

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „IULIU  
HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA ROMÂNIA

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

INFLUENȚA TRATAMENTULUI LOCAL  
ASUPRA PATOLOGIEI MUCOASEI  
RINOSINUSALE

2012

DOCTORAND: ANAMARIA GOCEA

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT: Prof. Dr. MARCEL  
COSGAREA



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## CUPRINS (prescurtat):

### INTRODUCERE

### STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

#### 1. Considerații anatomice asupra pituitarei

- 1.1. Epiteliul de suprafață
- 1.2. Vascularizația
- 1.3. Inervația
- 1.4. Limfaticele

#### 2. Date de fiziologie a mucoasei nazale

- 2.1. Funcția respiratorie a mucoasei nazale
- 2.2. Funcția de "condiționare" a aerului inspirat
- 2.3. Funcția imunitară a mucoasei nazale
- 2.4. Funcția reflexă a mucoasei nazale
- 2.5. Funcția olfactivă a mucoasei nazale

#### 3. Fiziopatologia rinitelor

- 3.1. Alergia rinosinusală
  - 3.1.1. Rinita alergică localizată
  - 3.1.2. Rinosinuzita fungică alergică
- 3.2. Rinitele non-alergice
  - 3.2.1. Rinita non-alergică cu eozinofile (NARES) și rinita non-alergică cu eozinofile și eozinofilie (BENARES)
  - 3.2.2. Rinitele hormonale
  - 3.2.3. Rinitele ocupaționale
  - 3.2.4. *Rhinitis medicamentosa*
    - 3.2.4.1. Rinita indusă medicamentos
  - 3.2.5. Rinita idiopatică
  - 3.2.6. Rinita indusă emoțional
  - 3.2.7. Rinite determinate de factori fizici sau chimici
  - 3.2.8. Rinita non-alergică sezonieră

### CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

#### 1. Ipoteza de lucru/obiective

#### 2. Studiul 1 – Tipuri de tratamente topice aplicate în rinologie

- 2.1. Introducere
- 2.2. Ipoteza de lucru/obiective
- 2.3. Material și metodă
- 2.4. Rezultate
- 2.5. Discuții
- 2.6. Concluzii

#### 3. Studiul 2 - Rolul corticosteroizilor topici administrați perioperator în tratamentul rinosinuzitelor

- 3.1. Introducere
  - 3.1.2. Eficacitatea corticosteroizilor intranazali
  - 3.1.3. Siguranța corticosteroizilor intranazali
- 3.2. Ipoteza de lucru/obiective
- 3.3. Material și metodă
- 3.4. Rezultate

- 3.5. Discuții
- 3.6. Concluzii
- 3.7. Corticosteroizii topici favorizează vindecarea după chirurgia endoscopică rinosinusală (rezumat)
- 3.8. Efectul spray-ului intranazal de furoat de mometazonă asupra presiunii intraoculare la pacienții cu glaucom controlat medicamentos (rezumat)

#### **4. Studiul 3 - Rolul fototerapiei în managementul rinitei alergice**

- 4.1. Introducere
- 4.2. Ipoteza de lucru/obiective
- 4.3. Material și metodă
- 4.4. Rezultate
- 4.5. Discuții
- 4.6. Concluzii

#### **5. Studiul 4 - Influența crioterapiei-spray aplicată intraoperator asupra menținerii patenței antrostomiilor maxilare la modele de iepuri albi cu rinosinuzită cronică (studiu experimental)**

- 5.1. Introducere
- 5.2. Ipoteza de lucru
- 5.3. Material și metodă
  - 5.3.1. Inducerea sinuzitei experimentale
  - 5.3.2. Intervenția chirurgicală
  - 5.3.3. Anatomia cavităților rinosinusale la iepuri
  - 5.3.4. Dimensiunea antrostomiei
  - 5.3.5. Analiza histologică
  - 5.3.6. Analiza statistică
- 5.4. Rezultate
- 5.5. Discuții
- 5.6. Concluzii

#### **6. Concluzii generale (sinteză)**

#### **7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

#### **REFERINȚE**

**Cuvinte cheie:** tratament local, crioterapie, corticosteroizi intranazali, chirurgie endoscopică rinosinusală, rinosinuzite.

#### **REZUMAT**

#### **INTRODUCERE**

Teza ne introduce încă de la început în lumea fascinantă a terapiilor topice intranazale, conținând date de anatomie, fiziologie și fiziopatologie a mucoasei nazale precum și informații complete despre diversele produse farmaceutice utilizate până în prezent în terapia complexă a afecțiunilor rinosinusale.

Studiile clinice se axează pe evaluarea eficienței și siguranței de utilizare a corticosteroizilor intranazali, terapia de elecție a diverselor tipuri de rinite și

rinosinuzite; pe prezentarea datelor despre eficiența terapiilor fizice alternative (fototerapie sau US pulsatile), cuprinzând și o parte experimentală ce evaluează eficiența crioterapiei aplicată intraoperator asupra menținerii patenței antrostomiilor maxilare.

## **STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII**

Capitolul de fiziologie cuprinde date interesante și actuale despre fiziologia valvei nazale și ciclul nazal, aducând de asemenea informații valoroase asupra reflexelor cu origine nazală și a celor cu implicare nazală. Capitolul de fiziopatologie cuprinde o nouă clasificare a rinitelor și descrie entitățile clinice nou individualizate: rinita alergică localizată, rinosinuzita fungică alergică, rinita idiopatică, rinita gustatorie și rinita non-alergică localizată.

## **IPOTEZA DE LUCRU/OBIECTIVE**

Evaluarea rezultatelor chirurgiei endoscopice rinosinusale după administrarea unei cure preoperatorii de o lună de steroizi topici la pacienți cu rinosinuzită cronică cu/fără polipoză nazală prin determinarea efectelor acestora asupra diminuării sângerării intraoperatorii și implicit, îmbunătățirii câmpului chirurgical și a scurtării duratei intervenției.

Pentru stabilirea siguranței de utilizare a corticosteroizilor topici, ne-am propus să stabilim efectele terapiei cortizonice intranasale asupra presiunii oculare, obiectivul nostru principal fiind evaluarea efectului administrării intranasale a spray-ului de mometazonă furoat pe o perioadă de 6 săptămâni asupra presiunii intraoculare la pacienți cu hipertensiune oculară sau glaucom primar cu unghi deschis controlat medicamentos; de asemenea ne-am propus să evaluăm efectul tratamentului cu CS topici asupra mucoasei rinosinusale în perioada imediat postoperatorie la pacienții operați endoscopic; astfel am imaginat un studiu prospectiv randomizat și controlat asupra 60 pacienți cu rinosinuzită cronică (cu sau fără polipoză nazală) rebelă la tratamentul medicamentos standard, cărora li s-a efectuat CERS. Vindecarea epitelială defectuoasă reprezintă una dintre cele mai spinoase probleme cu care se confruntă clinicianul postoperator: evitarea sechelelor postoperatorii, cum sunt sinechiile meatului mijlociu sau cele septo-turbinare, e de o importanță majoră prin prevenirea turbulențelor fluxului aerian intranasal și facilitarea aplicării terapiilor topice de care, majoritatea pacienților cu rinosinuzită cronică, vor avea nevoie pentru tot restul vieții. Obiectivul principal al părții experimentale a fost de a investiga efectul folosirii intraoperatorii a spray-crioterapiei de presiune scăzută asupra antrostomiilor maxilare de la nivelul meatului mijlociu pe modele de iepuri cu rinosinuzită cronică indusă experimental, ipoteza noastră fiind că crioterapia poate reduce stenoizarea postoperatorie a antrostomiei maxilare (MMA).

Pe lângă prezentarea rezultatelor clinice și de calitate a vieții la pacienții cu rinită alergică persistentă/intermitentă, moderată/severă, ne-am propus să efectuăm și o meta-analiză calitativă asupra eficienței și siguranței de aplicare a fototerapiei la acești pacienți.

## STUDIU 1. Tipuri de tratamente topice aplicate în rinologie

Deoarece de a fi exhaustivă, prima parte a cercetării personale se dorește a fi o trecere în revistă a celor mai importante terapii topice din rinologie, a modalităților lor de acțiune, a enumerării caracteristicilor lor marcante, dovedite prin studii clinice și meta-analize conform “medicinii bazate pe dovezi”. Descriem efectele următoarelor clase terapeutice: decongestionante, antihistaminice, anticolinergice, antibiotice, antimicotice, diuretice, fitoterapeutice, vitamine, fibrinolitice și preparate pentru imunoterapie. Calea de aplicație nazală începe să fie tot mai mult utilizată pentru administrarea diverselor substanțe cu efect sistemic, cum ar fi terapiile hormonale (insulină) sau cu antimigrenoase (sumatriptan). Capacitatea de a ajunge la țesutul nervos (și implicit la creier) pe cale directă prin nișa olfactivă constituie actualmente o provocare foarte atractivă. Capitolul de discuții cuprinde informații importante despre varietatea dispozitivelor de administrare imaginate până în prezent pentru aplicarea eficientă a drogurilor intranasal, respectiv intrasinusal: spray-uri nazale cu pompă, dispozitive nebulizatoare de aerosoli pulsatili, dispozitive nebulizatoare de aerosoli cu particule, sticla “Neti pot”, “squeeze bottle”, spray-uri nazale bidirecționale, intubarea sinusală (pentru antrul maxilar), tamponamentele nazale rezorbabile gen Nasopore precum și pulverizarea unei pulberi (ex. Turbuhaler®).

## STUDIU 2. Rolul corticosteroizilor topici administrați perioperator în tratamentul rinosinuzitelor

**1. Obiectiv:** să determinăm dacă administrarea preoperatorie constantă a unui corticoid topic (în cazul nostru mometazonă furoat – MF) îmbunătățește calitatea câmpului chirurgical și diminuează sângerarea în timpul chirurgiei endoscopice rinosinuzale.

**Tipul studiului:** trial dublu-orb, randomizat și controlat.

**Cadru:** centru de referință terțiar.

**Material și metodă:** la 70 pacienți cu rinosinuzită cronică (RSC) cu sau fără polipi s-a practicat CERS în anestezie generală; pacienții au fost împărțiți (randomizat) în 2 grupuri. Cu 4 săptămâni înaintea actului chirurgical 35 pacienți au fost tratați cu furoat de mometazonă (MF), iar celălalt grup a primit spray-uri asemănătoare placebo. S-au înregistrat cantitatea totală de sânge pierdut, timpul operator și calitatea câmpului chirurgical.

**Rezultate:** cantitatea totală de sânge pierdut în grupul pacienților tratați cu mometazonă a fost de 142.8 mL, mai mică decât în grupul control (170.6 mL). Diferența între grupuri este 27.7 mL (95% interval de încredere [IC] 3.5-51.92), semnificativă statistic:  $P= 0.025$ . Durata actului chirurgical a fost de 59 minute la grupul MF și 70 minute în grupul control cu o diferență între ele de 11.2 minute (95% IC 2.82-19.51), valoare semnificativă statistic:  $P= 0.009$ . Calitatea câmpului chirurgical a fost semnificativ mai bună la pacienții tratați cu MF. Tratamentul cu corticoizi topici permite diminuarea semnificativă a sângerării, un timp operator mai scurt și o viziune endoscopică mai bună în timpul CERS pentru RSC.

**Concluzii:** utilizarea corticosteroizilor topici (MF) preoperator îmbunătățește vederea endoscopică, reduce sângerarea și descrește durata timpului operator la pacienți cu RSC cu sau fără polipi care sunt supuși unei intervenții chirurgicale endoscopice însă dimensiunea eșantionului nu poate exclude mici, posibil neînsemnate, diferențe de grup.

**2. Background:** chirurgia endoscopică rinosinusală (CERS) reprezintă metoda intervențională de elecție pentru rinosinuzita cronică cu/fără polipoză nazală (RSC), rezultatele fiind în mare parte benefice; totuși rinosinuzita cronică recurentă sau eșecurile chirurgicale nu sunt de neglijat: aproximativ 20% din pacienții cu RSC operați prin CERS prezintă o epitelizare defectuoasă cu cicatrici chirurgicale ce pot conduce la recidive ale rinosinuzitei cronice și/sau polipozei nazale.

**Obiectiv:** evaluarea eficienței tratamentului imediat postoperator cu steroizi topici aplicați intranazal după CERS.

**Material și metodă:** studiu prospectiv randomizat și controlat asupra 60 pacienți cu rinosinuzită cronică (cu sau fără polipi nazali) rebelă la tratamentul medicamentos standard cărora li s-a practicat CERS; pacienții au fost randomizați în 2 loturi: A - tratat cu Biorinil® (3x2 puff-uri pe zi, aproximativ 24 µg betametazonă și 0,48 mg decongestionant) 8 zile și soluție salină izotonă (SSI) timp de 4 săptămâni și B - tratat doar cu SSI pentru 4 săptămâni; după cele 8 zile de administrare a Biorinilului (Betametazonă 0.05 g + Clorhidrat de tetrazolină 0,1 g + excipienți: clorura de benalconiu), pacienții din grupul A și-au administrat MF 1 puff/zi până la 4 săptămâni. Parametrii endoscopici urmăriți au fost: procentul de sinechii dintre cornetul mijlociu și peretele lateronazal la 10 săptămâni postoperator, crustele din fosele nazale la 12 zile postoperator, stenoizarea orificiilor sinusale create, modificări hiperplastice sau prezența țesutului de granulație, existența secrețiilor nazale sau edem al mucoasei restante, gradându-se cu scoruri cuprinse între 0-2 (0 = absent, 1 = ușor, 2 = sever).

Analizele statistice s-au efectuat cu ajutorul programului SPSS versiunea 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Studiul s-a efectuat în Secția Clinică ORL a Spitalului Universitar CF Cluj în perioada 1.01-10.05.2011; spray-urile de Biorinil® ne-au fost oferite de către compania farmaceutică Farmila.

**Rezultate:** S-a observat o reducere semnificativă a sinechiilor la pacienții tratați cu CSin: 1 pacient în lotul A versus 9 în lotul de control ( $p < 0.001$ ). Crustele au fost semnificativ mai reduse în lotul tratat în raport cu lotul control. Pacienții cu mai multe cruste în meatul mijlociu vor dezvolta mai multe sinechii postoperator (corelație pozitivă între cele 2 grupuri de variabile – Spearman Test). Analiza posthoc a scorurilor combinate pentru prezența inflamației, a edemului, polipilor și sinechiilor la 10 săptămâni postoperator arată o îmbunătățire semnificativă a scorurilor pentru grupul tratat cu steroizi (atât pentru RSC cât și pentru PN).

**Discuții:** prezentarea unui protocol de management terapeutic topic intranazal post-chirurgie endoscopică rinosinusală.

**Concluzii:** crustele sunt asociate cu formarea de sinechii în perioada postoperatorie. Terapia topică imediat postoperator cu produse combinate de steroizi cu decongestionant poate reduce crustele și dezvoltarea sinechiilor septo-turbinare la nivelul cavităților nazale.

**3. Background:** introducerea corticosteroizilor topici a îmbunătățit considerabil tratamentul bolilor inflamatorii al căilor respiratorii superioare și inferioare.

O relație directă între administrarea topică sau sistemică a corticosteroizilor și creșterea presiunii intraoculare a fost recunoscută de mai bine de 50 de ani. Totuși, răspunsul indus de steroizi este foarte variabil. Studiile de mare amploare prospective care să determine dacă există o relație semnificativă între administrarea tratamentului cu corticosteroizi intranazali și o creștere a presiunii intraoculare lipsesc.

**Obiectiv:** evaluarea efectului administrării intranazale a spray-ului de mometazonă furoat pe o perioadă de 6 săptămâni asupra presiunii intraoculare (PIO) la pacienți cu hipertensiune oculară sau glaucom primar cu unghi deschis controlat medicamentos.

**Material și metodă:** Am realizat un studiu prospectiv randomizat, placebo-controlat, dublu-orb pe un lot de 50 pacienți cu diverse afecțiuni ORL ce au necesitat tratament de lungă durată cu spray cortizonic. Studiul s-a desfășurat la Spitalul Universitar C.F.R din Cluj-Napoca, secția O.R.L. și Oftalmologie pe o durată de 6 săptămâni între 1.03.-30.05.2012. Lotul de pacienți a fost împărțit în mod randomizat în 4 grupe: I (n=15) - pacienți fără presiune intraoculară crescută la începutul tratamentului, cărora li s-a administrat Nasonex® în doză de 2x1 puff/zi, II (n=15) pacienți fără presiune intraoculară crescută la începutul tratamentului cărora li s-a administrat soluție placebo (soluție salină normotonă) îmbuteliată în flacoane de Nasonex, grupul III (n=10) pacienți diagnosticați cu glaucom cărora li s-a administrat Nasonex și grupul IV (n=10) pacienți diagnosticați cu glaucom cărora li s-a administrat placebo; spray-urile de mometazonă și cele placebo au fost identice ca aspect. Acestea ne-au fost furnizate de către compania MSD (Merck Sharp & Dohme Corp). Au existat un total de 4 vizite de studiu: vizita de început și în săptămânile 2, 4, 6 după începerea administrării spray-ului intranazal. Măsurătorile primare au fost cele pentru a determina presiunea intraoculară, iar cele secundare au inclus determinarea acuității vizuale, efectele secundare locale raportate de pacienți și complianța acestora. Sfârșitul studiului a fost stabilit la 6 săptămâni de la începutul tratamentului sau creșterea PIO cu mai mult de 20% față de valoarea de bază. Calculele de dimensionare a eșantionului (sample size) au arătat că 8 pacienți în fiecare grup ar fi suficienți pentru a detecta o diferență a PIO de 3.2 mm Hg cu o putere a studiului de 80%.

**Rezultate:** în studiu au fost incluse un număr de 40 de paciente de sex feminin (80%) și 10 pacienți de sex masculin (20%); din totalul pacienților incluși în studiu, 20 dintre ei aveau o presiune intraoculară > 21 mmHg, majoritatea (76%) cu o vârstă peste 40 de ani, dintre care 16 femei și 4 bărbați. Complianța pacienților la studiu a fost de 100%; nu au fost diferențe semnificative statistic între grupuri în ceea ce privește caracteristicile de bază ale pacienților, PIO la fiecare măsurare sau a schimbărilor PIO față de începutul tratamentului; la 6 săptămâni, media PIO s-a modificat cu  $+0.56 \pm 1.58$  în grupul 3 versus  $+0.76 \pm 1.44$  mm Hg în grupul 4, respectiv  $+0.44 \pm 1.54$  în grupul 1 versus  $0.68 \pm 1.44$  mm Hg în grupul 2 față de valorile înregistrate la începutul studiului ( $P=0.73$ ). Nu au fost evidențiate diferențe semnificative statistic între cele două grupuri paralele comparate cu privire la creșterea presiunii oculare pe tot parcursul măsurătorilor, până la sfârșitul perioadei de tratament. Treizeci dintre cei 50 de pacienți (60%) nu au prezentat modificări ale PIO, 6 (12%) au avut o variație de 1 mmHg, 5 (10%) au evidențiat o creștere de 2 mmHg, iar la 3 pacienți (6%) PIO s-a mărit cu 3 mmHg; doar 6 pacienți (12%) au avut o creștere a tensiunii intraoculare de 4 mmHg. La 5 pacienți din grupul 1, 6 pacienți din grupul 2, 5 din grupul 3 și la 4 din grupul 4 au existat variații ale PIO înainte și după tratament. Pacienții care au prezentat variații ale presiunii intraoculare

între determinări nu au evidențiat valori mai mari de 4 mmHg, încadrându-se în limita superioară a valorii normale.

Furoatul de mometazonă în doză de 50 ml/pulverizare a fost bine tolerat de adulți și persoanele tinere pe parcursul celor 6 săptămâni de administrare.

**Discuții:** revizuirea minuțioasă a literaturii de specialitate referitor la efectele secundare ale tratamentului de lungă durată cu corticosteroizi intranazali.

**Concluzii:** La pacienții cu hipertensiune oculară și glaucom cu unghi deschis (grupa de risc) nu s-a observat o creștere semnificativă a PIO după 6 săptămâni de utilizare a spray-ului nazal de mometazonă furoat (Nasonex).

### **STUDIU 3. Rolul fototerapiei în managementul rinitei alergice**

**Introducere:** Fototerapia cu raze ultraviolete constituie la ora actuală o terapie atractivă și promițătoare pentru bolile inflamatorii ale tractului respirator. Combinația fototerapeutică de raze UV-A (25%), UV-B (5%) și lumină din spectrul vizibil (70%) a fost propusă ca terapie alternativă pentru cazurile de rinită alergică refractare la tratamentul convențional.

**Ipooteza de lucru:** ne-am propus să investigăm dacă fototerapia poate reprezenta o alternativă terapeutică viabilă pentru pacienții cu RA așa cum a fost descris anterior în literatură de grupul de cercetători din Ungaria. Cum studiul nostru clinic de manieră prospectivă a inclus un număr mic de pacienți (35) și a fost efectuat în anul 2006, al doilea obiectiv important a fost de a realiza o meta-analiză asupra tuturor studiilor publicate în literatura de specialitate până la ora actuală incluzând toate dispozitivele cu care se poate aplica fototerapia pentru a ajunge la niște concluzii pertinente.

A fost demonstrat în studii anterioare că fototerapia ce utilizează o combinație de UV-A (25%), UV-B (5%) și restul lumină din spectrul vizibil (70%) e eficientă în suprimarea semnificativă a simptomatologiei alergice și în scăderea numărului celulelor inflamatorii și a nivelului de mediatorii ai inflamației. Scopul nostru a fost să ne concentrăm asupra influenței fototerapiei în îmbunătățirea calității de viață a pacienților utilizând chestionarul "The Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire" tradus în limba română.

**Material și metodă:** Am imaginat un studiu prospectiv asupra 35 pacienți cu rinită alergică intermitentă sau persistentă de grad moderat-sever cu teste cutanate pozitive (skin prick test) refractară la terapia uzuală antialergică cărora li s-a aplicat endonazal UVAB compusă din UV-A (25%), UV-B (5%) și lumină din spectrul vizibil (70%) după următoarea schemă: fiecare cavitate nazală a fost iluminată de 3 ori pe săptămână timp de 3 săptămâni consecutive cu doze crescătoare (începând cu 1.6 J/cm<sup>2</sup>) de UVAB. Iluminările au fost efectuate cu același aparat (Rhinolight III; Rhinolight Ltd, Szeged, Hungary; bandă 310–600 nm) și de către același medic. Semnele și simptomele au fost evaluate prin scoruri împreună de către medic și pacient la începutul, pe parcursul și la sfârșitul tratamentului; de asemenea pacientul a ținut un jurnal cu notarea gravității simptomatologiei din ziua respectivă. Eficacitatea fototerapiei a fost evaluată prin metode clinice (examen endoscopic, rinomanometrie anterioară), paraclinice (examenul citologic al lichidului de lavaj nazal) și scoruri subiective: Scorul Total Nazal (STN) și Chestionarul de Calitate a Vieții din Rinoconjunctivită (RQLQ). Același medic a efectuat endoscopiile nazale și a prelevat lichidul de lavaj nazal. Simptomele au fost gradate pe o

scală de 4 puncte de la 0 la 3 utilizându-se următorul sistem: 0=absent, 1=ușor (simptome prezente însă nu deranjante), 2=moderat (simptome deranjante care nu interferă cu activitățile zilnice și 3=sever (simptome deranjante care interferă cu activitățile zilnice și perturbă somnul). S-au înregistrat astfel următoarele 4 scoruri: scor de obstrucție nazală (SON), scor de prurit nazo-ocular (SPNO), scor de strănut (SS) și scorul de rinoree anterioară (SRA); de asemenea s-a calculat și scorul total nazal (STN) ca și suma scorurilor pentru cele 4 simptome înainte și după tratament. Calitatea vieții a fost obiectivată la primul consult preterapeutic, la sfârșitul perioadei de studiu precum și la 6 săptămâni după finalizarea tratamentului cu ajutorul chestionarului de calitate a vieții din rinoconjunctivită.

Pentru realizarea meta-analizei am utilizat următoarea metodologie de căutare: s-au introdus termenii MeSH "fototerapie" și "rinită" în bazele de date internautice PubMed, biblioteca Cochrane, Google Scholar și ISI Web of Knowledge pentru perioada 1 ianuarie 1995 - 30 aprilie 2012. Fiecare rezumat a fost citit pentru aprecierea relevanței urmându-se a se selecta 10 articole pentru a fi parcurse în întregime. Bibliografia fiecărui articol a fost revizuită cu minuțiozitate pentru a se identifica și alte studii potențial relevante. Calitatea articolelor s-a evaluat prin prisma scalei elaborate și validate de Jadad et al. care ia în considerare cele mai relevante caracteristici a unui studiu clinic: randomizarea și orbirea iar nivelul de evidență al studiilor clinice s-a evaluat după recomandările lui Shekelle et al.

**Rezultate:** Au fost diagnosticați 30 (60%) pacienți cu RA persistentă și 20 cu RA intermitentă în perioada efectuării studiului. La 36 (72%) dintre pacienți li s-a diagnosticat o formă severă de boală, restul de 14 prezentând RA de grad moderat. Skin prick test a fost pozitiv pentru: acarieni din praful de casă (46%), mușgaiuri (15%), polenul de graminee (68%), fanere de animale (21%) și polenul de cereale la 16% dintre subiecții diagnosticați cu RA. Pacienții au fost incluși în mod randomizat în unul din cele 2 grupuri. La 22 femei și 8 bărbați cu vârste cuprinse între 18-58 ani în medie 40.67 li s-a administrat fototerapie intranazală. Aceasta a fost bine tolerată, doar 20% dintre pacienți raportând efecte secundare minore. Cele două grupuri au avut distribuție asemănătoare a STN la începutul tratamentului:  $8.61 \pm 2.64$  în grupul de studiu, respectiv  $7.46 \pm 2.57$  în lotul martor ( $P = 0.226$ ).

În grupul de studiu s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor pentru strănut ( $p=0.06$ ), rinoree ( $p=0.013$ ), prurit nazo-ocular ( $p=0.07$ ) și a STN ( $p=0.001$ ). Scorul pentru obstrucție nazală s-a îmbunătățit nesemnificativ statistic ( $p=0.089$ ). Nu s-a observat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește rezultatele de la rinomanometrie anterioară între cele 2 grupuri. Am evaluat modificările STN de la începutul și sfârșitul tratamentului: după 3 săptămâni de fototerapie intranazală, 23 pacienți (65.71%) au avut o îmbunătățire cu mai mult de 25% iar 15 pacienți (42.85%) cu mai mult decât 50%. Fototerapia intranazală a fost bine tolerată. Singurul efect secundar identificat la 7 pacienți din grupul de studiu și la 2 pacienți din grupul control a fost uscăciunea mucoasei nazale care s-a rezolvat prin lavajul FN cu soluții saline sau vitamina A uleioasă. La compararea rezultatelor de la începutul și sfârșitul tratamentului au fost identificate diferențe semnificative statistic pentru toate variabilele calității de viață studiate ( $P < 0.001$ ). Am găsit modificări semnificative statistic între mediile rezultatelor din toate domeniile cercetate între valorile pre și post-tratament cât și între valorile post-tratament și cele înregistrate la 6 săptămâni de

la sfârșitul acestuia; rezultatele pentru “*simptomele oculare*” nu au prezentat însă diferențe semnificative statistic,  $p>0.05$ .

**Tabel I.** Mediile rezultatelor RQLQ

| DOMENIU                 | PRE-TRATAMENT | POST-TRATAMENT | LA 6 SĂPTĂMÂNI |
|-------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Limitarea activităților | 4,883         | 1,680          | 2,756          |
| Somn                    | 3,453         | 1,746          | 2,786          |
| Simptome nespecifice    | 2,398         | 1,045          | 1,447          |
| Probleme practice       | 3,916         | 1,206          | 1,976          |
| Simptome nazale         | 5,097         | 1,980          | 2,220          |
| Simptome oculare        | 1,170         | 0,945          | 1,020          |
| Modificări emoționale   | 2,130         | 0,966          | 1,645          |

Nu s-a găsit nici o corelație statistică între sex sau vârsta pacienților și mediile variabilelor celor 7 domenii din chestionarul de calitate a vieții ( $p>0.05$ ).

În ceea ce privește studiile publicate în literatura de specialitate am găsit 36 articole referitoare la rinofototerapie în baza de date PubMed dintre care 8 nu erau în limba engleză. Din totalitatea studiilor recenziate am identificat doar trei studii DOPC prospective și randomizate dintre care doar unul avea calculată puterea studiului pentru dimensiunea eșantionului. Am mai identificat un studiu prospectiv, randomizat, mono-orb PC și unul doar prospectiv și randomizat. Au fost 4 studii deschise (“open-label”) prospective de tip pilot efectuate pe cohorte mai mici de 20 subiecți și un studiu mare, prospectiv nerandomizat care a cuprins 100 indivizi tratați cu aparatul Rhinolight. Celelalte articole erau recenzii ale literaturii (4) și două studii observaționale asupra modificărilor histologice induse de fototerapie mucoasei nazale. Pe lângă studiile clinice am identificat și un studiu experimental recent care evaluează modificările histopatologice ale rinofototerapiei asupra mucoasei nazale la iepuri. De asemenea au fost descrise în literatură încercări de a evalua eficacitatea clinică a fototerapiei și la pacienții cu rinită vasomotorie, polipoză nazală sau rinosinuzită cronică.

**Discuții:** au fost descrise rezultatele fiecărui studiu inclus în metaanaliză.

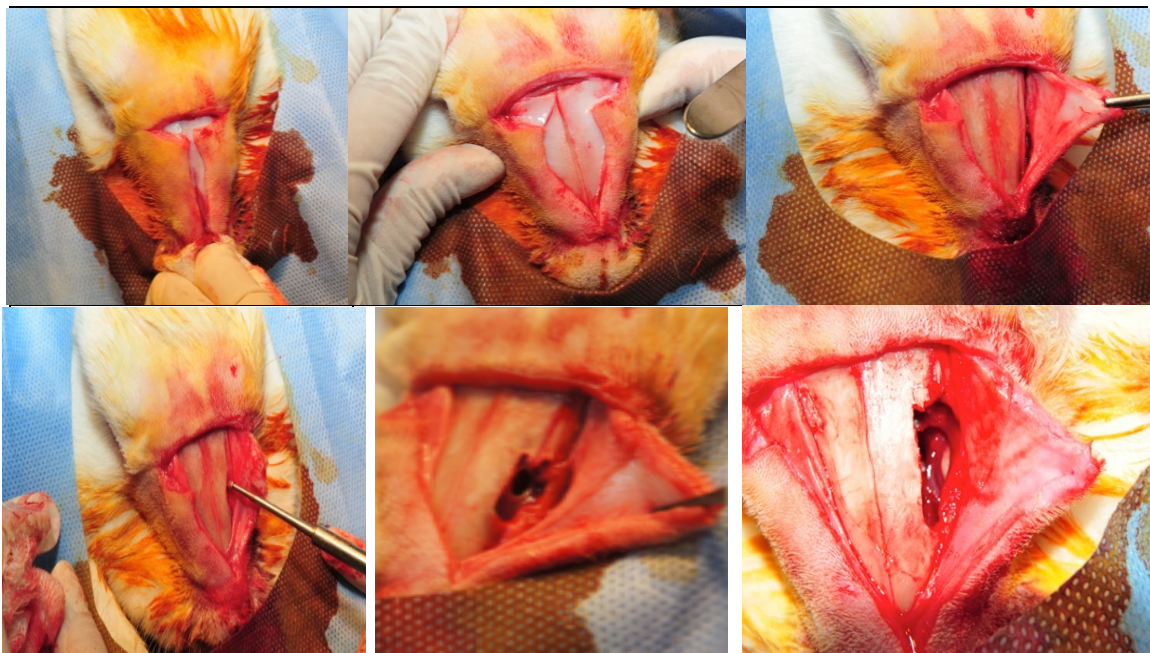
**Concluzii:** rezultatele studiului nostru sugerează că fototerapia intranazală reprezintă o metodă eficientă de ameliorare a simptomatologiei alergice având un efect pozitiv asupra calității de viață a pacienților. Alte studii sunt necesare pentru evaluarea rezultatelor pe termen lung iar eficiența rinofototerapiei pentru simptomatologia pacienților afectați de rinite non-alergice, non-infecțioase (în speță rinitele eozinofilice) rămâne de stabilit. Rinofototerapia a fost în general bine tolerată și a redus semnificativ scorurile clinice pentru strănut, rinoree, prurit nazal precum și scorul total nazal în toate studiile recenziate. Calitatea studiilor publicate a fost variabilă, astfel că, bazându-ne pe principiile puterii de recomandare a studiilor clinice elaborate de Shekelle et al, la ora actuală clasa de recomandare a fototerapiei este C. Sunt necesare studii ulterioare pentru stabilirea dozei optime minime eficiente a fototerapiei și a intervalelor de timp la care acestea să fie aplicate pentru ameliorarea continuă a simptomatologiei alergice precum și pentru o mai bună și prelungită calitate a vieții.

## STUDIUL 4. Influența crioterapiei-spray aplicată intraoperator asupra menținerii patenței antrostomiilor maxilare la modele de iepuri albi cu rinosinuzită cronică (studiu experimental)

**Background:** aproximativ un sfert din cauzele eșecului chirurgiei endoscopice rinosinusale se datorează restenozărilor ostiumului sinusului maxilar. Există studii în literatura de specialitate care susțin că crioterapia îmbunătățește vindecarea mucoaselor și diminuează formarea țesutului de granulație.

**Obiectiv:** evaluarea efectului crioterapiei spray de joasă presiune aplicată intraoperator ca un procedeu de prevenire a îngustării antrostomiilor maxilare efectuate prin abord extern la modele de iepuri cu rinosinuzită cronică indusă experimental.

**Material și metodă:** studiul paralel experimental prospectiv, controlat, randomizat, dublu-orb, pe 22 iepuri de Noua Zeelanda s-a efectuat la Biobaza UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca în laboratoarele experimentale de cercetare ale instituției noastre în perioada februarie-iunie 2012; toate procedurile ce urmau a fi efectuate și condițiile de viață ale iepurilor din studiu au fost aprobate de către Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" din Cluj-Napoca. În prima parte a studiului am indus sinuzită maxilară cronică rinogenă după modelul patentat de Liang în 2008 și publicat în revista Laryngoscope. După examenul endoscopic amănunțit al cavităților nazale și anestezierea topică a mucoasei nazale am injectat 1  $\mu$ g de forbol 12-miristat 13-acetat (PMA, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO: un promotor celular) unilateral la nivelul peretelui lateronazal lângă endocornete (asemănătoare cornetelor mijlocii umane). După 3 luni am efectuat antrostomia maxilară la nivelul peretelui medial al fiecărui sinus maxilar (SM) infectat prin abord extern; tehnica operatorie a fost standardizată și executată după cum a fost descrisă anterior în literatura de specialitate.



**Fig.1-6.** Pași chirurgicali: incizia în T (1), incizia (2) și decolarea periostului (3), frezarea peretelui superior al SM (4), pătrunderea la nivel sinusal (5) și efectuarea MMA (6)-stânga

Corespunzător randomizării computerizate preoperatorii, grupului de studiu (n=12) i s-a aplicat spray-crioterapie (2 cicluri de câte 4 secunde cu dezghețare completă a ariei tratate între aplicări timp de 35 de secunde), iar lotului control (n=10) i s-a aplicat spray cu soluție salină (NaCl 0.9%) în aceeași manieră. După 5 săptămâni s-au re-expus antrostomiile prin îndepărtarea pereților SM, după anestezie prealabilă; inspectarea sinusurilor și măsurarea diametrului antero-posterior s-a făcut în mod orb (examinatorul neștiind cărui grup aparținea fiecare iepure). S-au prelevat fragmente de mucoasă periantrostomie și s-au efectuat fotografii digitale fiecărei antrostomii în parte; toate pozele digitale au fost încărcate în programul Graphisoft ArchiCAD 13, ariile fiind astfel măsurate și comparate în mod obiectiv și automat. Patența fiecărui ostium (%) a fost scorificată prin compararea valorii ariei de la 5 săptămâni cu valoarea ariei măsurată în timpul intervenției chirurgicale. După colorare cu Hematoxină-Eozină și Masson Tricrom, s-au cercetat la MO modificările morfologice doveditoare ale vreunui prejudiciu epitelial al mucoasei nazale cum sunt: dispariția cililor, rupturile epiteliale sau prezența infiltratelor inflamatorii celulare și s-au evaluat parametrii histologici ca fibroza, edemul, statusul cililor și prezența/absența atipiilor celulare gradându-se mai multe scoruri lezionale. Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul programului SPSS 20.

**Rezultate:** toți iepurii prezentau rinoree purulentă unilaterală la momentul antrostomiei maxilare, la sfârșitul celor 3 luni necesare inducției RSC; în interiorul sinusului maxilar s-a evidențiat mucoasa îngroșată și hipertrofiată la toți cei 22 iepuri din studiu precum și colecții purulente la 20 (90,9%) dintre ei, modificări susținute și de examenul histologic ce a evidențiat inflamație cronică activă la mostrele recoltate din interiorul SM intraoperator. Modificările la microscopia optică a specimenelor de mucoasă din sinusul maxilar inflammat recoltate la momentul antrostomiei au demonstrat îngroșarea mucoasei sinusale, au evidențiat de asemenea hiperplazia epitelială și metaplazia mucoasă, fibroza subepitelială moderată spre severă precum și atrofia glandulară; a fost evidențiată infiltrarea leucocitară intensă în lamina propria și epiteliu predominant cu mononucleare (limfocite, macrofage și plasmocite) și hiperplazie limfoidă foliculară; infiltrarea moderată cu heterofile și eozinofile a fost de asemenea observată. Inflamația discretă (între 10-30 monocite/câmp 40x) a fost observată la 2 iepuri (9,09%), de gradul 2 (inflamație moderată) la 31,81% (7 iepuri) iar majoritatea (59,1% - 13 iepuri) au prezentat inflamație intensă de gradul 3 (> 50 monocite/câmp 40x) la momentul intervenției chirurgicale. Diametrele antrostomiilor criotratate au fost semnificativ mai mari la 5 săptămâni decât cele măsurate la iepurii din grupul control ( $9.73 \pm 2.92$  mm vs  $7.2 \pm 2.61$  mm,  $p=0.005$ ); de asemenea, ariile MMA au fost semnificativ mai mari la nivelul grupului de studiu ( $103.92 \pm 30.39$  mm<sup>2</sup> vs  $61.62 \pm 28.35$  mm<sup>2</sup>,  $p=0.002$ ). La 5 săptămâni după antrostomie, ostiumurile criotratate au fost semnificativ lărgite față de ostiumurile cărora li s-a aplicat soluție salină. ( $p=0.005$  pentru diametre, respectiv 0.002 pentru arii) – diferențe măsurate cu testul Mann Whitney. Când s-au comparat ariile și diametrele inițiale (intraoperatorii) nu s-au găsit diferențe importante între cele două grupuri; la cinci săptămâni patența antrostomiilor maxilare în grupul de studiu s-a mărit în medie cu 47,53%, pe când la nivelul grupului martor acestea s-au îngustat în medie cu 20.06% (diferență semnificativă statistic,  $p^a=0.014$ ). Toate ariile antrostomiilor din grupul de studiu au fost semnificativ mai mari la 5 săptămâni ( $p=0.002$ ), la fel și diametrele acestora ( $p=0.01$ ) față de valoarea bazală, intraoperatorie, diferențe comparate prin testul Wilcoxon Sum Rank. Nu au fost

diferențe semnificative statistic la nivelul celor două grupuri în ceea ce privește scorurile histologice. S-a observat o corelație directă între scorurile histologice (înălțimea medie a epitelului, infiltratele cu mononucleare, fibroza și edemul) și diametrele medii ostiale din cele 2 grupuri de tratament ( $r = 0.548$ ,  $p = 0.008$ , testul Spearman  $r$  pentru corelații).

**Concluzii:** crioterapia sub formă de spray cu presiune joasă aplicată intraoperator crește patența antrostomiilor maxilare la 5 săptămâni postoperator fără a produce efecte locale adverse importante; sunt necesare însă alte studii viitoare clinice și prospective pentru a putea determina cu acuratețe doza optimă pentru un efect clinic de durată.

Acest studiu a fost susținut financiar de grant-ul intern de cercetare nr. 27020/26/15.11.2011 din cadrul Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca.

## CONCLUZII GENERALE

1. Există la ora actuală o multitudine de clase terapeutice și preparate pentru aplicare topică nazală ce reprezintă o alternativă demnă de luat în considerare în managementul terapeutic conservativ al afecțiunilor rinosinuale;
2. Efectele secundare absente sau minore, ameliorarea semnificativă a simptomatologiei nazale și complianța ridicată a pacienților la acest mod de administrare recomandă asocierea acestor preparate tratamentului deja consacrat cu cortizon topic;
3. În utilizarea lor clinică judicioasă practicianul trebuie să țină cont de recomandările ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)<sup>235</sup> pentru rinitele alergice și EPOS 2012<sup>78</sup> (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) pentru rinosinuzitele acute și cronice cu/fără polipoză nazală;
4. Sunt de o importanță capitală preparatele topice asociate pentru însumarea efectelor benefice a mai multor clase terapeutice;
5. Capsaicina scade hiperreactivitatea nazală, fiind astfel indicată în controlul simptomatologiei RNANI (inclusiv rinita gustatorie); poate fi utilizată pentru scăderea dimensiunii polipilor în RSCcPN, însă nu este eficientă în RA;
6. Decongestionantele se indică a fi utilizate cu precădere în patologia acută rinosinusală maxim 5-7 zile (în funcție de preparat) pentru a nu favoriza dezvoltarea taxifilaxiei și a rhinitis medicamentosa;
7. Sunt necesare studii care să stabilească gradul de afectare ciliară pentru fiecare preparat simpatomimetic în parte; efectul antioxidant al oximetazolinei și al xilometazolinei rămâne a fi demonstrat;
8. Conservantul cel mai utilizat în preparatele topice, clorura de benزالconiu, nu afectează epiteliul pituitarei și nu este ciliotoxic;
9. Antihistaminicele topice sunt mai eficiente decât cele orale în cuparea simptomatologiei RA; olopatadina poate înlocui cu succes standardul de aur, corticoizii topici, la grupa de vârstă pediatrică, având un profil de siguranță mai ridicat;
10. Preparatele combinate (antihistaminic + corticoid) reprezintă soluția de viitor în managementul alergiei rinosinuale;
11. Furosemidul în doză de 2 puffuri în fiecare nară (500  $\mu\text{g}$ /puff) 6 luni pe an administrat postoperator în polipoza nazală are efect comparabil cu al corticosteroizilor administrați topic sau oral;

12. BTX-A în concentrație de 25 unități/ml injectată intranazal ameliorează semnificativ hipersecreția nazală din rinita idiopatică fără eozinofile, efect persistent până la 8 săptămâni;
13. Pacienții cu rinosinuzite refractare pot beneficia de administrarea intranazală în aerosoli a soluțiilor combinate de antibiotic (tobramicina) și apă de mare (ser fiziologic hipertonic); în sdr Kartagener sau maladia Mounier-Kuhn, dușurile nazale regulate cu soluții sau spray-uri saline reprezintă singura alternativă viabilă de terapie topică, întrucât corticoizii nu sunt indicați;
14. Nu se indică utilizarea antimicoticelelor topice de rutină în managementul RSC
15. PHI 6 MgBr<sub>2</sub> prin efectul său benefic asupra recilierii epiteliale reprezintă un tratament extrem de promițător sub formă de irigații nazosinusale postoperatorii în special la cazurile unde intenționat sau aleatoriu s-a produs o denudare osoasă considerabilă;
16. Spray-ul de bromură de ipratropium (Atrovent®) cu concentrație 0,03% administrat zilnic în doză de 3x2puff/zi este eficient în controlul rinoreei din RA, NARES sau RNANI;
17. Irigațiile cu volume mari de substanță prin presiune pozitivă determină o mai bună distribuție intrasinusală a drogurilor; cele de volum mare și presiune scăzută, așa-numitele "large volume, low-pressure" pot favoriza depunerea substanțelor la nivelul recesului/sinusului frontal;
18. Administrarea CS topici direct intrasinusal (prin intubare maxilară) este eficientă în RSC persistentă postoperator;
19. Utilizarea regulată a unui corticoid topic (mometazonă furoat) în perioada preoperatorie reduce semnificativ sângerarea din timpul intervențiilor chirurgicale endoscopice, îmbunătățește calitatea câmpului chirurgical și scade durata intervenției în timpul procedurilor CERS standard pentru ambele grupe de pacienți: rinosinuzita cronică fără polipi nazali și rinosinuzita cronică cu polipi nazali;
20. Sângerarea este mai pronunțată și vizibilitatea endoscopică mai afectată la cazurile ce prezintă RSC asociată cu polipoză nazală;
21. Tratatamentul cu CS în imediat postoperator îmbunătățește vindecarea epitelială, reduce crustele și sinechiile septoturbinare din perioada postoperatorie;
22. Crustele sunt asociate cu dezvoltarea sinechiilor în perioada postoperatorie;
23. Antibioticele sub formă de geluri și glucocorticosteroizii pot accelera regenerarea mucoasei rinosinusale iar lavajul cu soluții enzimatică contribuie la disoluția pseudomembranelor fibroase, a cheagurilor și crustelor, promovând astfel curățarea și vindecarea mucoasei;
24. Irigarea cu soluții saline îmbunătățește circulația sanguină locală și clearance-ul mucociliar;
25. Preparatele topice standardizate în uzul postoperator sunt: vitamina A, soluțiile saline izotone, corticosteroizii și decongestionantele;
26. Preparatele de mometazonă furoat administrate topic intranazal (în cazul nostru Nasonex®) nu determină o creștere semnificativă a PIO după 6 săptămâni de utilizare a spray-ului nazal la pacienții cu hipertensiune oculară și glaucom cu unghi deschis
27. Fototerapia intranazală reprezintă o metodă eficientă de ameliorare a simptomatologiei alergice având un efect pozitiv asupra calității de viață a pacienților;
28. Sunt necesare alte studii pentru evaluarea rezultatelor pe termen lung;
29. Eficiența rinofototerapiei pentru simptomatologia pacienților afectați de rinite non-alergice, non-infecțioase (în speță rinitele eozinofilice) rămâne de stabilit;

30. Rinofototerapia a fost în general bine tolerată și a redus semnificativ scorurile clinice pentru strănut, rinoree, prurit nazal precum și scorul total nazal în toate studiile recenziate;
31. Măsurările obiective ale fluxului nazal (rinomanometria anterioară, rinometria acustică și fluxul respirator maxim) nu au arătat îmbunătățiri semnificative în nici unul dintre studii (cu lumină roșie sau UV);
32. Efectele asupra markerilor de inflamație nu sunt dovedite la ora actuală;
33. La ora actuală clasa de recomandare a fototerapiei este C;
34. Sunt necesare alte studii prospective pe termen lung pentru a putea afirma cu certitudine științifică că fototerapia nu predispune la carcinogeneză;
35. Fototerapia nu este indicată în managementul polipozei nazale;
36. Sunt necesare studii ulterioare pentru stabilirea dozei optime minime eficiente a fototerapiei și a intervalelor de timp la care acestea să fie aplicate pentru ameliorarea continuă a simptomatologiei alergice precum și pentru o mai bună și prelungită calitate a vieții;
37. Am reușit să inducem sinuzită cronică tuturor iepurilor din studiu fără manipularea germenilor patogeni după modelul introdus de Liang în 2008;
38. La microscopia optică s-a evidențiat hiperplazie epitelială și metaplazie mucoasă, fibroza subepitelială moderată spre severă precum și atrofie glandulară; s-a observat infiltrarea leucocitară intensă în lamina propria și epiteliu predominant cu mononucleare (limfocite, macrofage și plasmocite), hiperplazie limfoidă foliculară precum și infiltrare moderată cu heterofile și eozinofile;
39. Inflamația moderată a fost întâlnită la 31,81% din iepuri și intensă de gradul 3 (> 50 monocite/câmp 40x) la 59,1% la momentul intervenției;
40. Toate plăgile chirurgicale s-au vindecat fără complicații sau infecții și toate antrostomiile maxilare au rămas deschise la evaluarea finală de la 5 săptămâni;
41. Diametrele și ariile antrostomiilor criotratate au fost semnificativ mai mari la 5 săptămâni decât cele măsurate la iepurii din grupul de control;
42. La cinci săptămâni patența antrostomiilor maxilare în grupul de studiu s-a mărit în medie cu 47,53%, pe când la nivelul grupului martor acestea s-au îngustat în medie cu 20.06%;
43. S-a observat o corelație directă între scorurile histologice (înălțimea medie a epiteliului, infiltratele cu mononucleare, fibroza și edemul) și diametrele medii ostiale din cele 2 grupuri de tratament;
44. Fragmentele de mucoasă recoltate la 5 săptămâni colorate cu Masson Tricrom au evidențiat că fibroza submucoasă și infiltratele leucocitare din grupul martor au fost mai accentuate decât cele recoltate de la nivelul ostiumurilor criotratate;
45. Crioterapia sub formă de spray cu presiune joasă aplicată intraoperator crește patența antrostomiilor maxilare la 5 săptămâni postoperator fără a produce efecte locale adverse importante;
46. Sunt necesare alte studii viitoare clinice și prospective pentru a putea determina cu acuratețe doza optimă pentru un efect clinic de durată.

## **Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

Teza cuprinde câteva aspecte publicate în premieră în literatura de specialitate. Am reușit să demonstrăm că administrarea regulată și de lungă durată a corticosteroizilor topici preoperator în afecțiunile inflamatorii cronice rinosinuzale poate îmbunătăți calitatea câmpului operator, diminuează sângerarea intraoperatorie și scade durata actului chirurgical.

Deși crioterapia a fost mult utilizată de-a lungul timpului în sfera ORL, aplicarea intraoperatorie a acesteia pe modele de iepuri cu RSC indusă experimental, este, după cunoștințele noastre, o premieră mondială; am reușit să inducem sinuzită cronică la iepuri prin injectarea intranazală a unui promotor celular și obstrucția temporară a ostiumului sinusal fără a manipula germeni bacterieni patogeni în condiții de laborator, reproducând astfel un model deja patentat și deschizând calea pentru alte studii experimentale asupra rinosinuzitei cronice în cadrul universității noastre.

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY „IULIU  
HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA ROMÂNIA

PhD THESIS ABSTRACT

LOCAL TREATMENT’S INFLUENCE UPON  
THE PATHOLOGY OF THE SINONASAL  
MUCOSA

2012

PhD STUDENT: ANAMARIA GOCEA

DOCTORAL SUPERVISER: Prof. Dr. MARCEL  
COSGAREA



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## **TABLE OF CONTENTS (shortened):**

### **INTRODUCTION**

### **ACTUAL KNOWLEDGE STATE**

#### **1. Anatomical considerations upon the nasal mucosa**

- 1.1. Surface epithelium
- 1.2. Vascularization
- 1.3. Innervation
- 1.4. Lymphatics

#### **2. Nasal's mucosa physiology data**

- 2.1. Respiratory function of the nasal mucosa
- 2.2. "Conditioning" function of inspired air
- 2.3. The immunitary function of nasal mucosa
- 2.4. Reflex function of nasal mucosa
- 2.5. Olfactory function of nasal mucosa

#### **3. Rhinitis physiopathology**

- 3.1. Rhinosinusal allergy
  - 3.1.1. Localised Allergic Rhinitis
  - 3.1.2. Fungal Allergic Rhinosinusitis
- 3.2. Non-allergic rhinitis
  - 3.2.1. Non-allergic Rhinitis with eosinophils (NARES) and non-allergic rhinitis with eosinophils and eosinophilia (BENARES)
  - 3.2.2. Hormonal rhinitis
  - 3.2.3. Occupational rhinitis
  - 3.2.4. *Rhinitis medicamentosa*
    - 3.2.4.1. Drug induced rhinitis
  - 3.2.5. Idiopathic Rhinitis
  - 3.2.6. Emotionally Induced Rhinitis
  - 3.2.7. Rhinitis caused by physical or chemical factors
  - 3.2.8. Seasonal non-allergic rhinitis

### **PERSONAL CONTRIBUTION**

#### **1. Work hypothesis/objectives**

#### **2. Study 1 – Types of topical treatments applied in Rhinology**

- 2.1. Introduction
- 2.2. Work hypothesis/objectives
- 2.3. Material & method
- 2.4. Results
- 2.5. Discussions
- 2.6. Conclusions

#### **3. Study 2 – Role of topical corticosteroids perioperatively administered in rhinosinusitis treatment**

- 3.1. Introduction
  - 3.1.2. Efficacy of intranasal corticosteroids
  - 3.1.3. Safety of intranasal corticosteroids
- 3.2. Work hypothesis/objectives
- 3.3. Material & method
- 3.4. Results

- 3.5. Discussions
- 3.6. Conclusions
- 3.7. Topical steroids enable healing after endoscopic sinus surgery (abstract)
- 3.8. Effect of mometasone furoate intranasal spray upon the intraocular pressure in patients with drug-controlled glaucoma (abstract)

#### **4. Study 3 - Phototherapy's role in allergic rhinitis management**

- 4.1. Introduction
- 4.2. Work hypothesis/objectives
- 4.3. Material and method
- 4.4. Results
- 4.5. Discussions
- 4.6. Conclusions

#### **5. Study 4 – Influence of intraoperative spray cryotherapy on the maxillary antrostomy patency in rabbit models of chronic rhinosinusitis: a randomized, controlled, double blind experimental trial**

- 5.1. Introduction
- 5.2. Working hypothesis
- 5.3. Material and method
  - 5.3.1. Induction of experimental sinusitis
  - 5.3.2. Surgical procedure
  - 5.3.3. Anatomy of rhinosinusal cavities in rabbits
  - 5.3.4. Antrostomy's dimension
  - 5.3.5. Hystologic analysis
  - 5.3.6. Statistic analysis
- 5.4. Results
- 5.5. Discussions
- 5.6. Conclusions

#### **6. General conclusions**

#### **7. Thesis originality and innovative contributions**

#### **REFERENCES**

**Key words:** topical therapy, criotherapy, intranasal corticosteroids, endoscopic sinus surgery, rhinosinusitis.

#### **ABSTRACT**

#### **INTRODUCTION**

Thesis introduces us even from its start into the fascinating world of topical intranasal therapies, presenting itself with nasal's mucosa anatomy, physiology and physiopathology data as well as complete information on different pharmaceutical products used until now in the complex management of rhinosinusal diseases.

The clinical studies are centered on assessing intranasal steroids' efficacy and safety of use, the "golden standard" for different types of rhinitis and rhinosinusitis; on presenting thorough data on alternative physical therapies efficiency (phototherapy or

pulsatile ultrasounds), containing also an experimental part that evaluates intraoperative spray-cryotherapy's efficiency on maintaining the maxillary antrostomies' patency.

## **ACTUAL KNOWLEDGE STATE**

The physiology chapter comprehends interesting and actual data on nasal valve and nasal cycle, bringing also valuable information on nasal reflexes (originated in the nose and with nasal implication). The physiopathology chapter brings about a new rhinitis classification describing also the new clinical entities like: localized allergic rhinitis, allergic fungal rhinosinusitis, idiopathic rhinitis, gustatory rhinitis and non-allergic localized rhinitis.

## **WORKING HYPOTHESIS/OBJECTIVES**

Assessing the results of endoscopic sinus surgery after 1-month preoperative topical steroid administration in patients with chronic rhinosinusitis with/without nasal polyposis by determining their effects on diminishing intraoperative bleeding and therefore, improving the surgical field's quality and shortening the intervention's length of time.

For establishing the topical steroid' safety of long-term use, our aim was to investigate the effects of intranasal corticosteroid administration on intraocular pressure; we also aimed to assess the effect of immediate postoperative treatment with steroid-decongestant combinations upon healing of rhinosinusal' mucosa after endoscopic sinus surgery. Deficient epithelial healing is a major problem which the specialist is facing after the surgical procedure; avoiding sequelae such as synechia formation is of utmost importance, as it shall prevent a turbulent airflow in the future and facilitate the application of topical treatment, which most of the patients with chronic rhinosinusitis are in need of for the rest of their lives.

The main objective of the experimental part has been to asses the effect of low-pressure spray cryotherapy use as an intraoperative procedure to prevent the narrowing of a surgically created antrostomy on chronic rhinosinusitis rabbit models, our hypothesis being that cryotherapy might reduce postoperative narrowing of the maxillary antrostomy (MMA).

Besides presenting clinical and quality of life's results in patients with persistent/intermitent, moderate/severe allergic rhinitis, our aim was to effectuate a calitative meta-analysis on the efficiency and safety of use of intranasal phototherapy in this group of patients.

## **STUDY1. Topical therapy in Rhynology**

Far from being exhaustive, this paper aims to review the most illustrative topical therapies in Rhinology, to show their patterns of action and their most suggestive characteristics proven by clinical studies and trials as "Evidence Based Medicine". We describe several therapeutics clases: decongestants, antihistaminics, anticholinergics,

antibiotics, disinfectants, antimicrobics, fitotherapeutics, vitamins, immunotherapy and compounds. Furthermore, the nose is increasingly being used for the delivery of other drugs, ranging from hormone replacement therapy and growth hormone to insulin and anti-migraine medication (sumatriptan). The ability to directly reach neuronal tissue in the olfactory niche and thence the brain makes this a very attractive proposition.

The discussion chapter comprehends important and actual data on the variety of intranasal/sinusal delivery devices imagined to date for an efficient intranasal, respectively intrasinusal drug administration nasal: pump nasal sprays, pulsatile nebulizing aerosols, particle nebulizing aerosols, “Neti pot” bottle, “squeeze bottle”, bidirectional nasal sprays, maxillary sinus intubation, resorbable nasal dressings (eg Nasopore®), as well as a powder pulverization (eg Turbuhaler®).

## **STUDY 2. Role of topical steroids perioperatively administered in rhinosinusitis management**

**1. Objective:** to find out whether the constant preoperative use of a topical corticoid (mometasone furoate [MF]) could really improve the operative field quality and decrease bleeding during endoscopic sinus surgery (ESS).

**Study design:** double-blind, randomized controlled trial.

**Setting:** Tertiary referral center.

**Subjects and methods:** Seventy patients with chronic rhinosinusitis (CRS) with and without polyps underwent ESS under standardized general anesthesia with equal randomization into two groups. During four weeks within the preoperative period, 35 cases were treated with MF, while the other half received placebo matching sprays. Total blood loss, operation time, and surgical field quality were recorded.

**Results:** intraoperative blood loss in the MF-treated group was 142.8 mL, less than in the control group (170.6 mL). The difference between the groups is 27.7 mL (95% confidence interval [CI] 3.5-51.92), statistically significant:  $P = 0.025$ . Time of surgery was 59 minutes in the MF group and 70 minutes in the control group. The difference was 11.2 minutes (95% CI 2.82-19.51), which is statistically significant:  $P = 0.009$ . The quality of the endoscopic surgical field was significantly better for patients treated with MF. Treatment with topical corticoid enables significantly reduced bleeding, decreased operation time, and improved endoscopic vision during ESS for CRS.

**Conclusion:** The use of topical corticoid (MF) in the preoperative period can improve endoscopic vision, reduce bleeding, and decrease operation time in CRS patients with and without polyps undergoing ESS, but our sample size cannot exclude small, and possibly trivial, group differences.

**2. Background:** endoscopic sinus surgery (ESS) represents the favoured surgical treatment for chronic rhinosinusitis (CRS) with or without nasal polyps, its results being mostly beneficial. However, recurrent CRS or surgical failures are not to be neglected: approximately 20% of CRS patients to whom ESS has been applied present a deficient epithelization of the surgical scar that will lead to recurring or recidive of chronic rhinosinusitis and nasal polyps.

**Objective:** the purpose of the present study was to assess the efficacy of immediate topical steroid treatment in the postoperative period after endoscopic sinus surgery.

**Matherial & Methods:** randomized, controled study. We have included 60 patients affected by chronic rhinosinusitis (with or without polyps) who underwent ESS. The patients were randomized into two groups: group A treated by Biorinil (decongestant and corticoid) and izotone saline solution (ISS) and group B – treated only by ISS. Several endoscopic parameters were followed: the percentage of synechiae between the middle turbinate and the latero-nasal wall at 10 weeks after ESS and the presence of blood crusts (scored on 3-point scales), inflammation, secretions and oedematous swelling in the nasal cavities at twelve days postoperatively. Statistical analysis were performed by means of SPSS programme version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

**Results:** we have observed a significant reduction of synechiae in patients treated by Biorinil: 1 patient in group A versus 9 patients in the control group. ( $p<0.001$ ); the crusts have been significantly reduced in the study group, compared to the control one. Patients with more blood crusts situated in the middle meatus will develop more synechiae in the postoperativ period. Posthoc analysis of combined scores for the presence of inflammation, oedema, polyps and synechia at 10 weeks postoperatively shows a significant improvement of scores for the steroid treated group (both CRS and NP).

**Discussion:** presenting a topical postoperative protocole to follow after endoscopic sinus surgery.

**Conclusion:** crusts are associated with synechiae formation in the postoperative period. Immediate postoperative treatment by topical steroids and decongestants reduces crusts and the development of septoturbinary synechiae in the nasal cavities.

**3. Background:** introducing topical corticosteroids in clinical practice has considerably improved the management of chronic inflammatory diseases of superior and inferior airways. A direct relationship between topic or systemic administration of steroids and growth of intraocular pressure has been recognised for over 50 years; however, steroid induced answer remains variable and open to further research.

**Purpose:** To evaluate the effect of 6 weeks administration of mometasone furoate nasal spray (Nasonex®) on intraocular pressure (IOP) in patients with ocular hypertension or controlled primary open-angle glaucoma.

**Matherial & Method:** prospective, randomized, placebo-controled, double-blind study on 50 patients who required long-term treatment with intranasal corticoids for their chronic ENT affections; patients have randomisedly been assigned to one of the following 4 groups: I (n=15) – patients with normal baseline intraocular pressure who were treated with Nasonex 2 pulverisations a day in each nostril, II (n=15) patients with normal baseline intraocular pressure who were treated with placebo (izotone saline solution) delivered in identic Nasonex bottles, group III (n=10) patients with glaucoma treated with Nasonex and group IV (n=10) patients with glaucoma treated by placebo. There were a total of 4 study visits: baseline and weeks 2, 4, 6 after starting the spray. Each study visit was at the same time within a 1-hour time window. Primary outcome measure was IOP. Secondary measures included visual accuity, patient reported side effects and compliance. Study endpoint was 6 weeks from the start of treatment or an IOP increase of  $>20\%$  from baseline. A sample size calculation suggested that 8 patients in each arm would be sufficient to detect a difference of 3.2 mm Hg with a power of 80%.

**Results:** there were 40 women (80%) and 10 men (20%) included in the study; 20 out of them had an intraocular pressure > 21 mmHg (16 women and 4 men), the mean age has been 51,34±1.58. All patients completed the 6 weeks of the study (100% compliance); there were no significant differences among the 4 groups regarding baseline patients characteristics, intraocular pressure at each measurement or its changes from baseline; after 6 weeks of treatment, the mean IPO has modified by +0.56±1.58 in group 3 versus +0.76±1.44 mm Hg in group 4, respectively +0.44±1.54 in group 1 versus 0.68±1.44 mm Hg in group 2 (compared to baseline values, P=0.73). Thirty out of the 50 patients (60%) did not present any modification of IPO, 6 (12%) had a 1 mmHg variation, 5 (10%) displayed a growth of 2 mmHg, and in 3 patients (6%) IOP has grown by 3 mmHg; only 6 patients (12%) presented a growth of intraocular pressure of 4 mmHg; in 5 patients of group 1, 6 patients of group 2, 5 from group 3 and 4 in group 4 there have been variations of IOP before and after treatment. Besides slight headaches (identified at 12% in the study group and at 6% in the control group), the other side effects have been equally distributed throughout the 4 study groups; dryness of the nasal mucosa has been reported by 2% of the patients, minor epistaxis by 24% and nasal discomfort by 2% in the study groups (1 and 3). We did not encounter any nasal ulcerations to any of our treated patients.

**Discussion:** thorough review of literature regarding the side-effects of long term treatment with intranasal corticosteroids.

**Conclusion:** in patients with ocular hypertension and open angled glaucoma we did not observe a significant growth of IOP after 6 weeks of intranasal mometasone furoate (Nasonex) use.

### **STUDY 3. Phototherapy's role in allergic rhinitis management**

**Introduction:** Phototherapy represents nowadays an attractive and promising alternative therapy for the airways inflammatory diseases. Rhinophototherapy using a combination of UVA (25%), UVB (5%) and visible light (70%) is known to have a powerful immunosuppressive effect for which it has been used as an alternative tool in treating refractory intermittent allergic rhinitis.

**Working hypothesis:** to investigate phototherapy's effect upon patients' quality of life as measured by "The Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire" translated in romanian. The second objective was to realise a qualitative meta-analysis on all the published studies in the speciality literature regarding all devices to apply phototherapy in order to come up with pertinent conclusions upon phototherapy's safety and efficacy, since our study included a small number of subjects (n=35) and was realised in 2006.

**Material and method:** prospective study on 35 patients affected by intermittent/persistent, moderate/severe allergic rhinitis (with positive skin prick test) that was refractory to conventional treatment and to whom we have applied endonasal UVAB composed out of UV-A (25%), UV-B (5%) and visible light. Each nasal cavity was illuminated 3 times a week, three weeks consecutively with the same device (Rhinolight III, Szeged, Hungary). Signs and symptoms of AR were scored before and after treatment. The phototherapy's efficacy was assessed by clinical findings (endoscopic exam, anterior rhinomanometry), Total Nasal Symptoms Score (TNSS) and the

Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). Nasal lavages and citologic exam were performed as well. Data were analyzed using the SPSS 13 for Windows. Quality of life has been objectified at the first pretherapeutic visit, at study's end as well as at 6 weeks post-treatment by RQLQ.

To realise the meta-analysis we used the next search methodology: we have introduced the MeSH terms "phototherapy" and "rhinitis" in internautic databases PubMed, Cochrane library, Google Scholar and ISI Web of Knowledge for the period 1st of january 1995 – 30th of April 2012. Each abstract has been carefully read in order to appreciate the study's relevance, then we selected 10 articles to be thoroughly read. Each article's bibliography has been carefully revised to identify other potential relevant studies. The articles quality has been assessed by Jadad et al.'s elaborated and validated scale that rangs randomization and blinding and the clinical studies' level of evidence has been assessed after Shekelle et al.' recommandations.

**Results:** There were 30 (60%) patients affected by persistent AR and 20 with intermitent AR. 36 (72%) had a severe form, the rest of fourteen a moderate degree. Skin prick test has been positive for: house dust mite (46%), mould (15%), grass polen (68%) and ragweed in 16% of patients. Rhinophototherapy was well tolerated, only 20% of patients reported mild side effects and resulted as a significant improvement of sneezing ( $p=0.06$ ), rhinoreea ( $p=0.013$ ), nasal itching ( $p=0.07$ ) and TNS ( $p=0.001$ ). The two groups had a similar distribution of TNSS at the beginning of treatment:  $8.61 \pm 2.64$  in study group, respectively  $7.46 \pm 2.57$  in control group ( $P = 0.226$ ). The nasal obstruction score has improved, the difference not being though statistically significant ( $p=0.089$ ). We did not observe a statistically significant difference regarding the anterior rhinomanometry results between the two groups. When the previous and after treatment data were compared, statistically significant differences were found in all quality of life variables ( $p<0.001$ ). We have found statistically significant differences between the pre-treatment and post-treatment mean values of RQLQ, as well as between the post treatment values and those scored after 6 weeks since the study ended; the values for "*ocular symptoms*" did not present statistically significant differences,  $p>0.05$ .

**Table I.** RQLQ mean results RQLQ

|                       | PRE-TREATMENT | POST-TREATMENT | 6 WEEKS POST-TREATMENT |
|-----------------------|---------------|----------------|------------------------|
| Activities limitation | 4,883         | 1,680          | 2,756                  |
| Sleep                 | 3,453         | 1,746          | 2,786                  |
| Unspecific symptoms   | 2,398         | 1,045          | 1,447                  |
| Practical problems    | 3,916         | 1,206          | 1,976                  |
| Nasal symptoms        | 5,097         | 1,980          | 2,220                  |
| Ocular symptoms       | 1,170         | 0,945          | 1,020                  |
| Emotional disturbance | 2,130         | 0,966          | 1,645                  |

We did not find any statistic correlation between patients' sex or age and the means of the variables of the 7 domains from the quality of life questionnaire ( $p>0.05$ ).

We have encountered 36 rhinophototherapy articles in PubMed database out of which 8 were not in English; from all reviewed studies we have only identified 3 DOPC prospective and randomised studies, out of which only one had calculated the power

study for sample size. We have identified a prospective, randomised, mono-blind PC study and one, only prospective and randomized; there have been 4 pilot open-label prospective studies made on small groups of patients (less than 20 subjects) and a large prospective non-randomised study on 100 patients treated by Rhinolight. The other articles were literature reviews (n=4) and two observational studies upon the phototherapy-induced histological modifications to the nasal mucosa. Besides the clinical studies we have identified a recent experimental study that assessed the rhinophototherapy's induced histopathological modifications to nasal mucosa in rabbits. Likewise, we encountered in the speciality literature attempts of evaluating phototherapy's clinical efficacy in chronic vasomotor rhinitis, nasal polyposis or chronic rhinosinusitis.

**Discussions:** we described the results of each study included in meta-analysis.

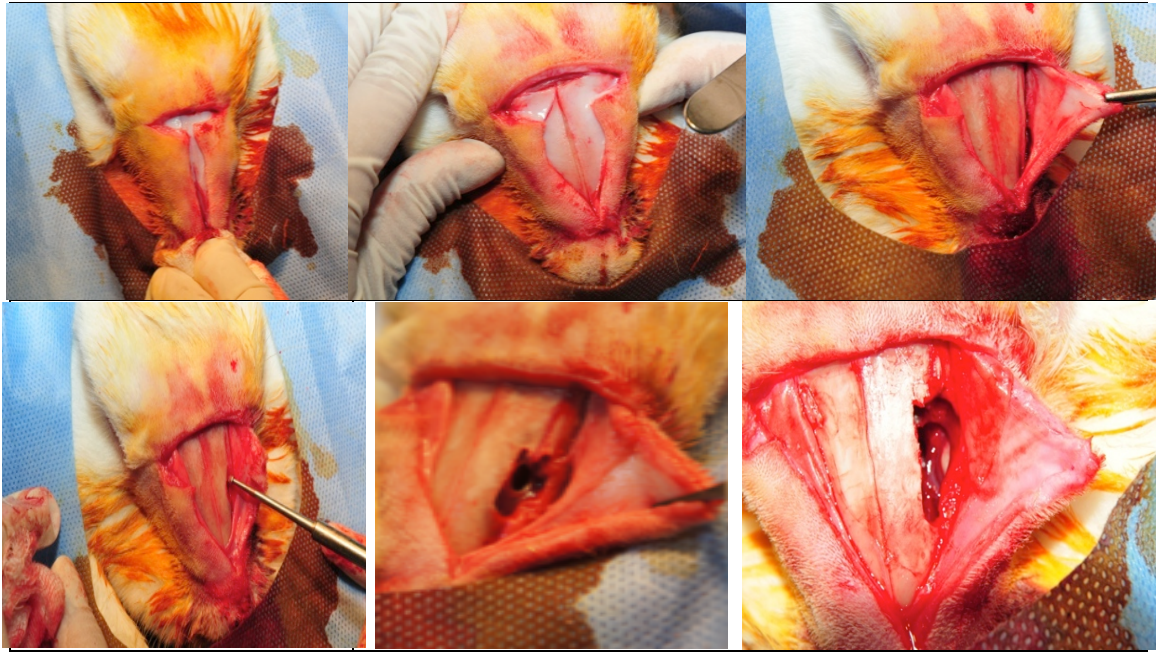
**Conclusions:** these results suggest that rhinophototherapy is an effective method to relieve AR symptoms and has a positive effect on patients' quality of life. Other studies are necessary to assess its long term results, and rhinophototherapy's efficacy in improving symptoms of non-allergic non-infectious rhinitis (especially eosinophilic rhinitis) remains to be established. The quality of published studies has been variable, recommendation class for endonasal phototherapy is C nowadays (after Shekelle et al). Further studies are needed to establish the minimum optimal efficient dosis for phototherapy and the time intervals of application in order to continuously improve the allergic symptoms and for a better and longstanding quality of life in allergic rhinitis.

#### **STUDY 4. Influence of intraoperative spray cryotherapy on the maxillary antrostomy patency in rabbit models of chronic rhinosinusitis: a randomized, controlled, double blind experimental trial**

**Background:** It has been reported that one fourth of the causes of endoscopic sinus surgery failures are related to re-stenosis of the maxillary sinus ostium. There is evidence that cryotherapy improves mucosal healing and decreases granulation tissue formation.

**Objective:** to assess the effect of low-pressure spray cryotherapy use as an intraoperative procedure to prevent the narrowing of a surgically created antrostomy on chronic rhinosinusitis rabbit models.

**Material&Method:** a prospective, controlled, randomized, double-blind, parallel-group animal study on 22 New Zealand white rabbits to whom unilateral chronic rhinosinusitis of a rhinogenic cause has been induced by the method patented in 2008 by Liang and published in Laryngoscope. After a thorough endoscopic examination of nasal fossas and topical anesthesia of the nasal mucosa, we injected 1 µg of phorbol 12-miristate 13-acetate (PMA, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO: a cell promoter) unilaterally at the level of lateronasal wall, near the endoturbinates. The surgical technique has been standardized and executed as it has anteriorly been described in the speciality literature.



**Fig.1-6.** Surgical steps: “T” incision (1), periosteum incision (2) and elevation (3), drilling the MS’ superior wall (4), penetrating the sinus (5) and MMA creation(6) - left

After 3 months a maxillary antrostomy by an open approach has been performed on the CRS side and 2 cycles of 5-second spray cryotherapy were intraoperatively applied on randomly selected 12 antrostomies (study group – with complete thaw of treated area between sprays lasting 35 seconds); while saline solution was applied to the control group (n=10) on the same manner. After 5 weeks we have re-exposed the maxillary antrostomies by elevating the sinus’s walls; the sinuses’ inspection and measurement of the antero-posterior diameter has been blinded. We drew out periantrastomal mucosa fragments and we took digital pictures to each maxillary antrostomy; all digital pictures have been loaded to Graphisoft ArchiCAD 13, so that the MMA areas could be measured and compared objectively and automatically. Each ostium’s patency (%) has been scored by comparing the area value at 5 week with the area value measured during the surgical intervention. The antrostomy areas were objectively compared by Graphisoft ArchiCAD 13 program at 5 weeks postoperatively. Hematoxylin-eosin and Masson’s trichrome staining were done to assess chronic inflammation, collagen fibers disposition, fibrosis, oedema, loss of cilia or cellular atypia. The statistical analysis was performed by means of SPSS 20.

**Results:** 22 rabbits survived till the end of the study; two rabbits were lost after anesthesia and one rabbit died during the 3 months-period sinusitis induction time. Unilateral mucopurulent nasal discharges were observed in 2 rabbits (90,9%) on the day of antrostomy, at the end of the 3-month maxillary sinusitis induction time. When performing the antrostomy, all the maxillary sinuses were filled by purulent secretions and the sinus mucosa was hypertrophic. The light microscopic findings of mucosal biopsy specimens obtained from each rabbit at the moment of antrostomy showed thickening of sinusal mucosa, epithelial hyperplasia and mucous metaplasia, moderate to severe subepithelial fibrosis and glands atrophy, prominent leukocytic infiltration into the lamina propria and epithelium, mononuclear cells (lymphocytes, macrophages

and plasma cells) predominating and follicle lymphoid hyperplasia. A moderate infiltrate with heterophils and eosinophils was also observed. No nasal polyps were found either macroscopically or microscopically in this study. Discrete inflammation (between 10-30 monocytes/field 40x) was found in 2 rabbits (9,09%), grade 2 (moderate inflammation) in 31,81% (7 rabbits) and the majority (59,1% - 13 rabbits) presented with grade 3 of severe inflammation (> 50 monocytes/field 40x) at the time of surgery.

The diameters and areas of cryotreated antrostomies were significantly larger at 4 weeks than the control ones ( $p=0.005$ , respectively  $0.002$ ); the antrostomies in the study group were significantly larger at 4 weeks ( $p=0.002$ ). At five weeks the antrostomy patency in study group has enlarged by a mean of 47,53%, while in the control group has narrowed by 20.06% (statistically significant difference,  $p^a = 0.014$ ). All areas of the antrostomies in the study group were significantly larger at 4 weeks ( $p=0.002$ ), as well as their diameters ( $p=0.01$ ) measured by Wilcoxon Sum Rank.

The mean of epithelium height was intraoperatively  $44,21\mu\text{m} \pm 12,27$  and decreased at 1 month in the study group ( $p=0,02$ ). Histological evaluations showed improved wound healing ( $p=0.004$ ) compared to controls including better collagen organization ( $p=0.05$ ). Cellular atypia was not observed in any of the samples. Light microscopic findings of the mucosal specimens obtained from the cryotreated group showed epithelial hyperplasia after 5 weeks time in four of the cases in study group, all the rest presented a normal architecture of the epithelial layer with some inflammatory cells in the submucosal planes. There were no statistically significant differences in the two groups as regards the histologic scores; we observed a direct correlation between the histological scores (epithelial medium height, monocytes infiltration, fibrosis and edema) and the medium ostial diameters in the 2 treatment groups ( $r = 0.548$ ,  $p = 0.008$ , Spearman  $r$  correlation test).

**Conclusions:** intraoperative low-pressure spray criotherapy increases the patency of the maxillary antrostomy at 1 month postoperatively with no important local side effects.

This study has been supported by Research Grant No 27020/26/15.11.2011 from the University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca.

## GENERAL CONCLUSIONS

1. There are currently a variety of therapeutic classes and nasal preparations for topical application which represent an alternative worthy of consideration in the conservative management of rhinosinusal diseases;
2. The absent or minor side effects, the significant improvement of nasal symptomatology and the high patient compliance to this method of administration recommend their association with the “golden standard”, intranasal steroid compounds;
3. In their judicious clinical use, practitioners must take into account the recommendations of ARIA (Allergic rhinitis and Its Impact on Asthma) for allergic rhinitis and EPOS 2012 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) for acute and chronic rhinosinusitis with / without nasal polyps;
4. Combined topical compounds are of paramount importance for the addition of the beneficial effects of several therapeutic classes;

5. Capsaicin decreases nasal hyperreactivity, thus indicated in controlling NANIPER's symptomatology (including gustatory rhinitis) and can be used to reduce the size of polyps in CRSwPN, but is not effective in AR;
6. Decongestants are recommended to be used mainly in acute rhinosinusal pathology for a maximum of 5-7 days (depending on the product) not to favor the development of rhinitis medicamentosa or tachyphylaxis;
7. Further studies are needed to determine the extent of cilia functional damage for each sympathomimetic substance; the antioxidant effect of oxymetazoline and xylometazoline remains to be proved;
8. Most widely used preservative in topical preparations, benzalkonium chloride, does not affect nasal mucosa's epithelium and is not ciliotoxic;
9. Topical antihistamines are more effective than oral ones in AR symptomatology, olopatadine can successfully replace the gold standard topical corticosteroids at the pediatric age group with a higher safety profile;
10. Combined products (antihistamine + corticosteroid) represent the solution for the future management of rhinosinusal allergy;
11. Furosemide, in dose of 2 puffs in each nostril (500 mg / puff) 6 months a year postoperatively has a comparable effect with topical or oral corticosteroids in nasal polyposis;
12. BTXA in concentration of 25 units / ml injected intranasally significantly improves nasal hypersecretion in idiopathic rhinitis without eosinophils, an effect lasting up to 8 weeks;
13. Patients with refractory rhinosinusitis might benefit from the combined intranasal aerosol solutions: antibiotic (tobramycin) and sea water (hypertonic saline); in Kartagener sdr or Mounier-Kuhn disease, regular nasal showers with saline solutions or sprays represent the only alternative topical therapy since steroids are not indicated;
14. Topical antimycotics are not to be routinely indicated to use in CRS management
15. Through its beneficial effect on epithelial reciliation, PHI 6 MgBr<sub>2</sub> represents an extremely promising treatment as rhinosinusal postoperative irrigations, especially in cases with intentional or random significant bone denudation;
16. Ipratropium bromide nasal spray (Atrovent ®) in 0.03% concentration daily administered at a dose of 3x2puff/zi is being effective in controlling rhinorrhea in AR, NARES or NANIPER;
17. Irrigations with large volumes of substance with positive pressure leads to a better intrasinusal distribution of drugs; the high volume and low pressure, so-called "large-volume low-pressure" may favour the frontal sinus or recess distribution of drugs;
18. Direct intrasinusal topical CS administration (through an intubation tube) surgery is effective in persistent postoperative CRS;
19. Regular use of a topical steroid (mometasone furoate) in the preoperative period significantly reduces bleeding during endoscopic sinus surgery, improves the surgical field's quality and consequently decreases the surgical procedure's durate for both groups of patients: chronic rhinosinusitis without NP and chronic rhinosinusitis with nasal polyps;
20. bleeding is more pronounced and the endoscopic vision more affected in cases with associated CRS and NP;
21. Immediate postoperative treatment by intranasal CS improvest epithelial healing, reduces crusts and septoturbinal sinechiae in postoperative period;

22. Crusts are associated with synechiae development in the postoperative period;
23. Antibiotics conditioned as gels and glucocorticosteroids can accelerate rhinosinusal mucosa regeneration and enzymatic solutions contribute to pseudofibrous membranes dissolution, of clots and crusts, thereby promoting mucosa's proper cleaning and healing;
24. Saline solutions irrigation improves local blood flow and the mucociliary clearance;
25. Standardized postoperative products are: A vitamin, isotone saline solutions, corticosteroids and decongestants;
26. Mometasone furoate preparations topically intranasally administered (Nasonex®) do not determine a significant growth of IOP after 6 weeks of nasal spray use in patients with ocular hypertension and open-angled glaucoma;
27. Intranasal phototherapy represents an efficient method of allergic symptoms relief having a positive effect upon patients' quality of life;
28. Further studies are necessary for assessing the long term results;
29. Rhinophototherapy's efficacy in symptoms caused by non-allergic non-infectious rhinitis (eg eosinophilic rhinitis) is yet to be established;
30. Rhinophototherapy has generally been well tolerated and significantly reduced the clinical scores for sneezing, rhinorea, nasal itching as well as the Total Nasal Score in all reviewed studies included in meta-analysis;
31. Objective measurement for nasal airway (anterior rhinometry, acoustic rhinometry and high respiratory flow) did not show any significant improvement in any of the studies (red light or UV);
32. The effects upon the inflammation markers are not sustained nowadays;
33. Nowadays, rhinophototherapy is included in C class recommendation;
34. Further prospective long term studies are necessary in order to rigorously state that phototherapy does not predispose to carcinogenesis;
35. Phototherapy is not indicated in managing nasal polyps;
36. Further studies are needed to establish the minimum optimal efficient dosis for phototherapy and the time intervals of application in order to continuously improve the allergic symptoms and for a better and longstanding quality of life in allergic rhinitis.
37. We have succeeded to induce chronic rhinosinusitis to all the rabbits in our study without pathogen germs manipulation as patented by Liang in 2008;
38. In optical microscopy we have noticed epithelial hyperplasia and mucous metaplasia, moderate to severe subepithelial fibrosis and glandular atrophy; we have observed intense leucocytic infiltrates in lamina propria and epithelium predominantly with monocytes (lymphocytes, macrophages and plasmacytes), follicular lymphoid hyperplasia as well as heterophiles and eosinophiles moderate infiltration;
39. moderate inflammation (grade 2) has been found in 31,81% of rabbits and grade 3 (intense with > 50 monocytes/field 40x) in 59,1% at the time of surgery;
40. All surgical wounds have cured with no complications or infections and all maxillary antrastomies remained open at the 5 weeks final evaluation;
41. Criotreated MMAs diameters and areas have significantly been larger at 5 weeks than the ones measured in the control group;
42. The maxillary antrastomies patency in the study group has enlarged by a mean of 47,53%, while in the control group, it has narrowed by 20.06%;
43. We have observed a direct correlation between the histological scores (mean epithelial height, monocytes infiltration, fibrosis and edema) and the mean ostial diameters in the 2 treatment groups;

44. Mucosa fragments harvested at 5 weeks and colored by Masson Tricrom have emphasized that submucous fibrosis and leucocytes infiltration in the control group have been more accentuated than the ones harvested from the cryotrased ostia;
45. Intraoperative low-pressure spray-cryotherapy enlarges the MMA patency at 5 weeks with no important local side effects;
46. Further clinical prospective studies are necessary in order to accurately determine the optimal dosis for a longstanding clinical effect.

## **THESIS ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS**

Thesis comprehends some aspects published for the first time in the speciality literature. We have succeeded to prove that regular and long term preoperative administration of topical steroids might improve surgical field's quality in chronic rhinosinusitis patients, diminishes intraoperative bleeding and shortens the surgical procedure.

Even though cryotherapy has been extensively used in ENT area along time, its intraoperative application on experimentally induced chronic rhinosinusitis rabbit models is, in our knowledge, a world premiere; we have managed to induce chronic rhinosinusitis in rabbits by intranasal injections of a cell promoter and temporary ostial obstruction without germs manipulation in laboratory, therefore reproducing an already patented model that would lead the way for other experimental studies on chronic rhinosinusitis in our University.

UNIVERSITÉ DE MEDICINE ET PHARMACIE „IULIU  
HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA ROUMANIE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE DE DOCTORAT

L'INFLUENCE DU TRAITEMENT LOCAL SUR  
LA PATHOLOGIE DE LA MUQUEUSE NASO-  
SINUSIENNE

2012

DOCTORAND: ANAMARIA GOCEA

DIRECTEUR DE THÈSE: Prof. Dr. MARCEL  
COSGAREA



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## **SOMMAIRE (abrégé):**

### **INTRODUCTION**

### **ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION**

#### **1. Considérations anatomiques sur la muqueuse nasale**

- 1.1. L' épithelium de revêtement
- 1.2. Vascularisation
- 1.3. Innervation
- 1.4. Les glandes lymphatiques

#### **2. Données sur la physiologie de la muqueuse nasale**

- 2.1. La fonction respiratoire de la muqueuse nasale
- 2.2. La fonction de "conditionnement" de l'air inspiré
- 2.3. La fonction immunitaire de la muqueuse nasale
- 2.4. La fonction réflexe de la muqueuse nasale
- 2.5. La fonction olfactive de la muqueuse nasale

#### **3. La physiopathologie des rhinites**

- 3.1. L'allergie naso-sinusienne
  - 3.1.1. La rhinite allergique localisée
  - 3.1.2. Rhinosinusite fongique allergique
- 3.2. Rhinites non-allergiques
  - 3.2.1. Rhinites non-allergiques avec éosinophiles (NARES) et rhinites non-allergiques avec éosinophiles et éosinophilie (BENARES)
  - 3.2.2. Rhinites hormonales
  - 3.2.3. Rhinites occupationnelles
  - 3.2.4. *Rhinitis medicamentosa*
    - 3.2.4.1. La rhinite d'origine médicamenteuse
  - 3.2.5. La rhinite idiopathique
  - 3.2.6. La rhinite d'origine émotionnelle
  - 3.2.7. La rhinite déterminée par des facteurs physiques ou chimiques
  - 3.2.8. Rhinites non-allergiques saisonnières

### **CONTRIBUTION PERSONNELLE**

#### **1. Hypothèse de travail/objectifs**

#### **2. Etude 1 – Types de traitements topiques appliqués en rhinologie**

- 2.1. Introduction
- 2.2. Hypothèse de travail/objectifs
- 2.3. Matériel et méthode
- 2.4. Résultats
- 2.5. Débats
- 2.6. Conclusions

#### **3. Etude 2 – Le rôle des corticostéroïdes topiques administrés dans le traitement périopératoire des rhinosinusites**

- 3.1. Introduction
  - 3.1.2. L'efficacité des corticostéroïdes administrés par voie nasale
  - 3.1.3. La sécurité des corticostéroïdes administrés par voie nasale

- 3.2. Hypothèse de travail/objectifs
- 3.3. Matériel et méthode
- 3.4. Résultats
- 3.5. Débats
- 3.6. Conclusions
- 3.7. Les corticostéroïdes topiques favorisent la guérison épithéliale suite à une intervention chirurgicale endoscopique naso-sinusienne (résumé)
- 3.8. L'effet du spray furoate de mométasone administré par voie nasale sur la pression intra-oculaire chez les patients avec glaucome contrôlé par les médicaments ( résumé )

#### **4. Etude 3 - Le rôle de la photothérapie dans le management des rhinites allergiques**

- 4.1. Introduction
- 4.2. Hypothèse de travail/objectifs
- 4.3. Matériel et méthode
- 4.4. Résultats
- 4.5. Débats
- 4.6. Conclusions

#### **5. Etude 4 – L'influence de la cryothérapie - appliquée par spray par voie intra-opératoire pour maintenir la patence des antrostomies maxillaires chez des lapins blancs avec rhinosinusite chronique (étude expérimentale)**

- 5.1. Introduction
- 5.2. Hypothèse de travail
- 5.3. Matériel et méthode
  - 5.3.1. Induction de la sinusite expérimentale
  - 5.3.2. Intervention chirurgicale
  - 5.3.3. L'anatomie des cavités naso-sinusiennes chez les lapins
  - 5.3.4. La dimension de l'antrostomie
  - 5.3.5. L'analyse histologique
  - 5.3.6. L'analyse statistique
- 5.4. Résultats
- 5.5. Débats
- 5.6. Conclusions

#### **6. Conclusions générales (synthèse)**

#### **7. L'originalité et la contribution innovatrice de la thèse**

#### **REFERENCES**

### **RÉSUMÉ**

### **INTRODUCTION**

Cette thèse se propose de nous introduire dès le début dans le monde fascinant des thérapies topiques par voie nasale. Elle rassemble des données anatomiques, physiologiques et physiopathologiques sur la muqueuse nasale, ainsi que des informations complètes sur les divers produits pharmaceutiques utilisées jusqu'à présent pour la thérapie complexe des affections naso-sinusiennes.

Les études cliniques se fondent sur l'évaluation de l'efficacité et de la sûreté de l'utilisation des corticostéroïdes administrés par voie nasale, de la thérapie d'élection des divers types de rhinites et rhinosinusites. Elles s'articulent également autour de la présentation des données sur l'efficacité des thérapies physiques alternatives (photothérapie ou US pulsatiles) et comporte aussi une partie expérimentale qui évalue l'efficacité de la cryothérapie appliquée par voie intra-opératoire pour maintenir la patence des antrostomies maxillaires.

## **L'ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION**

Le chapitre de physiologie présente de données intéressantes et actuelles sur la physiologie de la valve nasale et sur le cycle nasal et contribue avec des informations importantes sur les réflexes d'origine nasales et sur ceux à impacte nasal. Le chapitre de physiopathologie propose une nouvelle classification des rhinites et décrit les nouvelles entités cliniques qui se sont individualisées récemment: la rhinite allergique localisée, la rhinosinusite fongique allergique, la rhinite idiopathique, la rhinite gûstatrice et la rhinite non-allergique saisonniere.

## **HYPOTHÈSE DE TRAVAIL/OBJECTIFS**

L'évaluation des résultats des interventions chirurgicales endoscopiques naso-sinusiennes après l'administration d'un traitement pré-opératoire durant un mois à base de stéroïdes topiques chez les patients souffrant de rhinosinusite chronique avec/sans polypose nasale. L'évaluation consiste en la détermination des effets sur la diminuation des hémorragies intra-opératoires et implicitement, de l'amélioration de l'intervention chirurgicale et du raccourcissement de la durée de l' intervention.

Pour mesurer la sûreté d'utilisation des corticostéroïdes topiques, nous nous sommes proposés de-dépister les effets de la thérapie à base de corticoïdes administrés par voie nasale sur la pression oculaire. Notre objectif principal est l'évaluation de l'effet de l'administration du spray de furoate de mométasone par voie nasale pour une période de 6 semaines sur la pression intraoculaire chez les patients souffrant de hypertension oculaire ou de glaucome primaire à angle ouvert contrôlé par les médicaments. Nous nous sommes également proposés d'évaluer l'effet du traitement à CS topiques sur la muqueuse naso-sinunsienne pendant la période post-opératoire chez les patients qui ont subi des interventions chirurgicales endoscopiques. Nous avons ainsi conçu une étude prospective randomisée et contrôlée menée sur 60 patients souffrant de rhinosinusite chronique (avec ou sans polypose nasale) qui ne répondaient pas au traitement allopatique standard. La guérison défailante de l'épithelium représente l'un de problemes les plus difficiles auxquels se heurte le clinicien dans la periode post-operatoire. Eviter les sequelles post-opératoires, telles que les sequelles des synéchies du méat moyen ou celles du cornet inférieur, revêt une importance capitale pour la prevention des turbulences du flux aérien à l'intérieur du nez et par la facilitation de l'application des thérapies topiques. La majorit des patients malades de rhinosinusite chronique aura besoin d'un tel traitement pour le reste de leur vie. Le principal objectif de la partie expérimentale a consisté en l' investigation de l'effet de l'utilisation intra-opératoire du spray-cryothérapie de pression réduite sur la patence des antrostomies maxillaires du méat moyen chez les lapins avec rhinosinusite

chronique induite de manière expérimentale. Conformément à notre hypothèse, la cryothérapie peut réduire la sténose post-opératoire de l'antrostomie maxillaire (MMA).

En outre de la présentation des résultats cliniques et ceux portant sur la qualité de la vie des patients avec rhinite allergique persistante/intermittente, modérée/aigüe, nous nous sommes également proposés de réaliser une meta-analyse qualitative de l'efficacité et de la sûreté de l'application de la photothérapie chez ces mêmes patients.

## **ETUDE 1. Types de traitements topiques appliqués en rhinologie**

Loin d'être exhaustive, la première partie de la recherche personnelle se veut une synthèse des plus importantes thérapies topiques de rhinologie, de leur modes d'action, une mise en évidence de leur caractéristiques les plus frappantes, prouvées par des études cliniques et par des meta-analyses conformes à la "médecine fondée sur des preuves". Nous décrivons les effets des suivantes classes thérapeutiques: anti-inflammatoires, antihistaminiques, anticolinergiques, antibiotiques, antimycosiques, diurétiques, phytothérapeutique, vitamines, fibrinolytiques et préparations pour immunothérapie. La voie d'application nasale commence à être de plus en plus utilisée pour l'administration des divers substances à effet systémique, telles les thérapies hormonales (insuline) ou avec des antimigraineux (sumatriptan). La capacité d'atteindre directement le tissu nerveux (et implicitement le cerveau) à travers la voie olfactive représente aujourd'hui un défi à relever. Le chapitre des débats contient des informations importantes sur la variété des dispositifs d'administration utilisés jusque là pour l'application efficace des médicaments par voie nasale, ou sinusienne: des spray nasaux à pompe, des dispositifs nébuliseurs à aérosols pulsés, dispositifs nébuliseurs à aérosols par particules, le dispositif "Neti pot", "bouteille compressible", sprays nasaux à séquençement bidirectionnel, intubation nasosinusienne (pour l'antre maxillaire), des tampons résorbables tels Nasopore et la pulvérisation des poudres (ex. Turbuhaler®).

## **STUDIU 2. Le rôle des corticostéroïdes topiques administrés dans le traitement périopératoire des rhinosinusites**

**1. Objectif:** établir si l'administration pré-opératoire constante d'un corticoïde topique (pour le cas échéant furoate de mométasone – MF) améliore la qualité de l'intervention chirurgicale et diminue les hémorragies pendant les interventions chirurgicales endoscopiques nasosinusiennes.

**Types d'étude:** étude en double aveugle, randomisée et contrôlée.

**Cadre:** centre de référence tertiaire.

**Matériel et méthode:** 70 patients malades de rhinosinusite chronique (RSC) avec un sans polyps ont subi CES en anesthésie générale; les patients ont été partagés (de manière randomisée) en 2 groupes. 4 semaines avant l'intervention chirurgicale on a administré à 35 patients furoate de mométasone (MF), tandis qu'on a distribué à l'autre groupe des spray apparemment similaires, placebo. On a enregistré la quantité totale de sang perdu, le temps opératoire et la qualité du champ chirurgical.

**Résultats:** la quantité totale de sang perdu dans le groupe des patients traités avec de la mométasone a été de 142.8 mL, moindre que celle perdue par le groupe témoin (170.6

mL). L'écart entre les groupes est de 27.7 mL (95% intervalle de confiance [IC] 3.5-51.92), signification statistique:  $P= 0.025$ . La durée de l'intervention chirurgicale a été de 59 minutes pour le groupe MF et 70 minutes pour le groupe témoin avec une différence enregistrée 11.2 minutes (95% IC 2.82-19.51), signification statistique:  $P= 0.009$ . La qualité du champ chirurgical a été sensiblement améliorée chez les patients traités avec MF. Le traitement à base de corticoïdes topiques mène à la diminution significative de la hémorragie, un temps opératoire raccourci et une vision endoscopique meilleure pendant CES pour RSC.

**Conclusions:** l'utilisation pré-opératoire des corticostéroïdes topiques (MF) améliore la vision endoscopique, réduit la hémorragie et diminue la durée du temps opératoire chez les patients souffrants de RSC avec ou sans polypes qui subissent une intervention chirurgicale endoscopique. La dimension de l'échantillon n'exclut pas cependant quelques petits, probablement insignifiants écarts entre les groupes.

**2. Contextualisation:** la chirurgie endoscopique nasosinusienne (CES) représente la méthode d'intervention d'élection pour la rhinosinusite chronique avec/sans polypose nasale (RSC). Les résultats sont pour la plupart bénéfiques. Toutefois, la rhinosinusite chronique récurrente ou les échecs chirurgicaux ne sont pas négligeables: près de 20% des patients malades de RSC qui ont subi une CES présentent une épithélisation défailante avec des cicatrices chirurgicales qui peuvent mener à une récurrence de la rhinosinusite chronique et/ou de la polypose nasale.

**Objectif:** l'évaluation de l'efficacité du traitement post-opératoire à base des stéroïdes topiques appliqués par voie nasale après CES.

**Matériel et méthode:** étude prospective randomisée et contrôlée menée sur 60 patients avec rhinosinusite chronique (avec ou sans polypes nasaux) qui ne répond pas au traitement à base des médicaments standard. Ces patients ont subi une intervention endoscopique sinusale; ils ont été distribués en 2 groupes: A – traitement à base de Biorinil® (3x2 pulvérisations par jours, près de 24 µg bétaméthasone et 0,48 mg anti-inflammatoire) 8 jours et solution saline isotone (SSI) pendant 4 semaines et B – traitement à base exclusive de SSI pendant 4 semaines; après 8 jours d'administration de Biorinil (bétaméthasone 0.05 g + Chlorhydrate de tétrazoline 0,1 g + excipients: chlorure de benzalkonium), on a administré au groupe A MF 1 pulvérisation/jour pendant 4 semaines. Les paramètres endoscopiques suivis ont été: le pourcentage de synéchies entre le cornet moyen et le cloison latéro-nasal à 10 semaines après l'intervention, des croûtes de fosses nasales à 12 jours après l'intervention, la sténose des orifices sinusiennes créées, des modifications hyperplasiques ou la présence de tissu de granulation, la présence d'œdème de la muqueuse résiduelles, mesurée sur une échelle de 0-2 (0 = absent, 1 = faible, 2 = aigü).

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du programme SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). L'étude a été menée dans la Section Clinique ORL du CHU CF Cluj pendant la période 1.01-10.05.2011; les sprays de Biorinil® nous ont été offerts par l'entreprise pharmaceutique Farmila.

**Résultats:** On a remarqué une réduction significative des synéchies chez les patients traités avec CSin: 1 patient dans le groupe A contre 9 dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Les croûtes étaient significativement moindres dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle. Les patients avec de multiples croûtes du méat moyen développeront plus de synéchies postopératoires (corrélation positive entre les 2 groupes de variables

- Test de Spearman). L'analyse posthoc des mesures combinées de l'inflammation, de l'œdème, des polypes et des synéchies à 10 semaines après l'intervention a montré une amélioration significative des mesures pour le groupe traité avec des stéroïdes (tant pour RSC que pour PN)

**Débats:** la présentation d'un protocole de gestion thérapeutique topique par voie nasale post-opératoire endoscopique naso-sinusienne.

**Conclusions:** Les croûtes sont associés à la formation de synéchies dans la période post-opératoire. Un traitement post-opératoire immédiat avec des produits contenant des stéroïdes et des anti-inflammatoires peut réduire le développement des croûtes et des synéchies du cornet inférieur dans les fosses nasales.

**3. Contextualisation:** L'introduction des corticostéroïdes topiques a amélioré considérablement le traitement des maladies inflammatoires des voies respiratoires supérieures et inférieures.

La relation directe entre l'administration topique ou systémiques des corticostéroïdes et l'augmentation de la pression intra-oculaire a été reconnue depuis plus de 50 ans. Cependant, la réponse induite par les stéroïdes est très variable. Les études prospectives à grande échelle qui déterminent l'existence d'une relation significative entre l'administration de corticostéroïdes par voie nasale et une augmentation de la pression intraoculaire font défaut.

**Objectif:** L'évaluation de l'effet de l'administration par voie nasale du spray de mométasone furoate pour une période de 6 semaines sur la pression intraoculaire (PIO) chez les patients souffrant d'hypertension oculaire ou glaucome primaire à angle ouvert contrôlé par la médication.

**Matériel et méthode:** Nous avons mené une étude prospective randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle sur un groupe de 50 patients atteints de maladies ORL divers qui ont nécessité du traitement par pulvérisation cortisone à long terme. L'étude a été menée dans le CHU C.F.R de Cluj-Napoca, section O.R.L. et Ophtalmologie pendant 6 semaines durant 1.03.-30.05.2012. Le groupe de patients a été aléatoirement répartis en 4 groupes: I (n = 15) des patients - sans pression intraoculaire élevée au début du traitement, qui a reçu une dose de Nasonex® 2x1 pulvérisations / jour, II (n = 15) des patients sans pression intraoculaire augmentée au début du traitement qui ont reçu une solution placebo (solution saline normotonique) en flacon de Nasonex, groupe III (n = 10) des patients diagnostiqués avec glaucome à qui on a administré de Nasonex et le groupe IV (n = 10) des patients diagnostiqués avec un glaucome ayant reçu du placebo; le spray de mométasone et celui placebo étaient identiques. Les sprays nous ont été fournis par la société MSD (Merck Sharp & Dohme Corp). Il y a eu un total de 4 visites d'étude: la première visite et celles des semaines 2, 4, 6 après le début de l'administration du spray nasal. Les mesures primaires ont été conçues pour déterminer la pression intraoculaire et celles secondaires ont contribué à la détermination de l'acuité visuelle, des effets secondaires locaux accusés par les patients et leur conformité. La fin de l'étude a été fixée à 6 semaines après le début du traitement soit après l'augmentation de la PIO de plus de 20% par rapport au départ. Les calculs pour le calibrage de l'échantillon (taille de l'échantillon) ont montré que 8 patients dans chaque groupe serait suffisants pour détecter une différence de PIO de 3,2 mm Hg avec une puissance de l'étude de 80%.

L'étude a porté sur un total de 40 patients de sexe féminin (80%) et 10 patients de sexe masculin (20%), 20 d'entre eux souffraient de la pression intra-oculaire > 21 mmHg. La majorité (76 %) avait un âge supérieur à 40 ans, dont 16 femmes et 4 hommes. L'adhésion à l'étude a été de 100%, il n'y pas eu d'écarts statistiquement significatives entre les groupes en ce qui concerne les caractéristiques de base des patients; de la PIO, à chaque mesure de PIO ou en ce qui concerne les modification de PIO par rapport au début du traitement. A 6 semaines du début, la PIO moyenne a été modifié de  $0,56 \pm 1,58$  par rapport à  $0,76$  dans le groupe 3 par rapport à  $\pm 1,44$  mm dans le groupe 4 et  $0,44 \pm 1,54$  Hg dans le groupe 1 et  $0,68 \pm 1,44$  mm Hg dans le groupe 2 par rapport aux valeurs enregistrées au début de l'étude ( $P = 0,73$ ). Il n'y avait pas d'écart statistiquement significatif entre les deux groupes parallèles comparés par rapport aux mesures de pression tout au long accrus pour les yeux à la fin de la période de traitement. Trente sur 50 patients (60%) n'ont montré aucun changement de la PIO, 6 (12%) ont eu une variation de 1 mmHg, 5 (10%) ont montré une augmentation de 2 mmHg, et chez 3 patients (6%) la PIO a augmenté de 3 mmHg, Seuls 6 patients (12%) ont eu une augmentation de la PIO de 4 mmHg. Chez 5 patients du groupe 1, 6 patients du groupe 2, 5 du groupe 3 et 4 du groupe 4, il y avait des variations de la PIO avant et après le traitement. Les patients qui ont subi des variations de la pression intraoculaire entre les mesures n'ont pas montré des valeurs supérieures à 4 mmHg, ne dépassant pas la limite supérieure de la normale.

Le furoate de mométasone en dose de 50 ml / aérosols a été bien toléré par les adultes et les jeunes durant les 6 semaines de traitement.

**Débats:** L'examen approfondi de la littérature spécialisée sur les effets secondaires du traitement à long terme avec des corticostéroïdes par voie nasale.

**Concluzii:** Chez les patients présentant une hypertension oculaire et glaucome à angle ouvert (groupe à risque) il n'y a pas eu d'augmentation significative de la PIO après 6 semaines d'utilisation du spray nasal furoate de mométasone (Nasonex).

### **ETUDE 3. Le rôle de la photothérapie dans la gestion de la rhinite allergique**

**Introduction:** La photothérapie à ultraviolettes est actuellement très promettante pour les maladies inflammatoires des voies respiratoires. La combinaison de la photothérapie UV-A (25%), UV-B (5%) et la lumière visible (70%) a été proposé comme alternative thérapeutique pour les cas de rhinite allergique ne répondant pas au traitement conventionnel.

**Hypotèse de travail:** Nous avons cherché à déterminer si la photothérapie peut représenter une alternative thérapeutique viable pour les patients atteints de RA, comme démontré précédemment dans la littérature par un groupe de chercheurs en provenance de Hongrie. Comme notre étude prospective clinique a compris un petit nombre de patients (35) et a été menée en 2006, le deuxième objectif important a été de réaliser une méta-analyse de toutes les études publiées dans la littérature à ce jour y compris tous les dispositifs qui peuvent appliquer la photothérapie pour tirer quelques conclusions pertinentes. Des études antérieures ont démontré que la photothérapie utilisant une combinaison de UV-A (25%), UV-B (5%) et pour le reste de la lumière visible (70%) est efficace dans la suppression des symptômes allergiques et pour la

diminution significative des cellules inflammatoires et des niveaux de médiateurs inflammatoires. Notre objectif était de mettre l'accent sur l'influence de la photothérapie dans l'amélioration de la qualité de la vie des patients à l'aide du questionnaire "The Rhinoconjunctivitis Quality of Life " traduit en roumain.

**Matériel et méthode:** Nous avons imaginé une étude prospective portant sur 35 patients atteints de rhinite allergique intermittente ou persistante modérée à aigüe ayant des résultats positifs aux tests cutanés (prick test) ne répondants pas à la thérapie conventionnelle anti-allergique. On a administré UVAB endonasal composé de UV-A (25%), UV -B (5%) et la lumière visible (70%) selon le schéma suivant: chaque cavité nasale était illuminée 3 fois par semaine pendant 3 semaines consécutives avec des doses croissantes (à partir de 1,6 J/cm<sup>2</sup>) de UVAB. Les illuminations ont été réalisées avec le même appareil (Rhinolight III Rhinolight Ltd, Szeged, Hongrie; bande 310-600 nm) et par le même médecin. Les signes et symptômes ont été évalués par des mesures effectués par le médecin et le patient ensemble au début, pendant et à la fin du traitement, Le patient a également tenu un journal notant la sévérité des symptômes de ce jour-là. L'efficacité de la photothérapie a été évaluée par des méthodes cliniques (examen endoscopique, rhinométrie antérieure), de laboratoire (examen cytologique du liquide de lavage nasal) et par des mesures subjectifs: Score Total des Symptômes Nasales (STN) et le questionnaire sur la qualité de la vie avec la rhinoconjunctivite (RQLQ). Le même médecin a effectué une endoscopie nasale et a prélevé le liquide de lavage nasal. Les symptômes ont été notés sur une échelle de 4 points allant de 0 à 3 en utilisant le système suivant: 0 = absent, 1 = faible (symptômes présents mais pas envahissants), 2 = modéré (symptômes inquiétants qui n'interfèrent pas avec les activités quotidiennes et 3 = sévère (symptômes pénibles qui interfèrent avec les activités quotidiennes et perturbent le sommeil). Quatre scores ont été enregistrés: score d'obstruction nasale (SON), score de prurit naso-oculaire (SPNO), score éternuements (SS) et score rhinorrhée antérieure (SRA). On a également calculé le score Total des Symptômes Nasales (STN) et la somme des scores des 4 symptômes avant et après le traitement. La qualité de vie a été mesurée comme objectif à la première consultation pré-traitement, à la fin de l'étude et à 6 semaines après la fin du traitement par le questionnaire sur la qualité de la vie avec rhinoconjunctivite

Pour réaliser une méta-analyse, nous avons utilisé la méthodologie suivante de recherche terminologique: les termes MeSH «photothérapie» et «rhinite» ont été introduits dans les bases de données Internet PubMed, dans les bibliothèques Cochrane Library, Google Scholar et ISI Web of Knowledge pour la période du 1er Janvier 1995 au 30 Avril 2012. Chaque résumé a été lu pour évaluer sa pertinence dans le but de sélectionner 10 articles à lire dans leurs intégralité. La bibliographie de chaque article a été revue en profondeur afin d'identifier d'autres études potentiellement pertinentes. Des articles de qualité ont été évalués en termes de l'échelle élaborée et validées par Jadad et al. qui prend en compte les fonctionnalités les plus importantes d'un essai clinique: la randomisation et le double insu. La visibilité des essais cliniques a été évaluée par les recommandations de Shekelle et al.

**Résultats:** 30 (60%) patients atteints de RA persistante ont été diagnostiqués et 20 avec RA intermittente pendant l'étude. 36 (72%) patients ont été diagnostiqués avec une forme sévère de la maladie, les 14 restants montrant une RA modérée. Le test cutané s'est avéré positif pour: acariens (46%), les moisissures (15%), le pollen d'herbe (68%), les fanères des animaux (21%) et les grains de pollen chez 16% des patients

diagnostiqués avec RA. Les patients ont été inclus dans une étude randomisée dans l'un des 2 groupes. Sur 22 femmes et 8 hommes âgés de 18-58 ans (en moyenne, 40,67) ont reçu une photothérapie par voie nasale. Cela a été bien toléré, seulement 20% des patients ont accusé des effets secondaires mineurs. Les deux groupes avaient la même distribution de STN au début du traitement:  $8,61 \pm 2,64$  dans le groupe d'étude, respectivement  $7,46 \pm 2,57$  dans le groupe témoin ( $P = 0.226$ ).

Dans le groupe d'étude il y a eu une amélioration significative des scores pour les éternuements ( $p = 0,06$ ), rhinorrhée ( $p = 0,013$ ), prurit naso-oculaire ( $p = 0,07$ ) et STN ( $p = 0,001$ ). Le score d'obstruction nasale s'est amélioré mais sans être significatif statistiquement ( $p = 0,089$ ). Il n'y a pas eu un d'écart statistiquement significatif dans les résultats de rhinomanométrie préalable entre les 2 groupes. Nous avons évalué les changements STN au début et à la fin du traitement: après 3 semaines de photothérapie intranasale, 23 patients (65,71%) ont eu une amélioration de plus de 25%, et 15 patients (42,85%) ont connu une amélioration de plus de 50%. La photothérapie par voie nasale a été bien tolérée. Le seul effet secondaire constaté chez 7 patients du groupe d'étude et chez 2 patients dans le groupe témoin était le nez sec qui a été résolu par le lavage des FN avec une solution saline ou de la vitamine A en huile. Lorsque l'on compare les résultats au début et à la fin du traitement on trouve des écarts statistiquement significatifs pour toutes les variables de la qualité de vie étudiées ( $P < 0,001$ ). Nous avons constaté des changements significatifs entre les moyennes des résultats dans tous les domaines étudiés pour les valeurs pré-et post-traitement et pour les valeurs enregistrées après le traitement et à 6 semaines après sa fin. Les résultats pour "symptômes oculaires", n'ont pas montré des écarts statistiquement significatifs,  $p > 0,05$ .

**Tableau I.** Moyennes des résultats RQLQ

| DOMAIN                 | PRE-TRAITEMENT | POST-TRAITEMENT | 6 SEMAINES APRES TRAITEMENT |
|------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------|
| Limitation d'activités | 4,883          | 1,680           | 2,756                       |
| Sommeil                | 3,453          | 1,746           | 2,786                       |
| Symp non-spécifiques   | 2,398          | 1,045           | 1,447                       |
| Problèmes pratiques    | 3,916          | 1,206           | 1,976                       |
| Symptômes nasales      | 5,097          | 1,980           | 2,220                       |
| Symptômes oculaires    | 1,170          | 0,945           | 1,020                       |
| Probl émotionnelles    | 2,130          | 0,966           | 1,645                       |

On a trouvé aucune corrélation statistique entre le sexe ou l'âge des patients et les moyennes des variables des 7 domaines du questionnaire sur la qualité de vie ( $p > 0,05$ ). En ce qui concerne les études publiées dans la littérature spécialisée, nous avons trouvé 36 articles sur la rhinophotothérapie dans la base de données PubMed dont 8 en anglais. Sur toutes les études recensées nous avons identifié trois études prospectives et randomisées DOPC dont un seul disposé du calcul de la puissance de l'étude par rapport à la taille de l'échantillon. Nous avons identifié une autre étude prospective, randomisée, en simple aveugle et PC et une seule autre étude prospective et randomisée. 4 études étaient ouvertes («open-label») prospectives, pilote, effectuées sur une groupe de moins de 20 sujets et il y avait une grande étude prospective non-randomisée qui comprenait 100 individus traités avec le dispositif Rhinolight. D'autres articles étaient des compte-

rendues de la littérature (4) et deux autres étaient des études observationnelles sur les modifications histologiques induites par la photothérapie au muqueuse nasale. Outre les études cliniques nous avons identifié une étude expérimentale récente – une évaluation des changements histopathologiques de la rhinophotothérapie dans la muqueuse nasale du lapin. Ont également été décrites dans la littérature les tentatives d'évaluation de l'efficacité clinique de la photothérapie chez les patients atteints de rhinite vasomotrice, polypose nasale ou rhino-sinusite chronique.

**Débats:** On a décrit les résultats de chaque étude incluse dans la méta-analyse.

**Conclusions:** Les résultats de notre étude suggèrent que la photothérapie par voie nasale est une méthode efficace pour améliorer les symptômes allergiques ayant un effet positif sur la qualité de la vie des patients. D'autres études sont nécessaires pour évaluer à long terme les résultats et l'efficacité de la rhinophotothérapie pour les symptômes des patients atteints de rhinite non allergique, non-infectieuse (dans ce cas, la rhinite à éosinophiles) reste à déterminer. La rhinophotothérapie a été généralement bien tolérée et a réduit de façon significative les scores cliniques pour les éternuements, la rhinorrhée, le prurit nasal et le score total des symptômes nasales dans toutes les études critiques. La qualité des études publiées a été variable, de sorte que, sur la base des principes de la puissance des essais cliniques développés par Shekel et al, la classe de recommandation de la photothérapie est actuellement la classe C. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la dose minimale efficace de la photothérapie optimale et la fréquence à laquelle ils doivent être appliqués pour soulager les symptômes allergiques et pour une meilleure et plus longue qualité de la vie.

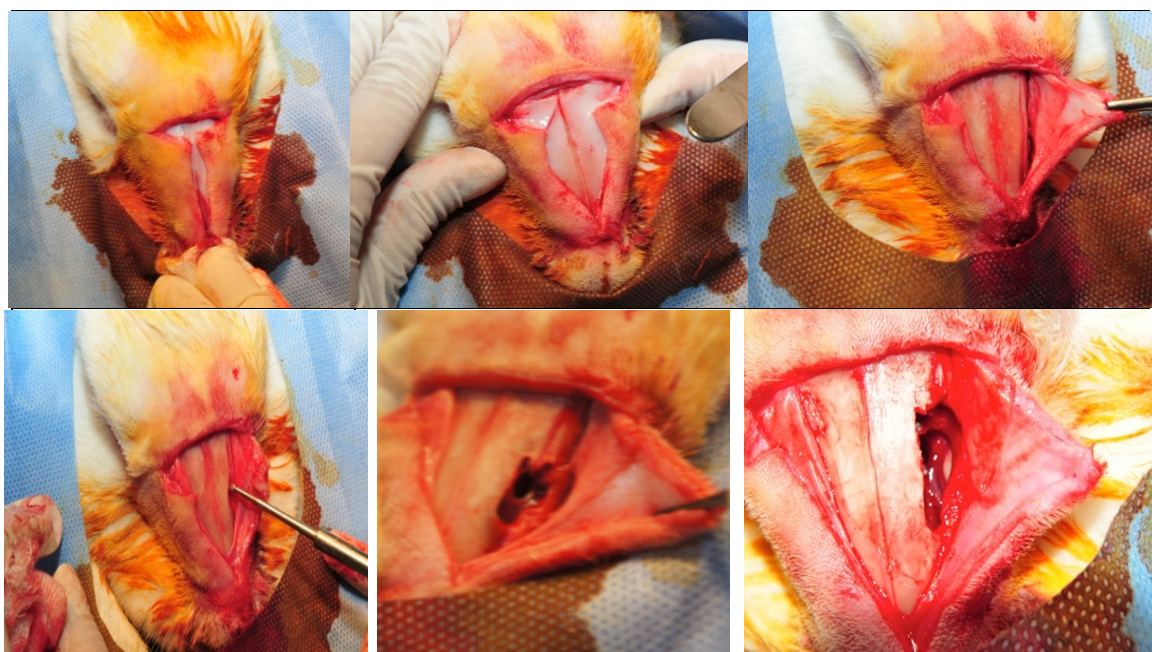
#### **ETUDE 4. L'influence de la cryothérapie - appliquée par spray par voie intra-opératoire pour maintenir la patence des antrostomies maxillaires chez des lapins blancs avec rhinosinusite chronique (étude expérimentale)**

**Contextualisation:** Environ un quart des échecs des interventions chirurgicales endoscopiques naso-sinusiennes sont dus à la sténose de l'ostium du sinus maxillaire. Il y a des études dans la littérature spécialisée qui prétendent que la cryothérapie améliore la cicatrisation des muqueuses et réduit la formation de tissu de granulation.

**Objectif:** L'évaluation de l'effet de la cryothérapie par spray à faible pression appliqué de manière intra-opératoire comme méthode pour empêcher le rétrécissement des antrostomies maxillaires faites par voie externe chez les lapins atteints de rhinosinusite chronique induite de manière expérimentale.

**Instruments et méthode:** étude parallèle, expérimentale, prospective, contrôlée, randomisée, en double aveugle, menée sur 25 lapins de New Zealand a été réalisée dans le cadre de la Biobase "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca dans les laboratoires de recherche expérimentale de notre institution pendant la période de février à juin 2012. Toutes les

procédures à effectuer et les conditions de vie des lapins de l'étude ont été approuvées par le comité d'éthique de l'Université de Médecine et Pharmacie "Iuliu Hațieganu" de Cluj-Napoca. Dans la première partie de l'étude, nous avons induit une sinusite maxillaire chronique rhinogène selon le modèle breveté par Liang en 2008 et publié dans la revue *Laryngoscope*. Après l'examen endoscopique complète des cavités nasales et l'anesthésie topique du muqueuse nasale nous avons injecté 1 µg de forbol 12-myristate 13-acétate (PMA, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO: un promoteur cellulaire) unilatérale dans le mur lateronasal près d'endoturbines. Après 3 mois, j'ai opéré par voie externe l'antrostomie maxillaire dans la paroi interne médiale de chaque sinus maxillaire (SM) infecté; la technique chirurgicale a été standardisée et réalisée comme décrit précédemment dans la littérature scientifique.



**Fig.1-6.** Étapes chirurgicales: incision en T (1), incision (2) et décollement du periosteum (3), fresage du paroi supérieur du SM (4), pénétration au niveau sinusien (5) et AMM (6) - gauche

Conformément à la randomisation pré-opératoire informatisée, le groupe d'étude (n = 12) a subi la cryothérapie par pulvérisation (2 cycles de 4 secondes avec le dégel complet de la zone traitée pendant 35 secondes entre les applications). Au groupe témoin (n = 10) on a appliqué des pulvérisations avec une solution saline (0,9% NaCl) de la même manière. Au bout de 5 semaines les antrostomies ont été exposées à nouveau par l'enlèvement des parois de SM après une anesthésie préalable. On a inspecté les sinus et mesuré le diamètre antéro-postérieur en aveugle (l'examineur ne sachant pas à quel groupe appartenait chaque lapin). On a recueilli des fragments de muqueuse periantrostomique et on a réalisé des photos de chaque antrostomie. Toutes les photos numériques ont été téléchargées dans le programme Graphisoft ArchiCAD 13 programme, ces zones étant mesurée et comparée objectivement et automatiquement. La patence de chaque ostium (%) a été mesurée en comparant la valeur de la zone pendant 5 semaines avec la valeur mesurée pendant l'intervention chirurgicale. Après

la coloration à l'hématoxyline-éosine et trichrome de Masson on a étudié avec le MO les signes de changements morphologiques faisant la preuve des lésions épithéliales nasales telles que la perte des cils, des ruptures des cellules épithéliales ou la présence des cellules inflammatoires. On a évalué la présence des paramètres histologiques tels la fibrose, œdème, l'état des cils et la présence / absence d'atypie cellulaire. Les scores de lésions étaient plus évalués. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS 20.

**Résultats:** Tous des lapins avaient rhinorrhée purulente unilatérale lors de l'antrostomie maxillaire à la fin des 3 mois nécessaires à l'induction de la RSC. A l'intérieur du sinus maxillaire la muqueuse était épaissie et hypertrophiée chez tous les 22 lapins de l'étude. Il y avait des collections purulentes chez 20 (90,9%) d'entre eux tout comme des modifications confirmées par l'examen histologique qui a montré l'inflammation chronique active dans les échantillons prélevés à partir de SM intra-opératoire. Les changements relevés par la microscopie optique sur les échantillons de muqueuse provenant du sinus maxillaire enflammé lors de l'antrostomie ont démontré l'épaississement de la muqueuse sinusienne et ont également montré une hyperplasie épithéliale des muqueuses et la métaplasie, fibrose sous-épithéliale et modérée à sévère, ainsi que l'atrophie glandulaire. On a mis en évidence une infiltration intense de leucocytes dans le lamina propria et l'épithélium principalement par des cellules mononucléaires (lymphocytes, macrophages et plasmocytes) et une hyperplasie folliculaire lymphoïde. L'infiltration modérée de hétérophiles éosinophiles a également été remarquée. Une inflammation silencieuse (10-30 monocytes / champ 40x) a été observée chez 2 lapins (9,09%), de grade 2 (inflammation modérée) à 31,81% (7 lapins) et la plupart (59,1% - 13 lapins) ont montré une inflammation intense de grade 3 (> 50 monocytes / champ 40x) au moment de l'intervention chirurgicale. Les diamètres des antrostomies traitées à la cryothérapie étaient significativement plus élevés que ceux mesurés à 5 semaines chez les lapins dans le groupe témoin ( $9,73 \pm 2,92$  mm vs  $7,2 \pm 2,61$  mm,  $p = 0,005$ ). Également les zones MMA étaient significativement plus élevées dans le groupe d'étude ( $103,92 \pm 30,39$  vs  $61,62 \pm 28,35$  mm<sup>2</sup> mm<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ ). 5 semaines après l'antrostomie, les ostiums traités à la cryothérapie se sont considérablement élargis par rapport aux ostiums auxquels on a appliqué la solution saline. ( $P = 0,005$  pour le diamètre, respectivement 0002 pour les zones) - écarts mesurés par le test de Mann Whitney. Lorsque les zones de comparaison et diamètres initiaux (intraopératoire) ont été mesurés, aucun écart significatif n'a été trouvé entre les deux groupes. La patence des antrostomies maxillaires a augmenté après cinq semaines dans le groupe d'étude en moyenne de 47,53%, tandis que dans le groupe témoin la patence a diminué en moyenne de 20,06% (écart statistiquement significatif,  $p^a = 0,014$ ). Toutes les zones des antrostomies dans le groupe d'étude étaient significativement plus larges à 5 semaines ( $p = 0,002$ ), ainsi que leurs diamètres ( $p = 0,01$ ) par rapport au départ, les écarts ont été mesurés par le test Wilcoxon Rank. Il n'y avait pas d'écart statistiquement significatif entre les deux groupes en termes de scores histologiques. Il y avait une corrélation directe entre les scores histologiques (la hauteur moyenne de l'épithélium, les infiltrations des mononucléaires, de fibrose et de l'œdème) et les diamètres moyens des ostiums, dans les 2 groupes de traitement ( $r = 0,548$ ,  $p = 0,008$ , test de corrélation de Spearman r).

**Conclusions:** La cryothérapie par pulvérisation à faible pression appliquée pendant l'intervention chirurgicale augmente la patence des antrostomies maxillaires à 5

semaines après l'opération, sans effets négatifs importants locaux, mais des études supplémentaires, cliniques, prospectives sont nécessaires pour déterminer avec précision la dose optimale pour un effet Clinique à longue durée.

Cette étude a été soutenue financièrement par le financement interne pour la recherche nr: 27020/26/15.11.2011 de l'Université de Médecine et de Pharmacie de Cluj-Napoca Julius Hatieganu.

## CONCLUSIONS GENERALES

1. Il y a actuellement une variété de classes thérapeutiques et des préparations nasales pour application topique qui sont une alternative à prendre en compte dans la prise en charge thérapeutique conservatrice des maladies rhinosinusale;
2. Les effets secondaires absents ou mineurs, l'amélioration considérable des symptômes nasaux et la grande compliance des patients à ce mode d'administration recommande la combinaison de ces traitements déjà mis en place à base de cortisone topique;
3. Lors d'une utilisation clinique judicieuse le praticien doit prendre en compte les recommandations de ARIA (Rhinite allergique et son impact sur l'asthme)<sup>235</sup> pour la rhinite allergique et de l'EPOS (Le livre européen sur la rhinosinusite et la polypose nasale) pour les rhinosinusite aiguës et chroniques avec / sans polypes nasaux;
4. L'association des préparations topiques a une importance primordiale pour l'accumulation des effets bénéfiques de plusieurs classes thérapeutiques;
5. La capsaïcine diminue l'hyperréactivité nasale, ce qui indique le contrôle des symptômes RNANI (incluant les rhinites à base de l'alimentation) peut être utilisée pour réduire la taille des polypes dans RSCaPN, mais n'est pas efficace dans la RA;
6. Les décongestionnants sont indiqués pour une utilisation principalement dans la pathologie aiguë des rhinosinusites dans les 5-7 jours suivants (selon la préparation) afin de ne pas favoriser le développement de la rhinitis médicamenteuse et de la tachyphylaxie;
7. Des études sont nécessaires pour déterminer l'étendue des dommages des cils pour chaque préparation sympathomimétique ; reste à démontrer l'effet antioxydant de l'oxymétazoline et xylométazoline;
8. Le conservateur le plus largement utilisé dans les préparations topiques, la chlorure de benzalkonium n'affecte pas l'épithélium nasale et n'est pas ciliotoxique;
9. Les antihistaminiques topiques sont plus efficaces que ceux administrés par voie orale pour combattre la symptomatologie de la RA, l'olopatadine peut remplacer avec succès l'étalon-par excellence les corticostéroïdes topiques dans le groupe d'âge pédiatrique avec plus de sûreté;
10. Les préparations combinées (antihistaminique + corticoïde) représente la solution pour l'avenir pour la gestion des allergies naso-sinusiennes;
11. Une dose de 2 pulvérisations de furosémide dans chaque narine (500 µg / pulvérisation) 6 mois par an, administré après l'opération chaque année dans les polypes nasaux a un effet comparable aux corticostéroïdes topiques ou oraux;
12. BTX-A en concentration de 25 unités / ml injecté par voie nasale améliore significativement l'hypersécrétion nasale dans la rhinite idiopathique sans éosinophiles, ayant un effet qui dure jusqu'à 8 semaines;
13. Les patients souffrant de rhinosinusites réfractaires peuvent bénéficier de l'administration par aérosols par voie nasale des solutions combinées antibiotiques

(tobramycine) et eau de mer (sérum salé hypertonique) ; dans la maladie de Mounier-Kuhn ou sdr de Kartagener les douches nasales réguliers avec des solutions ou sprays salines sont la seule alternative viable de traitement topique parce que les corticostéroïdes ne sont pas indiqués;

14. Est contre-indiqué l'usage des antimycosiques topiques standard pour la gestion de la RSC ;

15. Par son effet bénéfique sur la régénération des cils épithéliaux le PHI 6 MgBr<sub>2</sub> est extrêmement prometteur comme traitement post-opératoire par irrigation nasosinusienne surtout pour les cas où intentionnellement ou aléatoirement une dénudation osseuse significative s'est produite;

16. Vaporiser de la bromure d'ipratropium (Atrovent ®) avec une concentration de 0,03% administrée quotidiennement à la dose de 3x2 pulvérisations/par jour est efficace dans le contrôle de la rhinorrhée dans la RA, Nares ou RNANI;

17. L'irrigation en grande quantité avec une pression positive conduit à une meilleure distribution intrasinusienne des médicaments, les irrigations à volume élevé et à faible pression, dites «de grand volume, basse pression" peuvent encourager le cumul de la substance au niveau de sinus frontal;

18. L'administration des CS topiques par voie directe intrasinusale (par intubation maxillaire) est efficace dans la RSC qui perdure après la chirurgie

19. L'utilisation régulière en période pre-opératoire d'un corticostéroïde topique (mométasone furoate) réduit de manière significative les hémorragies durant l'intervention chirurgicale endoscopique, améliore la qualité de l'intervention chirurgicale et réduit la durée de l'intervention chirurgicale pendant les procédures endoscopiques standard pour les deux groupes de patients: la rhinosinusite chronique sans polyposse nasale et la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux;

20. La hémorragie est plus marquée et la visibilité endoscopique plus prononcée dans les cas de RSC associé aux polypes nasaux;

21. La thérapie postopératoire à base de CSin améliore la cicatrisation épithéliale, réduit les croûtes et les synéchies du cornet inférieur de la période post-opératoire;

22. Les croûtes sont associés au développement de synéchies dans la période post-opératoire;

23. Les gels antibiotiques et glucocorticoïdes peuvent accélérer la régénération des muqueuses naso-sinusienne et le lavage aux solutions à base d'enzymes contribue à la dissolution des pseudomembranes fibreuses et des croûtes, favorisant ainsi le nettoyage et la cicatrisation des muqueuses;

24. L'irrigation avec des solutions salines améliore la circulation sanguine locale et le nettoyage mucociliaire;

25. Les préparations standardisées topiques pour l'utilisation postopératoire sont: la vitamine A en huile, les solutions salines isotoniques, les corticoïdes et les decongestionants;

26. Les préparations topiques à base de furoate de mometasone administrées par voie nasale (pour le cas échéant, Nasonex ®) ne conduisent pas à une augmentation significative de la PIO après 6 semaines d'utilisation de la pulvérisation nasale chez les patients souffrant d'hypertension oculaire et glaucome à angle ouvert ;

27. La photothérapie par voie nasale est une méthode efficace pour améliorer les symptômes allergiques ayant un effet positif sur la qualité de la vie des patients;

28. Des études pour l'évaluation des résultats à long terme sont nécessaires;
29. L'efficacité de la rhinophotothérapie pour les symptômes des patients atteints de rhinites non allergiques, non-infectieuses (le cas échéant, la rhinite à éosinophiles) reste à déterminer;
30. La rhinophotothérapie a été généralement bien tolérée et a réduit de manière significative les scores cliniques pour les éternuements, la rhinorrhée, le prurit nasal et le score total pour les symptômes nasaux dans toutes les études recensées;
31. Les mesures objectives de l'écoulement nasal (rhinomanométrie antérieure, rhinométrie acoustique et le flux respiratoire maximale) ne se sont pas améliorés de manière significative dans les études (lumière rouge ou UV);
32. Les effets sur les indicateurs d'inflammation ne sont pas prouvés pour l'instant;
33. A présent la classe de recommandation de la photothérapie est C;
34. D'autres études prospectives à long terme pour affirmer avec certitude scientifique que la photothérapie ne prédispose pas à la cancérogenèse sont nécessaires ;
35. La photothérapie n'est pas indiquée dans la gestion de la polypose nasale;
36. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la dose minimale efficace de la photothérapie et les intervalles optimaux au cours desquelles elles soient appliqués pour l'amélioration continue des symptômes allergiques et de la qualité de vie :
37. Nous avons été capables d'induire une sinusite chronique à tous les lapins de l'étude sans avoir à manipuler des agents pathogènes selon le modèle que Liang avait introduit en 2008;
38. La microscopie optique a révélé une hyperplasie épithéliale et une métaplasie de la muqueuse, la fibrose sous-épithéliale modérée à aiguë et l'atrophie glandulaire, on a remarqué une infiltration de leucocytes dans la lamina propria et dans l'épithélium surtout avec des cellules mononuclées (lymphocytes, macrophages et plasmocytes), ainsi qu'une hyperplasie folliculaire lymphoïde et l'infiltration modérée des hétérophiles et des éosinophiles;
39. L'inflammation modérée était présente chez 31,81% des lapins et intense de grade 3 (> 50 monocytes / champ 40x) à 59,1% lors de l'intervention chirurgicale;
40. Toutes les plaies chirurgicales ont guéri sans complications ou infections et toutes les antrostomies maxillaires sont restées ouvertes à l'évaluation finale de 5 semaines;
41. Les diamètres et les zones des antrostomies traitées à la cryothérapies étaient significativement plus étendues que celles mesurées à chez les lapins du groupe témoin;
42. Cinq semaines plus tard la patence des antrostomies maxillaires du groupe d'étude a augmenté en moyenne de 47,53%, tandis que chez le groupe témoin ils ont été réduits en moyenne de 20,06%;
43. On a remarqué une corrélation directe entre les scores histologiques (la hauteur moyenne de l'épithélium, les infiltrations des mononucléaires, de la fibrose et de l'œdème) et les diamètres moyens des ostiums des 2 groupes de traitement
44. Les fragments de muqueuse recueillis à 5 semaines et mis en évidence avec trichrome de Masson ont montré que la fibrose sous-muqueuse et l'infiltration des leucocytes dans le groupe témoin étaient plus prononcées que ceux récoltées dans les ostiums traitées à la cryothérapie;
45. La cryothérapie à base de pulvérisation à faible pression appliquée pendant l'opération augmente la patence des antrostomies maxillaires 5 semaines après l'opération, sans effets négatifs importants locaux;

46. Des études futures, cliniques et prospectives sont nécessaires pour déterminer avec précision la dose optimale pour un effet clinique à longue durée.

### **L'originalité et la contribution innovatrice de la thèse**

La thèse porte sur plusieurs aspects publiés pour la première fois dans la littérature scientifique. Nous avons pu démontrer que l'administration préopératoire régulière et prolongée des corticostéroïdes topiques pour les affections chroniques inflammatoires naso-sinusiennes peut améliorer la qualité de l'intervention chirurgicale, réduire l'hémorragie intra-opératoire et diminuer la durée de l'acte chirurgical.

Bien que la cryothérapie ait été beaucoup utilisée au cours du temps dans le domaine ORL, son application intra-opératoire chez des lapins souffrant de RSC induite de manière expérimentale est, à notre connaissance, une première mondiale. Nous avons réussi à induire une sinusite chronique chez les lapins par injection intranasale d'un promoteur cellulaire et par l'obstruction temporaire de l'ostium sinusien sans manipuler des bactéries pathogènes dans des conditions de laboratoire. On a reproduit ainsi un modèle déjà breveté et ouvert la voie à d'autres études expérimentales sur la rhinosinusite chronique dans le cadre de notre université.



