

**Version 2.0**

**Validée par l'ensemble du groupe de pilotage le 23/01/2014**

# **CONSENSUS FORMALISE**

## **SUR LA NEBULISATION EN RHINOLOGIE**



**Promoteur et organisateur :  
Société Française d'Oto-rhino-laryngologie  
et Chirurgie de la Face et du Cou**



## SOMMAIRE

1. Méthodologie_____	4
1.1. Le promoteur	4
1.2. Le groupe de pilotage	4
1.2.1. Les membres du groupe de pilotage	
1.2.2. Rôles du groupe de pilotage	
1.3. Le groupe de cotation	6
1.3.1. Les membres du groupe de cotation	
1.3.2. Rôles du groupe de cotation	
2. Recommandations_____	7
3. Argumentaire bibliographique_____	10
3.1. Définition et contexte	10
3.2. Bases théoriques et dépôts des aérosols	10
3.3. Les générateurs d'aérosols	11
3.4. Les études cliniques	13
4. Références bibliographiques_____	15
5. Annexes_____	17

Le consensus formalisé (CF) a été choisi par la Société Française d'ORL pour le thème de la nébulisation en Rhinologie car :

- contrairement à la pneumologie, la nébulisation en rhinologie manque de preuve et peu de molécules ont une AMM;
- les données scientifiques disponibles chez l'homme sont rares ou discordantes ;
- il existe un débat concernant cette thérapeutique et ses indications parmi les professionnels et les patients.

## 1 Méthodologie

Cette méthodologie est inspirée du « Guide méthodologique » publié en janvier 2006 par la Haute Autorité de Santé concernant les « Bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé » (disponibles sur le site internet de la HAS à l'adresse « <http://www.has-sante.fr> »). La méthode choisie est dite RAND/UCLA (« RAND appropriateness method »), dans sa version courte (sans groupe de lecture). Le choix de la version courte a été dicté par le fait que cette conférence de consensus avait pour sujet un thème très ciblé et que les experts de ce thème sont peu nombreux.

Tous les participants au CF ont signé une déclaration de non conflit d'intérêt.

### 1.1 Le promoteur

Il s'agit de la Société Française d'ORL. Les cibles concernées sont les ORL, les pneumologues, les infectiologues, les bactériologistes, les allergologues, les pédiatres, les médecins généralistes, les patients.

Aucune source de financement extérieure à la Société Française d'ORL n'a été nécessaire à l'élaboration de ce texte.

### 1.2 Le groupe de pilotage

#### 1.2.1 Membres du groupe de pilotage

Les membres du groupe de pilotage de ce consensus formalisé sont :

- Pr Elie Serrano (Président), service ORL, CHU Toulouse
- Pr Roger Jankowski, service ORL, CHU Nancy
- Pr Ludovic Le Taillandier de Gabory, service ORL, CHU Bordeaux.
- Pr Dominique Stoll, service ORL, CHU Bordeaux.
- Pr Louis Crampette, service ORL, CHU Montpellier.
- Pr Laurent Gilain, service ORL, CHU Clermont-Ferrand
- Dr Virginie Escabasse, service ORL, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil et CHU Henri Mondor (AP-HP).
- Dr Josiane Percodani, service ORL, CHU Toulouse
- Dr Justin Michel, service ORL, CHU La Timone, HP-HM, Marseille.

#### 1.2.2 Rôles du groupe de pilotage

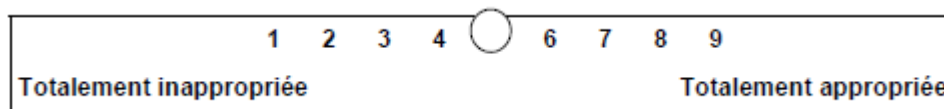
Ses rôles ont été :

- l'organisation logistique de la conférence de consensus
- le choix des membres du groupe de cotation
- la définition précise des thèmes spécifiques à traiter
- l'analyse de la littérature et la rédaction d'un argumentaire étayé par cette analyse.

•

La bibliographie a été faite par consultation de la base de données PubMed en utilisant les mots clés suivants : «nebulization», « acoustic nebulization», «chronic sinusitis», «aerosol therapy», «aerosol particle deposition », «nasal deposition», « aerosol delivery », « nasal route ». La liste bibliographique s'est enrichie au fur et à mesure de la lecture des articles initialement sélectionnés.

- la rédaction d'une première série de recommandations réunies dans un questionnaire (voir l'annexe 1 sur le déroulement des différentes phases de la conférence de consensus). Une échelle visuelle analogique de cotation allant de 1 à 9 figurerait en regard de chaque recommandation.



- Envoi aux différents membres du groupe de cotation de l'argumentaire et du questionnaire accompagnés d'un courrier explicatif sur les modalités de remplissage du questionnaire
- Analyse des cotations en précisant les données suivantes :
  - Pour chaque niveau d'accord (de 1 à 9), nombre de membres du groupe de cotation ayant choisi ce niveau ;
  - Niveau médian et niveaux extrêmes choisis par les membres du groupe de cotation ;
  - Pour chaque question, classement en « accord fort », « accord relatif » et « désaccord » :
    - on sépare les niveaux de réponse en 3 catégories : (i) désapprobation (réponses de niveaux 1, 2 ou 3) ; (ii) indécision (réponses de niveaux 4, 5 ou 6) ; (iii) approbation de la proposition (réponses de niveaux 7, 8 ou 9)
    - si toutes les réponses sont dans une même catégorie de niveau, on dit qu'il y a accord fort ;
    - si les réponses empiètent sur deux catégories voisines (exemple : 5 à 9), on dit qu'il y a accord relatif ;
    - si certaines réponses sont situées dans la catégorie « approbation » et d'autres dans la « désapprobation », on dit qu'il y a désaccord

### **Précisions méthodologiques**

1. Les propositions pour lesquelles il y a eu désaccord à l'issue de la première cotation ont été collégalement rediscutées. Le contenu de telle ou telle recommandation a pu être modifié par les membres du groupe de pilotage afin de le rendre plus consensuel. Ces modifications ont fait l'objet d'une nouvelle cotation par le groupe de cotation.

2. Pour les recommandations n°12 et 21 (voir ci-dessous), le groupe de pilotage a éliminé de son analyse une seule réponse extrême, discordante avec le reste des cotations, afin d'augmenter la probabilité d'aboutir à un accord pour la recommandation analysée (procédure en accord avec le guide méthodologique publié en janvier 2006 par la Haute Autorité de Santé disponible sur le site internet de la HAS à l'adresse « <http://www.has-sante.fr> »).

3. Il n'y a pas eu de valeurs manquantes dans les réponses aux questionnaires.

- Finalisation des textes de la recommandation
- Envoi de texte à la Société Française d'ORL après accord signé des membres du groupe de cotation.

## **1.3 Le groupe de cotation**

### **1.3.1 Membres du groupe de cotation**

Les membres du groupe de cotation choisis par le groupe de pilotage sont :

- Dr Dominique Allard, ORL, Cabinet libéral, Périgueux
- Pr Laurent Castillo, service ORL, CHU Nice
- Pr Frédéric Chabolle, Service ORL, Hôpital Foch, Suresnes
- Pr André Coste, service ORL, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil et CHU Henri Mondor (AP-HP)
- Dr Céline Desvant, service ORL, Hôpital Jean Bernard, Valenciennes
- Pr Jean-Christophe Dubus, service de Pédiatrie, CHU Marseille
- Pr Xavier Dufour, service ORL, CHU Poitiers
- Dr Marc Durand, service ORL, CHG Emile Roux, Le Puy en Velay
- Dr David Ebbo, Hôpital Saint-Joseph, Paris
- Dr Corinne Eloit, service ORL, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris
- Pr Leila Essakali, service ORL, CHU de Rabat, Maroc
- Dr Michel Hanau, Centre Médical Alexandre Dumas, Amiens
- Dr Isabelle Le Taillandier de Gabory, Médecin généraliste, Cabinet libéral, Bordeaux
- Dr Bertrand Lombard, service ORL, HIA Desgenettes, Lyon
- Pr Olivier Malard, service ORL, CHU Nantes
- Dr Valérie Mercier, allergologue, cabinet libéral, Toulouse
- Dr Geoffroy Mortuaire, service ORL, CHU Lille
- Dr Marlène Murriss-Espin, service de pneumologie, CHU Toulouse
- Dr Jean-François Papon, service ORL, Centre Hospitalier Inter-Communal, Créteil

- Dr Vincent Patron, service ORL, CHU Caen
- Pr Grégory Reyhler, physiologiste, université catholique de Louvain, Belgique

### *1.3.2 Rôles du groupe de cotation*

Le rôle du groupe de cotation a été de répondre au questionnaire élaboré par le groupe de pilotage selon les modalités décrites au paragraphe 2.

## 2 Recommandations

### **Recommandation 1 :**

La nébulisation doit permettre un dépôt particulaire sur toute la surface des fosses nasales, y compris les méats moyens, contrairement au spray dont le dépôt est essentiellement dans la partie antérieure. **Accord fort.**

### **Recommandation 2 :**

Il est recommandé d'utiliser un appareil de nébulisation avec adjonction de vibrations soniques pour le traitement des pathologies rhino sinusiennes. Les aérosols ultra soniques, sont adaptés à la pathologie broncho pulmonaire. **Accord fort.**

### **Recommandation 3 :**

L'embout nasal doit être privilégié. L'embout buccal est réservé à l'usage laryngé et broncho-pulmonaire. **Accord fort.**

### **Recommandation 4 :**

Le masque bucco-nasal entraînant un dépôt sur la face et dans la cavité buccale, doit être réservé aux patients inaptes à utiliser l'embout nasal. **Accord fort.**

**Recommandation 5 :**

Il n'est pas recommandé de diluer les produits utilisés, avec les systèmes de nébulisation actuels en raison de leur faible volume résiduel. **Accord relatif.**

**Recommandation 6 :**

La durée d'une nébulisation dépend du volume du médicament nébulisé et ne doit pas dépasser 10 minutes. **Accord Fort.**

**Recommandation 7 :**

En l'absence d'études dans la pathologie rhino-sinusienne, le groupe recommande de nébuliser les médicaments disposant d'une AMM pour la pathologie broncho-pulmonaire (budésonide, béclométhasone, tobramycine, colimycine). **Accord relatif.**

**Recommandation 8 :**

En l'absence d'études cliniques sur l'efficacité des associations médicamenteuses dans le traitement par aérosol des pathologies rhino-sinusiennes, le groupe recommande de ne pas nébuliser ces médicaments en association dans une même séance. **Désaccord.**

**Recommandation 9 :**

Le groupe recommande de ne pas nébuliser les produits huileux (risque de pneumopathie huileuse) ou contenant des sulfites (risque de bronchospasme) ou toute autre préparation empirique. **Accord relatif.**



**Recommandation 10 :**

Le groupe recommande un lavage des fosses nasales avant la nébulisation.  
**Accord relatif.**

**Recommandation 11 :**

Le groupe recommande la nébulisation dans le traitement des rhinosinusites oedémato-purulentes, des rhino sinusites subaiguës (4 à 12 semaines d'évolution) et des exacerbations des rhinosinusites chroniques. **Accord relatif.**

**Recommandation 12 :**

Le groupe recommande la nébulisation dans le traitement des suppurations rhino sinusiennes post opératoires persistantes (> 1 mois). **Accord Fort.**

**Recommandation 13 :**

Le groupe recommande de prescrire deux nébulisations par jour sur une durée minimale de 7 jours. **Accord relatif.**

**Recommandation 14 :**

Le groupe recommande une surveillance audiométrique lors des nébulisations répétées d'aminosides en rhinologie. **Accord relatif.**

## 3 Argumentaire bibliographique

### 3.1 Définition et contexte

La nébulisation est un mode d'administration largement utilisé pour traiter les voies respiratoires. L'avantage théorique que représente la nébulisation par rapport aux voies classiques d'administration est de délivrer le médicament directement à l'organe cible afin de s'affranchir des effets secondaires systémiques tout en augmentant l'efficacité de la dose administrée. Principalement utilisée en pneumologie, la nébulisation à visée pulmonaire a fait la preuve de son efficacité pour des médicaments tels que les bronchodilatateurs, les corticoïdes, les mucolytiques et les antibiotiques. Le nombre de spécialités ayant l'AMM pour la nébulisation et les études publiées sur ce sujet témoignent de l'activité de cette spécialité. A contrario, la nébulisation à visée ORL n'a fait l'objet que de très peu de publications et le nombre de médicament ayant une AMM pour la nébulisation est réduit au Goménol. Pourtant, l'enquête NUAGES (Nébulisation, Usages et Avenir en médecine Générale Et Spécialisée) réalisée en France en 2005 a clairement démontré que les plus gros prescripteurs de la nébulisation étaient les pneumologues suivis de très près par les médecins ORL (89% des médecins ORL prescrivent des aérosols par nébulisation) (de Monte *et al*, 2008). Bien qu'il n'existe pas de recommandations pour la nébulisation à visée ORL, l'enquête NUAGES traduit l'intérêt et la pratique des médecins pour la nébulisation à visée ORL. L'objectif de cet article est de proposer des recommandations pour la nébulisation à visée ORL afin d'aider le médecin dans sa prescription.

### 3.2 Bases théoriques et dépôts des aérosols

Les aérosols sont définis physiquement comme un système de particules en suspension dans un gaz. Dans le cadre des aérosols à visée médicale, la taille des particules constituant l'aérosol est de l'ordre du micromètre. Les aérosols produits par les systèmes de génération sont constitués de particules avec des tailles différentes. Deux principaux paramètres permettent de représenter cette distribution en taille de l'aérosol. Le premier est le DAMM ou Diamètre Aérodynamique Médian en Masse qui représente la taille médiane de l'aérosol. Le deuxième paramètre est l'écart type géométrique, qui représente la dispersion de l'aérosol autour du DAMM. Les principaux mécanismes physiques entraînant le dépôt des particules dans les voies aériennes sont la conséquence directe de leur *taille* (Heyder 1981). Lorsque l'inhalation est réalisée par voie nasale, les particules les plus grosses vont se déposer majoritairement dans les voies aériennes supérieures : 90% de rétention pour des particules de 10 $\mu$ m, 50% de rétention pour les particules de 5 $\mu$ m et 10% de rétention pour les particules de 2 $\mu$ m (Fry 1970 ; Badré 1979). En entrant par les narines, les aérosols vont être interceptés par les vibrisses, premier filtre pour les plus grosses particules. La valve nasale, site

anatomique des voies aériennes supérieures où la section est la plus faible et où les vitesses de l'air sont maximales, correspond à la zone où le dépôt des particules est le plus important (Fry 1970). La région des cornets est le second étranglement le plus important de la filière nasale où se situe le dépôt de l'aérosol, sa section varie en fonction du cycle nasal. Le dépôt de l'aérosol dans les sinus est sujet à controverse mais semble être expliqué par le différentiel de pression existant entre les sinus et le nez (Maeyama *et al* 1989). Il est fonction de l'anatomie du patient et est proportionnel au diamètre de l'ostium (Hyo *et al*, 1989). La taille optimale pour atteindre les sinus pourrait être comprise entre  $0.7\mu\text{m}$  et  $10\mu\text{m}$  (Hyo *et al*, 1989, Langlans *et al* 1983, Hilton *et al*, 2008).

Lorsque l'inhalation a lieu par la bouche, les recommandations pour la nébulisation définissent des sites de dépôt en fonction de la taille de l'aérosol (Laube *et al*, 2011). Les particules dont la taille est supérieure à un diamètre aérodynamique de  $5\mu\text{m}$  vont se déposer préférentiellement dans la bouche, le larynx et la trachée ; celles qui ont un diamètre aérodynamique compris entre  $4\mu\text{m}$  et  $5\mu\text{m}$  vont se déposer dans les bronches et celles qui ont un diamètre aérodynamique compris entre  $0.5\mu\text{m}$  et  $4\mu\text{m}$  dans le poumon profond. Les particules inférieures à  $0.5\mu\text{m}$  sont trop fines pour être déposées : elles sont exhalées.

Les paramètres ventilatoires influent également sur le dépôt de l'aérosol. Les vitesses de particules sont déterminées par le générateur et sont influencées par le patient. Un débit d'inspiration trop rapide accélère les particules et augmente le dépôt des aérosols dans les voies aériennes supérieures. L'anatomie des voies respiratoires chez les patients modifie considérablement l'hydraulique de l'air inspiré et affecte donc le dépôt de l'aérosol.

En conséquence, une nébulisation par le nez est préférable pour traiter les cavités nasales. L'embout nasal doit donc être privilégié. Pour les patients dans l'incapacité d'utiliser l'embout nasal, le masque sera préféré à l'embout buccal.

### 3.3 Les générateurs d'aérosols

Il existe différentes techniques pour produire des aérosols à visée ORL. On peut différencier deux catégories de système de génération d'aérosol. Les sprays sont des systèmes prêts à l'emploi contenant déjà le médicament ; les nébuliseurs sont des générateurs d'aérosols demandant une préparation préalable du dispositif par introduction du médicament dans le réservoir. Les sprays sont des dispositifs portables permettant l'administration instantanée de la dose de médicament. Les nébuliseurs sont des dispositifs généralement plus encombrants nécessitant une inhalation durant plusieurs minutes.

Les sprays produisent des aérosols de grosse taille ( $10\mu\text{m}$  à  $150\mu\text{m}$ ) avec des vitesses élevées favorisant ainsi le dépôt dans les premiers centimètres des fosses

nasales (Laube 2007). La totalité de la dose est déposée dans les cavités nasales. Les nébuliseurs produisent des aérosols avec une faible vitesse et avec des tailles de particules plus petites (1 $\mu$ m à 10 $\mu$ m) favorisant un dépôt plus distal dans les cavités nasales en comparaison des sprays (Suman *et al*, 1999 ; Moller *et al* 2010 ; Kundoor *et al*, 2010). Les nébuliseurs permettent de cibler des zones anatomiques (sinus par exemple) non atteignables par les sprays et d'augmenter significativement le temps de résidence du médicament (14min vs 1.2 h) (Moller *et al*, 2010). Néanmoins, seul, 5 à 20% de la masse initiale de médicament placée dans le réservoir du nébuliseur sont déposés dans les cavités nasales. Les pertes sont dues à une forte quantité de médicament résiduelle dans le nébuliseur et à une quantité importante d'aérosol perdu dans l'air ambiant durant les phases expiratoires du patient.

Trois principaux types de nébuliseurs existent. Les nébuliseurs pneumatiques fonctionnant à l'aide d'une source d'air comprimé, les nébuliseurs ultrasoniques fonctionnant au moyen d'une vibration à haute fréquence d'un quartz piezo électrique et les nébuliseurs à tamis fonctionnant sur le principe de la vibration d'un tamis micro perforé. Les nébuliseurs pneumatiques possèdent l'avantage de pouvoir être utilisés avec n'importe quel liquide médicamenteux. Ils sont robustes et faciles d'entretien. Les nébuliseurs ultrasoniques ne fonctionnent pas avec tous les médicaments tels que les médicaments avec une forte viscosité ainsi qu'avec les suspensions. Les nébuliseurs à tamis peuvent voir leurs performances affectées par la viscosité et la tension de surface de médicaments. Ces derniers sont silencieux et de petites tailles.

Certains appareils proposent des fonctions annexes pour améliorer le dépôt dans les voies aériennes supérieures. La fonction sonique consiste à additionner une onde sonore à l'aérosol pour améliorer sa pénétration et son dépôt dans les sinus maxillaires. Les études sur le principe de fonctionnement de ces appareils remontent aux années 1950. Le principe est basé sur la création d'une surpression acoustique au niveau de l'ostium, déplaçant ainsi l'air et les aérosols depuis les fosses nasales vers les sinus maxillaires. Plusieurs études *in vitro* utilisant des modèles plus ou moins sophistiqués ont démontré l'intérêt de l'addition du son (Durand *et al*, 2001 ; Maniscalco *et al*, 2006 ; Moller *et al*, 2008) mais ce n'est que très récemment que l'effet du son a été démontré sur des hommes à l'aide d'études scintigraphiques (Moller *et al*, 2010 ; Durand *et al*, 2012 ; Vecellio *et al* 2011). L'effet du son permet ainsi une augmentation du dépôt du médicament dans les sinus d'un facteur 3 à 5 (Moller *et al*, 2009 ; Durand *et al*, 2011) en comparaison d'un nébuliseur sans fonction sonique.

Dérivée de la fonction sonique, la fonction manosonique consiste à ajouter une surpression à la fonction sonique pour créer une pression positive dans les fosses nasales. Cette surpression est appliquée automatiquement dans le nez au moment précis de la déglutition pour permettre le transfert de l'aérosol à travers la trompe auditive. Le système de nébulisation comportant cette fonction est appelé générateur d'aérosol manosonique.

### 3.4 Les études cliniques

Les études cliniques publiées sur la nébulisation à visée nasales sont peu nombreuses.

Une première étude prospective réalisée en 2001 par Kamijyo (Kamijyo *et al*, 2001) et al a rapporté les résultats d'une administration par nébulisation d'un aérosol de fosfomycine ? 3 fois par semaine durant 4 semaines chez 28 patients atteints de rhinosinusites chroniques (CRS). Une amélioration des symptômes objectifs et des résultats endoscopique étaient obtenus dans 60% des cas. Le test d'écoulement post nasal était également amélioré chez 88% des patients.

Une étude prospective en double aveugle contre placebo a également été réalisée en 2001 (Desrosiers *et al*, 2001) pour déterminer l'effet de la nébulisation de tobramycine sur 20 patients CRS en échec au traitement médical et chirurgical. Chaque patient recevait soit une nébulisation de sérum physiologique, soit une nébulisation de 80mg de tobramycine 3 fois par jour durant 4 semaines. Les symptômes (obstruction, douleur, œdème de la muqueuse nasale, écoulement post nasal et sécrétions), la qualité de vie et les paramètres endoscopiques étaient mesurées durant 4 semaines suivant la fin du traitement par nébulisation. La nébulisation était réalisée par un nébuliseur produisant de larges particules. Les symptômes étaient diminués et les scores de qualité de vie étaient significativement augmentés ( $p < 0,05$ ) avec la nébulisation. La nébulisation de tobramycine permettait une amélioration plus rapide de la douleur en comparaison de la nébulisation du sérum physiologique deux semaines après la fin du traitement ( $p < 0,05$ ) mais il n'y avait pas de différence au bout de quatre semaines. La tolérance était la même entre les deux traitements mais il existait une différence de congestion entre les deux traitements en défaveur de la tobramycine ( $p < 0,05$ ).

En 2002, Vaughan et Carvalho (Vaughan *et al*, 2002) ont évalué l'intérêt de la nébulisation d'antibiotiques en comparaison du traitement standard oral ou intraveineux chez 42 patients ayant subits une chirurgie des sinus et souffrant de CRS. Les antibiotiques suivants étaient administrés toutes les 12 heures durant 3 semaines : lévofloxacine 70mg, ofloxacine 90mg, ciprofloxacine 90mg, tobramycine 95mg, gentamicine 95mg ou ceftazidime 550mg. Les auteurs ont comparés les cultures issues d'endoscopies sinusiennes après traitement. Une amélioration de l'obstruction nasale, des douleurs de la face étaient observées. Les symptômes et les résultats de cultures après nébulisation montraient une plus longue période sans infections en comparaison des traitements classiques (17 vs 6 semaines).

Toujours en 2002, Scheinberg et Otsuji ont rapporté dans une étude prospective l'effet de la nébulisation d'antibiotique chez 41 patients atteints de CRS exacerbés et en échec à la chirurgie des sinus et aux antibiotiques oraux. Les patients étaient traités durant 3 à 6 semaines. Les antibiotiques utilisés étaient le céfuroxime (285mg deux fois par jour), ciprofloxacine (70mg, 2 fois par jour) ou la tobramycine (90mg deux fois par jour). La comparaison entre le pré-traitement et le post traitement a montré une

amélioration des symptômes (obstruction, douleur, rhinorrhée et malaise) dans 83 % des cas.

En 2008, Videler *et al* ont réalisé une étude prospective en double aveugle, contre placebo avec cross-over chez 14 patients CRS en exacerbation et en échec de traitement médical et chirurgical pour tester l'efficacité de la nébulisation de bacitracin/colimycine en combinaison avec une administration orale de lévofloxacine. Tous les patients recevaient 500 mg de lévofloxacine deux fois par jour durant 2 semaines avant le début du traitement par nébulisation. Les patients étaient alors randomisés et recevaient durant 8 jours deux fois par jour, soit une nébulisation de bacitracin/colimycine (6.64 mg/5.12mg/8mL) soit une nébulisation de sérum physiologique. La mesure de la sévérité des symptômes étaient réalisée par le patient à l'aide du VAS et la mesure de la qualité de vie était réalisé à l'aide du questionnaire SF36. Une endoscopie nasale était également réalisée. Les douleurs faciales étaient réduites à la fin de l'étude dans les deux groupe ( $p < 0,05$ ). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour la diminution des symptômes ou l'amélioration de la qualité de vie. Les résultats endoscopiques ne révélaient pas de différences entre les deux groupes.

## 4 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Badré R, Guillermin R. Diffusion et rétention des aérosols thérapeutiques dans les voies respiratoires supérieures. *Poumon*. 1979;35:341-347.

de Monte M, Dubus JC, Chaumuzeau JP, Dautzenberg B, Dessanges JF, Becquemin MH, Diot P. GAT. A survey of nebulization practices in France conducted in 2004 by the GAT. *Rev Mal Respir*. 2008;25(1):43-9.

Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(3):265-9.

Durand M, Rusch P, Granjon D, Chantrel G, Prades JM, Dubois F, Esteve D, Pouget JF, Martin C. Preliminary study of the deposition of aerosol in the maxillary sinuses using a plastinated model. *J Aerosol Med*. 2001;14(1):83-93.

Durand M, Pourchez J, Aubert G, Le Guellec S, Navarro L, Forest V, Rusch P, Cottier M. Impact of acoustic airflow nebulization on intrasinus drug deposition of a human plastinated nasal cast: new insights into the mechanisms involved. *Int J Pharm*. 2011;421(1):63-71.

Durand M, Le Guellec S, Pourchez J, Dubois F, Aubert G, Chantrel G, Vecellio L, Hupin C, De Gerssem R, Reyckler G, Pitance L, Diot P, Jamar F. Sonic aerosol therapy to target maxillary sinuses. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012;129(5):244-50.

Fry F A. Charge distribution on polystyrene aerosols and deposition in human nose. *Aerosol Sci*. 1970;195.

Heyder J. Mechanisms of aerosol particle deposition. *Chest*. 1981;80:820-823.

Hyo N, Takano H, Hyo Y. Particle deposition efficiency of therapeutic aerosols in the human maxillary sinus. *Rhinology*. 1989;27:17-26.

Kamijyo A, Matsuzaki Z, Kikushima K, Ogino J, Nozawa I, Matsuoka T, Endo S, Okamoto Y. Fosfomycin nebulizer therapy to chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28(3):227-32.

Kundoor V, Dalby RN. Assessment of nasal spray deposition pattern in a silicone human nose model using a color-based method. *Pharm Res*. 2010;27(1):30-6.

Laube BL. Devices for aerosol delivery to treat sinusitis. *J Aerosol Med*. 2007;20 Suppl 1:S5-17;discussion S17-8.

Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H. What the pulmonary specialist should

know about the new inhalation therapies. European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1308-31.

Maeyama T, Watanabe S, Haraguchi K, Iwabuchi Y, Ajisaka K, Ohyama M, Nozaki T, Nakanishi K. Experimental study on the air streams in the paranasal sinus. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1989;1070-1076.

Maniscalco M, Sofia M, Weitzberg E, Lundberg JO. Sounding airflow enhances aerosol delivery into the paranasal sinuses. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(7):509-13.

Möller W, Schuschnig U, Khadem Saba G, Meyer G, Junge-Hülsing B, Keller M, Häussinger K. Pulsating aerosols for drug delivery to the sinuses in healthy volunteers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(3):382-8.

Möller W, Schuschnig U, Meyer G, Mentzel H, Keller M. Ventilation and drug delivery to the paranasal sinuses: studies in a nasal cast using pulsating airflow. *Rhinology.* 2008;46(3):213-20.

Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2002;81(9):648-52.

Suman JD, Laube BL, Dalby R. Comparison of nasal deposition and clearance of aerosol generated by nebulizer and an aqueous spray pump. *Pharm Res.* 1999;16(10):1648-52.

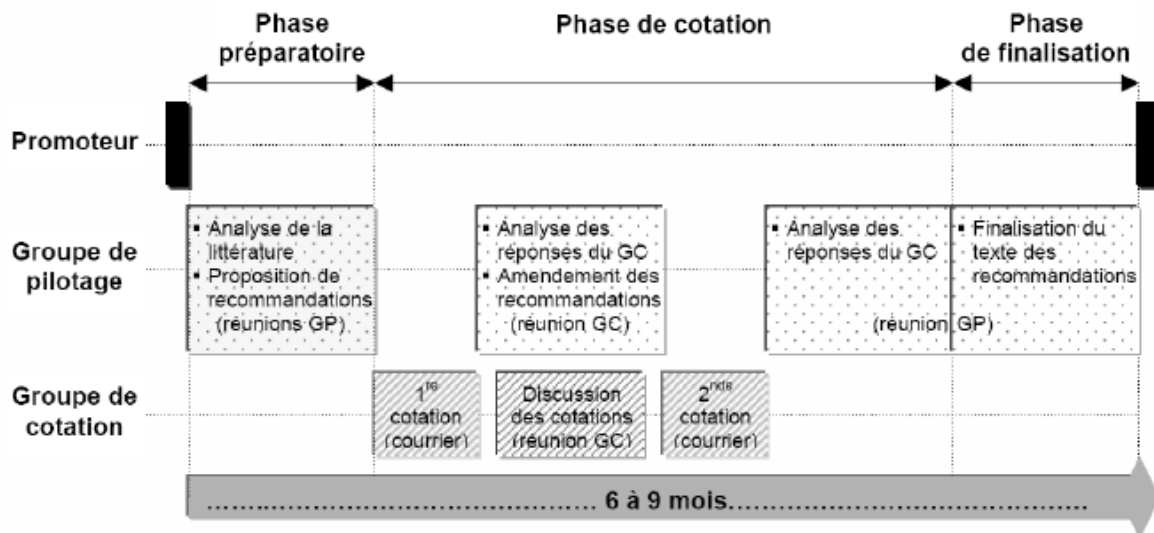
Vaughan WC, Carvalho G. Use of nebulized antibiotics for acute infections in chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(6):558-68.

Vecellio L, De Gerssem R, Le Guellec S, Reychler G, Pitance L, Le Pennec D, Diot P, Chantrel G, Bonfils P, Jamar F. Deposition of aerosols delivered by nasal route with jet and mesh nebulizers. *Int J Pharm.* 2011;407(1-2):87-94.

Videler WJ, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology.* 2008;46(2):92-8.



**Annexe 1.** Déroulement des différentes phases de la conférence de consensus (d'après le guide « Bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé », disponibles sur le site internet de la HAS à l'adresse « <http://www.has-sante.fr> »)



NB : dans la cadre du présent travail, les différentes réunions et envois de texte ont eu lieu par conférences téléphoniques et courriels.

## Annexe 2

<b>NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTERATURE</b>	<b>GRADE DES RECOMMANDATIONS</b>
<b>Niveau 1</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li><li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li><li>- Analyse de décision basée sur des études bien menées</li></ul>	<b>A</b>  Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li><li>- Études comparatives non randomisées bien menées</li><li>- Études de cohorte</li></ul>	<b>B</b>  Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Études cas-témoin</li></ul>	<b>C</b>
<b>Niveau 4</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Études comparatives comportant des biais importants</li><li>- Études rétrospectives</li><li>- Séries de cas</li><li>- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</li></ul>	Faible niveau de preuve scientifique