

Le traitement par corticostéroïdes à usage nasal chez des enfants atteints de rhinosinusite chronique a-t-il un effet sur leur qualité de vie ainsi que sur leur microbiome local ?

Référence

Latek M, Lacwik P, Molinska K, et al. Effect of an intranasal corticosteroid on quality of life and local microbiome in young children with chronic rhinosinusitis: a randomized clinical Trial. JAMA Pediatr 2023;177:345-52. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.6172

Analyse de

Sophie Bragard, médecin généraliste
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Le traitement par corticostéroïdes à usage nasal chez des patients âgés de 4 à 8 ans atteints de rhinosinusite chronique a-t-il un effet sur la qualité de vie des patients atteints ainsi que sur leur microbiome local ?

Contexte

La rhinosinusite chronique est une maladie courante des voies respiratoires supérieures qui touche environ un dixième de la population européenne (1). L'inflammation chronique des sinus et de la muqueuse nasale entraîne de nombreux symptômes qui peuvent entraver la qualité de vie d'une personne au quotidien (2,3). La muqueuse nasale abrite un grand nombre de micro-organismes tels que des mycoses, des bactéries et des virus. Ces dernières années, de nombreuses études ont montré que les micro-organismes commensaux résidents ainsi que les agents pathogènes jouent un rôle dans le déclenchement et dans la progression de l'inflammation des muqueuses (4,5). De nombreuses études ont étudié la dysbiose nasale mais les corticostéroïdes à usage nasal n'ont pas souvent été étudiés dans ce cadre. Une amélioration significative de la diversité bactérienne a été observée dans d'autres pathologies (eczéma, asthme) sous un traitement par corticostéroïde à d'autres endroits du corps (cutanée, respiratoire) (6,7). L'effet contraire a également déjà été observé (8). En ce qui concerne les corticostéroïdes à usage nasal, ils sont considérés comme le traitement de première ligne de la rhinosinusite chronique selon les guidelines actuelles. Selon Ebpracticenet, leur utilisation sur le long terme réduit les sécrétions et améliore l'odorat (qualité de preuve C) même si elle peut provoquer une sécheresse excessive de la muqueuse nasale (2). Dans une méta-analyse, en 2011, la Cochrane a montré une amélioration de tous les symptômes de la rhinosinusite chronique sous traitement par corticostéroïdes intranasaux (preuve de mauvaise qualité) et une augmentation des risques d'épistaxis (preuve de bonne qualité) (3). En 2014, Minerva a analysé une synthèse méthodique de la Cochrane et concluait qu'une corticothérapie topique est efficace par rapport au placebo chez les patients souffrant de rhinosinusite chronique avec des polypes (9,10). L'efficacité des corticostéroïdes à usage nasal n'est pas bien montrée chez les enfants et l'effet sur le microbiome n'est pas connu (11).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : enfants âgés de 4 à 8 ans ayant reçu un diagnostic de rhinosinusite chronique (RSC) par un médecin spécialiste en otorhinolaryngologie ; les critères de diagnostic du SRC étaient conformes aux lignes directrices européennes de 2012 sur la rhinosinusite et les polypes nasaux (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyp - EPOS) et comprenaient la présence de 2 symptômes ou plus pendant au moins 12 semaines, dont 1 devait être une obstruction nasale, une obstruction ou une congestion ou un

écoulement nasal (antérieur/postérieur) et/ou une douleur faciale, une sensation de pression ou de la toux

- critères d'exclusion : allergie alimentaire avec symptômes touchant les voies respiratoires ; contre-indication à l'endoscopie nasale ou contre-indication à la biopsie de la muqueuse nasale ; hypertrophie de la troisième amygdale dépassant 60% du nasopharynx (confirmée par endoscopie des voies respiratoires supérieures) ; immunodéficience ; exacerbation de l'asthme nécessitant une administration systémique de glucocorticostéroïdes ; obésité ; exposition à la fumée de tabac ou à d'autres maladies chroniques ; les conditions cliniques qui, selon un chercheur, pourraient influencer l'évaluation et le déroulement de l'étude ; les patients qui ont reçu des corticostéroïdes à usage nasal dans les 4 semaines ; diagnostic d'infection aiguë des voies respiratoires dans les 2 semaines précédant la première visite
- au total, 66 enfants ont été randomisés et 3 enfants ont été perdus de vue : 38 participants sont de sexe masculin et 25 de sexe féminin ; âge moyen de 6,1 ans. 70% ont un antécédent familial d'allergie, 46% ont présenté une allergie alimentaire, un peu moins de 70% présentent de l'asthme et près de 10% subissent un tabagisme passif ; les auteurs ne signalent pas de différence statistiquement significative entre les groupes.

Protocole d'étude

- essai clinique randomisée ouvert
- recrutement pendant 2 saisons (automne-hiver 2017/2018 et 2018/2019) dans la même clinique
- le groupe intervention a reçu de la mométasone intranasale dans un nébuliseur nasal pendant 12 semaines (une application par narine, une fois par jour) et une solution supplémentaire de 3 ml de chlorure de sodium (NaCl) 0,9%, dans un nébuliseur nasal une fois par jour pendant 12 semaines
- le groupe contrôle a reçu 3 ml de NaCl 0,9%, en solution dans un nébuliseur nasal une fois par jour pendant 12 semaines
- les participants ont été examinés au début (première visite) et à la fin (deuxième visite) de l'intervention ; au cours des deux visites, les mesures ou procédures ont été effectuées chez tous les patients.

Mesure des résultats

- un questionnaire validé (the **Sinus and Nasal Quality of Life Survey - SN-5**)
- un prélèvement du nasopharynx pour réaliser une analyse du microbiome par des méthodes de séquençage
- un prélèvement de la muqueuse nasale pour détecter l'apparition de cellules lymphoïdes innées (CLI).

Résultats

- l'amélioration clinique reflétée par la réduction du score SN-5 était significativement plus élevée dans le groupe corticostéroïdes intranasaux par rapport au groupe témoin (score du groupe corticoïde à usage nasal avant et après le traitement, 3,6 et 3,1 ; score du groupe témoin avant et après le traitement, 3,4 et 3,8, respectivement ; différence moyenne de -0,58 avec IC à 95% de -1,31 à -0,19; $p = 0,009$) ; les auteurs n'ont pas observé d'effet d'interaction significatif entre le sexe et l'intervention de glucocorticoïdes en usage nasal sur la prédiction de la réduction du SN-5 (risque relatif de 0,14 avec IC à 95% de -0,14 à 0,41 ; $p = 0,32$)
- les comparaisons entre groupes ont confirmé une augmentation significativement plus élevée de la richesse en OTU (unité taxonomique opérationnelle) et une réduction plus élevée de l'abondance en ILC3 après 12 semaines d'intervention dans le groupe glucocorticoïdes à usage nasal par rapport au groupe témoin ; la présence d'ILC2 n'a été notée que chez quelques patients et, par conséquent, ces données n'ont pas été incluses dans l'analyse
- une augmentation de la richesse en OTU du microbiome du nasopharynx a été associée à une amélioration clinique significative des symptômes de la RSC chez les patients,

également après ajustement de l'effet des glucocorticoïdes à usage nasal (OR de 4,6 avec IC à 95% de 1,1 à 19,9) dans le modèle multivarié d'analyse de régression logistique

- une interaction significative a été observée entre le changement de la richesse du microbiome et l'intervention par glucocorticoïdes à usage nasal sur la prédiction d'une amélioration clinique significative (OR de 1,09 avec IC à 95% de 1,01 à 1,19 ; $p = 0,03$).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que cet essai clinique randomisé a démontré que le traitement par un corticostéroïde à usage nasal (mométasone) améliore la qualité de vie des enfants atteints de rhinosinusite chronique et a un effet significatif sur l'augmentation de la biodiversité nasosinusienne. Bien qu'une étude plus approfondie soit nécessaire sur l'efficacité et l'innocuité à long terme des glucocorticoïdes à usage nasal, ces données peuvent renforcer la recommandation d'utiliser les corticostéroïdes à usage nasal comme traitement de première intention de la rhinosinusite chronique chez l'enfant.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par le Centre national des sciences.

Conflits d'intérêt des auteurs

Plusieurs auteurs font part de frais de conférence en dehors des travaux soumis. Aucune autre divulgation n'a été signalée.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette étude randomisée contrôlée ayant été menée en open label porte sur un petit échantillon de patients. Les statisticiens de l'étude ont calculé que 60 participants étaient suffisants pour atteindre une puissance de 80%, ce qui est le minimum exigible. Les critères de l'estimation du calcul de puissance sont décrits avec précision dans l'article. Les critères d'exclusion et les critères d'inclusion de cette étude ont été bien définis. Les critères d'inclusion sont définis en fonction des critères de diagnostic de l'EPOS guidelines 2012, ce qui renforce la précision du diagnostic. Le fait que l'étude soit réalisée dans une seule clinique durant deux saisons peut mener à des **biais d'échantillonnage**. Le questionnaire SN-5 est un questionnaire validé dans la rhinosinusite chronique dans la population pédiatrique ce qui nous donne donc une bonne représentation de la qualité de vie des enfants de l'étude et limite les biais d'évaluation car le questionnaire est simple et réalisé dans les deux groupes de l'étude aux mêmes moments de l'étude. L'intervention étudiée concerne l'application de corticostéroïdes à usage nasal (mométasone) dont la posologie exacte n'est pas connue mais la fréquence et le mode d'application sont bien renseignés et sont les mêmes pour tous les participants. La méthode d'analyse de l'échantillon ainsi que la méthode de prélèvement sont également homogènes dans cette étude. La randomisation stratifiée générée par ordinateur a été utilisée pour équilibrer les groupes témoins et le groupe intervention. Pour des raisons éthiques, le nombre d'enfants qui se sont passés d'un traitement anti-inflammatoire a été minimisé en utilisant un ratio d'allocation de 2:1, ce qui peut mener à des biais liés à la séquence d'attribution. Cette étude est réalisée en ouvert. Ce manque de mise en aveugle des participants de l'étude affaiblit l'interprétation des résultats de l'étude. De plus, cette étude est réalisée sur le court terme, ce qui ne permet pas d'évaluer l'effet des glucocorticoïdes à usage nasal sur le long terme. D'autres études confirment toutefois l'innocuité des glucocorticoïdes à usage nasal dans la population pédiatrique et ce, même sur le long terme (12-14).

Évaluation des résultats

Dans cette RCT réalisée en open label, il est constaté qu'un traitement de 12 semaines d'un glucocorticoïde à usage nasal réduit significativement les symptômes cliniques de la rhinosinusite chronique chez les enfants, tout en améliorant le microbiome nasal. La majorité des études antérieures sur le sujet ont été réalisées sur une population adulte et pas pédiatrique, cette étude apporte donc des

renseignements supplémentaires (15-18). De plus, le lien entre le microbiome et la pulvérisation de corticostéroïdes en intranasal est rarement évoqué dans les études portant sur la rhinosinusite chronique. Les guides de pratique clinique actuels préconisent les corticostéroïdes à usage nasal dans le traitement de première ligne (19,20). Cette étude vient donc appuyer les recommandations actuelles. Le lien entre la dysbiose du microbiome nasopharyngé et la rhinosinusite chronique a été également soulevé dans de nombreuses études (21,22). Cette étude vient donc s'ajouter à ces dernières. Le lien entre les glucocorticoïdes à usage nasal et la diminution de la dysbiose est cependant un élément nouveau de cette étude. La petite taille de l'échantillon et le manque de mise en aveugle ne nous permettent cependant pas d'extrapoler ces résultats à la population en général. D'autres résultats sont donc attendus afin d'appuyer ces conclusions.

Que disent les guides pour la pratique clinique

ICAR et EPOS guidelines recommandent en première ligne les glucocorticoïdes à usage nasal. Cette recommandation est basée sur leur innocuité et leur effet anti-inflammatoire (19,20). Selon Ebpracticenet, leur utilisation en première ligne est également préconisée. En effet, sur le long terme, les glucocorticoïdes à usage nasal réduisent les sécrétions et améliorent l'odorat (qualité de preuve C) (2).

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée contrôlée en ouvert montre que le traitement par un corticostéroïde à usage nasal (mométasone) améliore la qualité de vie des enfants (4 à 8 ans) atteints de rhinosinusite chronique et a un effet significatif sur l'augmentation de la biodiversité naso-sinusienne. En raison de la petite taille d'échantillon et du protocole de l'étude réalisée en ouvert, les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence. D'autres résultats sont donc attendus afin d'appuyer ces conclusions.

Références voir site web.