convient de recourir à un modèle d'évaluation des risques et des avantages, des coûts et d'autres facteurs associés au patient et au système pour déterminer le meilleur algorithme de traitement pour les patients.

I.D.:_____ **SINO-NASAL OUTCOME TEST (SNOT-22)** DATE:_____

Below you will find a list of symptoms and social/emotional consequences of your rhinosinusitis. We would like to know more about these problems and would appreciate your answering the following questions to the best of your ability. There are no right or wrong answers, and only you can provide us with this information. Please rate your problems as they have been over the past two weeks. Thank you for your participation. Do not hesitate to ask for assistance if necessary.

1. Considering how severe the problem is when you experience it and how often it happens, please rate each item below on how "bad" it is by circling the number that corresponds with how you feel using this scale: →	No Problem	Very Mild Problem	Mild or slight Problem	Moderate Problem	Severe Problem	Problem as bad as it can be		5 Most Important Items
1. Need to blow nose	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
2. Nasal Blockage	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
3. Sneezing	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
4. Runny nose	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
5. Cough	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
6. Post-nasal discharge	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
7. Thick nasal discharge	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
8. Ear fullness	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
9. Dizziness	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
10. Ear pain	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
11. Facial pain/pressure	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
12. Decreased Sense of Smell/Taste	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
13. Difficulty falling asleep	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
14. Wake up at night	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
15. Lack of a good night's sleep	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
16. Wake up tired	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
17. Fatigue	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
18. Reduced productivity	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
19. Reduced concentration	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
20. Frustrated/restless/irritable	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
21. Sad	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○
22. Embarrassed	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**		○

2. Please mark the most important items affecting your health (maximum of 5 items)_____ ↑

SNOT-20 Copyright © 1996 by Jay F. Piccirillo, M.D., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
SNOT-22 Developed from modification of SNOT-20 by National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Rhinosinusitis Royal College of Surgeons of England.

Références :

1. Smith KA, Orlandi RR, Rudmik L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. Laryngoscope. 2015;125(7):1547-56.

2. Caulley L, Thavorn K, Rudmik L, et al. Direct costs of adult chronic rhinosinusitis by using 4 methods of estimation: Results of the US Medical Expenditure Panel Survey. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1517-22.

3. Klonaris D, Doulaptsi M, Karatzanis A, et al. Assessing quality of life and burden of disease in chronic rhinosinusitis: a review. Rhinology Online. 2019;2:6-13.

4. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(2 Suppl):S1-s39.

5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.

6. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, et al. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8(12):1421-9.

7. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, et al. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2018;32(4):252-7.

8. Ho J, Earls P, Harvey RJ. Systemic biomarkers of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020;20(1):23-29. doi:10.1097/ACI.0000000000000602

9. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, et al. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8(12):1421-9.

10. Seresirikachorn K, Kerr SJ, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Wongpiyabovorn J, Snidvongs K. Predictive factors for identifying macrolide responder in treating chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2021 Jun 1;59(3):284-291. doi: 10.4193/Rhin20.649. PMID: 33821291.

11. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, et al. Central compartment atopic disease. Am J Rhinol Allergy. 2017;31(4):228-34.

12. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464. Published 2020 Feb 20. doi:10.4193/Rhin20.600

13. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. The Jof Allergy and Clin Immunol In Practice. 2019, 10.1016/j.jaip.2019.05.009.

14. Cao PP, Wang ZC, Schleimer RP, Liu Z. Pathophysiologic mechanisms of chronic rhinosinusitis and their roles in emerging disease endotypes. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;122(1):33-40.

15. Philpott CM, Smith R, Davies-Husband CR, et al. Exploring the association between ingestion of foods with higher potential salicylate content and symptom exacerbation in chronic rhinosinusitis. Data from the National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. Rhinology. 2019;57(4):303-12.

16. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):1061-70.e3.

17. Levy JM, Rudmik L, Peters AT, et al. Contemporary management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6(12):1273-83.

18. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtmann I, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. Allergy. 2013;68:659-65.

19. Grayson JW, Cavada M, Harvey RJ. Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;48(1):23.

20. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. Laryngoscope. 2002;112(2):224-9.

21. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol. 2005;19(2):175-9.

22. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;117(3 Pt 2):S35-40.

23. Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009;34(5):447-54.

24. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, et al. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for Endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2015;125(7):1517-22.

25. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. Rhinology. 2016;54(2):111-6.

26. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012;50(1): 1-12.

27. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis?. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010;267(10):1557-1561. doi:10.1007/s00405-010-1233-z

28. Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;139(1):137-42.

29. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. J Allergy Clin Immunol.2017;140:1024-31.e14.

30. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. The J Allergy Clin Immunol.2011;128:988-9.

31. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol.2006;118:1133-41.

32. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. The J Allergy Clin Immunol.2013;131:110-6.e1.

33. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. Rhinology. 2018;56:11-21.

34. Bachert C, Zinreich SJ, Hellings PW, et al. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin18.282.

35. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Allergy. 2019, 10.1111/all.13984.

36. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. J Allergy Clin Immunol.Pract 2019;7:2447-9.e2.

37. Claim Secure Drug Review. DUPIXENT-Breakthrough Treatment for Severe Atopic Dermatitis. Accessed May 26, 2021 [Available from: https://www.claimsecure.com/en/drug-reviews-blog/2018/september/dupixent-drug-review/.

38. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, et al. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. Laryngoscope. 2021;131(1):E26-e33.

39. Thamboo A, Kilty S, Witterick I, et al. Canadian Rhinology Working Group consensus statement: biologic therapies for chronic rhinosinusitis. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;50(1):15.

AU SUJET DE L'AUTEUR

Kaiser Qureshy, MD, FRCSC



Le Dr 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 Dr 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 paranasaux[1]. 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 important[1]. 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*

	* Symptômes majeurs	Aucun	Léger Épisode occasionnel limité	Modéré Symptômes permanents, mais bien tolérés	Grave Difficilement tolérable et pouvant gêner les activités ou le sommeil
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**mell), 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.

Réaliser une TDM ou une endoscopie

RSCsPN : ≥ 2 symptômes majeurs plus tous les critères suivants :
Endoscopie :
- Inflammation (p. ex., coloration du mucus, œdème du méat moyen ou de la région ethmoïdale)
- Absence de polypes dans le méat moyen
- Purulence provenant du complexe ostéoméatique

TDM :
- Rhinosinusite

RSCaPN : ≥ 2 symptômes majeurs plus tous les critères suivants :
- Présence bilatérale de polypes dans le méat moyen (endoscopie)
- Atteinte bilatérale de la muqueuse (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 ans[4]. Les hommes semblent affectés de façon disproportionnée par la RSCaPN[4]. 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 terme[8]. 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'utilisation[9].

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 nasaux[9]. Les protocoles utilisant de grands volumes semblent donner de meilleurs résultats que ceux utilisant de faibles volumes[10]. 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'autre[9]. 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 élevée[9]. 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 maladie[11].

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 retardée[12].

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 ciclésonide (Omnaris), de dipropionate de béclométhasone 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 RSCaPN[9]. 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 polypes[9]. Les résultats optimaux des pulvérisations intranasales de stéroïdes sont observés lorsqu'elles sont effectuées en période postopératoire, car l'exposition et la pénétration sont élevées[9]. Les différentes formulations des pulvérisateurs intranasaux de corticostéroïdes semblent avoir une efficacité équivalente, l'amélioration des symptômes étant largement indépendante du type de stéroïde[13].

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 bonnes[12]. 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 paranasaux[8]. 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 RSCaPN[12]. 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 ml[12]. 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 saline[9]. 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 jour[12]. 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 prétraitement[14]. 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 gouttes[15].

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 systémique[12]. 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 ans[18]. 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 stimulé[19]. 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 budésonide[19]. 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 semaines[20]. 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 intraoculaires[19]. 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 sinonasale 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 indésirable[2].

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 semaines[21]. 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 polypes[22]. Cependant, les résultats positifs après des corticothérapies par voie orale de courte durée sont transitoires, car leurs effets s'estompent avec le temps[21]. 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 polypes[22]. 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'opération[22]. 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 RSCaPN[23]. 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 poids[23]. 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 autres[23]. 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 induisent[24]. 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 connus[25]. 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 corticostéroïdes[25]. 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 an[24]. 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 placebo[28]. Cependant, dans ce même essai, les patients ont signalé une amélioration de certains symptômes allergiques comme la rhinorrhée et les éternuements[28]. 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 RSCsPN[29]. 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 mois[29]. 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 intranasaux[29]. 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 efficacité[30]. 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

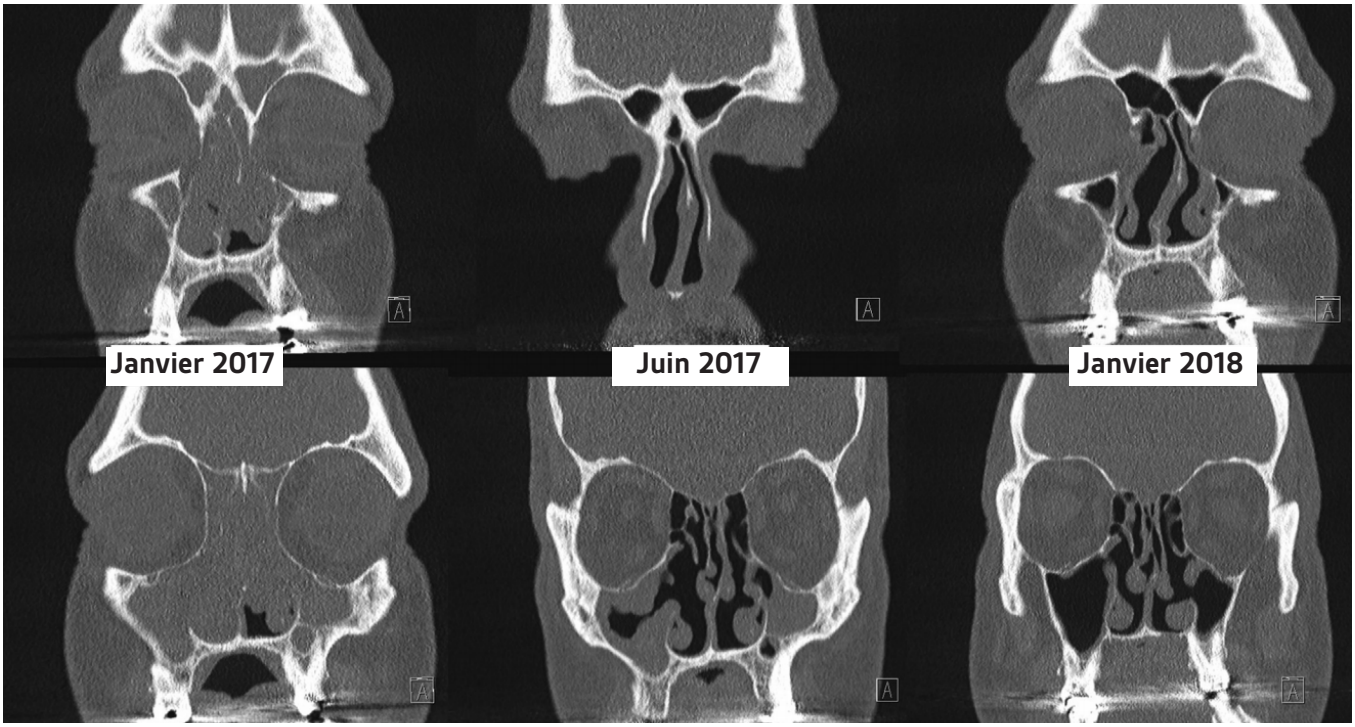


Figure 2. TDM au cours d'une année chez des patients atteints de RSCaPN et prenant du dupilumab. Image adaptée de Bachert et coll., 2020[38].

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 RSC[32].
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 nasaux[33]. La déclaration consensuelle du Groupe de travail canadien en rhinologie a évalué l'utilisation de divers médicaments biologiques dans le traitement de la RSCaPN[32]. 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 RSCaPN[32].
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 placebo[32].
De même, il a été constaté que le mépolizumab, un autre traitement anti-IL-5, améliorait 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 traitement[32].
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 sériques[34].
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

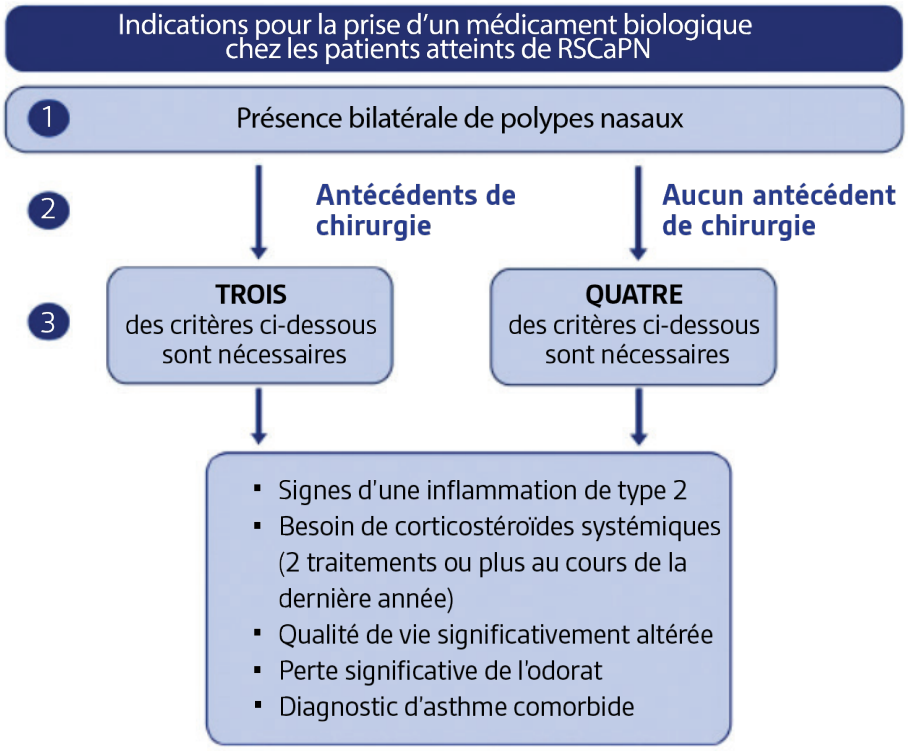


Figure 3. Indications pour la prise d'un médicament biologique chez les patients atteints de RSCaPN. Image adaptée de Fokkens et coll., 2019[41].

(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 dupilumab[37].

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 signalé[32]. 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 sûre[32]. 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 patient[39]. 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 rentable[37]. 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 rhinosinusitus, 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, Piromchai 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:S1A-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.*

AU SUJET DE L'AUTEUR

Mary Sherlock, MB BCh BAO, PhD, FRCPC



La Dre Mary Sherlock est gastroentérologue pédiatrique et professeure associée à l'Université McMaster, à Hamilton. Elle a obtenu son diplôme de médecine à l'University College Dublin, en Irlande. Elle a fait une formation complémentaire en gastro-entérologie pédiatrique au sein de l'hôpital SickKids de Toronto. Elle est titulaire d'un doctorat en épidémiologie clinique de l'Université de Toronto. Les intérêts cliniques et de recherche de la Dre Sherlock sont axés sur l'œsophagite à éosinophiles pédiatrique et les maladies inflammatoires de l'intestin pédiatriques. Elle est directrice de la clinique de l'œsophagite à éosinophiles pédiatrique au sein de l'hôpital pour enfants McMaster, à Hamilton.

LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'ŒSOPHAGITE À ÉOSINOPHILES

INTRODUCTION

L'œsophagite à éosinophiles (OeE) a été pour la première fois reconnue en tant qu'entité distincte au début des années 1990. Elle a été décrite par Alex Straumann[1] qui avait identifié 10 enfants présentant des « symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) » résistants avec caractéristiques endoscopiques typiques et éosinophilie œsophagienne, et chez qui les symptômes tout comme l'éosinophilie œsophagienne avaient disparu avec une formulation diététique élémentaire. Alors qu'autrefois l'OeE était une maladie rare, elle est de plus en plus diagnostiquée dans le monde, avec un taux d'incidence estimé entre 5 et 10 pour 100 000 individus[2]. Bien qu'elle soit largement considérée comme un trouble inflammatoire de type Th-2, parfois déclenché par des allergènes alimentaires, un nombre croissant de publications évoquent le rôle des aéroallergènes dans cette maladie[3,4]. La prise en charge de la maladie demande une étroite collaboration entre les spécialistes de la gastro-entérologie et de l'allergie. Au moins la moitié des patients qui en sont atteints souffrent d'autres troubles allergiques, notamment de rhinite allergique, d'asthme, d'eczéma, et certains présentent également des allergies alimentaires à médiation IgE. L'évaluation et la prise en charge des sensibilités aux aéroallergènes sont essentielles, car l'ingestion d'aéroallergènes peut être un facteur contributif de l'œsophagite à éosinophiles, et de nombreux patients remarquent une exacerbation saisonnière de leurs symptômes[5].

DIAGNOSTIC DE L'ŒSOPHAGITE À ÉOSINOPHILES

Un diagnostic d'OeE est établi lorsque plus de 15 éosinophiles/champ à fort grossissement (hpf) sont détectés dans les biopsies œsophagiennes d'un patient présentant des symptômes de dysfonctionnement œsophagien, après avoir écarté la présence d'une éosinophilie œsophagienne causée par d'autres facteurs. D'autres caractéristiques histologiques doivent également être observées, telles que la présence d'un épaississement de la couche des cellules basales, d'une couche superficielle d'éosinophiles et d'éventuels microabcès à éosinophiles. Les symptômes peuvent varier en fonction du moment d'apparition de la maladie. Ce sont notamment des nausées, des vomissements, des brûlures d'estomac, des douleurs abdominales, une dysphagie et une impaction alimentaire[6,7]. Les vomissements et l'aversion pour la nourriture peuvent être plus courants chez les très jeunes enfants, alors que des troubles plus classiques tels que la dysphagie et l'impaction alimentaire sont généralement observés chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes[8]. Les caractéristiques endoscopiques devraient être décrites à l'aide du score EoE-EREFS (score de référence endoscopique de l'œsophagite à éosinophiles) qui caractérise l'œdème, les anneaux œsophagiens, les exsudats, les stries longitudinales et les sténoses[9].

Jusqu'à une époque relativement récente, il était recommandé de procéder à une évaluation diagnostique après un essai de traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP), afin d'exclure la présence d'une éosinophilie œsophagienne causée par un éventuel RGO[7]. Cependant, on sait aujourd'hui qu'une proportion importante de patients présentent une OeE répondant au traitement par IPP[10]. Par conséquent, les lignes directrices diagnostiques les plus récentes de la conférence AGREE n'incluent plus l'obligation de soumettre les patients à un essai de traitement par IPP avant l'évaluation endoscopique, car cette stratégie ne permet pas de distinguer un RGO d'une OeE répondant aux IPP[6].

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Les traitements de l'EoE visent à soulager les symptômes, à diminuer l'inflammation et à prévenir les complications, principalement le développement de sténoses[11].

Il existe deux grandes approches thérapeutiques : 1) diététique (régimes d'élimination) ou 2) médicamenteuse (inhibiteurs de la pompe à protons et stéroïdes topiques ingérés). Des dilatations peuvent également être nécessaires pour la prise en charge des sténoses œsophagiennes. L'institut de l'association américaine de gastro-entérologie et le groupe de travail mixte sur les paramètres de pratique en matière d'allergie et d'immunologie (AGA-JTF) ont proposé une ligne directrice pour la prise en charge de l'OeE et étudient les stratégies diététiques et médicales[3,12].

Prise en charge diététique - Régimes d'élimination

Les régimes d'élimination sont fréquemment utilisés pour traiter l'OeE. Le régime d'élimination le plus efficace est une formule alimentaire élémentaire, grâce à laquelle on observe des taux de rémission allant jusqu'à 90 %[13]. Malgré sa grande efficacité, ce régime est rarement utilisé, sauf chez les très jeunes enfants, en raison de la formule à base d'acides aminés qui est peu appétissante et du besoin régulier d'utiliser une sonde naso-gastrique. Une formule alimentaire élémentaire est souvent un traitement de longue durée et nécessite de multiples procédures endoscopiques pour tenter d'identifier le ou les aliments déclencheurs. Une approche plus populaire est l'utilisation de régimes d'élimination empiriques basés sur les allergènes alimentaires les plus courants.

Parmi les régimes d'élimination empiriques, le régime d'élimination de six aliments est le plus efficace avec des taux de rémission d'environ 70 % chez les adultes et les enfants[14-16]. Les allergènes alimentaires les plus courants chez les enfants sont le lait, suivi du blé, des œufs, du soja et des arachides[15], alors que chez les adultes, les allergènes alimentaires les plus courants sont le blé, suivi du lait, des œufs, du soja et des arachides[14].

Le régime d'élimination de six aliments est assez contraignant. Certains médecins choisissent donc de commencer par un régime d'élimination du lait, car le lait est l'allergène alimentaire le plus fréquemment identifié. Dans une étude, une atténuation des symptômes et une amélioration des caractéristiques endoscopiques et histologiques (avec un nombre d'éosinophiles < 15/hpf) ont été observées chez un peu plus de 50 % des enfants[17].

Une stratégie intéressante consistant en une approche progressive de l'élimination des aliments a été proposée par Molina-Infante et coll. Dans leur « étude prospective 2-4-6 », les participants, incluant des adultes (n = 105) et des enfants (n = 25), ont commencé par supprimer 2 aliments (le lait et les céréales contenant du gluten). Cette stratégie a permis à 43 % des patients[56] de parvenir à une rémission clinique et histologique. Les patients qui n'étaient pas en rémission sont passés à un régime d'élimination de 4 aliments (supprimant aussi les œufs et les légumineuses, y compris le soja, les lentilles, les pois chiches, les haricots, les pois et les arachides). Ceux pour qui le régime d'élimination de 4 aliments avait échoué sont passés à un régime d'élimination de 6 aliments, qui consistait à éliminer aussi tous les fruits de mer et les poissons. Des taux de rémission de 60 % et de 79 % ont été observés dans les groupes de 4 et 6 aliments, respectivement. Le lait a été identifié comme l'un des antigènes déclencheurs chez 52 % des participants, et le gluten chez 16 %. Un total de 28 % des patients étaient sensibles à la fois au gluten et au lait. Chez 33 % des enfants et 18 % des adultes, le lait était le seul allergène alimentaire[18].

Dans tous les régimes d'élimination, il est préférable de réévaluer les résultats endoscopiques lorsque de nouveaux aliments sont inclus, car il existe *une faible corrélation* entre les symptômes et l'activité histologique de la maladie[19]. L'élimination d'un groupe spécifique d'aliments devrait être poursuivie au moins 6 semaines[20] et certains spécialistes suggèrent même une durée plus longue. Le besoin de répéter les endoscopies est un inconvénient majeur des stratégies d'élimination alimentaire, qui entraîne une absence au travail des parents et des patients adultes, des jours d'école manqués, la nécessité d'une anesthésie générale (chez les enfants) et un risque général accru associé à la répétition des examens. Dans ma pratique, je vise à réaliser un examen après 8 semaines. De plus, la petite enfance est une période critique du développement oromoteur. L'interruption de ce processus peut mener à des problèmes d'alimentation importants et à des aversions alimentaires[21]. Chez les enfants plus âgés et les adolescents, un régime d'élimination peut avoir une incidence significative sur la qualité de vie[22].

Pour tout enfant ou adulte qui suit un régime d'élimination, l'intervention d'un diététicien agréé est très importante. Ce dernier peut expliquer le régime d'élimination au patient, tout en s'assurant que ce régime n'entraîne pas de carences en micronutriments. Il y a lieu de surveiller l'état nutritionnel et la croissance chez tous les patients qui sont soumis à une restriction alimentaire.

TRAITEMENT MÉDICAL

Traitement par inhibiteurs de la pompe à protons

De nombreux patients adultes et pédiatriques présentent une réponse histologique au traitement par IPP. Une méta-analyse et une évaluation systématique de 33 études publiées (188 participants pédiatriques; 431 participants adultes) ont montré un soulagement des symptômes chez 60,8 % des patients (IC de 95 %, 48,3 %-72,2 %). Une rémission histologique a été observée chez 50,5 % des participants (IC de 95 %, 42,4 %-58,7 %). Les auteurs ont noté une hétérogénéité significative entre les études, ainsi qu'un biais de publication dans les études rapportant une réponse histologique, ce qui indiquait le besoin d'interpréter avec prudence les résultats de la méta-analyse[23]. Dans la littérature, il n'existe aucune recommandation claire sur la posologie des IPP. Toutefois, selon une étude prospective menée auprès de patients adultes, la majorité des patients qui avaient obtenu une rémission histologique en prenant 40 mg d'oméprazole 2 fois par jour pendant 8 semaines sont restés en rémission histologique lorsque la dose a été réduite à 40 mg par jour[24].

Le mécanisme d'action potentiel du traitement par IPP dans l'éosinophilie œsophagienne (en plus de l'activité antisécrétoire) a été étudié. Une étude multicentrique du transcriptome de l'OeE portant sur des gènes impliqués dans la chimiotaxie des éosinophiles (CCL26 [éotaxine-2]), des mastocytes (CPA3) ainsi que des gènes codant pour des molécules barrière (DSG1) et des gènes intervenant dans le remodelage tissulaire (POSTN) a montré que la signature moléculaire inflammatoire était **réversible** sous un traitement par IPP[25].

Étant donné le profil d'innocuité relatif et la facilité d'utilisation, certains patients peuvent préférer ce traitement avant d'essayer les stéroïdes topiques ingérés ou les régimes d'élimination[3].

Stéroïdes topiques ingérés

Le budésonide ingéré (généralement à l'aide d'un nébuliseur pour obtenir une suspension visqueuse) et la fluticasone ingérée (à l'aide d'un aérosol doseur) se sont avérés efficaces pour le traitement des patients pédiatriques et adultes[26-28]. Un essai à double insu et double placebo comparant la fluticasone ingérée et le budésonide ingéré sous forme de suspension visqueuse a démontré une efficacité similaire des deux médicaments[29]. Pour augmenter la durée de contact du médicament avec la muqueuse de l'œsophage, les patients ne doivent ni manger ni boire pendant les 30 minutes qui suivent l'administration, mais ils peuvent se rincer la bouche afin de prévenir une candidose œsophagienne.

Les doses de stéroïdes topiques ingérés suggérées pour les patients adultes et pédiatriques ont été proposées dans la recommandation de consensus 2011[7] :

Budésonide : dose recommandée pour les enfants < 10 ans, 1 mg par jour; pour les enfants > 10 ans et les adultes, 2 mg par jour.
Fluticasone : dose suggérée pour les enfants, 88 à 440 µg 2 à 4 fois par jour; posologie pour les adultes : 440 à 880 µg 2 fois par jour.

Technique : aspirer directement (sans utilisation d'un embout) une bouffée dans la bouche et avaler. Ne pas respirer avant d'avoir ingéré la dose. Administrer une deuxième bouffée après 15 secondes. Un schéma posologique typique est de 2 bouffées (250 µg par bouffée) ingérées deux fois par jour. Le patient ne doit ni manger ni boire pendant les 30 minutes qui suivent l'administration.

Durée du traitement : il n'existe aucune recommandation claire sur la durée du traitement ou la posologie en ce qui concerne l'utilisation à long terme de stéroïdes topiques ingérés. Selon la littérature, les symptômes et l'activité histologique sont susceptibles de réapparaître lors de l'arrêt du traitement.

Plus récemment, des essais évaluant une forme orodispersible de budésonide ont été menés auprès de patients adultes, tant pour le traitement d'induction que pour le traitement d'entretien[30,31]. L'essai évaluant le traitement d'entretien a montré que les taux de rémission à 48 semaines s'élevaient à 73,5 % pour la posologie à 0,5 mg deux fois par jour, et à 75 % pour la posologie à 1 mg deux fois par jour. Le taux de rémission clinicohistologique s'élevait à près de 60 %, et le taux de rémission histologique était légèrement supérieur à 90 % chez les patients traités par budésonide orodispersible, à 1 mg 2 fois par jour pendant 6 semaines, par rapport aux patients traités par placebo[32]. Environ 16 % des patients ont développé une candidose orale. Ce médicament est devenu le premier traitement approuvé pour l'OeE et il est actuellement disponible pour les patients adultes au Canada.

Traitements d'entretien

L'œsophagite à éosinophiles est une maladie chronique qui réapparaît à l'arrêt du traitement. L'inflammation œsophagienne non traitée étant susceptible d'entraîner une maladie fibrosténotique, on peut envisager un traitement d'entretien[4]. Pour les patients chez qui on a identifié les aliments déclencheurs, il est préférable de continuer à éviter ces aliments. Cette solution est particulièrement utile dans la mesure où elle écarte le besoin d'ingérer des stéroïdes topiques, mais il peut être difficile d'y adhérer, surtout pour les patients adultes[33]. Quelques études ont évalué le traitement continu par stéroïdes topiques ingérés et ont montré des taux de rémission plus élevés chez les patients qui poursuivaient ce traitement par rapport aux patients qui utilisaient un placebo ou ne prenaient aucun médicament[34,35]. La ligne directrice de l'AGA-JTF recommande que les patients obtenant une rémission sous traitement par stéroïdes topiques le **continuent** sous forme de traitement d'entretien[3]. Des orientations supplémentaires sur la posologie et l'utilisation chez les enfants seront utiles dans les publications ultérieures.

Suppression surrénale

La prise d'un traitement par stéroïdes soulève des préoccupations quant au risque de suppression surrénale. Les symptômes d'une suppression surrénale ne sont pas spécifiques et sont notamment des nausées, une léthargie, une diminution de la réactivité (c'est-à-dire une altération de l'état de conscience). Ils sont également susceptibles de mettre le pronostic vital en jeu en cas de crise surrénale. Bien qu'il existe des lignes directrices sur le dépistage de l'insuffisance surrénale chez les patients asthmatiques sous corticostéroïdes à long terme[36], il n'y a aucune ligne directrice pour les patients atteints d'OeE qui prennent un traitement par stéroïdes. Pour les patients qui continuent à utiliser quotidiennement des stéroïdes topiques, les cliniciens peuvent envisager le dépistage de la suppression surrénale par un dosage annuel du taux de cortisol matinal (à 8 heures). Le dépistage de la suppression surrénale chez les patients atteints d'OeE n'est pas réalisé systématiquement par les médecins traitants[37]. Plusieurs études, souvent de petite taille, ont montré une diminution des taux de cortisol tôt le matin et de moins bons tests de stimulation de l'ACTH chez les patients sous traitement prolongé par corticostéroïdes topiques[38,39]. Malgré le risque de suppression surrénale, une insuffisance surrénale avérée (après un test de stimulation de l'ACTH) a été identifiée chez seulement 5 patients lors d'une étude plus vaste menée auprès de 106 patients, qui prenaient tous des stéroïdes supplémentaires pour d'autres affections atopiques. Des taux de cortisol anormaux ont été observés tôt le matin chez un plus grand nombre de patients de

ce groupe à un certain moment du suivi[40]. Néanmoins, étant donné que les corticostéroïdes sont souvent utilisés pendant de longues périodes ou dans le cadre de traitements répétés, et que de nombreux patients prennent d'autres types de traitements par stéroïdes pour des affections atopiques concomitantes, il est important de tenir compte de cet éventuel effet indésirable, d'autant plus que les conséquences potentielles d'une crise surrénale avérée peuvent être désastreuses.

Dilatation endoscopique

Des dilatations peuvent être nécessaires chez les patients présentant une sténose fibreuse. Elles peuvent être réalisées par endoscopie thérapeutique ou par radiologie interventionnelle. Selon une analyse rétrospective portant sur 509 patients traités dans un seul centre, 164 patients (32 %) ont eu besoin d'une dilatation sur une période de suivi de 12 ans, et près de 60 % des patients en ont eu besoin de plusieurs[41].

Surveillance de la réponse au traitement

La réponse au traitement est déterminée par une réévaluation endoscopique et histologique. Chez les enfants, elle requiert généralement une anesthésie générale. Les endoscopies répétées sont incommodantes pour le patient et sa famille, et utilisent les ressources de l'hôpital. Des examens moins effractifs sont à l'étude, et l'endoscopie transnasale, qui se pratique sans sédation, est utilisée dans certains centres aux États-Unis pour les patients pédiatriques et adultes[42,43]. L'endoscope est très fin (6 mm) et, selon les patients adultes, une endoscopie transnasale est plus tolérable qu'une endoscopie standard, les deux examens étant réalisés sans sédation[44]. Pour les enfants, l'utilisation de casques de réalité virtuelle les aide à mieux tolérer l'examen[45].

D'autres tests moins effractifs de l'activité de la maladie sont notamment le test œsophagien du fil et de la cytoéponge ingérée. Une étude multicentrique a évalué ce test effectué durant une heure chez des patients adultes (n = 60) et pédiatriques (n = 74). Les niveaux de diverses protéines dérivées des éosinophiles obtenus grâce au test du fil étaient comparables aux valeurs obtenues à partir de biopsies de la muqueuse. Il y avait également une bonne corrélation avec l'aspect de la muqueuse examinée par endoscopie. Les résultats obtenus avec le test du fil ont permis de distinguer l'œsophagite à éosinophiles « active » de l'œsophagite à éosinophiles « inactive ». Plus de 90 % des parents et des patients adultes ont déclaré qu'ils préféraient le test du fil à l'examen endoscopique standard[46]. Le test de la cytoéponge est moins effractif qu'une endoscopie standard et consiste à ingérer une capsule de gélatine contenant une éponge à mailles. Le test peut être effectué au chevet du patient. Une étude menée auprès d'adultes a montré qu'il existait une bonne corrélation entre les numérations d'éosinophiles obtenues avec l'éponge et celles obtenues à partir de biopsies de la muqueuse[47].

ORIENTATIONS FUTURES

Les approches thérapeutiques pourraient changer dans le futur. Des agents biologiques ciblant les cytokines intervenant dans la voie inflammatoire de l'OeE sont en cours d'évaluation, ainsi que de nouvelles formules des traitements existants. Des méthodes de suivi moins effractives sont souhaitables, mais en dehors du cadre d'un essai clinique, elles ne sont pas encore disponibles au Canada. Lors du choix des traitements, une collaboration étroite avec le patient et sa famille est essentielle pour faciliter une prise de décision commune et augmenter les chances d'observance du plan de traitement.

Références :

1. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. Schweiz Med Wochenschr. 1994;124(33):1419-29.

2. Arias A, Lucendo AJ. Epidemiology and risk factors for eosinophilic esophagitis: lessons for clinicians. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(11):1069-82.

3. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2020;158(6):1776-86.

4. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(2):319-32 e3.

5. Ram G, Lee J, Ott M, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(3):224-8 e1.

6. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018;155(4):1022-33 e10.

7. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(1):3-20 e6; quiz 1-2.

8. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med. 2015;373(17):1640-8.

9. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013;62(4):489-95.

10. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(2):110-7.

11. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2020;158(4):840-51.

12. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. Gastroenterology. 2020;158(6):1789-810 e15.

13. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2014;146(7):1639-48.

14. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. Gastroenterology. 2012;142(7):1451-9 e1; quiz e14-5.

15. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53(2):145-9.

16. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yague-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3): 797-804.

17. Wechsler JB, Schwartz S, Arva NC, Kim KA, Chen L, Makhija M, et al. A Single Food Milk Elimination Diet Is Effective for Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021.

18. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1365-72.

19. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2016;150(3):581-90 e4.

20. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(1):41-7.

21. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M, Gilman N, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. Pediatrics. 2010;126(3):e672-7.

22. Klinnert MD, Silveira L, Harris R, Moore W, Atkins D, Fleischer DM, et al. Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(3):308-16.

23. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(1):13-22 e1.

24. Gomez-Torrijos E, Garcia-Rodriguez R, Castro-Jimenez A, Rodriguez-Sanchez J, Mendez Diaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(4):534-40.

25. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, Aceves SS, Rothenberg ME. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(1):187-97.

26. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(1):66-76 e3.

27. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2006;131(5):1381-91.

28. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(6):1111-9.

29. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2019;157(1):65-73 e5.

30. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2019;157(1):74-86 e15.

31. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2020;159(5):1672-85 e5.

32. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2019;157(1):74-86 e15.

33. Wang R, Hirano I, Doerfler B, Zalewski A, Gonsalves N, Taft T. Assessing Adherence and Barriers to Long-Term Elimination Diet Therapy in Adults with Eosinophilic Esophagitis. Dig Dis Sci. 2018;63(7):1756-62.

34. Andreae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andreae MH, Bagiella E, et al. Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children With Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol. 2016;111(8):1187-97.

35. Dellon ES, Collins MH, Katzka DA, Mukkada VA, Falk GW, Morey R, et al. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Budesonide Oral Suspension. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021.

36. Issa-El-Khoury K, Kim H, Chan ES, Vander Leek T, Noya F. CSACI position statement: systemic effect of inhaled corticosteroids on adrenal suppression in the management of pediatric asthma. Allergy Asthma Clin Immunol. 2015;11(1):9.

37. Bose P, Kumar S, Nebesio TD, Li C, Hon EC, Atkins D, et al. Adrenal Insufficiency in Children With Eosinophilic Esophagitis Treated With Topical Corticosteroids. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(3):324-9.

38. Ahmet A, Benchimol EI, Goldbloom EB, Barkey JL. Adrenal suppression in children treated with swallowed fluticasone and oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2016;12:49.

39. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, Khoury JC, Putnam PE, Backeljauw PF. Adrenal Insufficiency after Chronic Swallowed Glucocorticoid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. J Pediatr. 2016;170:240-5.

40. Hsu S, Wood C, Pan Z, Rahat H, Zeitler P, Fleischer D, et al. Adrenal Insufficiency in Pediatric Eosinophilic Esophagitis Patients Treated with Swallowed Topical Steroids. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2017;30(3):135-40.

41. Runge TM, Eluri S, Cotton CC, Burk CM, Woosley JT, Shaheen NJ, et al. Outcomes of Esophageal Dilation in Eosinophilic Esophagitis: Safety, Efficacy, and Persistence of the Fibrostenotic Phenotype. Am J Gastroenterol. 2016;111(2):206-13.

42. Friedlander JA, DeBoer EM, Soden JS, Furuta GT, Menard-Katcher CD, Atkins D, et al. Unsedated transnasal esophagoscopy for monitoring therapy in pediatric eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc. 2016;83(2):299-306 e1.

43. Nguyen N, Lavery WJ, Capocelli KE, Smith C, DeBoer EM, Deterding R, et al. Transnasal Endoscopy in Unsedated Children With Eosinophilic Esophagitis Using Virtual Reality Video Goggles. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(12):2455-62.

44. Kadayifci A, Atar M, Parlar S, Balkan A, Koruk I, Koruk M. Transnasal endoscopy is preferred by transoral endoscopy experienced patients. J Gastrointestin Liver Dis. 2014;23(1):27-31.

45. Scherer C, Sosensky P, Schulman-Green D, Levy M, Smith C, Friedlander J, et al. Pediatric Patients' and Parents' Perspectives of Unsedated Transnasal Endoscopy in Eosinophilic Esophagitis: A Qualitative Descriptive Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;72(4):558-62.

46. Ackerman SJ, Kagalwalla AF, Hirano I, Gonsalves N, Katcher PM, Gupta S, et al. One-Hour Esophageal String Test: A Nonendoscopic Minimally Invasive Test That Accurately Detects Disease Activity in Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol. 2019;114(10):1614-25.

47. Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA, Geno DM, Beitia RA, Chang AO, et al. Accuracy and Safety of the Cytosponge for Assessing Histologic Activity in Eosinophilic Esophagitis: A Two-Center Study. Am J Gastroenterol. 2017;112(10):1538-44.

AU SUJET DE L'AUTEUR

Kevan Mehta, MB/BChir



Le Dr Kevan Mehta a suivi ses études de médecine au Royaume-Uni. Il a effectué sa résidence en pédiatrie générale et a fait une formation complémentaire en pneumologie pédiatrique à l'Université de Toronto, ainsi qu'en médecine du sommeil pédiatrique et en asthme grave à l'hôpital SickKids de Toronto. Depuis, il a travaillé comme pneumologue et médecin du sommeil pédiatrique, d'abord à l'hôpital SickKids et maintenant à l'hôpital pour enfants McMaster, ainsi qu'au sein d'une clinique communautaire du sommeil pédiatrique très active dans l'ouest de Toronto. Sa pratique actuelle comprend le traitement d'enfants souffrant de tous types d'affections respiratoires, notamment l'asthme, les maladies pulmonaires interstitielles, la dyskinésie ciliaire primitive, l'apnée du sommeil et la ventilation à long terme. En plus de son travail clinique, le Dr Mehta s'intéresse activement à l'enseignement médical, et ses travaux de recherche portent sur l'utilisation de la ventilation chez les enfants souffrant de troubles respiratoires du sommeil et sur les besoins de ventilation à long terme dus à des maladies médicales complexes.

DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE : UN APERÇU

PATHOPHYSIOLOGIE

La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie des cils vibratiles de l'organisme. Assimilée dans un premier temps au syndrome de Kartagener (ensemble de trouvailles qui regroupe la sinusite chronique, la bronchectasie et le situs inversus), le fondement génétique de la maladie a été progressivement mis au jour au fil du temps. La DCP est désormais reconnue comme une maladie récessive autosomique causée par la mutation d'un gène parmi plusieurs douzaines; il reste par ailleurs bien des choses à découvrir sur cette maladie à mesure que l'accès aux technologies de séquençage génétique s'élargit. Ces mutations peuvent influencer divers aspects de la création, de la structure ou des mécanismes effecteurs des cils vibratiles, et entraîner dans tous les cas leur dysfonctionnement. La pathologie primaire de la DCP se caractérise donc par l'immotilité ou la motilité réduite des cils vibratiles de divers organes, la principale manifestation de la maladie étant l'altération de la clairance mucociliaire dans les voies respiratoires. Les cils vibratiles assurent le mouvement continu du mucus vers le haut (on parle souvent de « tapis roulant mucociliaire ») pour prévenir la stase du mucus et éliminer l'accumulation naturelle de débris dans les voies respiratoires. La panne de ce système crée des conditions propices à la croissance bactérienne. Si la prolifération bactérienne devient chronique, des infections respiratoires aiguës d'origine bactérienne peuvent s'ensuivre. On parle alors d'aggravation aiguë des symptômes respiratoires. Parallèlement à d'autres manifestations, le mouvement rotatoire des cils joue un rôle dans le développement embryonnaire et dans la latéralisation des organes, d'où le risque de situs inversus/ambiguus en présence de DCP. Le mouvement ciliaire normal est également indispensable à la motilité des spermatozoïdes, si bien que les hommes atteints de DCP souffrent d'infertilité masculine. Les femmes peuvent également connaître des problèmes de fertilité et présenter des taux de grossesse ectopique plus élevés en raison de la fonction ciliaire réduite dans les trompes de Fallope.

Les cils respiratoires sont organisés selon un agencement particulier dit « 9 + 2 » : 9 microtubules appariés (doublets) forment la structure externe autour d'une paire centrale. Les doublets externes sont dotés de bras internes et externes de dynéine qui contiennent les enzymes nécessaires à l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) responsable de la conversion de l'énergie chimique en mouvement. Des fibres radiales relient les doublets externes à la paire centrale pour maintenir la stabilité de la structure. Environ 200 cils par cellule sont capables de battre simultanément dans la même direction, en coordination avec les cils des cellules adjacentes, pour créer un mouvement ondulatoire vers le haut (**figure 1**). Des mutations en cause dans la DCP ont été identifiées dans chacune de ces structures minuscules, ce qui témoigne de leur complexité.

Épidémiologie

L'incidence et la prévalence exactes de la DCP ne sont pas connues compte tenu de la difficulté liée à l'établissement d'un diagnostic ferme. Selon des enquêtes réalisées en Norvège et au Japon, l'incidence de la maladie serait de 1 cas sur 10 000 à 20 000 naissances vivantes[1]. L'incidence est également plus élevée dans certaines régions en raison des caractéristiques génétiques de la population. Ainsi, à Bradford, au Royaume-Uni, où la population présente une prédominance sud-asiatique et une moins grande variation génétique, l'incidence se situe aux alentours de 1 cas pour 2 265 personnes[2]. L'incidence et la prévalence exactes peuvent également dépendre de la manière dont la DCP est diagnostiquée : jusqu'à 70 % des patients chez qui la DCP est soupçonnée sont porteurs d'une mutation génétique identifiable, tandis que l'ultrastructure ciliaire paraît normale au microscope électronique chez entre 10 et 20 % des patients[3].

Manifestations cliniques

La DCP peut échapper au diagnostic pendant de nombreuses années dans la mesure où les enfants présentent des symptômes chroniques, aigus par

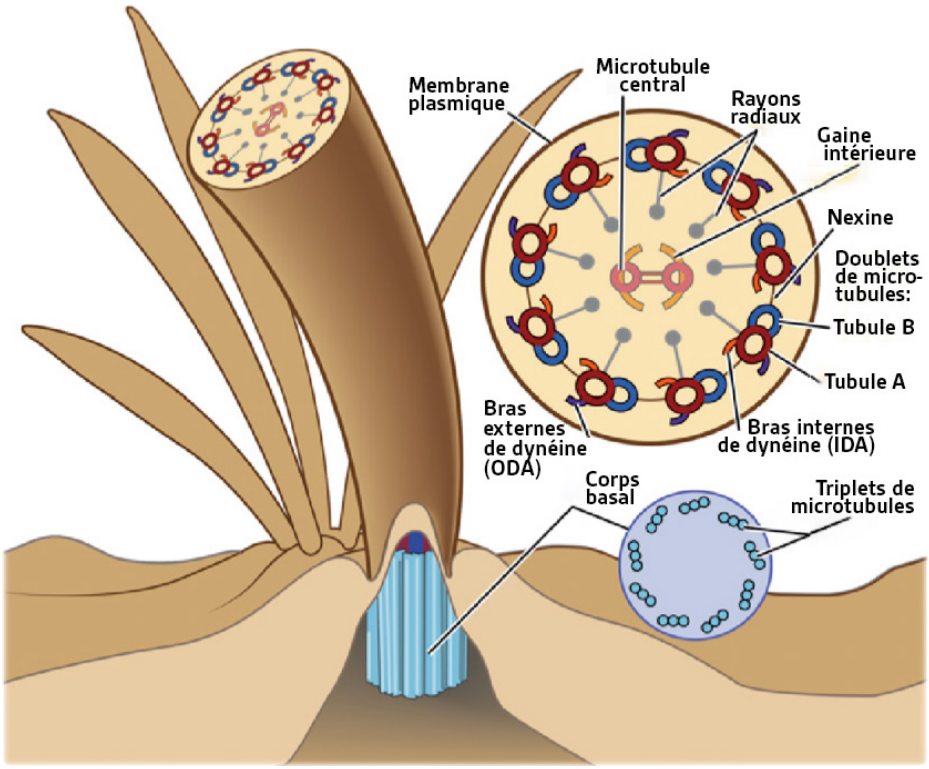


Figure 1. Configuration normale d'un cil vibratile (9 + 2); d'après Knowles, M. R. et coll., 2013

intermittence, qui nécessitent un haut degré de suspicion clinique pour faire le lien avec la maladie et cerner l'ensemble du tableau clinique (**tableau 1**). En rétrospective, la détresse néonatale est présente chez plus de 80 % des enfants atteints de DCP, même chez ceux nés à terme, et est souvent prise à tort pour une tachypnée respiratoire du nouveau-né (TRNN) ou, parfois, pour une pneumonie néonatale[4]. **Ces nourrissons souffriront ensuite de congestion et d'écoulement nasal chroniques, et près de 100 % d'entre eux présenteront une toux grasse quotidienne et persistante[5]. Tout au long de la petite enfance, ils seront sujets à des otites moyennes chroniques et aiguës, souvent traitées individuellement sans que les cliniciens réalisent qu'elles pourraient être liées.** Ils commenceront également à présenter des infections/exacerbations respiratoires à répétition, traitées comme s'il s'agissait d'une crise d'asthme ou d'une pneumonie, une fois encore individuellement comme si les épisodes n'étaient pas liés. Les trouvailles à la radiographie pulmonaire peuvent être normales ou non spécifiques, même entre les exacerbations. Dans le cadre d'une étude, l'âge médian au moment du diagnostic a été de 6 ans chez des enfants qui ne présentaient aucune anomalie de latéralité des organes[9]. Cela signifie que des enfants d'âge scolaire peuvent présenter une congestion nasale, une toux, des problèmes de sinus, etc., et potentiellement un diagnostic sous-jacent de DCP qui doit être pris en compte. Les problèmes de sinus sont également courants, mais leur apparition est variable dans la mesure où chaque groupe de sinus se développe à un âge différent chez le jeune enfant. Ces problèmes causent une sinusite chronique. Lorsque ces enfants atteignent la fin de l'adolescence/l'âge adulte, ils souffrent inexorablement de bronchectasie s'ils n'ont pas fait l'objet d'un diagnostic précoce et s'ils n'ont pas reçu de soins préventifs. Il est important d'exclure la fibrose kystique (FK) si l'enfant souffre de toux chronique et d'exacerbations respiratoires récurrentes. En plus de ces manifestations, les anomalies de la latéralité sont fréquentes chez les patients atteints de DCP (situs inversus ou ambiguus). Chez les adultes, la stérilité peut être un symptôme d'appel, certains patients recevant le diagnostic après qu'ils ou leur partenaire rencontrent de la difficulté à concevoir.

Diagnostic

La méthode diagnostique de référence de la DCP est controversée. Autrefois, la microscopie électronique ou la microscopie vidéo haute vitesse était considérée comme

Quand soupçonner la DCP (au moins 2 des 4 manifestations suivantes doivent être présentes) :
• Détresse respiratoire néonatale inexpliquée, particulièrement chez un nourrisson né à terme
• Toux quotidienne qui persiste toute l'année avant l'âge de 6 mois
• Congestion nasale quotidienne toute l'année commençant avant l'âge de 6 mois
• Anomalie de la latéralité des organes

Tableau 1. Symptômes indicateurs de DCP; d'après Shapiro et coll., 2018.

l'épreuve diagnostique par excellence. Plus récemment, alors que le nombre de mutations génétiques liées à la DCP répertoriées augmente, de nombreuses lignes directrices suggèrent de fonder la première étape du diagnostic sur une série d'épreuves génétiques[6]. Même si l'examen microscopique des cils ne fait courir aucun risque de manquer une mutation qui n'est pas encore décrite/qui n'a pas encore été testée, il faut pouvoir compter sur un technicien aguerri pour pratiquer la biopsie de cils nasaux et préparer l'échantillon, mais aussi sur un équipement de pointe et sur un pathologiste averti pour analyser l'échantillon. D'après les rapports, les échantillons prélevés pour les besoins de l'analyse microscopique électronique sont valides environ 60 à 80 % du temps, mais comportent tout de même un risque de faux positif/négatif, tandis que la sensibilité des tests génétiques est aujourd'hui estimée à plus de 80 %[7]. Les avantages et les inconvénients des méthodes microscopiques suscitent également un débat : certaines anomalies structurelles peuvent être absentes ou difficiles à identifier avec la microscopie électronique, alors que la microscopie vidéo haute vitesse permet d'identifier le dysfonctionnement. En revanche, l'image mobile de la microscopie vidéo haute vitesse peut être difficile à interpréter de manière concluante, tandis que la microscopie électronique génère des images fixes plus faciles à examiner. Toutes les méthodes diagnostiques comportent un risque de faux négatif, ce qui complique l'établissement d'un diagnostic définitif (**figure 2**).

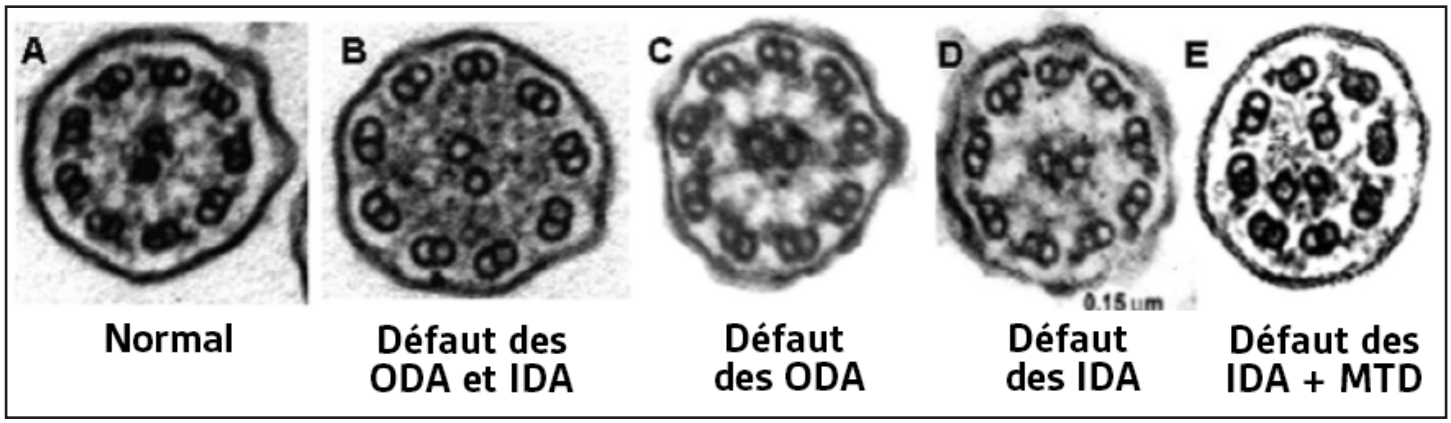


Figure 2. Trouvailles à la microscopie électronique caractéristiques de la dyskinésie ciliaire primitive; A. J. et coll., 2015.

Il existe d'autres outils qui peuvent faciliter le diagnostic de DCP. Chez les enfants dont la capacité respiratoire est suffisante, la mesure du monoxyde d'azote nasal peut tenir lieu d'outil de dépistage, un taux inférieur à 77 nl/min ayant une sensibilité d'environ 98 % et une spécificité de 99 % pour la DCP[8]. Cette méthode présente l'avantage d'être rapide puisque le résultat est immédiat, et non effractive. Elle n'est pourtant généralement pas utilisée pour établir un diagnostic définitif, la microscopie ou les tests génétiques étant subséquemment utilisés pour confirmer le diagnostic de DCP. La mesure du monoxyde d'azote nasal diffère de la mesure du monoxyde d'azote exhalé. Elle nécessite un appareil spécifique et la coopération de l'enfant (les critères à satisfaire sont généralement les mêmes que pour la réalisation d'une spirométrie). La technique optimale demeure controversée, mais celles qui sont le mieux acceptées nécessitent que le patient expire par la bouche avec force et contre résistance durant plusieurs secondes, avec un tube fixé dans le nez et connecté à l'appareil de mesure. Certains appareils font la mesure pendant la respiration courante; d'autres pendant la suspension de la respiration également. (**figure 3**). Il faut



Figure 3. Enfant qui utilise un dispositif de mesure du monoxyde d'azote nasal; Davis, Stephanie D., Ernst Eber, and Anastassios C. Koumbourlis, eds. Diagnostic tests in pediatric pulmonology: Applications and Interpretation. Springer, 2014;

impérativement obtenir la fermeture du palais mou afin que le monoxyde d'azote contenu dans les poumons n'altère pas la concentration de monoxyde d'azote dans les cavités nasales/les sinus qui est mesurée.

Chez les enfants plus âgés et les adultes, une culture d'expectorations est parfois utilisée. Il s'agit d'un outil de dépistage partiellement utile. Bien qu'elle n'ait pas une valeur diagnostique spécifique, la présence de certaines bactéries telles que *Pseudomonas aeruginosa* est inhabituelle chez un patient qui ne présente aucun problème de clairance mucociliaire ni aucune immunodéficience, et peut donc contribuer à soulever le soupçon de DCP parmi d'autres pathologies possibles. Le plus souvent, les cultures d'expectorations réalisées chez les enfants atteints de DCP révèlent la présence de *Hemophilus influenzae, Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*. Les cultures mycobactériennes révélant la présence d'une mycobactérie non tuberculeuse peuvent également orienter vers un diagnostic sous-jacent (**figure 4**).

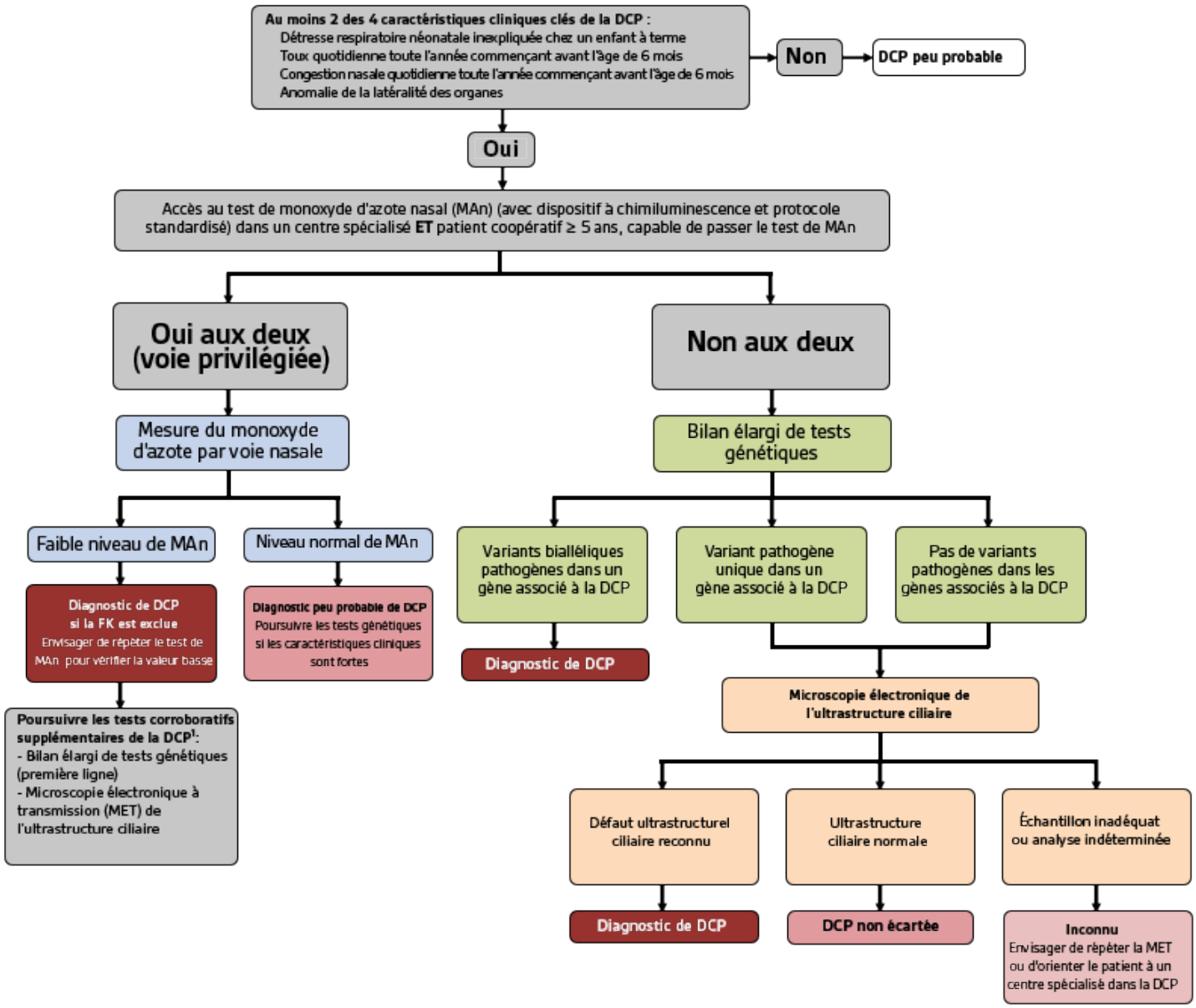


Figure 4. Algorithme diagnostique proposé pour évaluer les patients chez qui la dyskinésie ciliaire primitive est soupçonnée; d'après Shapiro, A. J. et coll., 2018.

Prise en charge

La prise en charge des patients atteints de DCP repose principalement sur les soins **préventifs**. L'utilisation d'un grand nombre de traitements repose sur les données probantes recueillies dans la prise en charge d'autres troubles de la clairance mucociliaire, surtout la fibrose kystique. D'abord et avant tout, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière : celle-ci doit comprendre un examen clinique, le prélèvement d'échantillons dans la gorge (nourrissons) ou la culture d'expectorations (enfants plus âgés capables d'expectorer) aux fins de suivi et des tests de la fonction respiratoire (chez les patients capables de les réaliser); des échantillons pour cultures mycobactériennes doivent également être obtenus à intervalles réguliers, compte tenu de la présence plus fréquente de mycobactéries non tuberculeuses chez les patients atteints de DCP et de leur influence potentielle sur les modalités d'isolement et de traitement. Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), qui est généralement mesuré à chaque visite, est un indicateur clé de l'état de santé et du risque de progression. Un VEMS de référence est généralement déterminé chez les enfants atteints de DCP, et les écarts par rapport à cette valeur donnent lieu à des évaluations ou à un traitement si l'état clinique le justifie. Lorsqu'ils sont mesurés au début de la maladie, le VEMS et la spirométrie sont souvent normaux. Le VEMS est en effet connu pour ne pas être un paramètre très sensible pour l'évaluation de maladies ou lésions au stade précoce[10]. Un nouveau test, le lavage respiratoire multiple (MBW pour « multiple breath washout »), est prometteur dans la mesure où il est plus sensible pour détecter les changements précoces, mais son utilisation n'est pas très répandue, car il s'agit surtout d'un outil de recherche à l'heure actuelle. L'anomalie la plus courante, lorsqu'elle est présente, est une réduction du VEMS à tendance obstructive, comme celle observée dans l'asthme (c'est pourquoi la DCP peut être parfois diagnostiquée à tort pour de l'asthme). Les données continuent de s'accumuler et indiquent que chez ces patients, les résultats de la spirométrie, similaires à ceux de leurs homologues en bonne santé durant les premières années de vie, se détériorent plus rapidement (que la détérioration naturelle liée à l'âge), et que cette détérioration peut être quelque peu atténuée grâce à un diagnostic et à une prise en charge précoces[11]. Les vaccins, surtout le vaccin antigrippal et les vaccins antipneumococciques, sont particulièrement importants chez ces enfants. Les agents mucolytiques (par ex., dornase-alpha pour inhalation) et osmotiques (par ex., solution saline hypertonique pour inhalation) sont également souvent utilisés dans le cadre des soins préventifs dispensés aux enfants atteints de DCP, en fonction de la gravité et de la progression de la maladie. Des séances quotidiennes de kinésithérapie de drainage sont également recommandées pour faciliter l'élimination du mucus : la percussion thoracique est souvent la première intervention chez les nourrissons, suivie de techniques respiratoires adaptées à l'âge développemental de l'enfant, pour utiliser ensuite des appareils à pression expiratoire positive.

Les patients qui présentent des exacerbations doivent être traités rapidement pour minimiser les lésions des voies respiratoires et le risque de bronchectasie; une antibiothérapie spécifique est généralement entreprise et le choix des antibiotiques repose sur les résultats des cultures de surveillance, dans l'attente des résultats de la culture réalisée au moment de l'exacerbation. Le traitement peut ensuite être ajusté, s'il y a lieu. Les patients atteints de DCP sont particulièrement vulnérables aux bactéries respiratoires résistantes aux antibiotiques, ce qui influence grandement le choix de l'antibiothérapie. Selon la gravité de l'exacerbation, la majorité des patients reçoivent des antibiotiques à administration orale; un pourcentage d'entre eux, dont la maladie est plus grave, devront néanmoins être admis à l'hôpital pour recevoir des antibiotiques par voie intraveineuse. Les patients peuvent également se voir prescrire des antibiotiques pour inhalation sur une base routinière, conformément aux mêmes lignes directrices que celles qui s'appliquent aux enfants atteints de fibrose kystique, afin de réduire les exacerbations causées par les bactéries pathogènes qui ont colonisé les voies respiratoires. Les traitements anti-inflammatoires, comme les antibiotiques macrolides, ont également un rôle à jouer dans les soins préventifs de certains enfants atteints de DCP, à la lumière de données similaires à celles témoignant du développement de la fibrose kystique chez les personnes atteintes de bronchectasie non liée à la fibrose kystique[12].

Chez les patients dont la maladie est plus grave, une tomodensitométrie (TDM) pulmonaire peut s'avérer nécessaire pour établir l'ampleur de l'atteinte pulmonaire/la bronchectasie et déterminer l'intensité du traitement. La

TDM n'est généralement pas systématiquement recommandée chez les patients atteints de DCP. Dans le cas des enfants, il est recommandé de confier ces examens à un centre spécialisé dans les soins pédiatriques pour garantir que les protocoles de TDM les plus appropriés sont utilisés (réunir les bonnes séquences, minimiser l'exposition au rayonnement, etc.), administrer une sédation sûre s'il y a lieu, et obtenir une interprétation adéquate des clichés radiologiques. Les patients gravement malades pourraient être candidats à la résection pulmonaire partielle (maladie localisée) ou à la transplantation pulmonaire (maladie diffuse de stade terminal).

Compte tenu de la nature chronique et complexe des soins que requièrent ces patients, il est recommandé qu'ils soient suivis dans un centre qui possède l'expérience appropriée et qui offre des soins pluridisciplinaires. L'équipe de soins de santé qui prend en charge ces enfants peut comprendre des médecins appartenant à de nombreuses sous-spécialités, des infirmiers et infirmières praticiennes, des inhalothérapeutes, des physiothérapeutes, des diététistes, des travailleurs sociaux et d'autres professionnels, pour garantir une approche holistique à l'enfant atteint de DCP.

Références :

1. Knowles, M. R., Daniels, L. A., Davis, S. D., Zariwala, M. A., & Leigh, M. W. (2013). Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. Am J Respir Crit Care Med, 188(8), 913-922. https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0059CI

2. O'Callaghan, C., Chetcuti, P., & Moya, E. (2010). High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. Arch Dis Child, 95(1), 51-52. https://doi.org/10.1136/adc.2009.158493

3. Shapiro, A. J., Davis, S. D., Polineni, D., Manion, M., Rosenfeld, M., Dell, S. D., Chilvers, M. A., Ferkol, T. W., Zariwala, M. A., Sagel, S. D., Josephson, M., Morgan, L., Yilmaz, O., Olivier, K. N., Milla, C., Pittman, J. E., Daniels, M. L. A., Jones, M. H., Janahi, I. A., Ware, S. M., Daniel, S. J., Cooper, M. L., Nogee, L. M., Anton, B., Eastvold, T., Ehrne, L., Guadagno, E., Knowles, M. R., Leigh, M. W., Lavergne, V., & Pediatrics, A. T. S. A. o. (2018). Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med, 197(12), e24-e39. https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0819ST

4. Mullowney, T., Manson, D., Kim, R., Stephens, D., Shah, V., & Dell, S. (2014). Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. Pediatrics, 134(6), 1160-1166. https://doi.org/10.1542/peds.2014-0808

5. Knowles, M. R., Daniels, L. A., Davis, S. D., Zariwala, M. A., & Leigh, M. W. (2013). Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. Am J Respir Crit Care Med, 188(8), 913-922. https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0059CI

6. Shapiro, A. J., Davis, S. D., Polineni, D., Manion, M., Rosenfeld, M., Dell, S. D., Chilvers, M. A., Ferkol, T. W., Zariwala, M. A., Sagel, S. D., Josephson, M., Morgan, L., Yilmaz, O., Olivier, K. N., Milla, C., Pittman, J. E., Daniels, M. L. A., Jones, M. H., Janahi, I. A., Ware, S. M., Daniel, S. J., Cooper, M. L., Nogee, L. M., Anton, B., Eastvold, T., Ehrne, L., Guadagno, E., Knowles, M. R., Leigh, M. W., Lavergne, V., & Pediatrics, A. T. S. A. o. (2018). Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med, 197(12), e24-e39. https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0819ST

7. Ibid.

8. Khalid, F., Hannah, W. B., & Gaston, B. M. (2019). Rapid Advances in Primary Ciliary Dyskinesia Research. A Brief Update for Pulmonologists. Am J Respir Crit Care Med, 199(2), 136-138. https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1390ED

9. Goutaki, M., Halbeisen, F. S., Barbato, A., Crowley, S., Harris, A., Hirst, R. A., Kuehni, C. E. (2020). Late Diagnosis of Infants with PCD and Neonatal Respiratory Distress. J Clin Med, 9(9). https://doi.org/10.3390/jcm9092871

10. Boon, M., Vermeulen, F. L., Gysemans, W., Proesmans, M., Jorissen, M., & De Boeck, K. (2015). Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. Thorax, 70(4), 339-345. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206578

11. Marthin, J. K., Petersen, N., Skovgaard, L. T., & Nielsen, K. G. (2010). Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. Am J Respir Crit Care Med, 181(11), 1262-1268. https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1731OC

AU SUJET DE L'AUTEUR

Rebecca Pratt, MBBS, FRCPC



La Dre Pratt est allergologue et immunologiste communautaire à St. Catharines, en Ontario. Elle a suivi ses études de médecine à l'Université de Sydney, en Australie. Elle est ensuite rentrée au Canada pour terminer sa résidence en médecine interne, et a fait une formation complémentaire en allergologie et immunologie à l'Université McMaster. Elle est professeure clinique adjointe à McMaster, et aime enseigner aux étudiants et aux résidents. Elle est également cofondatrice d'iCASE Allergy Associates, et membre de la SCAIC, de l'ACAAI et de l'AAAAI. Elle exerce depuis 2015.

IMMUNOTHÉRAPIE ALLERGÉNIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA RHINOCONJONCTIVITE ALLERGIQUE

L'immunothérapie allergénique (ITA) existe depuis plus de 100 ans et constitue une méthode unique de traitement de diverses affections allergiques, notamment la rhinite/rhinoconjonctivite allergique, l'asthme allergique et l'allergie au venin. Développée pour la première fois par Noon et ses collaborateurs en 1911, cette thérapie est une option intéressante pour les patients souffrant de ces maladies chroniques en raison de son potentiel de modification de la maladie[1]. Contrairement aux mesures d'évitement et aux autres pharmacothérapies, les patients sous immunothérapie peuvent, dans certains cas, obtenir des bénéfices à long terme après 3 à 5 ans de traitement en raison de l'induction d'une tolérance aux allergènes[2,3]. Cet article portera principalement sur les patients atteints de rhinite/rhinoconjonctivite allergique.

L'ITA existe actuellement sous 2 formes destinées à traiter la rhinite allergique : l'immunothérapie sublinguale (ITSL) et l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC). Les deux thérapies présentent des avantages et des inconvénients précis, et les cliniciens et les patients doivent choisir l'approche la plus appropriée lors d'une prise de décision partagée. L'ITA est indiquée chez tout patient, généralement âgé de 5 ans ou plus, qui présente une rhinoconjonctivite à médiation IgE dont la prise en charge n'est pas suffisante à l'aide de mesures d'évitement et d'une pharmacothérapie, ou qui est intolérant à ces thérapies en raison d'effets indésirables[4-7]. En général, l'immunothérapie est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme grave ou instable (VEMS < 70 % chez l'adulte, VEMS < 80 % chez l'enfant), les patients sous bêtabloquants (les IECA sont une contre-indication relative), les patientes enceintes (ITA de novo; si elles sont sous traitement d'entretien, elles peuvent continuer) et les patients présentant des lésions ouvertes de la muqueuse buccale ou une œsophagite à éosinophiles (ITSL uniquement)[5, 8-12].

IMMUNOLOGIE DE BASE ET BIOMARQUEURS

Les changements immunologiques liés à l'immunothérapie ont été bien documentés. En cas de traitement chronique, il y a une diminution de l'activation mastocytaire IgE dépendante, une réduction de l'éosinophilie tissulaire et un déplacement vers les voies immunitaires des lymphocytes T régulateurs et des cellules Th1[13-21]. Ces changements entraînent une réduction du nombre de lymphocytes T spécifiques d'un antigène et une augmentation des anticorps sériques spécifiques IgG4, IgG et IgA qui empêchent l'activation des lymphocytes Th2, la formation de complexes avec les IgE et la dégranulation mastocytaire[7, 22-24]. Les cellules B régulatrices productrices de l'IL-10 et les anticorps neutralisants associés contribuent probablement au bénéfice à long terme observé dans ce traitement[25-29]. Enfin, le système immunitaire inné joue également un rôle, les cellules dendritiques Th2 et les cellules lymphoïdes innées régulées par la lymphopoïétine stromale thymique et l'IL-33 étant activées chez ces patients[30].

Les biomarqueurs peuvent être utilisés pour prédire la réponse à l'ITA. De nombreux biomarqueurs ont été étudiés, les plus courants étant les IgE sériques spécifiques et le rapport IgE sériques spécifiques/IgE totales, les anticorps IgG4 et les lymphocytes T (Th2 et T régulateurs)[16-19, 30-38]. Les effets de l'ITA sur ces biomarqueurs sont résumés dans le tableau[17]. Les anticorps sont les plus faciles à mesurer, car la plupart des laboratoires disposent de méthodes de dosage immuno-enzymatique (ELISA).

Biomarqueur	Effet de l'ITA
IgE sériques spécifiques	Augmentation transitoire suivie d'une atténuation de l'augmentation saisonnière[30-34]
Rapport IgE sériques spécifiques/ IgE totales	Bénéfice prévu de l'ITA pour un seuil de 16,2 %[35,36]
IgG1 et IgG4 sériques spécifiques	Déclaration d'une augmentation de 10 à 100 fois plus importante. Corrélation entre les IgG4 et le résultat[37,38]
Lymphocytes T régulateurs	Augmentation consécutive à l'ITA[16,17,19]

Tableau 1. Modification des biomarqueurs associés à l'ITA[7].

IMMUNOTHÉRAPIE SOUS-CUTANÉE ET AVANTAGES À COURT TERME

L'ITSC est une option thérapeutique qui a fait ses preuves chez les patients souffrant de rhinite allergique. Les allergologues ont la possibilité de proposer une immunothérapie présaisonnière (à base d'alun) aux patients sensibilisés aux pollens, par opposition à une immunothérapie pérenne qui est disponible pour de nombreux allergènes (moisissures, acariens, pollens, animaux). L'ITSC est généralement administrée sous forme d'injections une fois par semaine (ou deux fois par semaine) pendant la phase d'« accumulation », puis toutes les deux à quatre semaines pendant la phase d'entretien du traitement. L'efficacité à court terme de l'ITSC a été bien documentée dans une méta-analyse[39] basée sur 51 études, dans laquelle il a été constaté que l'ITSC réduisait modérément les symptômes allergiques à court terme, entraînant une amélioration tant chez les personnes souffrant d'allergies saisonnières que chez celles souffrant d'allergies pérennes. Cet effet a été démontré à la fois chez les enfants et les adultes. Un bénéfice similaire a été constaté pour les scores des médicaments, sur la base d'une analyse de 46 études. Qu'il s'agisse d'un traitement pollinique pré/cosaisonnier ou d'un traitement continu contre les pollens, l'ITSC a amélioré les scores des symptômes et des médicaments[39]. Les traitements polliniques pré/cosaisonniers se réfèrent à l'initiation d'une ITSL dirigée contre les pollens de graminées, de bouleau et d'ambroisie pendant une période comprenant quelques mois avant la saison pollinique, avec poursuite du traitement jusqu'à la fin de la saison pollinique. Les différences moyennes standardisées (DMS) sont résumées dans le **tableau 2**, où les valeurs plus éloignées de 0 indiquent une réduction et une ampleur de l'effet plus importantes. Les valeurs significatives ne franchissant pas un intervalle de confiance de 0 sont indiquées en rouge.

	Données globales (allergènes saisonniers et pérennes)	Allergènes saisonniers	Allergènes pérennes	Traitements polliniques pré/cosaisonniers	Traitement continu contre les pollens
DMS des scores des symptômes	-0,65 (IC à 95 % : -0,86 à -0,43) — 51 études	-0,49 (IC à 95 % : -0,72 à -0,27)	- 1,59 (IC à 95 % : -2,44 à -0,74) **– selon une étude uniquement**	−0,51 (IC à 95 % : -0,63 à -0,38)	−0,69 (IC à 95 % : -1,09 à -0,29)
DMS des scores des médicaments	−0,52 (IC à 95 % : -0,75 à -0,29)	−0,77 (IC à 95 % : -1,28 à -0,25)	−0,27 (IC à 95 % : -1,01 à 0,48) **– selon une étude uniquement**	−0,40 (IC à 95 % : -0,56 à -0,25)	−1,23 (IC à 95 % : -2,34 à -0,12)

Tableau 2. DMS des scores des symptômes et des médicaments pour les allergènes saisonniers par rapport aux allergènes pérennes et pour les traitements continus par rapport aux traitements polliniques pré/cosaisonniers par ITSC[39].

IMMUNOTHÉRAPIE SUBLINGUALE ET AVANTAGES À COURT TERME

L'ITSL est la forme la plus récente de thérapie, ayant été approuvée au Canada en 2012 sous la forme de comprimés de pollen de graminées. Actuellement, les comprimés d'ITSL sont disponibles pour traiter les patients sensibilisés au pollen de bouleau, de graminées et d'ambroisie, ainsi qu'aux acariens (**tableau 3**). Des gouttes d'ITSL sont également utilisées par certains allergologues, mais les preuves sont moins robustes et il n'existe pas de données sur l'efficacité prolongée ou à long terme[40]. Les comprimés de pollen sont généralement administrés avant et pendant la saison, et l'ITSL d'acariens est effectuée de manière permanente (quotidiennement dans les deux cas). Les avantages de l'ITSL par rapport à l'ITSC comprennent la commodité d'administration (administration à domicile après la première administration en cabinet), une probabilité moindre de réactions systémiques par rapport à l'ITSC et une administration sublinguale, qui peut être un avantage pour les patients qui ont la phobie des aiguilles. Le principal inconvénient de l'ITSL est le nombre limité d'allergènes pour lesquels elle est actuellement autorisée.

Options d'ITSL disponibles au Canada	Grastek	Oralair	Ragwitek	Acarizax	Itulatek
Allergène cible	Pollen de graminées	Pollen de graminées	Pollen d'ambroisie	Acariens	Pollen de bouleau
Administration	8 semaines avant la saison des pollens de graminées et entretien pendant toute la saison	12 semaines avant la saison des pollens de graminées et entretien pendant toute la saison	16 semaines avant la saison des pollens d'arbres et entretien pendant toute la saison	Pérenne	12 semaines avant la saison des pollens de bouleau et entretien pendant toute la saison
Indication de l'âge	5-65	5-65	5-65	18-65	18-65
Dosage	12-SQ Bet		2 800 unités d'allergène bioéquivalentes (BAU) Fléole des prés	12 SQ-HDM (6 SQ-HDM de *D. farinae* et 6 SQ-HDM de *D. pteronyssinus*)	

Tableau 3. Différentes options de comprimés d'ITSL actuellement disponibles au Canada. Indique le moment de l'administration, l'indication de l'âge et le dosage du comprimé[8-12].

À partir de la même méta-analyse qui a analysé l'ITSC, 52 études ont montré que l'ITSL améliorait les scores des symptômes à court terme, avec un bénéfice observé chez les personnes présentant des sensibilisations saisonnières et pérennes[39]. Sur la base des 52 études sur l'ITSL, les DMS des scores des médicaments ont montré des réductions statistiquement significatives pour les traitements saisonniers et pérennes. Comme pour les données relatives à l'ITSC, les traitements polliniques pré/cosaisonniers et l'ITSL continue contre les pollens se sont avérés efficaces dans la réduction des symptômes. Cependant, seul le traitement pré/cosaisonnier a montré un avantage commun aux deux approches en ce qui concerne la réduction des scores des médicaments. Ces résultats sont résumés dans le **tableau 4**.

	Données globales (allergènes saisonniers et pérennes)	Allergènes saisonniers	Allergènes pérennes	Traitements polliniques pré/cosaisonniers	Traitement continu contre les pollens
DMS des scores des symptômes	-0,48 (IC à 95 % : -0,61 à -0,36)	-0,35 (IC à 95 % : -0,45 à -0,26)	-0,81 (IC à 95 % : -1,41 à -0,20)	-0,40 (IC à 95 % : -0,48 à -0,32)	-0,55 (IC à 95 % : -0,48 à -0,32)
DMS des scores des médicaments	-0,31 (IC à 95 % : -0,44 à -0,18)	-0,24 (IC à 95 % : -0,38 à -0,10)	-0,72 (IC à 95 % : -1,30 à -0,13)	-0,30 (IC à 95 % : -0,42 à -0,18)	0,00 (IC à 95 % : -0,32 à 0,33) — **données non significatives**

Tableau 4. DMS des scores des symptômes et des médicaments pour les allergènes saisonniers par rapport aux allergènes pérennes et pour les traitements continus par rapport aux traitements polliniques pré/cosaisonniers par ITSL[39].

Dans l'ensemble, l'efficacité à court terme de l'ITSL et de l'ISLC combinées était légèrement en faveur d'une ITA (DMS = -0,53; IC à 95 % : -0,63 à -0,42) pour les scores des symptômes, alors qu'un effet faible à moyen en faveur d'une ITA a été observé pour les scores des médicaments (DMS = -0,38; IC à 95 % : -0,49 à -0,26)[39]. Les effets de l'ITSC et de l'ITSL (regroupés) en fonction du type d'allergène sont résumés dans le **tableau 5**. Toutes les catégories d'allergènes se sont révélées efficaces, à l'exception des moisissures, pour lesquelles la taille de l'effet était très variable, tant pour les scores des symptômes que pour ceux des médicaments[39].

AVANTAGES À LONG TERME

Les avantages à long terme de l'ITA, c'est-à-dire les avantages qui persistent après l'arrêt du traitement, constituent l'un de ses aspects les plus novateurs. Généralement, cet avantage est évalué à 12 ou 24 mois après l'arrêt du traitement. Des études portant à la fois sur l'ITSC et l'ITSL ont montré une modification de la maladie après 3 ans de traitement avec une persistance de la réponse pouvant aller jusqu'à 12 ans après la fin du traitement (dans le cas d'une ITSC portant sur des pollens de graminées)[1-2, 5, 39-46]. Plus précisément, ces études ont constaté une réduction persistante des symptômes, une réduction de la nécessité de prendre des médicaments, une réduction des réponses aux tests de provocation aux allergènes et une amélioration de la qualité de vie après l'arrêt de l'ITA. Une étude portant sur un traitement de 2 ans n'a pas révélé d'avantages à long terme, d'où la recommandation d'un traitement d'au moins 3 ans[47]. L'ITA pourrait être considérée comme une intervention immunomodulatrice qui se rapproche de la « guérison » de la rhinoconjonctivite allergique (RCA) modérée à grave, mais elle n'est pas encore considérée ainsi de manière définitive. En ce qui concerne la question de la prévention, il existe un degré élevé d'hétérogénéité entre les études d'ITA, ce qui rend difficile l'établissement de conclusions solides[46].

Une revue systématique publiée en 2017 a conclu que l'ITA (à la fois l'ITSL et l'ITSC) réduisait significativement le risque d'apparition de l'asthme chez les enfants participant à l'étude et plus âgés que l'âge préscolaire[45]. Il convient de noter que cette revue systématique est limitée en raison de l'inclusion d'études plus petites et hétérogènes. L'effet de l'ITA est parfaitement illustré par l'étude PAT, dans laquelle les patients sensibilisés aux pollens de graminées ont présenté des rapports de cotes de 2,5 et 2,7 pour la prévention de l'asthme (IC à 95 % : 1,1 à 5,9) lors du suivi à 5 et 10 ans[46, 48-50]. Dans une autre étude, 812 enfants (de 5 à 12 ans) atteints de rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées et sans antécédents d'asthme ont été inclus dans l'essai GAP, une étude à répartition aléatoire et double insu contrôlée par placebo comprenant 3 ans de traitement par ITSL aux graminées et 2 ans de suivi. Les résultats ont montré que les symptômes d'asthme et l'utilisation de médicaments contre l'asthme étaient significativement plus faibles chez les sujets traités par ITSL par rapport au groupe placebo (RC de 0,66; p = 0,036), mais qu'il n'y avait pas de changement dans le délai d'apparition d'un diagnostic d'asthme[51].

Un autre avantage de l'ITA est sa capacité potentielle à inhiber la sensibilisation future et la maladie atopique. Une revue systématique de 2017 a révélé que 10 études sur 18 analysées (1 049 enfants et 10 057 adultes) ont rapporté une réduction de l'apparition de nouvelles sensibilisations aux allergènes lors d'une ITA par rapport à un placebo, mais la faible qualité de preuves et le risque élevé de biais dans ces études posent problème pour tirer des conclusions définitives[52]. Il convient

Allergène	Acariens détritricoles (HDM)	Pollen de graminées	Pollen d'arbres	Pollen d'ambroisie	Moisissures
DMS des scores des symptômes	−0,73 (IC à 95 % : -1,37 à -0,10)	−0,45 (IC à 95 % : -0,54 à -0,36)	−0,57 (IC à 95 % : -0,92 à -0,21)	−0,68 (IC à 95 % : -1,06 à -0,30)	−0,56 (IC à 95 % : -2,29 à 1,18)
DMS des scores des médicaments	−0,63 (IC à 95 % : -1,12 à -0,15)	−0,32 (IC à 95 % : -0,46 à -0,18)	−0,40 (IC à 95 % : -0,59 à -0,20)	−0,44 (IC à 95 % : -0,80 à -0,09)	0,34 (IC à 95 % : -0,41 à 1,09) **– selon 1 étude**

Tableau 5. Différents allergènes étudiés dans le cadre de l'ITA (ITSL et ITSC) et leur efficacité respective à court terme en fonction des scores des symptômes et des médicaments[39].

de noter que l'immunothérapie contre les acariens n'a pas permis de démontrer son efficacité dans la prévention de nouvelles sensibilisations[46].

INNOCUITÉ

Les effets indésirables des ITSL et des ITSC consistent en des réactions locales et systémiques. Dans l'ensemble, l'incidence des réactions systémiques est faible (environ 2 % des patients traités par ITSC et 1 % des patients traités par ITSL), les réactions locales étant beaucoup plus fréquentes (50 % des patients traités par ITSC et 40 à 75 % des patients traités par ITSL)[5, 53-57]. Les réactions locales liées à l'ITSC consistent généralement en un érythème, une chaleur et une douleur au point d'injection, tandis que les réactions locales liées à l'ITSL consistent le plus souvent en un prurit ou un gonflement de la bouche, de la langue et de la gorge. Une étude canadienne récente a révélé que le taux d'incidence de l'utilisation d'épinéphrine après une ITSC était d'environ 1 pour 1 047 visites d'injection, la quasi-totalité de ces réactions se produisant dans les 30 minutes suivant l'injection[58]. Les réactions systémiques graves sont beaucoup moins fréquentes dans le cas de l'ITSL, certains patients présentant des symptômes évoquant un RGO, notamment une gêne ou une sensation de brûlure abdominale ou des démangeaisons au niveau des oreilles ou du visage. Les exacerbations de l'asthme et l'anaphylaxie sont extrêmement rares[5]. Il est donc recommandé que les patients restent à la clinique pendant 30 minutes après une injection d'ITSC alors que seule la 1re dose d'ITSL doit être administrée sous surveillance.

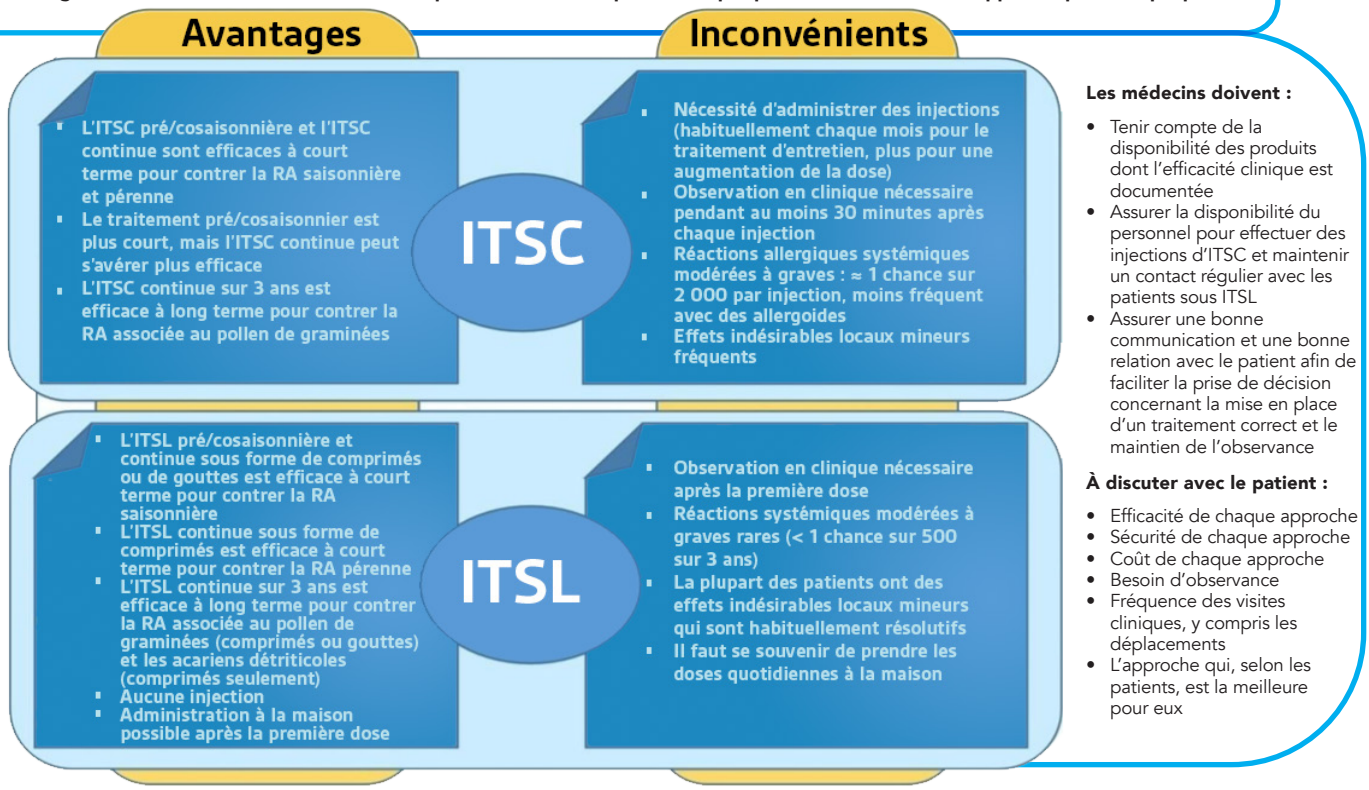
L'asthme du patient doit être bien maîtrisé, le patient ne doit pas faire d'exercice avant ou après l'injection et les patients doivent prendre un antihistaminique avant l'injection. Si des réactions surviennent, en fonction de leur gravité, le clinicien et le patient peuvent décider de poursuivre l'immunothérapie ou de réduire la dose.

Les avantages et les inconvénients de l'ITSL et l'ITSC sont résumés dans les lignes directrices de l'EAACI (**figure 1**)[5]. Il est impératif que les médecins généralistes identifient les patients susceptibles de bénéficier d'une ITA et qu'ils les orientent de manière appropriée vers un allergologue. Le questionnaire sur la qualité de vie en cas de rhinoconjonctivite (QVRC) comprend 28 questions réparties en 7 domaines (limitation des activités, problèmes de sommeil, symptômes nasaux, symptômes oculaires, autres symptômes non nasaux/oculaires, problèmes pratiques et fonction émotionnelle). Il peut être utilisé avant le début du traitement d'ITSL ou d'ITSC et à intervalles de 6 à 12 mois pour suivre les progrès des patients. Cette mesure objective des progrès devrait être considérée comme une future norme de soins dans la gestion de l'ITA. Les recherches en cours dans les domaines de l'immunothérapie peptidique, des allergènes recombinants, des médicaments biologiques et des nouveaux adjuvants peuvent mettre en lumière des stratégies futures potentielles qui pourraient être plus sûres ou moins longues[59].

L'ITA doit être envisagée si tous les éléments suivants sont présents :

- Symptômes modérés à graves de rhinite allergique, +/- conjonctivite lors de l'exposition à un ou plusieurs allergènes cliniquement pertinents
- Confirmation de la présence d'IgE après une sensibilisation à un ou des allergènes cliniquement pertinents
- Maîtrise inadéquate des symptômes malgré les antihistaminiques ou les corticostéroïdes topiques et les mesures d'évitement des allergènes, ou effets secondaires inacceptables des médicaments

Les avantages et les inconvénients des différentes options doivent être pris en compte pour choisir la meilleure approche pour chaque patient :



Les médecins doivent :

- Tenir compte de la disponibilité des produits dont l'efficacité clinique est documentée
- Assurer la disponibilité du personnel pour effectuer des injections d'ITSC et maintenir un contact régulier avec les patients sous ITSL
- Assurer une bonne communication et une bonne relation avec le patient afin de faciliter la prise de décision concernant la mise en place d'un traitement correct et le maintien de l'observance

À discuter avec le patient :

- Efficacité de chaque approche
- Sécurité de chaque approche
- Coût de chaque approche
- Besoin d'observance
- Fréquence des visites cliniques, y compris les déplacements
- L'approche qui, selon les patients, est la meilleure pour eux

Figure 1. Les avantages et les inconvénients de l'ITSL et de l'ITSC selon les lignes directrices de l'EAACI.

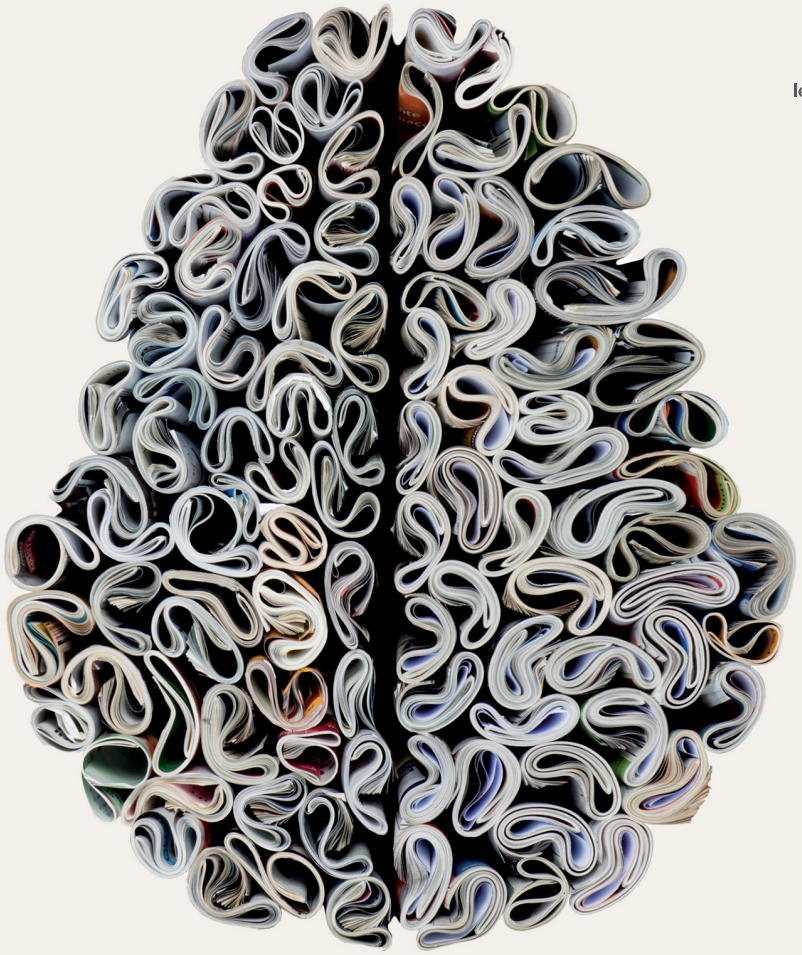
Références :

1. *Durham SR. Allergen immunotherapy: 100 years on. Clin Exp Allergy 2011; 41:1171.*
2. *Durham SR, Walker SM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N Engl J Med. 1999; 341: 468-475.*
3. *Penagos M, Durham SR. Duration of allergen immunotherapy for inhalant allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019; 19: 594-605.*
4. *Agache I, Lau S, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. Allergy. 2019; 74: 855-873.*
5. *Roberts G, Pfaar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018; 73: 765-798.*
6. *Cox L, Nelson H, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: S1-S55*
7. *Shamji MH, Layhadi, JA, et al. Immunological responses and biomarkers for allergen specific immunotherapy against inhaled allergens. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(5): 1769-1778.*
8. *Grastek Product Monograph; ALK-Abello A/S; Date of Revision: March 17, 2017.*
9. *Oralair Product Monograph; Stallergens Canada Inc.; Date of Revision: Sept 2016.*
10. *Ragwitek Product Monograph; ALK-Abello A/S; Date of Revision: March 17, 2017.*
11. *Acarizax Product Monograph; ALK-Abello A/S; Date of Revision: April 25, 2017.*
12. *Itulatek Product Monograph; ALK-Abello A/S; Date of Revision: March 17, 2017.*
13. *Furin MJ, Norman PS, et al. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. J Allergy Clin Immunol. 1991; 88: 27-32.*
14. *Nouri-Aria K.T. Wachholz PA, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. J Immunol. 2004; 172: 3252-3259.*
15. *Wilson DR, Nouri-Aria KT, et al. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 971-976.*
16. *Shamji MH, Layhadi JA, et al. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143: 1131-1142.*
17. *Bohle B, Kinaciyan T, et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 707-713.*
18. *Radulovic S, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 1467-1472.*
19. *O'Hehir RE, Gardner LM, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 936-947.*
20. *Scadding GW, Shamji MH, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. Clin Exp Allergy. 2010; 40: 598-606.*
21. *Sharif H, Acharya S, et al. Altered chromatin landscape in circulating T follicular helper and regulatory cells following grass pollen subcutaneous and sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2021; 147: 663-676*
22. *Wambre E. Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015; 15: 581-587*

23. *Wambre E, DeLong JH, et al. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129: 544-551.e1-551.*
24. *Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127 (quiz 8-9): 18-27.*
25. *Zissler UM, Jakwerth CA, et al. Early IL-10 producing B-cells and coinciding Th/Tr17 shifts during three year grass-pollen AIT. EBioMedicine. 2018; 36: 475-488.*
26. *van de Veen W. The role of regulatory B cells in allergen immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017; 17: 447-452.*
27. *van de Veen W, Stanic B, et al. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 654-665.*
28. *van de Veen W. Stanic B, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 1204-1212.*
29. *Boonpiyathad T, van de Veen W, et al. Role of Der p 1-specific B cells in immune tolerance during 2 years of house dust mite-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143: 1077-1086.*
30. *Mjosberg JM, Trifari S, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. Nat Immunol. 2011; 12: 1055-1062.*
31. *Nouri-Aria KT, Wachholz PA, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. J Immunol. 2004; 172: 3252-3259.*
32. *Ljorring C, Francis JN, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. Allergy. 2012; 67: 217-226.*
33. *Gleich GJ, Zimmermann EM, et al. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. J Allergy Clin Immunol. 1982; 70: 261-271.*
34. *Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 512-518.*
35. *Di Lorenzo G, Mansueto P, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123 (10.e1-10.e4): 1103-1110.*
36. *Yonekura S, Horiguchi S, et al. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. Clin Immunol. 2011; 139: 65-74.*
37. *Jutel M, Jaeger L, et a. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: 608-613.*
38. *Reisinger J. Horak F, et al. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: 347-354.*
39. *Dhami S, Nurmatov U, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017; 72:1597-1631.*
40. *Calderon, MA, Bacharier LB. Controversies in Allergy: A Pro/Con Review of Sublingual Allergen Immunotherapy and Allergic Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(5): 1818-1825.*
41. *Bergmann KC, Demoly P et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2013; 133:1608-1614.*
42. *Durham SR, Emminger W, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:717-725.*
43. *Ott H, Sieber J, Brehler R, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. Allergy. 2009; 64:1394-1401.*
44. *Eng, PA, Borer-Reinhold M et al. Twelve -year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. Allergy. 2006; 61(2): 198-201.*
45. *Kristiansen, M, Dhami S et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28: 18-29.*
46. *Gradman, J, Halken S et al. Preventative effect of allergen immunotherapy on asthma and new sensitizations. JACI: In Practice. 2021; 9(2): 1813-1817.*
47. *Scadding G.W. Calderon M.A. et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. JAMA. 2017; 317: 615-625.*
48. *Möller C, Dreborg S et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 251-256.*
49. *Niggemann B, Jacobsen L et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy. 2006; 61: 855-859.*
50. *Jacobsen L, Niggemann B et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007; 62: 943-948.*
51. *Valovirta E, Petersen TH et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141: 529-538.*
52. *Di Bona D, A. Plaia, M.S. Leto-Barone, S. La Piana, L. Macchia, G. Di Lorenzo. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. Allergy. 2017; 72: 691-704.*
53. *Calderon MA, Vidal C et al. On behalf of the EASSI Doctors' Group. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. Allergy. 2017; 72: 462- 472.*
54. *Rodríguez del Río P, Vidal C, et al. The European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment. Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28: 60- 70.*
55. *Calderon MA, Simons FE et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy. 2012; 67:302-311.*
56. *Canonica GW, Cox L, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Organ J. 2014; 7:6.*
57. *Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1021-1035.*
58. *Robertson K, Montazeri et al. A single centre retrospective study of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2020; 16 (93): https://doi.org/10.1186/s13223-020-00491-5.*
59. *Pfaar O, Creticos PS, et al. One Hundred Ten Years of Allergen Immunotherapy: A Broad Look Into the Future. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(5): 1791-1803.*

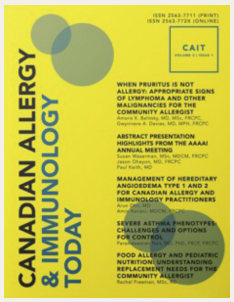
catalytic health

les esprits médicaux se réunissent ici



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.







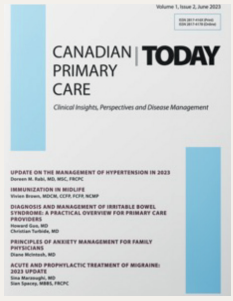




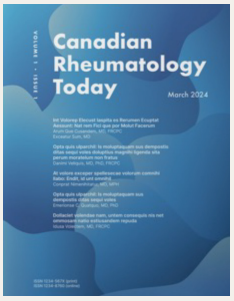


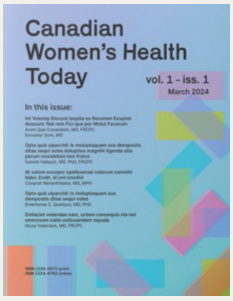












ACTUALITÉ EN ALLERGOLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE AU CANADA

CAIT
VOLUME 1 | NUMÉRO 3

INTÉRESSÉ(E) À PARTICIPER?

DES COMMENTAIRES?

VEUILLEZ COMMUNIQUER AVEC NOUS À :
INFO@CATALYTICHEALTH.COM

POUR VOUS INSCRIRE ET RECEVOIR LES PROCHAINS NUMÉROS, VEUILLEZ VISITER

CANADIANALLERGYANDIMMUNOLOGYTODAY.CA