



RECOMMANDATION DE PRATIQUE CLINIQUE

**Prise en charge ORL de la Polypose Naso-
Sinusienne de l'adulte
(Argumentaire bibliographique)**

Organisateur :

Société Française d'ORL et de chirurgie cervico-Faciale, Association Française de Rhinologie

COORDONNATEURS

Pr Jean-François Papon, service ORL, Le Kremlin-Bicêtre

Pr Guillaume de Bonnecaze, service ORL, Toulouse

Pr Justin Michel, service ORL, Marseille

Pr Cécile Rumeau, service ORL, Nancy

GROUPE DE TRAVAIL

Dr Mihaela-Dana Alexandru, service ORL, Le Kremlin-Bicêtre

Dr Sophie Bartier, service ORL, Créteil

Dr Florent Carsuzaa, service ORL, Poitiers

Dr Léa Fath, service ORL, Strasbourg

Dr Valentin Favier, département ORL, CHU Montpellier

Dr Maxime Fieux, service ORL, Lyon

GROUPE DE RELECTURE

Dr Michael Achache, service ORL, hôpital européen, Marseille

Dr Fadi Alshawareb, service ORL, Avignon

Dr Vincent Bedarida, service ORL, hôpital Saint-Joseph, Paris

Dr Antoine Beurnier, service de physiologie et explorations fonctionnelles respiratoires, bi-sites Ambroise Paré/Bicêtre, Paris

Dr Vincent Bouetel, ORL, Saint-Cyr-sur-Loire

Dr Clémentine Daveau, service ORL, hôpital de la Croix Rousse, Lyon

Pr Christian Debry, service ORL, hôpital Hautepierre, Strasbourg

Dr Xavier Dubernard, service ORL, Reims

Dr Sylvestre Fierens, service ORL, Pau

Dr Pascal Flores, ORL, CHU Rangueil/Larrey, Toulouse, clinique la Croix du Sud, Quint Fonsegrives

Pr Laurent Guilleminault, pneumo-allergologue, CHU Larrey, Toulouse

Dr Margaux Legré, service ORL, institut Arthur Vernes, Paris

Dr Pierre Lindas, service ORL, hôpital Robert Schuman, Metz

Dr Quentin Lisan, service ORL, hôpital Foch, Suresnes

Dr Pascale Martin, service de pneumologie, hôpital Robert Schuman, Metz

Dr Duc Trung Nguyen, service ORL, CHRU, Nancy

Dr Eric Pencroffi, ORL, Aubagne

Dr Marion Renaud, ORL, Bezannes

Dr Jean-Christophe Riss, ORL, Marseille

Dr Elisabeth Sauvaget, service ORL, hôpital Saint-Joseph, Paris

Pr Camille Taillé, service de pneumologie, hôpital Bichat, Paris

Dr Jean-Paul Trijolet, service ORL, La Rochelle

Table des matières

1. Introduction	5
2. Méthodologie	5
3. Définition de la polypose naso-sinusienne (PNS)	9
3.1. Epidémiologie de la PNS primitive.....	9
3.2. Physiopathologie de la PNS	10
4. Diagnostic de la PNS	11
4.1. L'interrogatoire	11
4.2. Retentissement de la PNS sur la qualité de vie	12
4.3. L'examen clinique de la PNS primitive.....	13
4.4. Le bilan complémentaire de la PNS primitive.....	13
4.4.1. Imagerie.....	13
4.4.2. Bilan allergologique	14
4.4.3. Biologie.....	14
4.4.4. Olfactométrie.....	14
4.4.5. Epreuves fonctionnelles respiratoires	14
5. La prise en charge thérapeutique de la PNS	15
5.1. Les lavages	15
5.1.1. Caractéristiques du lavage	15
5.1.2. Les lavages dans la prise en charge médicale de la PNS.....	16
5.1.3. Les lavages dans la prise en charge post-opératoire de la PNS.....	16
5.1.4. La corticothérapie nasale	17
5.2. La corticothérapie systémique	18
5.2.1. Efficacité clinique de la corticothérapie systémique dans la PNS de type 2 18	
5.2.2. Effets secondaires de la corticothérapie systémique	18
5.2.3. Facteurs limitant la prescription de corticoïdes systémiques	19
5.3. La chirurgie.....	19
5.3.1. Efficacité de la chirurgie sur la qualité de vie	19
5.3.2. Critères prédictifs d'efficacité de la chirurgie sur l'amélioration du score spécifique de qualité de vie SNOT-22 :	20
5.3.3. Reprise chirurgicale de la PNS après une 1ère intervention	20
5.4. Les biothérapies.....	22
6. Recommandations basées sur le consensus d'experts par méthodologie Delphi	25
7. Arbres décisionnels	29
8. Bibliographie	30

1. Introduction

La Polypose Naso-Sinusienne primitive (PNS) de l'adulte, dont cet argumentaire fait l'objet, est une pathologie inflammatoire chronique diffuse des sinus d'étiologie inconnue. La physiopathologie de la PNS fait intervenir des mécanismes inflammatoires principalement de type 2 (T2) caractérisés notamment par une infiltration de la muqueuse par des cellules inflammatoires, majoritairement des polynucléaires éosinophiles possiblement associés à des lymphocytes, plasmocytes et macrophages. La PNS s'oppose aux polyposes secondaires et aux sinusites œdémato-purulentes. Ces formes cliniques surviennent dans le cadre de pathologies identifiées, en particulier génétiques (mucoviscidose, dyskinésie ciliaire primitive), dysimmunitaires (immunodéficiência, vascularites et autres maladie auto-immunes) ou fongiques (sinusite fongique immuno-allergique). Les polyposes secondaires ne seront pas traitées dans ce travail.

La prise en charge de la PNS de l'adulte est détaillée dans le rapport en 2020 et dans le Rapport de la Société Française d'ORL (SFORL) en 2000 mais n'a jamais fait l'objet de recommandations françaises. Malgré une abondante littérature sur le sujet, les faibles niveaux de preuve et l'hétérogénéité des essais rendaient les pratiques essentiellement empiriques, toutefois consensuelles, jusqu'à l'émergence des biothérapies en 2021 qui, en fournissant des essais à fort niveau de preuve et en obtenant un remboursement en France dans l'indication « PNS sévère, insuffisamment contrôlée par la corticothérapie orale après échec de la chirurgie », a fait significativement évoluer la prise en charge. Une de ces évolutions est représentée par l'intégration des réunions multidisciplinaires ORL-Pneumologues-Allergologues dans les décisions diagnostiques et thérapeutiques de certaines PNS sélectionnées. L'ensemble de ces nouveaux paramètres a ainsi fait émerger de nombreuses interrogations sur la prise en charge de la PNS, justifiant l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques.

Les objectifs de cet argumentaire sont de faire le point sur les données publiées, d'en évaluer leur niveau de preuve selon la méthode proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS), d'en extraire les données les plus fiables, d'en connaître les manques afin d'être force de propositions pour des recommandations de bonnes pratiques.

2. Méthodologie

Dans un premier temps, une revue systématique de la littérature était réalisée d'avril à juillet 2021 concernant les sept domaines suivants :

- Irrigations nasales
- Corticothérapie locale (pulvérisations, lavages, aérosols)
- Corticothérapie systémique
- Traitements des comorbidités (allergies, asthme, reflux gastro-œsophagien)
- Traitement de recours (macrolides, aspirine, anti-leucotriènes)
- Chirurgies (première main, reprise)
- Biothérapies

Les banques de données MEDLINE et PUBMED ont été interrogées sur la période de 2010 à 2021 selon la méthodologie PRISMA [1]. La requête pouvait être élargie aux années antérieures en cas de manque de résultats. Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues.

Seuls deux domaines disposaient de niveaux de preuves suffisants pour établir des recommandations basées sur les preuves : la prescription de corticothérapie per os et la prescription de biothérapies. Pour les autres domaines, la recherche d'un consensus d'expert par méthode de Delphi était réalisée. La chronologie de l'établissement des recommandations est résumée dans la Figure 1.

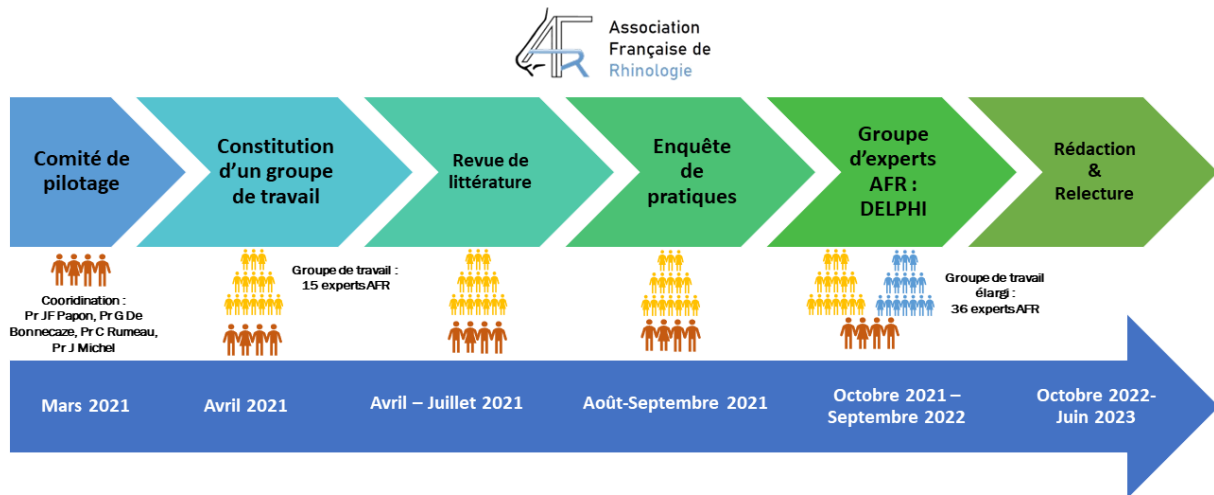


Figure 1 : Étapes successives pour la création des recommandations.

La méthodologie Delphi est un processus itératif utilisé pour obtenir un consensus à partir d'opinions différentes sur des questions ouvertes qui ne sont pas suffisamment étayées par des preuves [2], validée par la HAS pour établir les recommandations de bonne pratique clinique [3] (Figure 2).

	Delphi	Groupe nominal, méthode de base	Rand/UCLA appropriateness rating method	Méthode conférence de consensus¹²
Objectifs	Obtenir un avis final, unique, convergent du groupe.	Classer, prioriser, hiérarchiser des questions, des propositions, des actions à réaliser.	Initialement pour mesurer la sur-utilisation et la sous-utilisation d'un acte médical ou chirurgical. L'opportunité de réaliser un acte est appréciée par le rapport bénéfice/risque. Par la suite, étendue à l'évaluation de la nécessité de réaliser un acte.	Rédaction de recommandations.
Description brève	Rédaction d'un questionnaire par l'organisateur. Cotation itérative individuelle anonyme (par courrier). Retour d'informations (<i>feedback</i>) issu de l'analyse des réponses du groupe au tour de cotation précédent à chaque participant. Au final, la réponse du groupe pour chaque proposition est déterminée en appliquant des règles préétablies.	2 tours de cotation individuelle pendant la réunion du groupe, mais en secret, séparés par une discussion des résultats de la 1 ^{re} cotation. Pendant la discussion, les interactions se font essentiellement entre le coordonnateur et chacun des membres du groupe pour éviter les phénomènes de dominance.	Analyse critique et synthèse de la littérature. Description de toutes les situations cliniques dans lesquelles l'acte est possible. Rédaction d'un questionnaire par l'organisateur. 1 ^{er} tour de cotation individuelle anonyme (par courrier). Règles préétablies d'analyse des cotations. Retour d'information. Discussion des résultats de la 1 ^{re} cotation lors d'une réunion unique plénière du groupe. 2 nd tour de cotation individuelle par chaque participant à la fin de la réunion.	Analyse critique de la littérature sur les questions de la conférence (groupe bibliographique). Textes des experts rassemblant les informations (issues de leur expérience et de la littérature) permettant de répondre à une question de la conférence. Conférence publique au cours de laquelle les experts présentent leurs travaux et formulent leur interprétation en fonction de leur conviction. Discussion et débats sur les points les plus controversés avec les membres du jury et le public. Délibération à huis clos du jury pour la rédaction d'un texte consensuel, de la manière la plus indépendante et la plus objective possible (conclusions et recommandations de la conférence).

Figure 2 : Capture d'écran des des méthodes disponibles pour aboutir à un consensus selon la HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique

Le consensus a été établi selon une méthode Delphi en trois tours. Pour chaque tour, deux examinateurs indépendants ont analysé les réponses du panel¹ et ont fait un rapport anonyme au comité de pilotage.

Un panel de 37 experts français membres de l'AFR était constitué. Ce panel doit rester anonyme dans le cadre de la méthodologie Delphi. Un questionnaire de 54 items a été créé par le comité de pilotage après plusieurs réunions. Un premier tour de cotation a été organisé. Les experts devaient donner leur accord ou leur désaccord (en répondant par oui ou par non) à chaque proposition. Si plus de 60 % des réponses étaient positives, la proposition était retenue pour le second tour ; dans le cas contraire, elle était rejetée. Lors du second tour, chaque expert devait noter chaque proposition entre 1 et 9 sur une échelle de Likert (1 : pas du tout

¹ Les propositions n'ayant abouti à aucun accord au sein du panel n'apparaissent donc pas dans les recommandations. Par exemple, aucun accord n'a pu être obtenu sur la balance bénéfice-risque des lavages au budésônide, aucune recommandation n'a donc été émise sur cette thérapeutique.

d'accord ; 9 : tout à fait d'accord) comme le recommandent les lignes directrices de la HAS. Pour un groupe de plus de 16 experts, l'analyse du second tour tolère l'exclusion de deux valeurs manquantes ou de deux valeurs opposées à celles de la majorité du groupe (Figure 3). Pour les autres éléments n'ayant pas fait l'objet d'un consensus, le comité de pilotage a fourni un résumé anonyme des opinions des experts au second tour ainsi que les raisons qui ont motivé leurs jugements. Le panel a dû revoir dans le deuxième tour de cotation ses premières réponses en notant chaque proposition entre 1 et 9 en tenant compte des réponses des autres experts. Un troisième tour a été réalisé afin de préciser certaines réponses dans la prise en charge des PNS. Comme lors du deuxième tour, l'analyse du troisième tour tolérait l'exclusion de deux valeurs manquantes ou de deux valeurs opposées à celles de la majorité du groupe.

Proposition jugée		Valeur de la médiane	Distribution des réponses au 2 nd tour (9 à 15 cotateurs)	Distribution des réponses au 2 nd tour (16 à 30 cotateurs)
Appropriée	Accord fort	≥ 7	Toutes les réponses comprises entre [7-9], sauf une, manquante ou < 7.	Toutes les réponses comprises entre [7-9], sauf deux, manquantes ou < 7.
	accord relatif	≥ 7	Toutes les réponses comprises entre [5-9], sauf une, manquante ou < 5.	Toutes les réponses comprises entre [5-9], sauf deux, manquantes ou < 5 (deux manquantes ou deux réponses < 5 ou une manquante et une réponse < 5).
Inappropriée	accord fort	≤ 3	Toutes les réponses comprises entre [1-3], sauf une, manquante ou > 3.	Toutes les réponses comprises entre [1-3], sauf deux, manquantes ou > 3.
	accord relatif	≤ 3,5	Toutes les réponses comprises entre [1-5], sauf une, manquante ou > 5.	Toutes les réponses comprises entre [1-5], sauf deux, manquantes ou > 5.
Incertaine	indécision	comprise dans [4 – 6,5]	Quelle que soit la répartition des réponses.	Quelle que soit la répartition des réponses.
	absence de consensus	≥ 7	Au moins deux valeurs < 5 ou deux manquantes (ou au moins une valeur manquante et une valeur < 5).	Au moins trois valeurs < 5 ou manquantes.
		≤ 3,5	Au moins deux valeurs > 5 ou deux manquantes (ou au moins une valeur manquante et une valeur > 5).	Au moins trois valeurs > 5 ou manquantes.

Figure 3 : Capture d'écran des méthodes de cotation pour les propositions du Delphi sur échelle de Likert selon la HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique

Le texte qui suit vise à exposer le contexte scientifique dans lequel ces recommandations ont été élaborées et ne constitue pas un argumentaire basé sur les preuves ; la méthodologie Delphi utilisée ne retient que les recommandations qui reçoivent un accord fort du groupe d'experts [4].

Ainsi, le présent argumentaire bibliographique sert plus à préciser le contexte des recommandations qu'à expliquer les recommandations établies selon la méthode Delphi.

3. Définition de la polypose naso-sinusienne (PNS)

La PNS est une rhinosinusite chronique diffuse caractérisée par le développement bilatéral et multifocal de polypes dans les cavités nasales et sinusiennes de la face. Le diagnostic positif de PNS repose sur l'examen clinique. L'interrogatoire précise et quantifie les symptômes et l'endoscopie nasale visualise des polypes dans les deux fosses nasales, en particulier dans les méats supérieur et moyen ou la fente olfactive.

Selon les recommandations de l'EPOS 2020 [5], le diagnostic de la PNS repose sur :

- un examen clinique qui révèle la présence pendant au moins 12 semaines de 2 symptômes ou plus :
 - dont l'un doit être la congestion/obstruction nasale ou la rhinorrhée (antérieure/postérieure) ;
 - ou une douleur/pression faciale ;
 - ou la réduction ou la perte de l'odorat ;
- et la présence de polypes visibles dans les 2 fosses nasales à l'examen endoscopique des méats moyens (indépendamment de leur taille).

La tomodensitométrie (TDM) peut être informative mais ne doit pas se substituer à l'examen clinique pour le diagnostic positif.

3.1. Epidémiologie de la PNS primitive

Contrairement aux rhinosinusites chroniques (RSC) secondaires à des pathologies identifiées (mucoviscidose, dyskinésie ciliaire, pathologies dysimmunitaires, sinusite fongique immuno-allergique), la PNS primitive est la RSC la plus fréquente, concernant au moins 2,11% de la population générale adulte [6, 7] (<https://www.insee.fr/fr/statistiques/4281618>; <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012724>). La PNS débute généralement entre 20 et 30 ans [8]. L'âge moyen au moment du diagnostic est de $49,4 \pm 17,6$ ans [6]. Il existe une prédominance masculine (sex-ratio : 2,2/1) [5].

La PNS est associée à un asthme dans 20 à 40% des cas. Dans environ 15% des cas, la PNS s'intègre dans une maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine, Aspirine Exacerbated Respiratory Disease (AERD², ancien syndrome de Fernand Vidal) qui associe hypersensibilité à l'aspirine, asthme et PNS [9].

² Il existe également une traduction française d'AERD utilisé dans la version française du GINA, Affection Respiratoire Exacerbée par l'Aspirine (AREA) (<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-French-Pocket-Guide-GINA-2016.pdf>)

3.2. Physiopathologie de la PNS

La PNS ne présente pas d'étiologie connue à ce jour. Plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été proposées (génétique, infectieuse, immuno-allergique) sans pour autant réussir à mettre en place un traitement curatif [10–13]. La PNS primitive est une pathologie multifactorielle, faisant probablement intervenir plusieurs facteurs exogènes chez un sujet génétiquement prédisposé. Le traumatisme créé par ces facteurs exogènes (microbiologiques, aérocontaminants, climatiques...) entraîne un dysfonctionnement de la barrière épithéliale nasale, en particulier une anomalie de l'épuration muco-ciliaire, associée à une cascade de réponses immunopathologiques auto-entretenues aboutissant à une inflammation chronique de la muqueuse naso-sinusienne et à la formation de polypes. Certains biomarqueurs détectés au sein de ces différentes cascades de signalisation de l'inflammation sont utilisés pour définir différents endotypes de PNS primitives [14] :

- Le type 2 (impliquant les polynucléaires éosinophiles, les mastocytes, les cellules épithéliales, les lymphocytes Th2, l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13, le TSLP...).
- Les types 1 et 3 incluent des réponses immunitaires impliquant notamment les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes TH1 et TH17, l'IL-6, l'IL-8, l'interféron gamma (IFN- γ), le transforming growth factor beta (TGF- β), l'ostéopontine

Ces marqueurs biologiques ne sont pas utilisés en pratique quotidienne, le diagnostic de PNS restant clinique à ce jour.

4. Diagnostic de la PNS

4.1. L'interrogatoire

Il doit préciser la présence d'un ou plusieurs symptômes associés à une pathologie nasosinusienne. L'identification des signes fonctionnels permet de définir le diagnostic de rhinosinusite [15] et de guider les orientations étiologiques [16]. Les symptômes évalués sont aspécifiques, ils peuvent être chroniques ou évoluer par poussées :

- Les troubles de l'odorat : anosmie ou hyposmie
- L'obstruction nasale : sensation de congestion ou d'encombrement, gêne respiratoire nasale voire respiration exclusivement buccale
- La rhinorrhée : mouchage pluriquotidien, écoulement antérieur ou postérieur
- Les douleurs crânio-faciales : gêne, pesanteur voire douleurs
- L'hyper-réactivité nasale : prurit, éternuements en salve
- Les saignements : mouchage teinté voire épistaxis

La sévérité des symptômes rhinologiques peut être évaluée par des outils de mesure soit pour chaque symptôme ou de façon globale :

- Semi-quantitatif : échelle numérique, habituellement de 0 à 3 (1),
- Echelle visuelle analogique (EVA) variant de 0 à 10 (1).

Il a été proposé de distinguer trois niveaux de sévérité en fonction du score : PNS légère entre 0 et 3, PNS modérée entre 4 et 7 et PNS sévère si > 7 . De plus, la qualité de vie globale des patients atteints de PNS serait significativement dégradée à partir d'un score supérieur à 5 [17].

En présence d'une PNS, des symptômes évocateurs d'asthme doivent également être recherchés :

- Dyspnée expiratoire ou gêne respiratoire basse, en particulier à l'effort
- Toux, productive ou non, en particulier nocturne
- Sifflement expiratoire
- Exacerbation d'un asthme préexistant

Les récentes recommandations françaises reprenant le GINA précisent que la présence de plus d'un symptôme (sifflement, dyspnée, toux, oppression thoracique) est évocatrice d'asthme. Ces symptômes sont typiquement aggravés la nuit ou au réveil, varient dans le temps et en intensité et possèdent souvent des facteurs déclenchants bien identifiés (virus, exercice, allergènes...) [18].

Enfin, des antécédents d'éruption cutanée, œdème facial, œdème de Quincke, crise d'asthme, voire choc anaphylactique après la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien doivent également être précisés.

4.2. Retentissement de la PNS sur la qualité de vie

Il a été montré que la PNS retentit sur la vie quotidienne puisque l'obstruction nasale entraîne des troubles du sommeil et aggrave un ronflement ou un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) [19, 20]. De plus, environ 30% des patients atteints de PNS ont des symptômes dépressifs [19, 21]. L'évaluation de la qualité de vie (QdV) des patients atteints de PNS primitive est donc un élément primordial à prendre en compte pour la prise en charge thérapeutique et psychique de la pathologie car elle permet d'appréhender la perception qu'a le patient de sa maladie, de son retentissement et du traitement. Cette perception est par définition subjective et la sévérité des symptômes naso-sinusiens n'est pas forcément corrélée avec les scores des questionnaires de QdV [22]. De plus, ces outils ne sont pas développés pour diagnostiquer une PNS.

Il existe de nombreux questionnaires d'auto ou hétéro-évaluation, génériques ou spécifiques, développés depuis de nombreuses années [23].

Les questionnaires génériques tel que le SF-36 (Short form-36 health survey) sont indépendants de la pathologie et permettent de comparer l'impact de différentes maladies sur la qualité de vie, tant chez les sujets sains que chez les sujets malades. Ces outils ne sont pas utilisés en pratique quotidienne chez les patients atteints de PNS.

Les questionnaires d'évaluation spécifiques sont centrés sur la pathologie. Dans la PNS, les questions portent non seulement sur le domaine physique (symptômes nasosinusiens, otologiques, algiques...), mais également des domaines en relation avec la pathologie (psycho-sociaux, sommeil...). Il existe quatre questionnaires spécifiques de la PNS disponibles en français :

- Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) : il s'agit d'un questionnaire validé depuis 2009 [24] qui reflète l'inconfort lié aux symptômes nasosinusiens, aux troubles du sommeil, aux symptômes otologiques et aux facteurs émotionnels. Le score est compris entre 0 (pas de retentissement) et 110 (retentissement majeur). Il est le plus utilisé en pratique quotidienne et le premier à introduire la notion de Différence Minimale Cliniquement Significative (DMCS) [25]. La DMCS correspond au changement minimum dans l'auto-évaluation des résultats thérapeutiques qui se traduit par un changement perceptible pour le patient, donc cliniquement significatif. La DMCS chez les patients ayant subi une chirurgie endonasale est de 8,9 [25] et de 12 après un traitement médical [26].
- Rhinosinusitis Quality of Life survey (RhinoQoL): ce questionnaire se compose de 17 items évaluant la QdV liée spécifiquement à la RSC en incluant des items sur la fréquence des symptômes, leur gêne, et des échelles de répercussion ; ce test permet d'évaluer la sévérité des symptômes, ainsi que leur caractère aigu ou chronique [27].
- Sino-Nasal Outcome Test-16 (SNOT-16) : questionnaire corrélé au SF 36 et développé en 1998 par Anderson, il comprend 16 items [28].
- Dysfonctionnement Nasal Chronique (DyNaChron) : ce questionnaire est validé par une étude multicentrique prospective [29]. La symptomatologie chronique et ses répercussions organiques de contiguïté, ainsi que le retentissement psychosocial, sont évalués en 6 domaines (55 items). Le score est compris entre 0 (pas de retentissement) et 550 (retentissement

maximal). La DMCS chez les patients opérés de PNS est de 60 (article sous presse).

4.3. L'examen clinique de la PNS primitive

L'examen endoscopique (nasofibroscopie ou endoscopie rigide) est l'examen de référence pour affirmer le diagnostic de PNS et rechercher des diagnostics différentiels. L'endoscopie peut être réalisée sans ou après application locale d'un vasoconstricteur. Il permet de visualiser les polypes et d'évaluer d'autres signes tels qu'un œdème muqueux, la présence de pus, et l'absence de croûtes, d'ulcérations, de nécrose ou de granulomes évoquant un diagnostic différentiel. L'extension endonasale verticale des polypes peut être classée en 4 stades, définis selon le score suivant [30] :

- 0: aucun polype visible
- 1: muqueuse polypoïde confinée au méat moyen
- 2: polypes occupant le méat moyen
- 3: polypes dépassant le méat moyen
- 4: polypes obstruant totalement la cavité nasale

La corrélation entre le stade de polypes et les symptômes ou la qualité de vie est inconstante [31, 32].

La caractérisation endoscopique des polypes est systématiquement complétée par une analyse complète et méthodique des cavités nasales, précisant notamment l'existence d'autres anomalies susceptibles de majorer les symptômes rhinosinusiens (déviation septale, hypertrophie turbinale, hamartome).

Le reste de l'examen recherchera une otite moyenne chronique ou une dysfonction tubaire, associées à la PNS dans 25% des cas [33, 34] et dépistera des anomalies obstructives oro-pharyngées chez les patients ayant des troubles du sommeil.

4.4. Le bilan complémentaire de la PNS primitive

4.4.1. Imagerie

Elle repose sur une TDM réalisée sans injection, en coupes axiales et coronales. Son indication n'est pas systématique car la clinique suffit en général pour porter le diagnostic. Il est proposé en cas de doute diagnostique, lors d'un bilan pré-opératoire ou en cas de non contrôle des symptômes après un traitement médical ou chirurgical [5]. Les opacités sinusiennes ne sont pas spécifiques des polypes et peuvent également traduire des phénomènes de rétention. La TDM permet de préciser l'extension sinusienne des opacités qui peut être quantifiée selon le score de Lund-Mackay. Dans ce score, les opacités sont classées en 3 stades (0 = absence, 1 = partielle, 2 = totale) sur les sinus (maxillaire, ethmoïde antérieur, ethmoïde postérieur, frontal, sphénoïde) et en 2 stades (0 = absent ou 2 = total) sur le complexe ostio-méatal. Le score maximum est de 12 par côté [35]. La TDM précise par ailleurs l'anatomie nasosinusienne (degré de pneumatisation des différentes cavités, hauteur et asymétrie des toits ethmoïdaux, déhiscences

éventuelles des parois orbitaires et de l'étage antérieur de la base du crâne, rapports avec le nerf optique, la carotide interne et la selle turcique). La TDM permet aussi de mettre en évidence des foyers infectieux dentaires qui sont à rechercher notamment au niveau des dents sinusiennes.

4.4.2. Bilan allergologique

En cas de suspicion clinique d'allergie associée à la PNS, le gold standard repose sur les prick-tests éventuellement complétés par le dosage des IgE spécifiques contre les pneumallergènes [36].

4.4.3. Biologie

Aucun biomarqueur ne permet de faire le diagnostic de la PNS. Les tests biologiques ne sont indiqués que sur point d'appel pour [37] :

- rechercher une pathologie à l'origine d'un autre type de RSC
- apporter des arguments en faveur d'une inflammation T2 lorsque l'information est pertinente dans la démarche thérapeutique

4.4.4. Olfactométrie

L'évaluation de l'olfaction par olfactométrie permet de préciser quantitativement et qualitativement le degré d'altération lors du bilan initial et lors du suivi des traitements. Plusieurs tests olfactifs validés sont disponibles dont le test américain University of Pennsylvania Smell Identification test (UPSIT) [38], et les tests européens : Sniffin'Sticks (SST) [39], l'European Test of Olfactory capability (ETOC) [40].

4.4.5. Epreuves fonctionnelles respiratoires

Les explorations nasales (rhinomanométrie et rhinométrie acoustique) ont un intérêt pour quantifier l'obstruction nasale [36]. En cas de suspicion d'asthme associé, une spirométrie avec test de bronchodilatation doit être pratiquée en première intention pour étayer le diagnostic.

Si une PNS secondaire à une pathologie muco-ciliaire est suspectée, différents examens sont indiqués en fonction du tableau clinique pour rechercher une mucoviscidose (test de la sueur, analyse moléculaire du gène *CFTR*) ou une dyskinésie ciliaire primitive (mesure du débit nasal de NO, brossage nasal pour étude du battement ciliaire, biopsie nasale pour analyse de l'ultrastructure ciliaire en microscopie électronique).

5. La prise en charge thérapeutique de la PNS

La prise en charge est médico-chirurgicale.

5.1. Les lavages

Peu ou pas d'études ont été retrouvées dans la littérature concernant l'efficacité des lavages nasaux pour le traitement médical de la PNS. Elle est incluse dans le groupe des RSC avec polypes perturbant l'analyse des résultats des études disponibles mélangeant à la fois les RSC avec ou sans polypes.

Le rôle des lavages de nez dans le traitement des RSC est d'éliminer les particules aéroportées déposées sur la muqueuse (virus, allergènes, pollutions), les sécrétions avec leurs molécules phlogogènes (agents pro-inflammatoires), les croûtes, le sang et les débris cellulaires notamment en post-opératoire. Ces lavages ont aussi un rôle de vecteur pour apporter des éléments actifs susceptibles d'améliorer la trophicité et la fonctionnalité de l'épithélium respiratoire local.

Les recommandations internationales placent les irrigations nasales au même niveau de preuve scientifique d'efficacité (niveau de preuve 1) que les corticoïdes nasaux pour la prise en charge des RSC avec ou sans polypes [5, 41–45].

5.1.1. Caractéristiques du lavage

Il existe une grande hétérogénéité dans les volumes de lavage utilisés selon les auteurs. Olson et al. ont étudié la répartition de 40mL de produit de contraste sur 8 volontaires sains. Ils trouvaient une meilleure répartition dans les fosses nasales pour les lavages en pression positive versus en pression négative (reniflement) versus en nébulisation [46]. Wormald et al. trouvaient que la répartition du lavage était meilleure avec les douches nasales plutôt qu'avec la nébulisation et le spray [47].

À partir d'une analyse comparative de 26 dispositifs de lavage nasal sur modèle artificiel de patient non opéré, Campos et al. montraient que l'efficacité était fortement liée au dispositif de distribution. Les critères d'optimisation du dispositif de lavage étaient de délivrer un volume de 250 mL/lavage, d'être compressible pour atteindre une pression moyenne optimale de 120 mbar, d'avoir un embout narinaire étanche, d'être orientable à 45° vers le haut, transparent, démontable et lavable [48].

Dans une revue de la littérature respectant les critères PRISMA, Bastier et al. trouvaient que les critères d'optimisation du produit de lavage étaient d'avoir une composition stable, reproductible et stérile. Plus précisément le produit devrait avoir un pH légèrement basique, une concentration diminuée en chlorure de sodium, des concentrations riches en calcium, potassium et magnésium et, enfin, être iso ou légèrement hypertonique [49]. En France, les solutions de lavage disponibles pour les irrigations nasales que ce soit en dosettes, en spray ou à grands volumes, sont :

- les solutions ne contenant que du NaCl comme le sérum physiologique
- les préparations dites « maisons » faites avec différents sels de cuisine plus ou moins tamponnés
- les solutions d'eau de mer diluées au tiers avec de l'eau purifiée

- les solutions d'eau de mer non diluées obtenues par électrodialyse
- les solutions d'eau de mer reconstituées, déshydratées en sachets

5.1.2. Les lavages dans la prise en charge médicale de la PNS

Une revue de la littérature et une méta-analyse faite à partir de la littérature entre 1994 et 2010 a retenu 10 publications originales répondant aux critères d'inclusion (> 400 participants au total) parmi 50 essais jugés pertinents. L'irrigation nasale isotonique réalisée régulièrement sur une période limitée de 7 semaines entraînait une amélioration de 27,7% des symptômes nasaux, une réduction de 62,1% de la consommation de médicaments, une accélération de 31,19% du temps de clairance mucociliaire et une amélioration de 27,9% de la qualité de vie [50]. De même, Strnad et al., à partir d'une étude randomisée comparative portant sur 256 patients avec RSC allergiques ou non répartis en 3 groupes, ont montré une nette amélioration des symptômes, de l'état général et une diminution de la consommation de corticoïdes locaux en faveur du groupe irrigation nasale seule à l'eau de mer hypertonique 2,2% versus la corticothérapie nasale associée ou pas au lavage [51].

Chong et al. dans une revue systématique de la librairie Cochrane concernant l'efficacité des lavages nasaux dans le traitement des RSC n'ont retenu que 2 études sur les 39 éligibles. Ces deux études suggèrent qu'il n'y avait aucun avantage d'un spray nébulisé à faible volume de sérum salé (5 ml) versus un spray classique de stéroïdes intranasaux. En revanche il existait un avantage thérapeutique en faveur des irrigations salines quotidiennes à grand volume (150 ml) avec une solution hypertonique par rapport au placebo sur 6 mois.

5.1.3. Les lavages dans la prise en charge post-opératoire de la PNS

Les principales études sont regroupées dans le tableau 2.

Krayenbuhl et al. dans une étude rétrospective retrouvaient à partir de 104 patients opérés que les lavages à grand volume versus les instillations permettaient de réduire le délai de guérison et le nombre de visites post-opératoires. Les lavages à grand volume permettaient, en outre, un meilleur niveau de satisfaction [52].

Salib et al. ont inclus 31 patients opérés d'une RSC avec ou sans polypes, dans une étude clinique prospective randomisée en simple aveugle, comparant l'efficacité et l'acceptabilité des irrigations nasales à grand volume et basse pression (Sinus Rinse TM) versus faible volume et haute pression (SterimarTM). A 2 et 4 semaines postopératoires, les irrigations salines à basse pression et grand volume étaient décrites par les auteurs comme plus efficaces pour réduire les adhérences et les croûtes (mais $p=0,05$). Les patients percevaient ce lavage comme plus efficace ($P < 0,0001$) avec une bonne tolérance pendant la période post-opératoire de 12 semaines [53].

Low et al., à partir de 20 patients opérés d'une RSC avec ou sans polypes, ont évalué la période de 6 semaines post-opératoires. Il existait une tendance à l'amélioration du SNOT-22 et d'une échelle visuelle analogique (sur quel critère ? qualité de vie ? douleur ? tolérance ?) plus rapide avec le Ringer lactate qu'avec une solution hypertonique à 2,7% et qu'avec le sérum physiologique [54].

Giotakis et al. retrouvaient à partir d'une étude prospective incluant 174 patients (57 témoins sans lavage versus 117 patients avec des lavages post-opératoires) que l'amélioration fonctionnelle sur 12 mois était supérieure dans le groupe irrigations nasales à grand volume (250ml) [55].

Une étude clinique randomisée en simple aveugle incluant 189 patients porteurs d'une PNS comparait les irrigations nasales post-opératoires avec une solution riche en minéraux versus du sérum physiologique. Il existait une amélioration des scores RhinoQOL et NOSE dans les deux groupes mais sans différence significative intergroupe. Le score endoscopique de Lund-Kennedy s'améliorait plus rapidement dans le groupe avec la solution riche en minéraux (diminution de la sévérité de la formation de croûtes et de la rhinorrhée). La solution riche en minéraux améliorait la clairance muco-ciliaire et accélérait la cicatrisation (réduction de 7 à 10 jours sur une période de 4 semaines) [56]. Ces irrigations nasales à grand volume étaient parfaitement tolérées par 90 % des patients qui désiraient continuer en fin d'étude [56].

Péric et al. ont rapporté une supériorité des lavages hypertoniques sur les symptômes post-opératoires, sur 28 jours, des patients atteints de maladie de Widal. Quinze patients recevaient 60mL (30mL/côté) deux fois par jour d'une solution hypertonique à 2,3% d'eau de mer et 15 autres patients recevaient le même volume de sérum physiologique [57].

5.1.4. La corticothérapie nasale

La corticothérapie intranasale est le traitement de référence de la PNS symptomatique de l'adulte. Plusieurs modes d'administration ont été décrits dans la littérature mais la pulvérisation intranasale (spray) est la seule bénéficiant d'une AMM en France dans cette indication. Une méta-analyse de 2022 ne retrouvait pas de différence d'efficacité de la corticothérapie locale quel que soit le mode d'administration (irrigation, spray, aérosolthérapie, stent) [58]. Plusieurs études ont confirmé l'efficacité des corticoïdes intranasaux contre placebo dans la PNS [59, 60].

Concernant les études comparatives des corticoïdes intranasaux, Chong LY et al. [61] en 2016 dans une large méta-analyse ne retrouvaient pas de différence significative en termes d'efficacité entre les différents corticostéroïdes disponibles ni sur leur mode d'administration. Ils ne rapportaient également aucun argument pour proposer une majoration des doses usuellement prescrites. La réponse au traitement par corticoïdes intranasaux dans la PNS de l'adulte est cependant variable [62], certains patients présentant toujours une gêne fonctionnelle importante avec des exacerbations inflammatoires pouvant nécessiter un recours à la chirurgie [30].

La place des irrigations aux corticoïdes intranasaux reste à définir notamment en ce qui concerne sa tolérance pour des prescriptions prolongées (au-delà de 6 semaines). En 2018 Harvey RJ et al. [63] montraient une supériorité des lavages à la cortisone par rapport au spray seul après chirurgie endoscopique endonasale. Le traitement et le suivi étaient de 1 an. Les critères d'évaluation comprenaient essentiellement des scores de qualité de vie et une évaluation endoscopique. Il est important de noter que les patients recevaient la même dose de corticoïdes locaux dans les deux bras : 2mg de mométasone. Concernant la place des lavages au budésonide à forte dose (1 à 2 mg quotidien) en préopératoire, il n'existe à ce jour aucun consensus d'expert ou d'étude probante pouvant valider cette prescription

dans le cadre de l'actuelle recommandation. Les données de sécurité sur une utilisation au long cours manquent à ce jour dans la bibliographie. L'item concernant la place des lavages au budésonide dans le traitement de la PNS n'a pas recueilli d'accord au sein du groupe d'experts de cette recommandation.

5.2. La corticothérapie systémique

5.2.1. Efficacité clinique de la corticothérapie systémique dans la PNS de type 2

En 2016, Head et al. ont réalisé une revue Cochrane de la littérature sur l'utilisation d'une corticothérapie orale (seule) en cure courte (jusqu'à 21 jours) pour le traitement des rhinosinusites chroniques [64] (niveau de preuve 2). La revue incluait 8 essais contrôlés randomisés de patients présentant une rhinosinusite chronique avec polypes. Un de ces essais incluant 40 patients retrouvait une meilleure qualité de vie après traitement (de 2 ou 3 semaines) dans le groupe corticoïdes per os avec une Différence Moyenne Standardisée (DMS) : -1,24 [IC95%= -1,92 ; -0,56] que dans les groupes placebo ou pas de traitement [65] (niveau de preuve 2). Dans un autre essai randomisé, Vaidyanathan et al. ont inclus 60 patients traités par (i) corticothérapie per os (25mg/j) pendant 15 jours suivi d'une corticothérapie locale pendant 6 mois ou (ii) placebo suivi de la même corticothérapie locale [66] (niveau de preuve 2). Le score endoscopique et l'olfaction des patients était significativement meilleurs ($p < 0,001$ et $p = 0,002$; respectivement) dans le groupe corticothérapie *per os*. L'ensemble des études de la revue Cochrane retrouvait des symptômes moins sévères et un stade de PNS inférieur comparativement aux personnes ayant reçu un placebo ou n'ayant reçu aucun traitement [64] (niveau de preuve 2). Après trois à six mois, il n'y avait, en revanche, que peu ou pas de différence en termes de qualité de vie, de gravité des symptômes ou de stade de PNS entre les groupes. Le niveau de preuve était considéré comme faible.

5.2.2. Effets secondaires de la corticothérapie systémique

Lors des cures courtes, Head et al. soulignaient dans la revue Cochrane le risque relatif élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux (RR=3,45, [IC95%=1,11-10,78]; 187 patients; trois études) et d'insomnie (RR=3,63, [IC95%=1,10-11,95]; 187 patients; trois études) [64] (niveau de preuve 2). Les troubles de l'humeur n'étaient pas significativement plus élevés (RR=2,50, [IC95%=0,55-1,41]; 40 patients; une étude).

Dans un travail rétrospectif, s'intéressant aux effets secondaires liés à la dose cumulée sur 7 ans de corticoïdes systémiques auprès de 25000 patients asthmatiques, Price et al. retrouvaient l'apparition d'effets secondaires dès 500 à 1000mg de dose cumulée annuelle moyenne (DCA), avec un risque qui augmente en fonction de la dose : ostéoporose, pneumonies, évènements cardio- ou neurovasculaires, cataracte, SAOS, insuffisance rénale, dépression/anxiété, diabète de type 2, prise de poids [67] (niveau de preuve 4).

5.2.3. Facteurs limitant la prescription de corticoïdes systémiques

Dans une étude prospective observationnelle incluant 150 patients, Speth et al. [68] (niveau de preuve 2) ont montré que la bonne observance d'un traitement médical de première intention bien conduit (corticothérapie intra-nasale et irrigations nasales salées) était associée à une diminution du nombre moyen de cures de corticostéroïdes oraux de 0,2 cures sur la période de suivi [IC95 % : 0,1-0,3] ($p = 0,029$). L'habitude des patients à prendre un traitement par corticoïde oral était aussi associée au risque de future auto-médication avec un risque relatif élevé (RR = 3.20, [IC95%=1.69–6.07], $p < 0,001$). Cette constatation souligne l'importance de l'éducation thérapeutique et le non-respect des règles de prescription expose le patient à une surconsommation de corticoïdes systémiques [69].

5.3. La chirurgie

5.3.1. Efficacité de la chirurgie sur la qualité de vie

L'efficacité de la chirurgie dans la PNS sur l'amélioration fonctionnelle mesurée par le score spécifique de qualité de vie SNOT-22 est établie (Tableau 1). Une méta-analyse menée par Zhao et al. en 2021 évaluant l'évolution de la fonction olfactive après chirurgie endoscopique pour une PNS regroupait les données de 4 études (202 patients) utilisant le Sniffin'sticks test et les données de 10 études (564 patients) utilisant une EVA [70]. Une amélioration significative de chaque score était observée après chirurgie. L'hétérogénéité des protocoles ne permettait pas de conclure sur l'efficacité en fonction de la durée du suivi postopératoire. Une revue de la littérature menée sur 24 études et 959 patients décrivait une amélioration de l'olfaction dans 50% des cas avec une détérioration secondaire pour 10% des patients pour un suivi maximum de 28 mois [71]. Ces mêmes résultats semblent être retrouvés y compris en situation de reprise chirurgicale dans une étude [72]. À noter que le questionnaire SNOT-22 a un seul item évaluant l'odorat. Par conséquent, l'utilisation de ce questionnaire pour évaluer l'efficacité de l'odorat d'un traitement doit être prudente.

Tableau 1 : Evolution du score SNOT-22 après chirurgie dans la PNS

	Type d'étude	Niveau de preuve	Nombre de patients	Durée du suivi	Évolution du score SNOT-22
Hopkins C, et al. Clin Otolaryngol. 2006	Cohorte	2	2176	36 mois	Préop (41,0)/postop (25,6)
Hopkins C, et al. Layngoscope. 2009	Cohorte	2	1952	5 ans	Postop (28,2) stable entre 6 mois et 5 ans (gain postop : +14,0)
Rudmik L, et al. Laryngoscope. 2015	Cohorte	2	126	14 mois	DMCS > 8,9 (80%)
Le PT, et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018	Méta-analyse	1	3048	17,2 mois	gain postop : +23,0
Beswick DM, et al. Laryngoscope. 2018	Cohorte	2	176	15,4 mois	gain postop : +29,0

DMCS = différence minimale cliniquement significative

5.3.2. Critères prédictifs d'efficacité de la chirurgie sur l'amélioration du score spécifique de qualité de vie SNOT-22 :

Les critères prédictifs d'efficacité de la chirurgie identifiés sont variables selon les études :

- Score SNOT-22 préopératoire plus élevé [73–75],
- Score Lund-Mackay préopératoire élevé [76],
- Réalisation d'une ethmoïdectomie radicale [77] (uniquement sur le SNOT-22 à 1 an),
- Association de l'ethmoïdectomie radicale à une turbinectomie moyenne [78],
- Absence d'asthme ou de reprise chirurgicale [79].

5.3.3. Reprise chirurgicale de la PNS après une 1ère intervention

Le taux de reprise chirurgicale est variable dans la littérature en fonction des populations étudiées (Tableau 2). Ce taux est à distinguer du taux de récurrence endoscopique des polypes qui tout en étant quasi-constant est le plus souvent peu ou pas symptomatique lorsque le traitement médical local est poursuivi.

Tableau 2 : Reprise chirurgicale pour récurrence symptomatique de la PNS

	Type d'étude	Niveau de preuve	Nombre de patients	Durée du suivi	% de récurrence chirurgicale et délai de reprise
Wu AW, et al. Laryngoscope. 2014	Cohorte	2	299	3 à 24 ans	12,8% - 4,8 ans
Loftus CA, et al. Int Forum Allergy Rhinol. 2019	Méta-analyse	1	34220	5 ans	16,2%
Sella GCP, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2020	Cohorte	2	120	11 ans	25%
Vlaminck S, et al. Am J Rhinol Allergy. 2020	Cohorte rétrospective	4	133	10 ans	62%
Lilja M, et al. Allergy Rhino 2021	Cohorte rétrospective	4	116	9,9 ans	37,7 % - 4 ans
Hopkins C, et al. Rhinology 2021	Cohorte	2	980	5 ans	15,1%

5.4. Les biothérapies

Les biothérapies dans la PNS proposent aujourd'hui des anticorps monoclonaux qui vont cibler directement des facteurs clés de la voie inflammatoire T2 impliqués dans la physiopathologie de la PNS. Il y a deux types de médiateurs ciblés par les biothérapies, les interleukines (IL-4, IL-5, et IL-13) et les IgE.

Actuellement, les biothérapies ayant montré une efficacité sur les symptômes de la PNS lors d'études chez des patients asthmatiques sévères sont au nombre de six : XOLAIR®, omalizumab (IgG1 kappa, Anti IgE), CINQAERO®, reslizumab (IgG4κ, Anti IL-5), FASENRA®, benralizumab (IgG1κ, Anti IL-5Rα), NUCALA®, mepolizumab (IgG1κ, Anti IL-5), DUPIXENT®, dupilumab (IgG4, Anti IL-4Rα) et TEZSPIRE, tezepelumab (IgG2λ, Anti-TSLP) (1). Parmi elles, deux biothérapies ont l'AMM et sont remboursées dans l'indication PNS en France, le dupilumab (2021) et le mépolizumab (2022). Elles sont administrées par voie sous-cutanée, au rythme d'une injection toutes les 2 ou 4 semaines selon la biothérapie. La durée des traitements étudiés dans les essais cliniques est variable selon les études de 24 à 52 semaines avec une récurrence des symptômes à l'arrêt. En revanche, aucune donnée n'est à ce jour disponible sur la durée nécessaire du traitement chez les patients en vraie vie.

À ce jour, aucun facteur prédictif de la réponse au traitement par anticorps monoclonal n'a été identifié dans la PNS. Bien que le taux d'éosinophiles ait été rapporté comme un biomarqueur prédictif de la réponse thérapeutique dans l'asthme [80], les données publiées à ce jour ne permettent pas de valider cette hypothèse dans la PNS, notamment avec le dupilumab [81] ou le mepolizumab [82]. L'association à un asthme n'a pas non plus été identifiée comme prédictive de la réponse thérapeutique sous omalizumab par Gevaert et al. [83]. Ainsi, les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir établir des recommandations sur le bilan pré-thérapeutique. Un dosage des éosinophiles et du taux d'IgE totales avant instauration d'un traitement par biothérapie semble néanmoins nécessaire (accord professionnel).

Sept essais cliniques randomisés (ECR) en double aveugle contrôlés contre placebo ont déjà publié leurs résultats chez des patients atteints de PNS. Ils ont mis en évidence la supériorité des biothérapies versus placebo avec un profil de tolérance très favorable dans leur ensemble, deux concernaient l'omalizumab (Bachert 2017, POLYP 1 et POLYP 2) [83], deux le dupilumab (LIBERTY-SINUS-24, LIBERTY-SINUS-52) [81], un le mépolizumab (SYNAPSE) [82] et un le benralizumab (OSTRO) [84] (cf Annexe). Ces biothérapies ont été comparées dans une méta-analyse en réseau [85]. Le reslizumab et le tézépelumab n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité dans des ECR dédiés aux patients atteints de PNS.

Selon l'EPOS 2020 [5], quatre des cinq critères décrits ci-contre sont nécessaires pour bénéficier de la prescription d'une biothérapie : i) inflammation T2 (hyperéosinophilie sanguine $\geq 250/\text{mm}^3$ ou tissulaire > 10 hpf), ou augmentation des IgE totales $> 100\text{UI/ml}$; ii) cortico-dépendance (≥ 2 cures par an de corticoïdes per os ou corticothérapie au long cours > 3 mois) ou contre-indications aux corticoïdes ; iii) altération de la qualité de vie (SNOT-22 ≥ 40) ; iv) perte de l'odorat confirmée par test psychophysique ; ou v) asthme associé nécessitant des corticostéroïdes inhalés au long cours (1). Trois biothérapies (l'omalizumab, le dupilumab et le mépolizumab) ont obtenu une AMM européenne pour la PNS seule (sans asthme associé). Une autorisation de la HAS française a été accordée chez

l'adulte uniquement pour le dupilumab et le mepolizumab. Elle est plus restrictive que l'AMM européenne : PNS sévère insuffisamment contrôlée par la corticothérapie orale après échec de la chirurgie, ce qui rend la chirurgie indispensable en France avant de prescrire une biothérapie.

Concernant leur efficacité thérapeutique, sept essais cliniques regroupant les études de phase 3 pour 4 biothérapies (omalizumab, dupilumab, benralizumab et mepolizumab) et un total de 1913 patients ont mis en évidence une supériorité globale des biothérapies versus placebo. Une amélioration statistiquement significative sur le score endoscopique de polypes et le score de congestion nasale était mis en évidence pour l'omalizumab, le mepolizumab et le dupilumab mais pas pour le benralizumab [81-84].

Les résultats sur l'odorat, évalués par olfactométrie avec le score UPSIT [min-max ; 0-40], sont en faveur de l'efficacité des biothérapies pour l'omalizumab et le dupilumab mais pas pour le mepolizumab (où seul un sous-groupe de 54 patient a bénéficié d'un suivi par UPSIT), ni le benralizumab [81-85] : i) la proportion de patients anosmiques est passée de 74% à 23,9% dans le groupe traité par dupilumab. Cette amélioration statistiquement significative versus placebo a été observée dès la deuxième semaine de traitement [81] ; ii) l'augmentation du score UPSIT en moyenne de 5 points dès la 8^{ème} semaine de traitement avec l'omalizumab. Le détail concernant la proportion exacte de patients présentant une anosmie à la fin du traitement n'est pas indiqué [83].

Concernant la qualité de vie liée aux symptômes rhinologiques évaluée par le SNOT-22 [min-max, 0-110], l'omalizumab, le dupilumab et le mepolizumab mais pas le benralizumab montrent une amélioration significative [81-85] : i) amélioration de 30 points en moyenne pour le groupe traité par dupilumab versus 10 points dans le groupe placebo [81]; ii) amélioration de 24 points environ dans le groupe traité par omalizumab versus 8 points dans le groupe placebo [83] ; iii) amélioration significative du SNOT-22 (DMCS à 8,9 points) chez 73% des patients dans le groupe traité par mepolizumab versus 54% dans le groupe placebo [82].

Concernant l'impact des biothérapies sur le recours à d'autres options thérapeutiques, les biothérapies étaient proposées, dans l'ensemble des 7 ECR, en association avec un traitement standard par rhinocorticoïdes [81-85]. Il est donc probablement nécessaire, en l'absence de données des résultats des biothérapies sans rhinocorticoïdes locaux associés, de poursuivre le traitement par corticothérapie locale pendant toute la durée de traitement par biothérapie [85, 86], et cela rentre en compte dans les modalités de prescription selon les autorisations de mise sur le marché française.

Par ailleurs, la proportion de patients nécessitant une corticothérapie systémique ou une reprise chirurgicale étaient significativement plus faible à l'issue du traitement pour 3 des 4 molécules testées (omalizumab, dupilumab, et mepolizumab), le benralizumab n'ayant pas fait la preuve de son efficacité [81-83]: i) 10% des patients traités par dupilumab versus 34% des patients du groupe placebo ont eu recours à la corticothérapie systémique ou la chirurgie [81]; ii) 2,3% des patients traités par omalizumab versus 6,2% des patients du groupe placebo ont eu recours à une corticothérapie systémique. Environ 3% des patients dans le groupe traité par omalizumab versus 17% dans le groupe placebo ont eu recours à une reprise chirurgicale [83]; et, iii) 25% des patients traités par mepolizumab versus 37% des patients dans le groupe placebo ont eu recours à

une corticothérapie systémique, 9% des patients dans le groupe traité versus 18% des patients dans le groupe placebo ont eu recours à une reprise chirurgicale [82].

Cependant ces études n'ont pas comparé l'efficacité des biothérapies à celle de la chirurgie. Une seule étude non randomisée portant sur un faible nombre de patients (porteurs d'une PNS de grade 3 et asthmatiques) a comparé l'efficacité de l'omalizumab à la chirurgie [84]. Elle retrouve des résultats comparables en termes de qualité de vie (SNOT-22) pour les patients du groupe traité par omalizumab (n=13) par rapport au groupe chirurgie (n=24). A l'heure actuelle, on ne peut donc pas recommander les biothérapies à la place de la chirurgie ou avant la chirurgie car il n'existe pas encore de preuves suffisantes de leur supériorité et que le coût du traitement par biothérapies est important [87, 88].

Concernant le profil de tolérance, il est favorable pour les 4 biothérapies testées (omalizumab, dupilumab, mépolizumab, et benralizumab) [81–83]. Les effets indésirables non graves les plus fréquents étant la rhinopharyngite, l'épistaxis, les réactions aux points d'injections cutanés, et les céphalées [81–83]. Aucun évènement indésirable grave n'a été rapporté pour les 4 biothérapies testées [81–83]. Sous dupilumab, une augmentation de l'éosinophilie sanguine peut être observée mais aucune mention concernant la nécessité d'une surveillance n'apparaît dans le rapport de la HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/dupixent_pns_16062020_avis_economique_biffe.pdf). Une surveillance biologique pendant les premiers mois peut être réalisée, elle est laissée à l'appréciation du praticien.

6. Recommandations basées sur le consensus d'experts par méthodologie Delphi

Recommandation 1A

Il est recommandé d'évaluer les troubles de l'odorat pour juger de la sévérité d'une polypose naso-sinusienne.

Recommandation 1B

Il est recommandé d'évaluer les troubles de l'odorat pour juger de la réponse au traitement d'une polypose naso-sinusienne.

Recommandation 2A

Il est recommandé d'évaluer l'obstruction nasale pour juger de la sévérité d'une polypose naso-sinusienne.

Recommandation 2B

Il est recommandé d'évaluer l'obstruction nasale pour juger de la réponse au traitement d'une polypose naso-sinusienne.

Recommandation 3

Il est recommandé de considérer une polypose naso-sinusienne comme contrôlée par le traitement médical bien conduit en cas d'amélioration des principaux symptômes ou de la qualité de vie

Recommandation 4

Il est recommandé de considérer une polypose naso-sinusienne comme non contrôlée par le traitement médical bien conduit en cas d'absence d'amélioration des principaux symptômes ou de la qualité de vie.

Recommandation 5

Il est recommandé de considérer une polypose naso-sinusienne comme contrôlée par le traitement chirurgical bien conduit en cas d'amélioration des principaux symptômes ou de la qualité de vie.

Recommandation 6

Il est recommandé de considérer une polypose naso-sinusienne comme non contrôlée par le traitement chirurgical bien conduit en cas d'absence d'amélioration des principaux symptômes ou de la qualité de vie.

Recommandation 7A

Il est recommandé de dépister un asthme sur la base de l'anamnèse chez les patients atteints de polypose naso-sinusienne.

Recommandation 7B

Il est recommandé de prendre en compte l'évaluation du contrôle d'un asthme associé dans l'évaluation de la sévérité d'une polypose naso-sinusienne.

Recommandation 8A

Il est recommandé d'évaluer la qualité de vie (échelles spécifiques) pour juger de la sévérité d'une polypose naso-sinusienne.

Recommandation 8B

Il est recommandé d'évaluer la qualité de vie (échelles spécifiques) pour juger de la réponse au traitement d'une polypose naso-sinusienne.

Recommandation 9

Il est recommandé d'évaluer l'impact des symptômes sur le sommeil pour juger de la sévérité d'une polypose naso-sinusienne.

Recommandation 10

Il est recommandé de dépister un SAOS sur la base de l'anamnèse chez les patients atteints de polypose naso-sinusienne.

Recommandation 11

Il est recommandé d'évaluer l'impact des symptômes sur le sommeil pour juger de la réponse au traitement d'une polypose naso-sinusienne.

Recommandation 12A

Il n'est pas recommandé d'utiliser isolément le score endoscopique de polypes, sans tenir compte des symptômes ou de la qualité de vie, pour juger de la sévérité de la polypose naso-sinusienne.

Recommandation 12B

Il n'est pas recommandé d'utiliser isolément le score endoscopique de polypes, sans tenir compte des symptômes ou de la qualité de vie, pour juger de la réponse au traitement de la polypose naso-sinusienne.

Recommandation 13

Il est recommandé de rechercher une pathologie nasale associée pouvant majorer les symptômes rhino-sinusiens chez les patients atteints de polypose naso-sinusienne.

Recommandation 14

Il n'est pas recommandé d'utiliser le score d'opacité scanographique isolément pour juger de la sévérité de la polypose naso-sinusienne.

Recommandation 15

Il est recommandé de traiter une PNS par un traitement de fond associant des lavages de nez à grand volume et une corticothérapie nasale.

Recommandation 16

Il est recommandé d'évaluer la réponse au traitement de fond de la PNS après trois à six mois de traitement bien conduit.

Recommandation 17

Il est recommandé de discuter la prescription d'une cure courte de corticostéroïdes oraux en cas de polypose naso-sinusienne non contrôlée par le traitement de fond. Grade B

Recommandation 18

Il est recommandé d'évaluer la consommation de corticostéroïdes oraux en calculant une dose cumulée annuelle d'équivalent prednisone pour juger de la sévérité de la polypose naso-sinusienne.

Recommandation 19

Il est recommandé d'évaluer la consommation de corticostéroïdes oraux en calculant une dose cumulée annuelle d'équivalent prednisone pour juger du contrôle de la polypose naso-sinusienne.

Recommandation 20

Il est recommandé de garder pour objectif une dose cumulée annuelle n'excédant pas 1 gramme d'équivalent prednisone lorsqu'une corticothérapie orale en cure courte semble indiquée pour le traitement de la polypose naso-sinusienne. Grade C

Recommandation 21

Il est recommandé de considérer un traitement instrumental (polypectomie) ou chirurgical (ethmoïdectomies) en cas de polypose naso-sinusienne non contrôlée par le traitement médical.

Recommandation 22

Il est recommandé d'évaluer la réponse au traitement instrumental (polypectomie) ou chirurgical (ethmoïdectomies) de la polypose naso-sinusienne trois à six mois après la procédure suivie d'un traitement médical bien conduit.

Recommandation 23

Il est recommandé de considérer qu'un patient non contrôlé après traitement instrumental (polypectomie) n'est pas en échec de la chirurgie.

Recommandation 24

Il est recommandé de considérer qu'un patient est en échec de la chirurgie si le contrôle de la polypose naso-sinusienne dure moins de deux ans après ethmoïdectomie antérieure et postérieure suivie d'un traitement médical bien conduit.

Recommandation 25

Il est recommandé de considérer un traitement par biothérapie en cas de PNS non contrôlée par le traitement chirurgical suivi d'un traitement médical bien conduit.

Recommandation 26

Il est recommandé de rechercher des arguments cliniques et paracliniques orientant vers une inflammation de type 2 avant de considérer un traitement par biothérapie.

Recommandation 27

Il est recommandé de rechercher des arguments cliniques et paracliniques orientant vers une polypose naso-sinusienne secondaire avant de considérer un traitement par biothérapie.

Recommandation 28

Il est recommandé d'évaluer la réponse à la biothérapie trois à six mois après l'initiation du traitement associé à un traitement médical bien conduit.

Recommandation 29

Il est recommandé de considérer qu'un patient est en échec de la biothérapie si le contrôle de la polypose naso-sinusienne n'est pas ou n'est plus atteint après 6 mois de traitement associé à un traitement médical bien conduit.

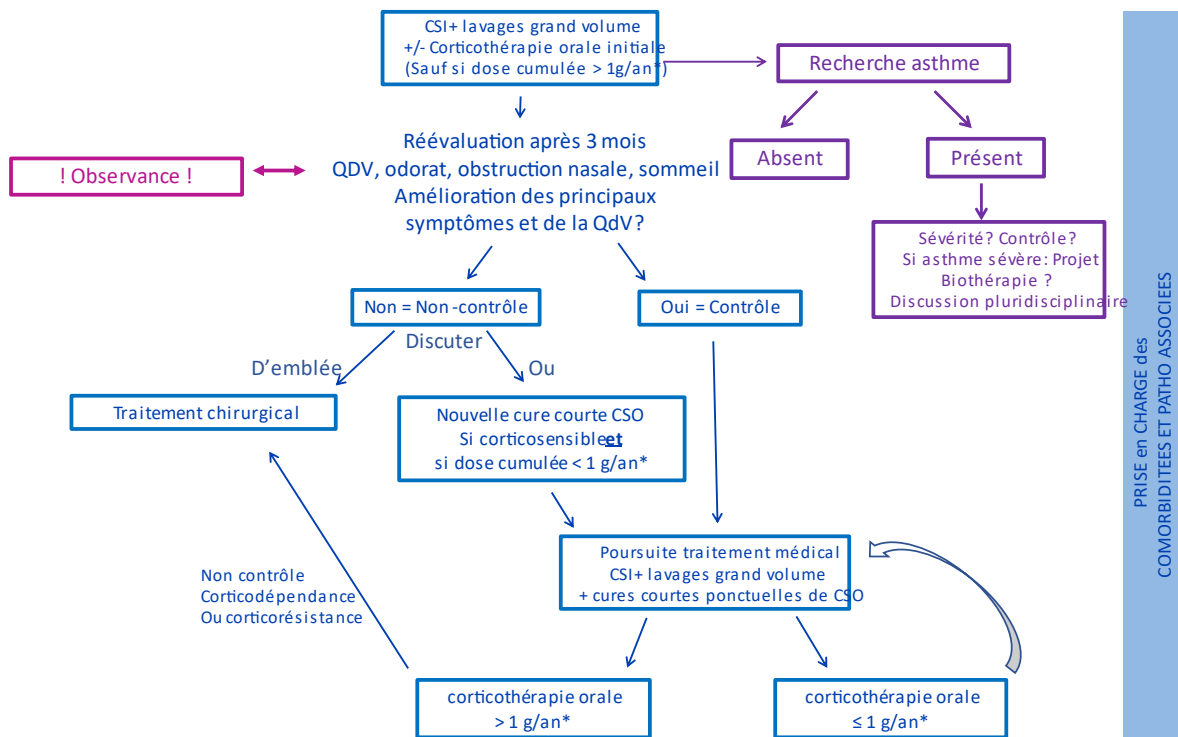
Recommandation 30

Il est recommandé de discuter la prescription d'une cure courte de corticostéroïdes oraux en cas de polypose naso-sinusienne non contrôlée par la biothérapie.

Recommandation 31

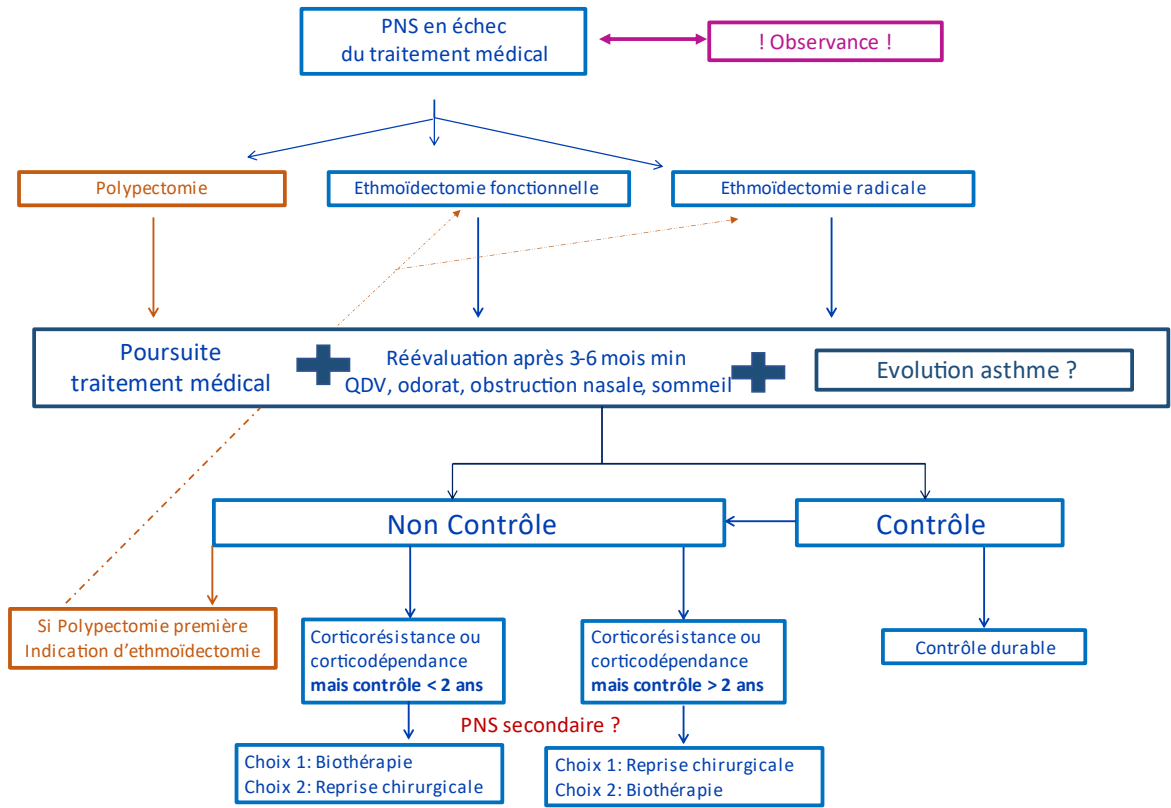
Il est recommandé de considérer un traitement instrumental (polypectomie) ou chirurgical (ethmoïdectomie) en cas de polypose naso-sinusienne non contrôlée par la biothérapie.

7. Arbres décisionnels



CSI: corticostéroïde intranasal
QdV: Qualité de vie
CSO: corticostéroïdes oraux

* dose cumulée annuelle d'équivalent prednisone



8. Bibliographie

- [1] Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71, doi: 10.1136/bmj.n71.
- [2] Hasson, F., Keeney, S., McKenna, H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J. Adv. Nurs.* 2000; 32(4): 1008-1015.
- [3] Haute Autorité de Santé. Elaboration de recommandation de bonne pratique – Recommandations par consensus formalisé. . 2010. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/fiche_consensus_formalise.pdf
- [4] Carsuzaa, F., Fath, L., Fieux, M., Bartier, S., de Bonnacaze, G., Rumeau, C., Michel, J., Papon, J.-F., Alexandru, M., Favier, V. Definition of severity and treatment response in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a Delphi study among French experts. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2023; 19(8): 1005-1011, doi: 10.1080/1744666X.2023.2226869.
- [5] Fokkens, W. J. *et al.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58(Suppl S29): 1-464, doi: 10.4193/Rhin20.600.
- [6] Klossek, J. M., Neukirch, F., Pribil, C., Jankowski, R., Serrano, E., Chanal, I., El Hasnaoui, A. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005; 60(2): 233-237, doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00688.x.
- [7] INSEE. Bilan démographique. . et 2020 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/428161> ; <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012724>
- [8] P. Bonfils, Q. L., P. Halimi, A. L. Gaultier. Polypose nasosinusienne. *Rhinosinusite chronique avec polypes.* *Oto-Rhino-Laryngol.* 2016;; doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0351\(16\)76892-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0351(16)76892-9).
- [9] Stevens, W. W., Peters, A. T., Hirsch, A. G., Nordberg, C. M., Schwartz, B. S., Mercer, D. G., Mahdavinia, M., Grammer, L. C., Hulse, K. E., Kern, R. C., Avila, P., Schleimer, R. P. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5(4): 1061- 1070.e3, doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.027.
- [10] Bachert, C., Claeys, S. E. M., Tomassen, P., van Zele, T., Zhang, N. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10(3): 194-201, doi: 10.1007/s11882-010-0096-0.
- [11] Bachert, C., Zhang, N., Holtappels, G., De Lobel, L., van Cauwenberge, P., Liu, S., Lin, P., Bousquet, J., Van Steen, K. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126(5): 962-968, 968.e1-6, doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.007.
- [12] Huttunen, K., Ruotsalainen, M., Iivanainen, E., Torkko, P., Katila, M., Hirvonen, M. Inflammatory responses in RAW264.7 macrophages caused by mycobacteria isolated from moldy houses. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2000; 8(4): 237-244, doi: 10.1016/s1382-6689(00)00047-8.
- [13] Wilson, K. F., McMains, K. C., Orlandi, R. R. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4(2): 93-103, doi: 10.1002/alr.21258.
- [14] Tomassen, P. *et al.* Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(5): 1449- 1456.e4, doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
- [15] Fokkens, W. J. *et al.* EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50(1): 1-12, doi: 10.4193/Rhino12.000.
- [16] Bonfils, P., Halimi, P., Le Bihan, C., Norès, J.-M., Avan, P., Landais, P. Correlation between nasosinus symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2005; 114(1 Pt 1): 74-83, doi: 10.1177/000348940511400114.
- [17] Lim, M., Lew-Gor, S., Darby, Y., Brookes, N., Scadding, G., Lund, V. J. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007; 45(2): 144-147.
- [18] Raherison-Semjen, C., Guilleminault, L., Billiard, I., Chenivresse, C., De Oliveira, A., Izadifar, A., Lorenzo, A., Nocent, C., Oster, J.-P., Padovani, M., Perez, T., Russier, M., Steinecker, M., Didier, A. Updated guidelines (2021) for management and follow-up of asthmatic patients of the French Society of Pneumology (SPLF) and the French Society of Pediatric Pneumology and Allergology (SP2A). Short version. *Respir. Med. Res.* 2022; 81: 100898, doi: 10.1016/j.resmer.2022.100898.

- [19] Stull, D. E., Roberts, L., Frank, L., Heithoff, K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23(4): 811-819, doi: 10.1185/030079907x178793.
- [20] Jiang, R.-S., Liang, K.-L., Hsin, C.-H., Su, M.-C. The impact of chronic rhinosinusitis on sleep-disordered breathing. *Rhinology* 2016; 54(1): 75-79, doi: 10.4193/Rhino15.204.
- [21] Sahlstrand-Johnson, P., Ohlsson, B., Von Buchwald, C., Jannert, M., Ahlner-Elmqvist, M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology* 2011; 49(4): 420-428, doi: 10.4193/Rhino11.101.
- [22] Wabnitz, D. A. M., Nair, S., Wormald, P. J. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol.* 2005; 19(1): 91-96.
- [23] Alobid, I., Bernal-Sprekelsen, M., Mullol, J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy* 2008; 63(10): 1267-1279, doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01828.x.
- [24] Morley, A. D., Sharp, H. R. A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best?. *Clin. Otolaryngol. Off. J. ENT-UK Off. J. Neth. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. Cervico-Facial Surg.* 2006; 31(2): 103-109, doi: 10.1111/j.1749-4486.2006.01155.x.
- [25] Hopkins, C., Gillett, S., Slack, R., Lund, V. J., Browne, J. P. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin. Otolaryngol. Off. J. ENT-UK Off. J. Neth. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. Cervico-Facial Surg.* 2009; 34(5): 447-454, doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x.
- [26] Phillips, K. M., Hoehle, L. P., Caradonna, D. S., Gray, S. T., Sedaghat, A. R. Minimal clinically important difference for the 22-item Sinonasal Outcome Test in medically managed patients with chronic rhinosinusitis. *Clin. Otolaryngol. Off. J. ENT-UK Off. J. Neth. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. Cervico-Facial Surg.* 2018; 43(5): 1328-1334, doi: 10.1111/coa.13177.
- [27] Atlas, S. J., Gallagher, P. M., Wu, Y. A., Singer, D. E., Gliklich, R. E., Metson, R. B., Fowler, F. J. Development and validation of a new health-related quality of life instrument for patients with sinusitis. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 2005; 14(5): 1375-1386, doi: 10.1007/s11136-004-6674-7.
- [28] Anderson, E. R., Murphy, M. P., Weymuller, E. A. Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. Student Research Award 1998. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 1999; 121(6): 702-707, doi: 10.1053/hn.1999.v121.a100114.
- [29] Kacha, S., Guillemin, F., Jankowski, R. Development and validity of the DyNaChron questionnaire for chronic nasal dysfunction. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 2012; 269(1): 143-153, doi: 10.1007/s00405-011-1690-z.
- [30] Lund, V. J., Mackay, I. S. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31(4): 183-184.
- [31] Tomoum, M. O., Klattcromwell, C., DelSignore, A., Ebert, C., Senior, B. A. Depression and anxiety in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5(8): 674-681, doi: 10.1002/alr.21528.
- [32] DeConde, A. S., Bodner, T. E., Mace, J. C., Alt, J. A., Rudmik, L., Smith, T. L. Development of a clinically relevant endoscopic grading system for chronic rhinosinusitis using canonical correlation analysis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6(5): 478-485, doi: 10.1002/alr.21683.
- [33] Daval, M., Picard, H., Bequignon, E., Bedbeder, P., Coste, A., Ayache, D., Escabasse, V. Chronic otitis media with effusion in chronic sinusitis with polyps. *Ear. Nose. Throat J.* 2018; 97(8): E13-E18, doi: 10.1177/014556131809700803.
- [34] Lisan, Q., Rubin, F., Bonfils, P., Villeneuve, A. Otitis media with effusion in nasal polyposis and outcomes following surgery: A longitudinal observational study. *Clin. Otolaryngol. Off. J. ENT-UK Off. J. Neth. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. Cervico-Facial Surg.* 2018; 43(6): 1522-1527, doi: 10.1111/coa.13201.
- [35] Hopkins, C., Browne, J. P., Slack, R., Lund, V., Brown, P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict?. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 2007; 137(4): 555-561, doi: 10.1016/j.otohns.2007.02.004.
- [36] Rimmer, J., Hellings, P., Lund, V. J., Alobid, I., Beale, T., Dassi, C., Douglas, R., Hopkins, C., Klimek, L., Landis, B., Mosges, R., Ottaviano, G., Psaltis, A., Surda, P., Tomazic, P. V., Vent, J., Fokkens, W. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* 2019; 57(Suppl S28): 1-41, doi: 10.4193/Rhin19.410.
- [37] Fokkens, W. J., Reitsma, S. Medical algorithms: Management of chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2019; 74(7): 1415-1416, doi: 10.1111/all.13797.

- [38] Danielides, V., Katotomichelakis, M., Balatsouras, D., Riga, M., Simopoulou, M., Kantas, E., Nikolettos, N. Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by endoscopic sinus surgery. *Rhinology* 2009; 47(2): 172-180.
- [39] Apter, A. J., Gent, J. F., Frank, M. E. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 125(9): 1005-1010, doi: 10.1001/archotol.125.9.1005.
- [40] Thomas-Danguin, T., Rouby, C., Sicard, G., Vigouroux, M., Farget, V., Johanson, A., Bengtson, A., Hall, G., Ormel, W., De Graaf, C., Rousseau, F., Dumont, J.-P. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology* 2003; 41(3): 142-151.
- [41] Angier, E., Willington, J., Scadding, G., Holmes, S., Walker, S. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Prim. Care Respir. J. J. Gen. Pract. Airw. Group* 2010; 19(3): 217-222, doi: 10.4104/pcrj.2010.00044.
- [42] Desrosiers, M., Evans, G. A., Keith, P. K., Wright, E. D., Kaplan, A., Bouchard, J., Ciavarella, A., Doyle, P. W., Javer, A. R., Leith, E. S., Mukherji, A., Schellenberg, R. R., Small, P., Witterick, I. J. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol. Off. J. Can. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 7(1): 2, doi: 10.1186/1710-1492-7-2.
- [43] Roberts, G., Xatzipsalti, M., Borrego, L. M., Custovic, A., Halken, S., Hellings, P. W., Papadopoulos, N. G., Rotiroti, G., Scadding, G., Timmermans, F., Valovirta, E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013; 68(9): 1102-1116, doi: 10.1111/all.12235.
- [44] Rosenfeld, R. M., Piccirillo, J. F., Chandrasekhar, S. S., Brook, I., Ashok Kumar, K., Kramper, M., Orlandi, R. R., Palmer, J. N., Patel, Z. M., Peters, A., Walsh, S. A., Corrigan, M. D. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 2015; 152(2 Suppl): S1-S39, doi: 10.1177/0194599815572097.
- [45] Head, K., Snidvongs, K., Glew, S., Scadding, G., Schilder, A. G., Philpott, C., Hopkins, C. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 6(6): CD012597, doi: 10.1002/14651858.CD012597.pub2.
- [46] Olson, D. E. L., Rasgon, B. M., Hilsinger, R. L. Radiographic comparison of three methods for nasal saline irrigation. *The Laryngoscope* 2002; 112(8 Pt 1): 1394-1398, doi: 10.1097/00005537-200208000-00013.
- [47] Wormald, P.-J., Cain, T., Oates, L., Hawke, L., Wong, I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *The Laryngoscope* 2004; 114(12): 2224-2227, doi: 10.1097/01.mlg.0000149463.95950.c5.
- [48] Campos, J., Heppt, W., Weber, R. Nasal douches for diseases of the nose and the paranasal sinuses--a comparative in vitro investigation. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 2013; 270(11): 2891-2899, doi: 10.1007/s00405-013-2398-z.
- [49] Bastier, P.-L., Lehot, A., Bordenave, L., Durand, M., de Gabory, L. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2015; 132(5): 281-285, doi: 10.1016/j.anorl.2015.08.001.
- [50] Hermelingmeier, K. E., Weber, R. K., Hellmich, M., Heubach, C. P., Mösges, R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2012; 26(5): e119-e125, doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787.
- [51] Strnad, P., Skoupa, J., Horník, P., Cimrová, H., Černá, V. Efficacy of nasal irrigation with 2.2% hypertonic seawater in the treatment of chronic rhinosinusitis in adults. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.)* 2016; 137: 3-10.
- [52] Krayenbuhl, M., Seppey, M. [Efficacy of Rhinomer Force 3 in the postoperative course of endonasal surgery]. *Rev. Med. Suisse Romande* 1995; 115(3): 249-252.
- [53] Salib, R. J., Talpallikar, S., Uppal, S., Nair, S. B. A prospective randomised single-blinded clinical trial comparing the efficacy and tolerability of the nasal douching products Sterimar™ and Sinus Rinse™ following functional endoscopic sinus surgery. *Clin. Otolaryngol. Off. J. ENT-UK Off. J. Neth. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. Cervico-Facial Surg.* 2013; 38(4): 297-305, doi: 10.1111/coa.12132.
- [54] Low, T.-H. H., Woods, C. M., Ullah, S., Carney, A. S. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2014; 28(3): 225-231, doi: 10.2500/ajra.2014.28.4031.
- [55] Giotakis, A. I., Karow, E. M., Scheithauer, M. O., Weber, R., Riechelmann, H. Saline irrigations following sinus surgery - a controlled, single blinded, randomized trial. *Rhinology* 2016; 54(4): 302-310, doi: 10.4193/Rhino16.026.
- [56] de Gabory, L., Escabasse, V., Boudard, P., de Bonnecaze, G., Rumeau, C., Jankowski, R., Debry, C., Morinière, S., Merino, B., Mortuaire, G., Malard, O., Bordenave, L. Prospective,

- randomized, controlled, open-label study to compare efficacy of a mineral-rich solution vs normal saline after complete ethmoidectomy. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 2019; 276(2): 447-457, doi: 10.1007/s00405-018-5232-9.
- [57] Perić, A., Kovačević, S. V., Barać, A., Gaćeša, D., Perić, A. V., Jožin, S. M. Efficacy of hypertonic (2.3%) sea water in patients with aspirin-induced chronic rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 2019; 139(6): 529-535, doi: 10.1080/00016489.2019.1605454.
- [58] Bognanni, A. *et al.* Topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: GRADE systematic review and network meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 150(6): 1447-1459, doi: 10.1016/j.jaci.2022.07.023.
- [59] Holmberg, K., Juliusson, S., Balder, B., Smith, D. L., Richards, D. H., Karlsson, G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 1997; 78(3): 270-276, doi: 10.1016/s1081-1206(10)63180-8.
- [60] Passali, D., Spinosi, M. C., Crisanti, A., Bellussi, L. M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip. Respir. Med.* 2016; 11: 18, doi: 10.1186/s40248-016-0054-3.
- [61] Chong, L. Y., Head, K., Hopkins, C., Philpott, C., Burton, M. J., Schilder, A. G. M. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 4(4): CD011993, doi: 10.1002/14651858.CD011993.pub2.
- [62] Aukema, A. A. C., Mulder, P. G. H., Fokkens, W. J. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(5): 1017-1023, doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1144.
- [63] Harvey, R. J., Snidvongs, K., Kalish, L. H., Oakley, G. M., Sacks, R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8(4): 461-470, doi: 10.1002/alr.22093.
- [64] Head, K., Chong, L. Y., Hopkins, C., Philpott, C., Burton, M. J., Schilder, A. G. M. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 4(4): CD011991, doi: 10.1002/14651858.CD011991.pub2.
- [65] Hissaria, P., Smith, W., Wormald, P. J., Taylor, J., Vadas, M., Gillis, D., Kette, F. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118(1): 128-133, doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.012.
- [66] Vaidyanathan, S., Barnes, M., Williamson, P., Hopkinson, P., Donnan, P. T., Lipworth, B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154(5): 293-302, doi: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00003.
- [67] Price, D. B., Trudo, F., Voorham, J., Xu, X., Kerkhof, M., Ling Zhi Jie, J., Tran, T. N. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J. Asthma Allergy* 2018; 11: 193-204, doi: 10.2147/JAA.S176026.
- [68] Speth, M. M., Phillips, K. M., Hoehle, L. P., Caradonna, D. S., Gray, S. T., Sedaghat, A. R. Appropriate medical management of chronic rhinosinusitis reduces use of antibiotics and oral corticosteroids. *The Laryngoscope* 2020; 130(12): E709-E714, doi: 10.1002/lary.28390.
- [69] Phillips, K. M., Speth, M. M., Shu, E. T., Talat, R., Caradonna, D. S., Gray, S. T., Sedaghat, A. R. Validity of systemic antibiotics and systemic corticosteroid usage for chronic rhinosinusitis as metrics of disease burden. *Rhinology* 2020; 58(3): 194-199, doi: 10.4193/Rhin19.248.
- [70] Zhao, R., Chen, K., Tang, Y. Olfactory changes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A meta-analysis. *Clin. Otolaryngol. Off. J. ENT-UK Off. J. Neth. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. Cervico-Facial Surg.* 2021; 46(1): 41-51, doi: 10.1111/coa.13639.
- [71] Haxel, B. R. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review. *The Laryngoscope* 2019; 129(5): 1053-1059, doi: 10.1002/lary.27764.
- [72] Hsu, C.-Y., Wang, Y.-P., Shen, P.-H., Weitzel, E. K., Lai, J.-T., Wormald, P.-J. Objective olfactory outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2013; 27(4): e96-100, doi: 10.2500/ajra.2013.27.3939.
- [73] Rudmik, L., Soler, Z. M., Mace, J. C., DeConde, A. S., Schlosser, R. J., Smith, T. L. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for Endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope* 2015; 125(7): 1517-1522, doi: 10.1002/lary.25108.
- [74] Le, P. T., Soler, Z. M., Jones, R., Mattos, J. L., Nguyen, S. A., Schlosser, R. J. Systematic Review and Meta-analysis of SNOT-22 Outcomes after Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.--Head Neck Surg.* 2018; 159(3): 414-423, doi: 10.1177/0194599818773065.

- [75] Saratziotis, A., Emanuelli, E., Zanotti, C., Mireas, G., Pavlidis, P., Ferfeli, M., Hajjiioannou, J. Endoscopic sinus surgery outcomes in CRS: quality of life and correlations with NOSE scale in a prospective cohort study. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 2021; 278(4): 1059-1066, doi: 10.1007/s00405-020-06334-8.
- [76] Brooks, S. G., Trope, M., Blasetti, M., Doghramji, L., Parasher, A., Glicksman, J. T., Kennedy, D. W., Thaler, E. R., Cohen, N. A., Palmer, J. N., Adappa, N. D. Preoperative Lund-Mackay computed tomography score is associated with preoperative symptom severity and predicts quality-of-life outcome trajectories after sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8(6): 668-675, doi: 10.1002/alr.22109.
- [77] Zhang, L., Zhang, Y., Gao, Y., Wang, K., Lou, H., Meng, Y., Wang, C. Long-term outcomes of different endoscopic sinus surgery in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Rhinology* 2020; 58(2): 126-135, doi: 10.4193/Rhin19.184.
- [78] Delarestaghi, M. M., Rajaeih, S., Firouzabadi, F. D., Jamali, M., Roomiani, M., Firouzabadi, M. D., Memari, F., Jahandideh, H. Evaluation of the effect of endoscopic partial middle turbinectomy surgery on the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 2020; 58(3): 208-212, doi: 10.4193/Rhin19.258.
- [79] Li, W., Ho, J., Grayson, J. W., Alvarado, R., Rimmer, J., Sewell, W. A., Campbell, R., Kalish, L., Sacks, R., Harvey, R. J. Evaluation of Diffuse Type 2 Dominant or Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Corticosteroid Irrigation After Surgical Neosinus Cavity Formation. *JAMA Otolaryngol.-- Head Neck Surg.* 2021; 147(4): 360-367, doi: 10.1001/jamaoto.2020.5286.
- [80] Ortega, H. G., Yancey, S. W., Mayer, B., Gunsoy, N. B., Keene, O. N., Bleecker, E. R., Brightling, C. E., Pavord, I. D. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4(7): 549-556, doi: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
- [81] Bachert, C. *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet Lond. Engl.* 2019; 394(10209): 1638-1650, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
- [82] Han, J. K., Bachert, C., Fokkens, W., Desrosiers, M., Wagenmann, M., Lee, S. E., Smith, S. G., Martin, N., Mayer, B., Yancey, S. W., Sousa, A. R., Chan, R., Hopkins, C., SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(10): 1141-1153, doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
- [83] Gevaert, P., Omachi, T. A., Corren, J., Mullol, J., Han, J., Lee, S. E., Kaufman, D., Ligueros-Saylan, M., Howard, M., Zhu, R., Owen, R., Wong, K., Islam, L., Bachert, C. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(3): 595-605, doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
- [84] Bachert, C., Han, J. K., Desrosiers, M. Y., Gevaert, P., Heffler, E., Hopkins, C., Tversky, J. R., Barker, P., Cohen, D., Emson, C., Martin, U. J., Shih, V. H., Necander, S., Kreindler, J. L., Jison, M., Werkström, V. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149(4): 1309-1317.e12, doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.030.
- [85] Cai, S., Xu, S., Lou, H., Zhang, L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10(7): 1876- 1886.e7, doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.034.
- [86] Bidder, T., Sahota, J., Rennie, C., Lund, V. J., Robinson, D. S., Kariyawasam, H. H. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together-a real life study. *Rhinology* 2018; 56(1): 42-45, doi: 10.4193/Rhino17.139.
- [87] Scangas, G. A., Wu, A. W., Ting, J. Y., Metson, R., Walgama, E., Shrimel, M. G., Higgins, T. S. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *The Laryngoscope* 2021; 131(1): E26-E33, doi: 10.1002/lary.28648.
- [88] Parasher, A. K., Glicksman, M., Segarra, D., Lin, T., Rudmik, L., Quast, T. Economic Evaluation of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2022; 12(6): 813-820, doi: 10.1002/alr.22936.