

Syndrome de Widal: manifestations cliniques, physiopathologie et avancées thérapeutiques

Dr SOPHIE VANDENBERGHE-DÜRR^a, Pr BASILE NICOLAS LANDIS^b et Dr PETER JANDUS^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 694-7

Le syndrome de Widal (SW) (également connu sous le nom de triade de Samter, maladie respiratoire exacerbée par l'Aspirine) est une entité clinique caractérisée par la triade comprenant un asthme, une polypose nasale et une intolérance aux AINS. La physiopathologie de cette maladie, bien qu'incomplètement élucidée, est caractérisée par un déséquilibre dans le métabolisme de l'acide arachidonique (AA) en faveur de la voie des cystéinyl-leucotriènes (cysLT). Son traitement repose sur une prise en charge médicamenteuse agressive de l'asthme et des polypes et, dans des situations avancées, la prise en charge chirurgicale de la polypose. L'avènement des traitements par anticorps monoclonaux a montré des résultats encourageants pour les alternatives thérapeutiques futures.

Widal's triad: clinical manifestations, pathophysiology and therapeutic advances

NSAID-Exacerbated respiratory disease (also known as Samter's or Widal's triad, aspirin-exacerbated respiratory disease) is characterized by asthma, nasal polyposis and hypersensitivity to NSAIDs. The pathogenesis of this chronic inflammation arises from an imbalance in arachidonic acid metabolism, leading to an increase in pro-inflammatory cysteinyl-leukotrienes. The treatment is based on drug management of asthma and polyps and, in advanced situations, surgical management of polyposis. Monoclonal antibodies have shown promising results in the further medical treatment of this entity.

INTRODUCTION

Le syndrome de Widal (SW) a été décrit pour la première fois en 1922 par Fernand Widal et ses collègues,¹ après l'observation d'une patiente présentant un asthme et une urticaire exacerbés après la prise d'Aspirine. Plus tard, en 1968, le Dr Max Samter publia une série de cas décrivant l'association entre asthme, hypersensibilité à l'Aspirine et polypose nasale, lui donnant également son nom.² Les synonymes de cette entité sont nombreux et peuvent prêter à confusion. Dans les régions francophones, on utilise fréquemment la dénomination « syndrome de Widal », alors que dans les dénominations

germaniques et anglo-saxonnes on trouve la triade de Samter, les acronymes AERD (*Aspirin-exacerbated respiratory disease*) ou NERD (*NSAID-exacerbated respiratory disease*), et d'autres dénominations moins courantes.

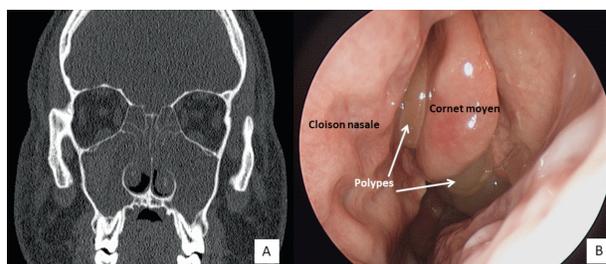
MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Le SW est, historiquement, une entité clinique définie par la triade comprenant: 1) un asthme; 2) une polypose nasale (PN) (**figure 1**) ou une rhinosinusite chronique (RSC) et 3) une intolérance aux AINS (IA). Cette dernière se manifeste sous la forme d'une exacerbation de l'asthme (dyspnée, toux, sibilances), d'une obstruction nasale (avec ou sans rhinorrhée) et quelquefois de symptômes cutanés (urticaire) ou gastro-intestinaux. Certains auteurs proposent de confirmer le diagnostic par un test de provocation à l'Aspirine plus ou moins en double aveugle (oral, nasal ou respiratoire), qui reste débattu.³ Sur le plan biologique, on observe fréquemment une éosinophilie ainsi qu'une élévation des immunoglobulines (IgE) totales, sans lien apparent avec la présence ou non d'une atopie, respectivement d'une allergie IgE-médiée.

Il est difficile d'identifier la prévalence précise du SW, car la chronologie et la sévérité des symptômes sont variables. En outre, de nombreux patients atteints du SW ne prennent pas d'Aspirine ou d'autres AINS et ne sont pas conscients de leur IA.⁴ Dans la population générale, la prévalence de l'IA est de l'ordre de 0,3 à 0,9 %, mais elle augmente de 3 à 20 % chez les patients asthmatiques^{5,6} et de 30 à 40 % en cas de PN sur-

FIG 1 Image radiologique et endoscopique d'une polypose nasale

A: computerized tomography (CT)-scan caractéristique d'une polypose nasale (PN) avec tous les sinus paranasaux comblés; B: vue endoscopique de la fosse nasale gauche.



^aService d'immunologie et allergologie, HUG, 1211 Genève 14, ^bService d'ORL et chirurgie cervico-faciale, HUG, 1211 Genève 14
peter.jandus@hcuge.ch

ajoutée à l'asthme.⁷⁻⁹ Aucune différence ethnique n'a été pour l'heure mise en évidence, en revanche plusieurs études montrent une prédominance féminine.^{10,11} Les enfants en dessous de 10 ans sont moins souvent touchés par le SW, possiblement en partie du fait de la contre-indication de l'Aspirine dans cette tranche d'âge en raison du risque de syndrome de Reye, néanmoins ils peuvent être exposés à d'autres AINS.¹² Les patients atteints d'une RSC avec PN sont par ailleurs à risque de présenter une IA ou un asthme plus sévères, et une PN est retrouvée jusque chez 70 % de ceux atteints d'IA et d'asthme, alors que sa prévalence dans la population générale n'est que de 4 %.¹¹ Pour finir, la prévalence du SW chez les patients subissant une chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus a été rapportée à 4,8 %.¹³

La notion d'hypersensibilité aux sulfites est largement répandue chez les patients souffrant de SW, néanmoins aucune étude n'a permis d'établir un lien significatif entre ces derniers et une aggravation des symptômes. Il a toutefois été démontré que l'alcool, indépendamment de son type et de sa teneur en sulfites, peut aggraver les symptômes chez plus de 80 % des patients,¹⁴ ce qui serait potentiellement lié à une diminution du catabolisme des leucotriènes (LT) par l'éthanol. En conséquence, des tests d'intolérance aux sulfites ne sont généralement pas recommandés, de même que les régimes alimentaires stricts, hormis l'éviction de la consommation des boissons alcoolisées.

Ces dernières années, les salicylates ont fait l'objet de controverses. Ce sont des dérivés de l'acide salicylique présent dans les plantes. Ils peuvent également être retrouvés dans de nombreux aliments, médicaments, parfums et conservateurs. Contrairement à l'Aspirine (acide acétylsalicylique), il n'a pas été démontré que les salicylates alimentaires possèdent une activité inhibitrice sur la cyclooxygénase-1 (COX-1) bien qu'ils puissent inhiber la COX-2.^{15,16} Les recommandations de la Samter's Society ne proposent pas un régime pauvre en salicylates qui, hormis les carences qu'il risque de générer, n'est pas attendu apporter un bénéfice sur le SW, et leur éviction n'est donc pas recommandée (www.samterssociety.org, consulté le 20 février 2020). Toutefois, une étude en simple aveugle a montré qu'un régime alimentaire pauvre en salicylates peut atténuer les symptômes respiratoires dans l'AERD.¹⁷

PHYSIOPATHOLOGIE

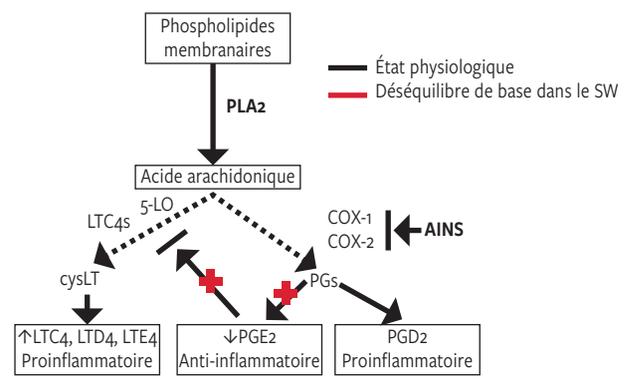
Bien que la symptomatologie soit typiquement révélée par la prise d'AINS, il existe, chez les patients souffrant de SW, un déséquilibre de base qui se manifeste par une inflammation chronique des voies respiratoires supérieures et inférieures indépendamment de la prise d'AINS. Il convient de distinguer ces deux phénomènes.

Déséquilibre de base

Lors des processus inflammatoires, les phospholipides membranaires sont métabolisés en acide arachidonique (AA) par la phospholipase A₂ (PLA₂), à son tour transformé en prostaglandines (PG) ou LT, selon qu'il soit métabolisé *via* la voie des cyclooxygénases (COX) ou des lipoxygénases (LO), respectivement (figure 2).

FIG 2 Métabolisme de l'acide arachidonique, déséquilibre dans le SW et effet des AINS

AINS; COX-1: cyclooxygénase-1; COX-2: cyclooxygénase-2; cysLT: cystéinyl-leucotriènes; LTC₄s: leucotriène-C4 synthase; PGs: prostaglandines; PGE₂: prostaglandine E₂; PGD₂: prostaglandine D₂; PLA₂: phospholipase A₂; SW: syndrome de Widal; 15-LO: 15-lipoxygénase.



Dans la maladie de Widal, le déséquilibre de base est caractérisé par une augmentation de médiateurs pro-inflammatoires, principalement les cystéinyl-leucotriènes (cysLT), produits de la 5-lipoxygénase (5-LO), et dans une mesure moindre le thromboxane A₂ (TXA₂) et la prostaglandine D₂ (PGD₂), produits des COX. La PGD₂ est un puissant chimio-attracteur des éosinophiles qui induit une vasodilatation et une bronchoconstriction. Parallèlement, on observe une diminution des PG anti-inflammatoires, comme la PGE₂ qui a notamment une fonction stabilisatrice sur les mastocytes et d'inhibition de la 5-LO.^{18,19} La résultante de ce déséquilibre est la création d'une inflammation dominée par l'interleukine 4 (IL-4), les cytokines produites par les cellules *group 2 innate lymphoid cells* dans les voies respiratoires en réponse aux cysLT, notamment l'IL-33 et la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP).^{18,19} L'histologie des polypes nasaux réséqués (et de la muqueuse bronchique) met généralement en évidence une infiltration éosinophilique. Les plaquettes semblent jouer également un rôle, *via* leur capacité à convertir le leucotriène A₄ (LTA₄) produit par les neutrophiles en leucotriène C₄ (LTC₄).

L'origine de ce déséquilibre reste incertaine, bien que plusieurs postulats aient été proposés sans avoir pu être clairement confirmés par des études animales ou supportés par des données *in vitro*. Parmi les origines possibles, on trouve une augmentation de la synthèse et/ou de la réponse aux cysLT, une diminution relative de la synthèse des PGE₂ et/ou de la réponse aux PGE₂.

Actuellement, il existe peu d'arguments pour une composante monogénétique. Par ailleurs, l'apparition tardive des symptômes parle également en faveur d'une origine acquise plutôt qu'innée, bien qu'elle n'en exclue pas.

Effet de l'exposition aux AINS non sélectifs

L'hypersensibilité à l'Aspirine (et aux inhibiteurs non sélectifs de la COX de manière générale) dans le SW est d'ordre «pseudo-allergique», dans le sens où elle n'est pas médiée par la présence d'IgE spécifiques, et les mastocytes sont activés de manière non spécifique, avec une libération histaminique. La

prise d'AINS non sélectifs entraîne un blocage de la voie de la COX par inhibition de la COX-1 (constitutive, exprimée notamment dans les plaquettes et cellules endothéliales, les reins, l'estomac) et de la COX-2 (inductible, notamment dans les macrophages). Le métabolisme de l'AA est alors dévié vers la voie de la LO. La voie de la 5-LO conduira à une augmentation supplémentaire des LT, déjà favorisée dans le déséquilibre sous-jacent au SW, qui aggravera la symptomatologie respiratoire.¹⁸ Ce phénomène est supporté par l'augmentation des leucotriènes E₄ (LTE₄) urinaires lors de l'exposition à l'Aspirine chez les patients souffrant d'un SW, mais pas chez les sujets sains. De plus, dans le SW, ce nouveau déséquilibre se verra exacerbé par le déficit relatif de la COX-2 (dont dépend principalement la synthèse de la PGE₂ anti-inflammatoire), ce qui alimente l'inflammation chronique. Le rôle central du déficit en PGE₂ est soutenu par des études montrant que l'inhalation de PGE₂ permet une amélioration de l'asthme et une diminution des LTE₄ urinaires lors de l'exposition à l'Aspirine.¹⁸

TRAITEMENT

Traitement de l'asthme

Il repose en première intention sur les corticostéroïdes (CS) inhalés combinés aux bêta-2 agonistes à longue durée d'action selon les recommandations Global Initiative for Asthma (GINA) (<https://ginasthma.org>, consulté le 20 février 2020).

Traitement de la polyposse

Le traitement de la RSC avec PN comprend en première ligne les rinçages à l'eau salée et les CS topiques. En cas d'exacerbation ou de pharmacorésistance aux CS, de courtes cures de stéroïdes systémiques peuvent améliorer transitoirement la situation et augmenter l'efficacité des CS topiques. La fréquence de ces cures ne devrait pas dépasser trois fois par an (risque d'insuffisance surrénalienne) et est un marqueur fin de la sévérité ou de l'exacerbation lente d'une RSC avec PN. Dans ces situations, la chirurgie fonctionnelle endoscopique des sinus peut apporter une nouvelle amélioration de la situation, sans que cela ne dispense le patient de continuer les CS topiques. Les critères de sélection pour la chirurgie sont influencés par l'importance des symptômes et la résistance aux traitements administrés.

Éviction des AINS

Le traitement de base repose avant tout sur l'éviction de tous les anti-inflammatoires qui agissent sur la COX-1, étant donné son rôle dans les poussées. De faibles doses de paracétamol (< 600 mg/jour) sont relativement sûres, avec une prévalence d'effets indésirables de 1 à 8,4 %.²⁰ À des doses supérieures (1000-1500 mg/jour), des réactions plus fréquentes ont été rapportées, allant jusqu'à 34 % chez des patients souffrant d'asthme induit par l'Aspirine.²¹ Actuellement, la prise de paracétamol n'est pas recommandée au-delà de 1000 mg/jour chez les patients souffrant d'asthme sensible à l'Aspirine, et après test de provocation sous surveillance.²² Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib) sont généralement bien tolérés en cas d'IA, néanmoins le risque de réaction est augmenté en cas d'intolérance concomitante au paracétamol.

En effet, une étude a montré une prévalence plus élevée de réactions croisées à l'étoricoxib chez les patients présentant à la fois une IA et au paracétamol.²³ En cas de nécessité, un test de provocation pourra être réalisé à condition que l'asthme soit suffisamment contrôlé au moment du test.

Désensibilisation à l'Aspirine

Certains auteurs proposent une induction de tolérance (désensibilisation) à l'Aspirine en particulier lors de PN récurrente, d'asthme non contrôlé ou de RSC réfractaire au traitement avec dépendance aux corticoïdes systémiques.²⁴ Le rationnel physiopathologique sous-jacent reste incertain, néanmoins on observe de manière significative une diminution de l'infiltrat inflammatoire rhinosinusal exprimant les récepteurs R₁ aux cysLT ainsi que la diminution, après 2 semaines, des LT urinaires. Jusqu'à présent, une seule étude randomisée monocentrique en double aveugle a démontré l'utilité de l'induction d'une tolérance à l'Aspirine, et cette dernière était limitée à une population de patients présentant à la fois un asthme et une PN.²⁵ Cliniquement, ce traitement permettrait de réduire la nécessité de recourir à des corticothérapies et limiterait également la repousse des polypes.^{3,24,25} Les doses quotidiennes d'Aspirine nécessaires varient selon les patients et les études, de 325 à 600 mg deux fois par jour, avec une efficacité de l'ordre de 80 %, toutes issues confondues.²⁶ En cas d'oubli prolongé du traitement, la sensibilité à l'Aspirine réapparaît et il est alors nécessaire de recommencer l'induction de la tolérance. Depuis l'avènement des anticorps monoclonaux, et en raison des effets indésirables à long terme des AINS aux doses nécessaires, l'induction d'une tolérance à l'Aspirine, bien que peu coûteuse, pourrait ne pas rester au premier plan de l'arsenal thérapeutique du SW. Ces protocoles resteront néanmoins toujours utiles dans les cas où il existe une indication absolue à un traitement d'Aspirine, par exemple en cas de coronaropathie.

Antileucotriènes

Le montélukast est un inhibiteur du récepteur R₁ des cysLT couramment utilisé pour traiter l'asthme, qu'il soit associé au SW avec ou sans IA.²⁴ Il est fréquemment prescrit en association aux traitements topiques en première intention.

Corticostéroïdes systémiques

Les corticostéroïdes inhibent le métabolisme de l'AA. Ils sont parfois nécessaires en cures de courte durée en présence de symptômes sévères d'asthme ou de PN non contrôlés.

Omalizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant anti-IgE, utilisé entre autres dans l'asthme allergique sévère et l'urticaire chronique réfractaire. Bien que la physiopathologie du SW ne soit pas IgE-médiée, des études ont montré que l'omalizumab peut être efficace dans l'asthme non allergique²⁷ et dans l'asthme avec PN.²⁸⁻³⁰ En l'absence d'asthme allergique sévère, son administration est considérée comme hors indication (*off-label*) et doit faire l'objet d'une demande spécifique auprès des assurances. Concernant son mode d'action, l'une des hypothèses de son fonctionnement dans le SW pourrait

être en lien avec la diminution globale de l'activation des mastocytes et la diminution consécutive de la production des cysLT et des PGD₂ dont ils sont l'une des sources majeures dans le SW.

Anti-IL-5

Trois anticorps monoclonaux anti-IL-5 sont actuellement disponibles en Suisse pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave. Il s'agit du mépolizumab, du reslizumab et du benralizumab, pour lesquels les expériences rhinologiques dans la PN concernant l'effet dans des utilisations hors indication sont moins bien documentées et se limitent au mépolizumab.^{31,32}

Dupilumab

Il s'agit d'un anticorps anti-IL-4R α , ciblant la réponse à l'IL-4 et à l'IL-13, actuellement homologué en Suisse pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère réfractaire. Il a également été validé par la FDA en 2019 pour le traitement de l'asthme éosinophilique sévère et de la RSC avec PN, mais son utilisation reste limitée au cas par cas en Suisse pour cette indication.

CONCLUSION

Le SW représente une étiologie fréquente de l'asthme sévère non allergique et de PN invalidante. L'évocation de ce diagnostic différentiel est importante en raison des traitements

spécifiques qui peuvent être apportés, notamment l'éviction des AINS, l'utilisation des anti-LT et des anticorps monoclonaux. L'Aspirine, bien que contre-indiquée chez ces patients, peut être généralement administrée en cas de coronaropathie après un protocole d'induction de tolérance, et peut parfois même, bien que cela semble paradoxal, être indiquée en cas de maladie résistante.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le syndrome de Widal est fréquent chez les patients souffrant d'asthme non allergique, en particulier si ce dernier est sévère
- L'éviction des AINS seule est insuffisante, étant donné le déséquilibre de base et l'inflammation chronique indépendamment de la prise d'AINS
- Le traitement repose sur une prise en charge agressive de l'asthme et des polyposes nasales par un traitement topique dans la mesure du possible. En cas d'échec, il convient de considérer les anticorps monoclonaux, ainsi qu'une prise en charge chirurgicale des polypes
- L'induction d'une tolérance (désensibilisation) à l'Aspirine est toujours proposée par les sociétés d'experts. Toutefois, en raison des risques d'effets secondaires importants et des thérapies alternatives disponibles par les anticorps monoclonaux, elle reste réservée à des patients sélectionnés pour lesquels il existe une indication absolue pour l'Aspirine

1 Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922;30:189.

2 Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.

3 Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019;74:28-39.

4 Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86;quiz 787-8.

5 Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002;57:569-74.

6 Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.

7 Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:420-5.

8 Delaney JC. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. *Clin Allergy* 1976;6:177-81.

9 Weber RW, Hoffman M, Raine DA Jr, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:32-7.

10 Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.

11 Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIA NE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.

12 Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675-80.

13 Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 2007;86:396-9.

14 Cardet JC, White AA, Barrett NA, et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:208-13.

15 Dahl R. Sodium salicylate and aspirin disease. *Allergy* 1980;35:155-6.

16 Xu XM, Sansores-Garcia L, Chen XM, et al. Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:5292-7.

17 Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: The low-salicylate diet: A multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:385-91.

18 *Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease—New Prime Suspects. *N Engl J Med* 2016;374:484-8.

19 Cahill KN, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Mediators and mechanisms of a clinical disease. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:764-6.

20 Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med* 2006;5:399-406.

21 Settignano RA, Stevenson DD. Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:26-33.

22 **Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011;66:818-29.

23 Dona I, Blanca-Lopez N, Jagemann LR, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1428-33.

24 Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:537-45.

25 Swierczynska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:883-90.

26 Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180-6.

27 Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144:411-9.

28 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.

29 Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol* 2007;21:428-32.

30 Jandus P, Harr T, Soyka MB, Landis BN. Efficacité de l'omalizumab dans la polyposse nasale. À propos de deux cas. *Rev Med Suisse* 2019;15:1748-51.

31 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.

32 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.

* à lire
** à lire absolument