

Allergologie-immunologie

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux: quelle est la place des anticorps monoclonaux en 2020?

Dre AURÉLIE CLOTTU^a, Dr ANTOINE REINHARD^b et Dr DENIS COMTE^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 13-7

La rhinosinusite chronique avec polypes nasaux constitue une forme sévère de rhinosinusite chronique qui a un impact significatif sur la qualité de vie des personnes affectées. La rhinoscopie aide à poser le diagnostic et la prise en charge initiale repose sur les corticostéroïdes intranasaux avec parfois de courtes cures de corticostéroïdes per os (1 à 3 semaines). En cas d'échec du traitement médicamenteux bien conduit, la chirurgie est envisagée. Lors de récurrence après chirurgie ou en présence d'un asthme difficile à contrôler, les médicaments biologiques constituent une alternative intéressante. Ceux-ci comprennent notamment le dupilumab, le mepolizumab, le benralizumab et l'omalizumab. Le choix de la molécule sera dicté par le contexte individuel du patient, en fonction de la présence d'une dermatite atopique, d'une éosinophilie ou d'un asthme associé.

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: is there a place for monoclonal antibodies in 2020?

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a severe form of chronic rhinosinusitis, which has a strong negative impact on quality of life. Rhinoscopy is helpful for diagnosis, and initial management depends on intra-nasal corticosteroids and sometimes short-term oral corticosteroids (1 to 3 weeks). If well-conducted drug therapy fails, surgery is considered. In the event of post-surgery recurrence or in case of concomitant severe asthma, biologic therapies represent an interesting option. These drugs include dupilumab, mepolizumab, benralizumab and omalizumab. The choice of medication depends on the individual patient context, which includes the presence of atopic dermatitis, eosinophilia, or asthma.

INTRODUCTION

La rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN) constitue une forme sévère de rhinosinusite chronique, caractérisée par des symptômes d'obstruction nasale, un écoulement postérieur/antérieur, voire une hypo-/anosmie et des douleurs sinusiennes pendant 12 semaines ou plus, avec objectivation de polypes à la nasofibroscope.¹ Bien que bénigne, la RSCaPN représente une cause importante de morbidité et d'altération de la qualité de vie.¹ Il est donc essentiel de poser le diagnostic adéquat et d'initier un traitement adapté. Après quelques rappels sur la présentation clinique et la physiopathologie

de la RSCaPN, cet article s'attache à préciser les innovations apparues ces dernières années concernant les nouveaux traitements biologiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La RSCaPN, entité essentiellement idiopathique, touche environ 4% de la population.^{1,2} Elle débute typiquement, mais pas exclusivement, entre 40 et 60 ans, touche 2 fois plus les hommes que les femmes³ et constitue 25 à 30% des cas de rhinosinusite chronique.¹ Une association avec l'asthme a été décrite chez 26 à 48% des patients avec RSCaPN,¹ qui peut, en cas d'intolérance aux inhibiteurs de la cyclooxygénase, réaliser la triade de Widal. Cette dernière est rapportée chez 16% des patients avec RSCaPN^{1,2} et constitue une entité spécifique qui ne sera pas détaillée dans cet article. Les patients souffrant de mucoviscidose ont également un risque plus élevé de présenter des polypes nasaux, avec dans certains cas la survenue de polypes dans l'enfance.⁴ La RSCaPN peut aussi s'associer à des tableaux plus complexes comme les vasculites (typiquement la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou anciennement syndrome de Churg et Strauss) ou la rhinosinusite allergique fongique. Elle est également décrite de manière plus fréquente chez les patients présentant une rhinoconjonctivite allergique préexistante.³

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La démarche diagnostique commence avec l'anamnèse qui révèle en général une obstruction nasale chronique, un écoulement antérieur ou postérieur, voire une hypo-/anosmie et des douleurs faciales, bien que ces dernières semblent davantage retrouvées lors de rhinosinusite chronique sans polype.¹ La rhinoscopie permet ensuite l'objectivation de polypes, typiquement bilatéraux, situés au niveau des sinus ethmoïdaux et maxillaires et débouchant en regard du méat moyen.¹ Un polype isolé ou une atteinte unilatérale doit faire suspecter une autre pathologie (méninocèle, tumeur bénigne ou maligne, rhinosinusite fongique) et être investigué par un CT-scan des sinus et parfois une IRM, examens qui peuvent aussi être requis en cas de non-réponse au traitement médicamenteux et/ou de planification d'une chirurgie.³

La sévérité de la polyposse est en principe décrite à l'aide d'un score (Polyp grading system ou score endoscopique nasal, **tableau 1**) qui permet de préciser le degré d'atteinte initiale

^aService d'immunologie et allergie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHUV, 1011 Lausanne
aurelie.clottu@chuv.ch | antoine.reinhard@chuv.ch | denis.comte@chuv.ch

et le suivi de l'évolution de la maladie.⁵ En présence d'une anamnèse d'atopie et plus particulièrement chez les patients jeunes ou atteints d'asthme, un bilan allergologique comprenant des tests cutanés (prick tests) et des immunoglobulines E (IgE) spécifiques est indiqué.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes qui sous-tendent la pathogénie de la RSCaPN sont pour l'heure incomplètement élucidés. Différents facteurs sont évoqués, avec notamment une perturbation de la barrière épithéliale de la muqueuse nasale, par exemple par des infections répétées, ou un déséquilibre du microbiote nasal.^{1,6,7} L'épithélium rendu plus perméable, il existe une

exposition accrue du système immunitaire aux antigènes, avec pour pierre angulaire le recrutement de cellules T auxiliaires de type 2 (T Helper cell type 2 (Th2)) et des cellules lymphoïdes innées de type 2 (Type 2 Innate Lymphoid Cells (ILC2)) (figure 1). Ces cellules sécrètent les cytokines typiques de la réponse Th2 qui sont les interleukines (IL)-4, IL-5 et IL-13. Celles-ci permettent le recrutement d'éosinophiles, de basophiles et de mastocytes au niveau du site d'inflammation, agissant au niveau de l'épithélium en augmentant l'expression de molécules d'adhésion et favorisent la différenciation de cellules B en plasmocytes produisant des IgE. D'autres auto-anticorps (notamment dirigés contre la membrane basale) ont été décrits, pouvant provoquer une activation du complément et du complexe d'attaque membranaire, renforçant les dommages à l'épithélium.⁶ La dégranulation des mastocytes joue également un rôle important dans l'entretien de l'inflammation en favorisant le recrutement des cellules Th2 et des ILC2. Enfin, l'épithélium nasal lui-même va produire des cytokines telles que l'IL-33 ou l'IL-25 qui vont participer au recrutement des ILC2.⁶ Au final, l'inflammation locale aboutit à la sécrétion de mucus et à un processus fibrotique et œdémateux dont la résultante est la formation de polypes.

TABLEAU 1 Score endoscopique nasal

Le score est à effectuer pour chaque côté.

Score	Degré d'atteinte
0	Pas de polype
1	Quelques polypes confinés au méat moyen
2	Multiples polypes occupant le méat moyen
3	Polypes s'étendant au-delà du méat moyen ou dans le récessus sphéno-ethmoïdal sans l'obstruer totalement, ou les deux
4	Polypes obstruant complètement la cavité nasale

(Adapté de réf. 5).

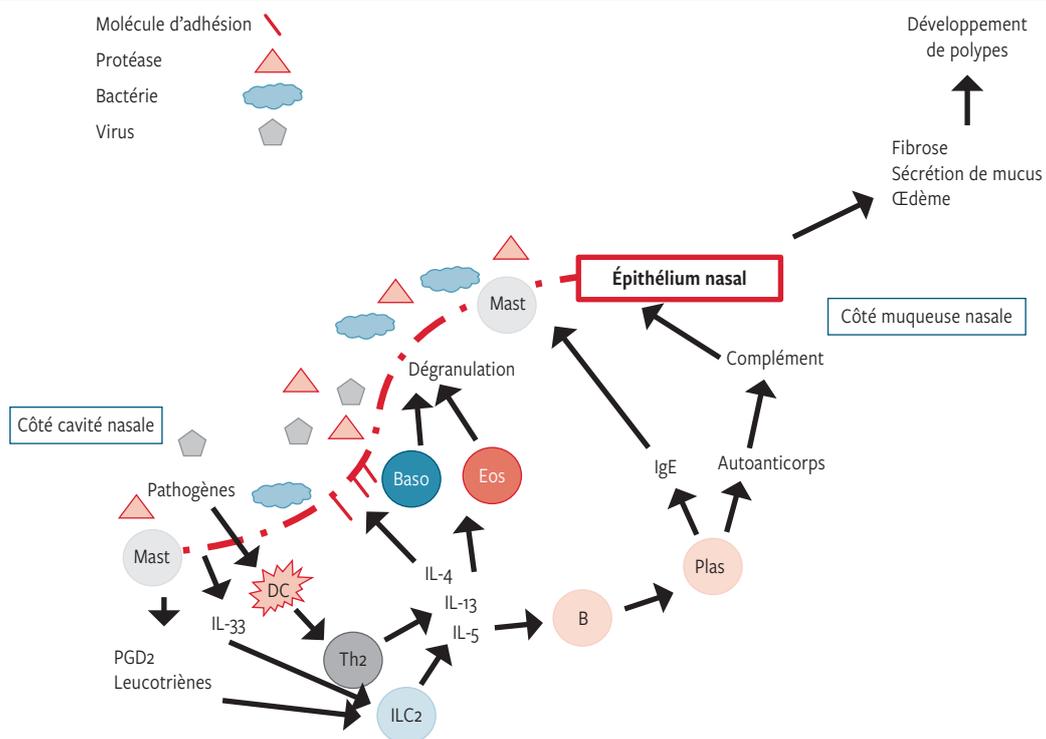
TRAITEMENTS

Traitement standard

Le traitement initial se base sur les corticostéroïdes intranasaux et les rinçages à l'aide de solutions salines. Les cortico-

FIG 1 Physiopathologie de la rhinosinusite avec polypes

DC: cellule dendritique; Eos: éosinophile; Baso: basophile; IgE: immunoglobulines E; ILC2: cellules lymphoïdes innées de type 2; Th2: cellules T auxiliaires de type 2; Mast: mastocyte; PGD2: prostaglandine D2; Plas: plasmocyte; B: lymphocyte B.



(Adaptée de réf. 6).

stéroïdes topiques peuvent permettre une diminution de la taille des polypes et une amélioration des symptômes nasaux. En cas de symptômes sévères ou de symptômes persistants malgré un traitement de corticostéroïdes topiques, un traitement de corticostéroïdes systémiques de courte durée (1 à 3 semaines) est fréquemment prescrit. En cas de non-réponse au traitement médical bien conduit (> 8 semaines), un traitement chirurgical peut être envisagé. Il consiste la plupart du temps en une chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus (Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS)). Cependant, les récurrences sont fréquentes et environ 30% des patients ne parviennent pas à un contrôle satisfaisant même après une ou plusieurs opérations.⁸ Le taux de récurrence de polyposse à 18 mois postchirurgie endoscopique s'élève à 40% aux États-Unis.⁸

Traitements biologiques

Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type immunoglobuline G4 (IgG4) liant spécifiquement la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-4 (IL-4α) qui est commune aux récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13, bloquant ainsi la signalisation de ces 2 cytokines (figure 2).⁹ Comme mentionné précédemment, cette voie est essentielle dans l'inflammation de type Th2 impliquée dans la RSCaPN. Ce traitement est par ailleurs utilisé dans d'autres pathologies caractérisées par une réponse Th2, comme la dermatite atopique ou l'asthme à éosinophiles.²

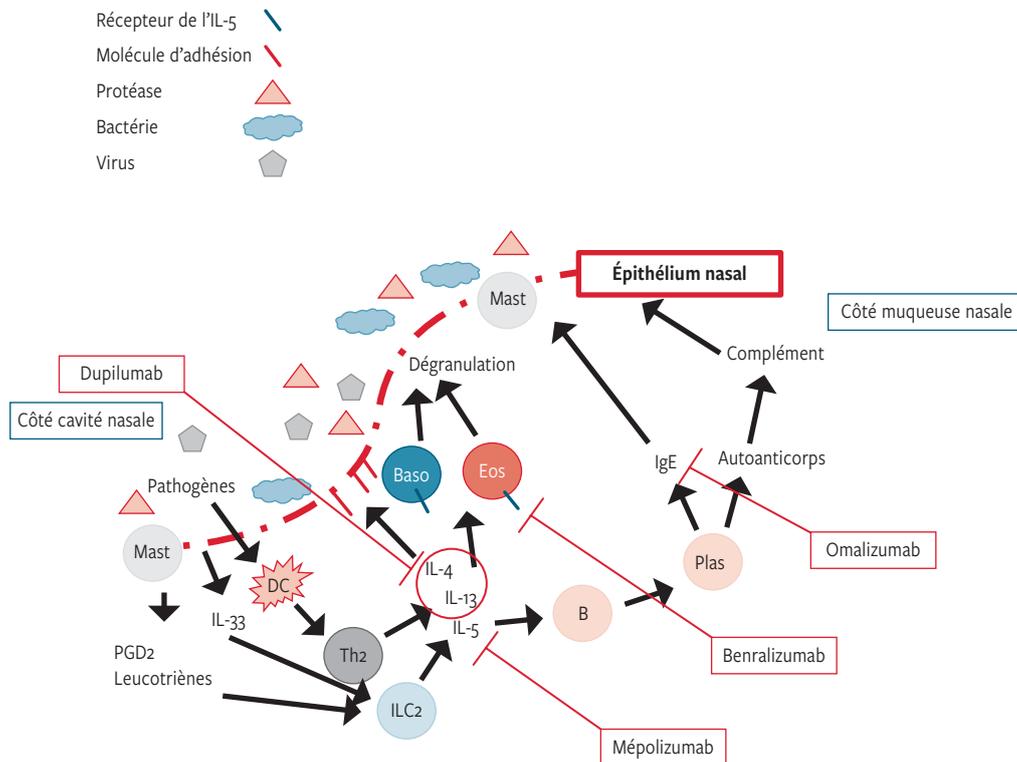
Pour la RSCaPN, une étude récente parue dans le *Lancet* et combinant 2 essais multicentriques randomisés en double aveugle versus placebo (LIBERTY NP SINUS-24 et LIBERTY NP SINUS-52), incluant respectivement 276 patients traités par 300 mg de dupilumab sous-cutané pendant 24 semaines et 448 patients traités pendant 52 semaines (300 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 24, puis soit poursuite aux 2 semaines, soit passage aux 4 semaines jusqu'à la semaine 52), a montré une diminution de l'obstruction nasale, de l'anosmie et du score de polyposse, ainsi qu'une amélioration du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) chez les patients asthmatiques.² Le profil de sécurité s'est également avéré satisfaisant, sans survenue d'effets secondaires graves comparativement au placebo.²

Mépolizumab

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 kappa dirigé contre l'IL-5 humaine (figure 2). L'IL-5 étant la cytokine clé pour le développement, le recrutement et la différenciation des éosinophiles, cet anticorps monoclonal aura un impact prépondérant sur cette composante de la polyposse. En 2017, une étude s'est intéressée à l'effet du mépolizumab sur la RSCaPN dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle de phase 2 incluant des patients atteints de polyposse sévère avec récurrences postchirurgie et nécessitant une nouvelle intervention.¹⁰ Les patients ont reçu 750 mg de mépolizumab intraveineux (IV) toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. La majorité d'entre-eux souffrait d'un asthme

FIG 2 Sites d'action des différents traitements biologiques

DC: cellule dendritique; Eos: éosinophile; Baso: basophile; IgE: immunoglobulines E; ILC2: cellules lymphoïdes innées de type 2; Th2: cellules T auxiliaires de type 2; Mast: mastocyte; PGD2: prostaglandine D2; Plas: plasmocyte; B: lymphocyte B.



(Adaptée de réf. 6).

concomitant (78%).^{10,11} Cette étude a montré une diminution significative des symptômes nasaux et du score de polypose après 25 semaines, avec diminution du nombre de patients nécessitant une nouvelle opération. Une étude de 2011 a choisi comme critère de jugement primaire la réduction du score endoscopique nasal à 8 semaines, aussi avec le dosage de 750 mg IV toutes les 4 semaines, mais avec des résultats moins nets.¹² Ces résultats suggèrent qu'une administration suffisamment longue est nécessaire pour obtenir une action du mépolizumab contre la polypose nasale. Finalement, les résultats de l'étude de phase 3 SYNAPSE (NCT03085797), qui évalue l'effet du mépolizumab (administré cette fois en sous-cutané à la dose de 100 mg toutes les 4 semaines) versus placebo chez les patients avec RSCaPN et récurrence post-opératoire, devraient être disponibles prochainement. Un poster présenté au congrès 2020 de l'European Respiratory Society a montré des résultats encourageants, avec une diminution de la polypose et du score d'obstruction nasale après 52 semaines de traitement.

Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 kappa humanisé ciblant les IgE. L'effet principal observé lors de l'administration de cet anticorps est une réduction importante du taux d'IgE libres, puis, par la suite, une diminution de l'expression du récepteur de haute affinité à l'IgE (FcεRI) à la surface des mastocytes et basophiles, ce qui les rend moins susceptibles à la stimulation par les allergènes (figure 2). Plusieurs études ont évalué l'utilisation de l'omalizumab en incluant des patients avec polypose nasale, dont les plus anciennes principalement, si ce n'est uniquement, chez des patients atteints d'asthme.^{11,13,14} Deux études de phase 3 multicentriques et randomisées versus placebo sont sorties en 2020, POLYP1 et POLYP2 (138 et 127 patients respectivement), avec une proportion d'asthmatiques de 42% au maximum. Ces 2 études, menées de manière identique, avaient pour critère de jugement primaire la diminution du score endoscopique nasal et du score de congestion nasale à 24 semaines. Leurs résultats ont montré une amélioration significative de ces paramètres, avec un effet prédominant sur le score endoscopique nasal comparativement au score de congestion nasale.¹⁵

Benralizumab

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 kappa se liant à la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-5, empêchant ainsi son activation par l'IL-5 (figure 2). Il y a moins de données disponibles concernant l'utilisation du benralizumab dans la RSCaPN que pour le mépolizumab. Une étude japonaise sortie en 2020 s'est intéressée à la réponse au benralizumab chez des patients asthmatiques sévères avec RSCaPN, mais a évalué uniquement les paramètres de l'asthme, l'évolution de la RSCaPN n'étant pas rapportée.¹⁶

Une étude observationnelle italienne est aussi sortie en 2020: elle a inclus 10 patients avec RSCaPN (score endoscopique de 2 ou plus), une éosinophilie (minimum 300 cellules/microlitre), une atopie et un asthme sévère, traités par benralizumab pendant 24 semaines (30 mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines). Cette étude montre des résultats intéressants avec diminution de la polypose (surtout au niveau radiologique) et des symptômes.¹⁷ Enfin, 2 études de phase 3 sont actuellement en cours pour évaluer l'effet du benralizumab dans la RSCaPN, l'une en Amérique du Nord et en Europe (étude OSTRO; NCT03401229) et l'autre en Asie (étude ORCHID; NCT04157335).

CONCLUSION

La prise en charge de la RSCaPN reste basée sur les corticostéroïdes topiques ou parfois systémiques sur de courtes durées (1 à 3 semaines). En cas de non-réponse au traitement médicamenteux, la chirurgie endoscopique est proposée au patient. L'avènement des traitements biologiques ouvre cependant de nouvelles perspectives pour les patients atteints d'une maladie sévère avec récurrences après chirurgie, ou souffrant d'asthme concomitant. Cependant, hormis le dupilumab et l'omalizumab pour lesquels des études de phase 3 ont été publiées, la majorité des données émane de petits collectifs de patients ou de séries de cas qui concernent principalement des personnes asthmatiques. Ces études ne permettent que difficilement de se faire une idée précise de la réponse à espérer chez les patients non asthmatiques. Les résultats définitifs des études de phase 3 actuellement en cours permettront probablement de soutenir l'utilisation de nouvelles molécules dans un proche avenir et d'évaluer l'apparition d'éventuels effets secondaires. Finalement, le prix élevé de ces traitements biologiques risque de constituer un obstacle qui réservera leur utilisation aux cas sévères et réfractaires au traitement standard.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN) est une entité fréquente s'accompagnant d'une forte morbidité
- Le traitement repose en premier lieu sur les corticostéroïdes topiques, voire systémiques, puis la chirurgie
- Les traitements biologiques constituent une option intéressante en cas de récurrence après chirurgie, surtout en cas d'asthme. Plusieurs études sont en cours pour évaluer la place de ces nouvelles thérapies dans la prise en charge de la RSCaPN

1 *Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:565-72.

2 Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52):

results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1638-50.

3 Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med* 2019;381:55-63.

4 Schraven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumenstock G, Koitschev A. Prevalence

and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:181-6.

5 Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(Suppl 5):S31-80.

6 Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal

Polyposis. *Annu Rev Pathol* 2017;12:331-57.

7 Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbiosis of the nasal microbiota. *Sci Rep* 2018;8:7926.

8 Ren L, Zhang N, Zhang L, Bachert C. Biologics for the treatment of chronic

rhinosinusitis with nasal polyps – state of the art. *World Allergy Organ J* 2019;12:100050.

9 Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy* 2019;74:743-52.

10 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;140:1024-1031.e14.

11 Chong LY, Pirochchai P, Sharp S, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD013513.

12 Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.e1-8.

13 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;131:110-6.e1.

14 Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010;48:318-24.

15 Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:595-605.

16 Matsuno O, Minamoto S. Rapid effect of benralizumab for severe asthma with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

Pulm Pharmacol Ther 2020;64:101965.

17 Lombardo N, Pelaia C, Ciriolo M, et al. Real-life effects of benralizumab on allergic chronic rhinosinusitis and nasal polyposis associated with severe asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2020;34:2058738420950851.

* à lire

** à lire absolument