



Thèse

2017

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Rhinophotothérapie et rhinosinusite chronique: une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo

Dulguerov, Nicolas

How to cite

DULGUEROV, Nicolas. Rhinophotothérapie et rhinosinusite chronique: une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo. Doctoral Thesis, 2017. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:98244

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:98244>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:98244](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:98244)

Section de médecine clinique
Département des neurosciences
cliniques
Service d'otorhinolaryngologie
et de chirurgie cervico-faciale

Thèse préparée sous la direction de : Prof Silvain Lacroix & Dr Basile
Nicolas Landis

**" Rhinophotothérapie et rhinosinusite chronique
: une étude en double aveugle, randomisée et
contrôlée par placebo "**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Nicolas DULGUEROV
de
Genève (GE)

Thèse n° 10852
Genève
2017

Table des matières

Page de garde	1
Formulaire de garde	3
Check-list	5
Rapport du directeur de thèse	7
Résumé de la thèse en français	8
Article « Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis : a double blind placebo controlled trial »	18
Protocole de recherche « Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis »	33
Avis positif de la commission d'éthique concernant le protocole	79



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

**Formulaire à joindre aux exemplaires
de la thèse à remettre pour le dépôt légal**

THÈSE

**Rhinophotothérapie et rhinosinusite chronique : une étude en double aveugle,
randomisée et contrôlée par placebo.**

Nom et Prénom : Dulguerov Nicolas

Adresse : 11, rue Marignac. 1206 Genève

Faculté : Médecine

Département des neurosciences cliniques

Directeur de thèse : Dr Basile Nicolas Landis PD, Prof Silvain Lacroix

Références bibliographiques :

Protocole de recherche : Protocole 05-129 disponible à la Commission d'Ethique et de la Recherche sur l'Etre Humain des hôpitaux universitaires de Genève

Publication : Acceptée au journal « Rhinology » le 14.06.2016

Résumé :

La rhinosinusite chronique (CRS) est une maladie à forte prévalence qui détériore considérablement la qualité de vie des patients. Le diagnostic de CRS est basé sur la présence d'une combinaison de symptômes relativement communs, et la présence d'anomalies à l'endoscopie nasale ou au CT-Scan des sinus. Le traitement repose sur la pulvérisation endo-nasale de stéroïdes topiques, le rinçage des fosses nasales au sérum physiologique, la prise orale de stéroïdes et d'antibiotiques. La chirurgie fonctionnelle endonasale est réservée pour les 50 % de patients qui ne répondent pas au traitement conservateur. Nous avons évalué dans une étude originale en double aveugle, contrôlée par placebo le bénéfice de la rhinophotothérapie sur les patients souffrant de CRS.

Signature du doctorant :

Visa du directeur de thèse :

Check-list pour le dépôt des thèses de doctorat

Nom , Prénom : Dulguero Nicolas	
Titre de la thèse : Rhinophotothérapie et rhinosinusite chronique : une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo.	
Nom du Directeur de thèse avec titre professoral	Prof Silvain Lacroix
Nom du Co-directeur (optionnel) avec titre académique	Dr Basile Nicolas Landis PD

Si la thèse de doctorat est basée sur un ou plusieurs articles, spécifiez les points suivants :

Article(s) publié(s) ou accepté(s) en 1 ^{er} auteur dans un journal à politique éditoriale (nom du journal)	oui
Ou : <i>Rhinology</i> (ISSN 0300-0729)	
Article(s) soumis en 1 ^{er} auteur dans un journal à politique Editoriale (nom du journal)	oui
Introduction et discussion en français destinées	

à présenter le ou les articles de manière cohérente et à justifier la pertinence de leur choix	oui
---	-----

Si la thèse de doctorat est basée sur un travail de master, spécifiez les points suivants :

La thèse est-elle un développement du mémoire de master ? Si oui, joindre un exemplaire du mémoire	non
---	-----

Page de garde en français	oui
Formulaire de résumé en français	oui
Rapport détaillé du directeur de thèse	oui
Version électronique du travail de thèse	oui

Le candidat certifie qu'il a pris connaissance de l'art 12 du règlement des thèses de doctorat concernant la fraude et le plagiat et que le manuscrit est conforme à ces directives.

Genève, le 6 avril 2017

Signature du doctorant

Résumé de la thèse en français

Objectif de la thèse

Le but de la thèse est d'évaluer l'efficacité de la rhinophotothérapie comme traitement de la rhinosinusite chronique (CRS pour « chronic rhinosinusitis ») dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo.

Introduction

La CRS est une maladie fréquente, invalidante aux coûts élevés, évalués à 5.7 milliards de dollar par an aux Etats-Unis (1, 2). Le diagnostic de CRS est basé sur la présence d'une combinaison de symptômes relativement communs, et la présence d'anomalies à l'endoscopie nasale ou au CT-Scan des sinus (2). Le traitement repose sur la pulvérisation endo-nasale de stéroïdes topiques, le rinçage des fosses nasales au sérum physiologique, la prise orale de stéroïdes et d'antibiotiques. La chirurgie fonctionnelle endonasale est réservée pour les 50 % de patients qui ne répondent pas au traitement conservateur (3). De nombreux travaux de recherche ont étudiés les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la CRS pour tenter d'expliquer les différences phénotypiques, telles que la présence ou absence de polype, d'allergie associée, et les variations dans le type réponse immune ou encore dans le profil de cytokines exprimés, sans que cela ne change la prise en charge thérapeutique basée sur les stéroïdes intranasaux (4-8). Récemment, un groupe de chercheurs a montré que l'application endonasale de UV-B (5%), UV-A (25%), et de lumière visible (70%), appelée rhinophotothérapie, est efficace pour traiter la rhinite allergique et qu'il offre de nouvelles options dans le traitement des maladies liées à l'immunité de la muqueuse nasale (9).

Développement de la photothérapie

L'exposition au soleil à visée curative, appelé héliothérapie, est pratiquée depuis l'époque gréco-romaine. Hippocrate avait déjà remarqué que certaines maladies dépendaient des saisons et que la santé d'un individu était préférentiellement adaptée soit à l'été soit à l'hiver (10). La promotion de l'héliothérapie perdurera jusqu'à la chute de l'empire romain puis sera mentionnée de manière épisodique jusqu'à ce que les effets du soleil soient décrits de manière scientifique. En effet la compréhension de ce qu'est la lumière émergera de la découverte des infrarouges par Herschel en 1800, des ultraviolets par Ritter en 1801, et de la modélisation par Maxwell des équations du champ électromagnétique. Dès lors, la lumière est comprise sous la forme physique actuelle, comme une onde émettant un rayonnement provenant du champ électromagnétique solaire. Finsen prouve à la

fin du XIX^{ème} siècle que le rayonnement ultraviolet est responsable du coup de soleil. Ses observations sont couronnées en 1903 du prix Nobel de médecine et physiologie pour ses travaux décrivant les effets bénéfiques des ultraviolets sur le lupus vulgaire et des infrarouges sur la variole (11, 12). Dès lors, les scientifiques s'intéresseront à rapporter plusieurs observations bénéfiques des traitements par lampes à arc, la photothérapie à proprement parler, et divers régimes de bains de soleil. Certains groupes, tels que « la ligue de la lumière », lui attribueront des vertus de désinfectant universel, et feront sa promotion comme mesure de santé publique, jusqu'à ce qu'au milieu des années septante, sa nocivité soit établie et son utilité questionnée par l'opinion des dermatologues. L'ère de la photobiologie et de la dosimétrie était née.

Photobiologie

Le rayonnement électromagnétique est capable de trois interactions avec les molécules : la transmission, la réflexion et l'absorption. Les deux premiers sont régis par les lois physiques de l'optique, alors que l'absorption est décrite par les lois de la physique quantique. La photobiologie étudie les effets de l'absorption du rayonnement électromagnétique par les tissus. Le rayonnement est une forme d'énergie. L'énergie d'un photon, est proportionnelle à sa fréquence d'oscillation et inversement proportionnelle à sa longueur d'onde. Ceci est illustré par l'équation suivante :

$$E = hc/\lambda$$

Où, E est l'énergie du photon en joules (J), c est la vitesse de la lumière dans le vide par seconde, h est la constante de Planck (6.63×10^{-34} J/s) et λ la longueur d'onde en mètres. Le rayonnement électromagnétique naturel produisant des effets biologiques s'étend des ultraviolets (UV) à la fin du spectre de lumière visible (figure 1). Le rayonnement ultraviolet (RUV) comprend, les UVC, de 100 à 280 nanomètres (nm), les UVB, de 280 à 315 nm et les UVA, de 315 à 400 nm. Le spectre de lumière visible s'étend de 400 à 760 nm. Les longueurs d'ondes plus courtes que 290 nm sont filtrées par la couche d'ozone. Par souci de simplicité, la lumière correspond au rayonnement électromagnétique compris entre 290 et 760 nm.



L'énergie de la lumière est absorbée par des molécules appelées chromophores, qui, emmagasinant l'énergie du photon, passent de l'état basal à l'état de singulet excité. Cette énergie est alors transformée selon plusieurs processus: le retour à l'état énergétique de base par l'émission de

fluorescence, par la conversion interne qui produit de la chaleur dans le milieu ou encore par la conversion inter-système menant à un état de triplet activé. Le retour à l'état énergétique basal du triplet activé se fait par émission de phosphorescence, d'une conversion inter-système ou par transformation en photoproduits. De nombreuses réactions photochimiques menant à la formation de photoproduits sont connues. La photo-addition sur un brin d'ADN, menant, après une cascade de réactions photochimiques, à la formation du photoproduit (6-4) pyrimidine-pyrimidone, connu comme agent mutagène et cytotoxique du RUV, de même que la photo-isomérisation de l'acide *trans*-urocanique en acide *cis*-urocanique, diminuant le nombre de cellules de Langerhans cutanées et activant les lymphocytes T sont des exemples des réactions photochimiques induites par le RUV sur les chromophores endogènes. Ces mêmes photoproduits subissent un mécanisme de réparation, deviennent toxiques pour la cellule ou activent une cascade de transmission de signal.

Effets biologiques de la photothérapie sur la muqueuse nasale

La connaissance des effets de la photothérapie sur la muqueuse nasale commence dans les années 2000, après le développement d'un appareil délivrant un mélange d'UVB (5%), UVA (25%) et de lumière visible (70%), appelé (mUV/VIS), à des doses allant de 1.6 J/cm² à 2.6 J/cm², à dose croissante pendant 9 séances. Koreck, la première, montre que mUV/VIS induit une réduction du nombre d'éosinophiles, une diminution de la concentration d'ECP (protéine cationique éosinophiles) et d'interleukine-5 dans les lavages nasaux des patients avec une rhinite allergique par rapport au groupe contrôle non traité. La même étude révèle, in vitro, une augmentation dose-dépendante de l'apoptose des éosinophiles et des lymphocytes T après illumination par mUV/VIS (9). Le même groupe s'est intéressé aux mécanismes de réparations de la muqueuse nasale. Premièrement ils ont montré que, sur des échantillons cytologiques nasaux, les dimères cyclobutyliques (CPD), reflet de l'exposition aux RUV, disparaissaient deux mois après le traitement de mUV/VIS (13).

Deuxièmement, ils ont conclu, après une expérience comparant le taux de CPD et de photoproduit (6-4) après mUV/VIS, entre la muqueuse nasale in vivo, du tissu respiratoire et épidermique in vitro, que la muqueuse nasale a la même capacité que la peau de réparer les lésions induites par le RUV (14). Les effets de mUV/VIS ont aussi été étudiés en histologie, mais ce seulement sur des lapins. Les résultats montrent l'absence de différence du nombre de cellules épithéliales apoptotiques, de la structure du cartilage septal et de la distribution des mastocytes entre les lapins traités et le groupe contrôle (15). Le même groupe a également montré que chez des lapins sensibilisés à l'ovalbumine, induisant une inflammation de la muqueuse nasale, le traitement de mUV/VIS s'accompagnait d'une diminution du nombre de cellules inflammatoires intra-épithéliales et sous-muqueuses sans pour autant d'augmentation du nombre de cellules apoptotiques (16). Une autre publication évalue l'effet dose-dépendant d'une irradiation unique par mUV/VIS sur des polypes humains ex vivo. Le nombre

de cellules épithéliales apoptotiques/100 cellules et le nombre de leucocytes sous-muqueux apoptotiques/mm² augmente de 4.17 (groupe contrôle) to 15.47 (3 J/cm²), 17.58 (6 J/cm²), and 23.78 (12 J/cm²), et de 8.89 (groupe contrôle) à 17.94 (3 J/cm²), 25.42 (6 J/cm²), and 20.9 (12 J/cm²) respectivement (17). Enfin, un autre groupe a étudié chez des patients humains souffrant de rhinite allergique, la discordance entre le bénéfice symptomatique de mUV/VIS et l'absence de changement de la morphologie ou du nombre de cellules dendritiques, de lymphocytes T (CD3+), de lymphocytes T auxiliaires (CD4+) et lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) sur des biopsies de muqueuse nasale avant et après traitement (18).

Etudes publiées utilisant la rhinophotothérapie

Le bénéfice de la rhinophotothérapie a essentiellement été étudié chez les patients souffrant de rhinite allergique saisonnière ou annuelle. Seule une étude pilote a évalué sur 13 patients avec CRS et des polypes nasaux grade 1 à 3, ne répondant pas aux stéroïdes topiques, le bénéfice de la rhinophotothérapie à UVB à spectre étroit. Le traitement était administré sous contrôle endoscopique, 3x par semaine pendant 3 mois, avec une augmentation progressive de la dose de 0.3 à 1,2 J/cm². Les paramètres évalués étaient une échelle visuelle analogique quantifiant l'obstruction nasale et le NOSE, score de qualité de vie. Cette étude de cas consécutifs ne comportait pas de groupe contrôle. Les résultats sont encourageants avec 10 patients sur 13 terminant l'étude et un bénéfice statistiquement significatif à la fin du traitement, à 1 mois et à 3 mois par rapport aux valeurs « pré-traitement » (19). En revanche, la littérature est beaucoup plus abondante chez les patients souffrant de rhinite allergique. Koreck a, la première, montré un bénéfice statistiquement significatif du traitement de mUV/VIS sur le « total nasal score » (TNS), un score validé sommant plusieurs symptômes, et une diminution de la rhinorrhée par rapport au groupe contrôle. En revanche, les démangeaisons nasales, les éternuements et l'obstruction nasale s'amélioraient mais de manière non significative. Aucune amélioration n'était retrouvée à la rhinomanométrie antérieure acoustique, un test objectif validé pour quantifier l'obstruction nasale (13). L'engouement généré par les résultats de cette étude s'accompagne de nombreuses publications, la plupart sans groupe contrôle. Une méta-analyse de 16 études incluant 802 patients a récemment montré que la rhinophotothérapie améliorait le TNS, l'obstruction nasale, la rhinorrhée, les éternuements et les démangeaisons nasales de manière significative par rapport aux valeurs pré-thérapeutiques (20). Lorsque la méta-analyse est limitée aux études avec groupe contrôle, il ressort que la rhinophotothérapie n'apporte pas de bénéfice supplémentaire que le traitement anti-histaminiques pour le TNS. En revanche, si le calcul de l'effet de la rhinophotothérapie est limité aux 4 études contrôlées par placebo, la réduction des scores est réelle et statistiquement significative, cela,

néanmoins dans une plus faible mesure (13, 21-23). La conclusion de la méta-analyse est que la rhinophotothérapie diminue les symptômes liés à la rhinite allergique.

Résultats de notre étude

Nous avons étudié le bénéfice de la rhinophotothérapie, mUV/VIS, administrée selon le schéma classique de 9 séances, avec augmentation progressive de la dose de 1.6 J/cm² à 2.6 J/cm² par séance dans le groupe traité (mUV/Vis), par rapport au groupe contrôle, lumière visible (l-Vis) à la dose de 0.06 J/cm². Nos 50 sujets sont des patients souffrant de CRS sans polype. Les stéroïdes topiques utilisés en traitement de fond chez tous nos patients étaient maintenus. Les variables étudiées sont des scores de qualité de vie validés et des mesures objectives (table 1-3). Ces paramètres sont mesurés avant le traitement (T0), immédiatement après le traitement (T1) et 4 semaines après le traitement (T2). Les résultats sont ajustés pour la valeur de départ, ce qui consiste à additionner ou soustraire la différence entre les deux groupes à T0, des valeurs obtenues à T1 et T2. Les scores de qualité de vie et les valeurs objectives, ajustés après traitement pour la valeur à T0, étaient similaires entre les deux groupes (table 2), sans différence statistiquement significative, sauf pour la production de monoxyde de carbone qui était plus élevée dans le groupe traité. Le VAS de la rhinorrhée montrait une tendance à la péjoration pour le groupe traité à T1, sans différence statistiquement significative. Un mois après le traitement (T2), les scores de qualité de vie et les valeurs objectives ne montraient de différence statistiquement significative (Table 3). Les effets secondaires n'étaient pas différents entre les groupes (données non produites).

Table 1: Valeur moyenne et déviation standard des variables, scores de qualité de vie et mesures objectives à (T0).

	Traitement (N=26)	Placebo (N=24)	p
Sexe (homme)	46.2%	45.8%	1.00
Age	45.00 (11.12)	43.13 (12.84)	0.49
Durée de la maladie	8.36 (8.25)	9.47 (7.11)	0.74
<i>Scores de qualité de vie</i>			
Qualité de vie (RSDI)	0.60 (0.26)	0.61 (0.18)	0.85
Obstruction nasale VAS	5.92 (2.52)	6.04 (2.53)	0.63
Odorat VAS	4.28 (3.30)	5.00 (3.16)	0.46

Rhinorrhée VAS	6.68 (3.02)	6.30 (3.27)	0.71
Céphalées VAS	5.00 (3.52)	5.17 (3.55)	0.80
<i>Valeurs objectives</i>			
Résistance nasale totale	1.15 (1.25)	0.55 (0.22)	0.03
Résistance nasale totale après vasoconstriction	0.71 (0.70)	0.41 (0.22)	0.049
Différence de résistance nasale totale avant et après vasoconstriction	0.43 (0.92)	0.14 (0.13)	0.12
Seuil olfactif (sur 16)	7.63 (3.08)	7.25 (2.59)	0.69
Production de monoxyde d'azote (ppb)	669.20 (368.87)	620.52 (349.66)	0.65
Production de monoxyde de carbone (ppm)	4.43 (4.26)	5.07 (4.99)	0.60

Table 2: Moyenne et différences entre groupes à T1 ajustés pour la même variable à T0

Variables	Moyenne Treatment	Moyenne Placebo	Différence	p-value
<i>Scores de qualité de vie</i>				
Qualité de vie (RSDI)	0.71	0.72	-0.01	0.84
Obstruction nasale VAS	4.87	4.56	0.31	0.63
Odorat VAS	3.78	4.25	-0.47	0.54
Rhinorrhée VAS	5.56	4.18	1.38	0.09
Céphalées VAS	3.76	3.18	0.58	0.43
<i>Valeurs objectives</i>				
Résistance nasale totale	0.65	0.67	-0.02	0.88
Résistance nasale totale après vasoconstriction	0.56	0.44	0.12	0.40
Différence de résistance nasale totale avant et après vasoconstriction	0.09	0.24	-0.15	0.21

Seuil olfactif (sur 16)	7.36	7.62	-0.26	0.68
Production de monoxyde d'azote (ppb)	571.45	656.85	-85.40	0.21
Production de monoxyde de carbone (ppm)	5.24	3.88	1.35	0.048

Table 3: Moyenne et différences entre groupes à T2 ajustés pour la même variable à T0

Variables	Moyenne Treatment	Moyenne Placebo	Différence	p-value
<i>Scores de qualité de vie</i>				
Qualité de vie (RSDI)	0.71	0.71	0.00	0.96
Obstruction nasale VAS	5.51	4.32	1.19	0.17
Odorat VAS	4.09	3.94	0.15	0.85
Rhinorrhée VAS	5.16	4.25	0.91	0.26
Céphalées VAS	4.01	4.14	-0.14	0.87
<i>Valeurs objectives</i>				
Résistance nasale totale	0.71	0.61	0.10	0.38
Résistance nasale totale après vasoconstriction	0.51	0.47	0.04	0.31
Différence de résistance nasale totale avant et après vasoconstriction	0.16	0.18	-0.02	0.84
Seuil olfactif (sur 16)	7.92	7.74	0.18	0.76
Production de monoxyde d'azote (ppb)	530.72	632.53	-101.81	0.17
Production de monoxyde de carbone (ppm)	5.25	4.07	1.18	0.13

Discussion

Il s'agit de la première étude randomisée, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité de la rhinophotothérapie comme traitement de la CRS. Nos résultats démontrent clairement l'absence de supériorité de mUV/VIS par rapport au placebo. Une relative faiblesse de notre étude est l'absence de mesures histologiques ou des marqueurs de l'inflammation locale. Néanmoins, les mesures subjectives, RSDI et les différentes VAS, ainsi que les mesures objectives, la résistance nasale, les

seuils olfactifs et la production de NO, largement documentés dans notre étude, ne montrent aucun bénéfice. Ces résultats sont en contradiction avec l'étude pilote de rhinophotothérapie à UVB à spectre étroit qui montre un bénéfice symptomatique du traitement chez les patients souffrant de CRS avec polype (19). 4 hypothèses peuvent expliquer nos résultats négatifs. La première est le mode d'application du traitement. Dans la seule étude mentionnée plus haut, le traitement était délivré de manière endoscopique au contact du complexe ostio-méatal. Une deuxième hypothèse est l'insuffisance de la dose de mUV/VIS. En effet, l'effet dose-dépendant d'une irradiation unique par mUV/VIS sur des polypes humains ex vivo a montré que le nombre de cellules épithéliales apoptotiques/100 cellules et le nombre de leucocytes sous-muqueux apoptotiques/mm² augmente de 4.17 (groupe contrôle) to 15.47 (3 J/cm²), 17.58 (6 J/cm²), and 23.78 (12 J/cm²), et de 8.89 (groupe contrôle) à 17.94 (3 J/cm²), 25.42 (6 J/cm²), and 20.9 (12 J/cm²) respectivement (17). Un groupe a étudié chez des patients humains souffrant de rhinite allergique, la discordance entre le bénéfice symptomatique de mUV/VIS et l'absence de changement de la morphologie ou du nombre de cellules dendritiques, de lymphocytes T (CD3+), de lymphocytes T auxiliaires (CD4+) et lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) sur des biopsies de muqueuse nasale avant et après traitement (18). Aussi, par analogie avec la photothérapie externe utilisée en dermatologie, où une dose unique d'UVA et UVB à la dose de 40 J/cm² réduit le nombre de cellules de Langerhans de l'épiderme et induit des changements morphologiques, on peut se demander si la dose cumulée de 20.925 J/cm² (UVA) et 0.418 J/cm² (UVB) est suffisante pour avoir un effet. Troisièmement, il est probable que les cellules ciblées par mUV/VIS, à savoir les éosinophiles, ainsi que la baisse d'IL-5, ne jouent pas de rôle prépondérant dans la physiopathologie de CRS. Les mécanismes inflammatoires impliqués dans CRS sont certainement très hétérogènes et sous une même présentation clinique se cache un éventail de pathologie inhomogène.

Conclusions

La rhinophotothérapie, sous la forme étudiée, n'est pas efficace chez les patients souffrant de CRS sans polype. Parmi les hypothèses expliquant son inefficacité, on se demandera si la manière d'appliquer le traitement ou si les doses délivrées sont inadéquates. Aussi, chez les patients souffrant de CRS, on retrouve sous un même phénotype l'expression de maladies hétérogènes, pour lesquelles d'autres cellules que l'éosinophile ainsi que d'autres médiateurs que IL-5 et ECP jouent probablement un rôle primordial dans leur pathogénèse. Néanmoins, malgré son inefficacité dans la population étudiée, la démonstration que l'immuno-modulation par photothérapie endonasale est un traitement est faite. De par la nature de son action sélective en fonction de la longueur d'onde, un large champ de recherche s'ouvre. On retiendra de notre expérience que la connaissance de la pathogénèse, des cascades inflammatoires et des cellules impliquées sont un pré-requis nécessaire

pour cibler le traitement sur les cellules inflammatoires incriminées, et ce, avant de répondre aux questions de la dose efficace, du mode d'administration et de la longueur d'onde spécifique de la molécule cible.

1. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey. 2002(205):1-109.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology Supplement. 2012(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
3. Baguley C, Brownlow A, Yeung K, Pratt E, Sacks R, Harvey R. The fate of chronic rhinosinusitis sufferers after maximal medical therapy. International forum of allergy & rhinology. 2014;4(7):525-32.
4. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2001;31(6):864-72.
5. Van Zele T, Claey S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. Allergy. 2006;61(11):1280-9.
6. Badia L, Lund V. Topical corticosteroids in nasal polyposis. Drugs. 2001;61(5):573-8.
7. Kalish LH, Arendts G, Sacks R, Craig JC. Topical steroids in chronic rhinosinusitis without polyps: a systematic review and meta-analysis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009;141(6):674-83.
8. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. Rhinology. 2004;42(2):57-62.
9. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Kenderessy AS, Kadocsa E, et al. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;115(3):541-7.
10. Hawkins L. Seasonal affective disorders: the effects of light on human behaviour. Endeavour. 1992;16(3):122-7.
11. Strandberg O. Treatment of Rhino-laryngological Tuberculosis by Finsen Light Baths, and Results. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1924;17(Gen Rep):25-30.
12. Finsen NR. The Red Light Treatment of Small-Pox. British medical journal. 1895;2(1823):1412-4.
13. Koreck A, Szechenyi A, Morocz M, Cimpean A, Bella Z, Garaczi E, et al. Effects of intranasal phototherapy on nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. Journal of photochemistry and photobiology B, Biology. 2007;89(2-3):163-9.
14. Mitchell D, Paniker L, Sanchez G, Bella Z, Garaczi E, Szell M, et al. Molecular response of nasal mucosa to therapeutic exposure to broad-band ultraviolet radiation. Journal of cellular and molecular medicine. 2010;14(1-2):313-22.
15. Apuhan T, Terzi EH, Kukner A, Gok U. Histopathological evaluation of the effect of intranasal phototherapy on nasal mucosa in rabbits. Journal of photochemistry and photobiology B, Biology. 2011;105(1):94-7.

16. Yurttas V, Sereflican M, Erkocoglu M, Terzi EH, Kukner A, Oral M. Histopathological effects of intranasal phototherapy and nasal corticosteroids in allergic rhinitis in a rabbit model. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology*. 2015;149:289-91.
17. Koreck A, Bella Z, Kadocsa E, Perenyi A, Tiszlavicz L, Nemeth I, et al. Intranasal PUVA phototherapy in nasal polyposis--a pilot study. *Roumanian archives of microbiology and immunology*. 2010;69(1):20-3.
18. Brehmer D, Schon MP. Endonasal phototherapy significantly alleviates symptoms of allergic rhinitis, but has a limited impact on the nasal mucosal immune cells. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2011;268(3):393-9.
19. Bella Z, Kadocsa E, Kemeny L, Koreck A. Narrow-band UVB phototherapy of nasal polyps: results of a pilot study. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology*. 2010;100(3):123-7.
20. Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Efficacy of endonasal phototherapy for relieving the symptoms of allergic rhinitis: Meta-analysis. *American journal of rhinology & allergy*. 2015;29(4):283-91.
21. Neuman I, Finkelstein Y. Narrow-band red light phototherapy in perennial allergic rhinitis and nasal polyposis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1997;78(4):399-406.
22. Cingi C, Cakli H, Yaz A, Songu M, Bal C. Phototherapy for allergic rhinitis: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2010;4(4):209-13.
23. Emberlin JC, Lewis RA. Pollen challenge study of a phototherapy device for reducing the symptoms of hay fever. *Current medical research and opinion*. 2009;25(7):1635-44.

« Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis : a double blind placebo controlled trial »

Original contribution

Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis: a double blind randomized placebo-controlled trial.

Dulguerov Nicolas¹, Guinand Nils¹, Courvoisier Delphine², Landis Basile Nicolas¹, Lacroix Jean-Silvain³, Hauser Conrad⁴.

Affiliation

¹Department of Oto–Rhino–Laryngology Head and Neck Surgery, Geneva University Hospital; Geneva, Switzerland.

²Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Geneva University Hospital; Geneva, Switzerland.

³Faculty of medicine, Geneva Medical University; Geneva, Switzerland

⁴Private practice; Geneva, Switzerland

Corresponding author

Dulguerov Nicolas

Otorhinolaryngology , Head and Neck surgery dpt

4, rue Gabrielle-Perret-Gentil

1205 Geneva

Switzerland

Tel: +41 (0)22 372 82 68, Fax: +41 (0)22 372 82 40

Nicolas.dulguerov@hcuge.ch

Summary

Background: This study evaluated the efficacy of rhinophototherapy in patients with chronic rhinosinusitis (CRS) without nasal polyps.

Method: In this randomized double-blind, placebo-controlled trial, CRS patients (n=50) received either mixed visible and ultraviolet (UVA and UVB) light source application (mUV/VIS) or visible light alone that served as placebo. Both groups were treated for 3 weeks.

Results: Results in the rhinophototherapy and placebo groups were not significantly different and failed to reduce patient-reported outcomes measures (Rhinosinusitis Disability Index, Visual Analogic Scale of symptom severity) and objective scores (rhinomanometry, olfactory thresholds, nasal Nitric Oxide concentrations), immediately and one month after treatment. **Conclusions:** The present data suggest that rhinophototherapy is not an efficient treatment for chronic rhinosinusitis without nasal polyps.

Keywords

Rhinophototherapy, chronic rhinosinusitis, trial, UV-A, UV-B.

Introduction

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a frequent disease affecting 5 to 15% of the population in the USA and Europe (1). Its impact on the physical and psychosocial functioning of the affected population has become a public health issue. The socioeconomic impact of CRS is estimated at 5.7 billion dollars per year in the USA, with 56% due to direct costs and 46% due to absenteeism and disability (2). The cornerstones of the treatments in CRS are topical steroids, nasal saline, oral steroids and long-term oral antibiotics therapy. However, only half of the patients receiving medical treatment will achieve symptomatic control, while the remaining patients becomes potential candidates for functional endoscopic surgery (3). Having said this, it is needless to stress the fact that alternative medical treatments for CRS are urgently needed.

The diagnosis of CRS is given with a very broad common denominator of symptoms and radiologic or endoscopic pathological findings, as described in the EPOS paper (2). The clinical presentation is unspecific, and it is assumed that CRS itself has many different specific underlying causes, of which many are not yet known or not fully understood. Diverse CRS classifications based on histological

analysis, involved cytokine profiles, type of immune response or underlying allergies, presence (CRS_{WNP}) or absence (CRS_{SNP}) of polyps have been proposed (4-6). These efforts to better understand CRS subtypes have however not yet fundamentally changed the fact that topical nasal steroids are the most prevalent and efficient treatment for most CRS forms (7, 8). Ultraviolet radiation (UVR) has many biologic effects on the skin, and UVR phototherapy has developed along the production of different light sources (9). The UV spectrum is sub-divided in 3 ranges: UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm) and UVA (320-400 nm), with UVB and UVA having medical indications. The energy of the light is absorbed by molecules, called chromophores that become photoproducts after undergoing a photochemical reaction. Those photoproducts undergo a repair mechanism, are toxic to the cell or initiate a signal transduction pathway (10). Immune-mediated disease of the skin, such as atopic dermatitis and psoriasis, are efficiently treated with phototherapy. There is a profound immunosuppressive effect with reduction in the number and function of Langerhans cell, induction of apoptosis in infiltrating T cells, and induction of immune-modulatory cytokines such as TNF- α and IL-10 (11).

Koreck et al. were the first to study intra-nasal phototherapy. They demonstrated that intranasal irradiation with low doses of UV-B (5%), UV-A (25%) and visible light (70%), so called mixed ultraviolet and visible light (mUV/VIS), at a dose of 1.6 J/cm² (starting dose) to 2.6 J/cm² (maximal dose) for 9 sessions, reduced the number of eosinophils, eosinophilic cationic protein (ECP) and IL-5 in patients with ragweed allergic rhinitis in vivo. Also, mUV/VIS irradiation induced a dose-dependent increase in apoptotic eosinophils and T cells. Clinically, they studied the effect of intranasal mUV/VIS (rhinophototherapy) on patients with allergic rhinitis and they showed an improvement in total nasal score, measuring nasal obstruction, sneezing, rhinorrhea and nasal itching, compared to placebo (12). They also studied the effect of narrow-band UVB phototherapy three times a week for 12 weeks at a dose of 0.3-1.2 J/cm² on patients with CRS_{WNP}, demonstrating a reduction of visual analog nasal obstruction score and NOSE quality of life score compared to baseline (13). The potential carcinogenetic risk of rhinophototherapy on the nasal mucosa seems to be small. A major issue in the early days of rhinophototherapy was the risk of inducing cancer by exposing mucosa to UVB light. It is well known that excessive sunlight exposure is associated with an increased risk of skin cancer development in exposed body areas. Based on a literature review, Lee reported that UVB phototherapy remains a very safe treatment modality without evidence of increased skin cancer risk (14). In patients with psoriasis who received UVB in addition to PUVA (UVA plus a photosensitising drug), a regimen with known elevated skin cancer risk, non-melanoma skin cancer was significantly elevated in 1 study but not in 2 others (15). A recent follow-up study from 2005 confirmed the increased non-melanoma skin cancer risk in a population with psoriasis and less than 100 PUVA

treatments and more than 300 UVB treatments but not in subjects with <300 UVB treatments (16). These studies allow to conclude that there is no evidence of increased risk for skin cancer development in humans associated with UV light treatment, except possibly in patients with PUVA treatment who had >300 UVB treatments. On nasal tissue samples before and at different times after rhinophototherapy, it has been shown that UV-induced DNA damage response of respiratory epithelia is very similar to that of the human epidermis and that nasal mucosa is able to efficiently repair UVB induced DNA damages (17).

Because rhinophototherapy has been shown to be efficient in ragweed allergic rhinosinusitis and on patients with nasal polyps, we investigated whether patients with CRSsNP may also benefit from rhinophototherapy. The aim of this study was to compare the efficacy of endonasal exposure to a mixed visible and ultraviolet (UVA and UVB) light source (mUV/VIS) with visible light alone in 50 patients with CRSsNP in a randomised, double-blind placebo-controlled study.

Materials and Methods

Patients, randomization and procedure

We performed a prospective triple (patient, investigators and statistician) blind randomized placebo controlled trial study to evaluate the clinical benefit of intranasal mUV/VIS phototherapy at Geneva University Hospital. Patients diagnosed with chronic rhinosinusitis (CRS) according to the EPOS document published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, were offered to participate to the study.

Inclusion criteria were the presence of 2 CRS symptoms for more than 12 weeks associated with one or more endoscopic findings of polyps, mucopurulent discharge from middle meatus, mucosal obstruction in middle meatus, or presence of mucosal change on sinus CT. Age between 18 and 65 years was also required. The study was approved by the Geneva University Hospital ASPIC ethic committee (05-129 NAC 05-045). The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flowchart (Appendix A) and checklist (Appendix B) were followed.

Exclusion criteria were acute exacerbation of CRS defined by the presence two of the following symptoms: fever, headache, painful pharyngitis, and positive bacterial sampling. In addition, evidence of acute bacterial or viral infection of the nose, structural abnormalities, stage 2 or 3 nasal polyps, medicamentosa rhinitis, illicit intranasal drug abuse, systemic disease, pregnancy, and

systemic steroid medication within 4 weeks preceding the enrolment in the study, were exclusion criteria.

Continuation of topical nasal steroids was the only concomitant treatment authorised during the study.

The first investigator (N.D.) offered the study to the patients. Informed written consent was obtained from each patient. An independent colleague, not involved in the study, performed the randomization and kept the code until completion of the study. The department secretary wrote on the Investigators Brochure the treatment allocation as A or B and set the treatment modality (A or B) on the Rhinolight device. The second investigator (N.G.) provided the treatment. At the end of the treatment, the first investigator, with help of the laboratory technician, collected the outcome measures. The code of the randomisation was opened only at the completion of the study by the promoter (C.H.).

After enrolment in the study, 50 patients were randomly allocated to one of two treatments: mixed visible light, UVA and UVB (mUV/Vis) or placebo consisting of low-intensity visible light (I-Vis). Delivery of the treatment was applied with the same technique and instrument in both groups. It consisted in the administration of a light beam through flexible tubing with a nasal adapter attached to the outlet of the tubing. After entering the nose with the nasal adapter, rotatory movements were performed during illumination of the nose ensuring that a maximal surface of nasal mucosa was illuminated. Delivery of the treatment was operated by a light source named Rhinolight™ (Rhinolight Ltd, Szeged, Hungary. Range 310-600 nm.) The detergent treated, washed and disinfected (Hibitane®) metal nasal adapter was fitted on the outlet before each treatment session, filtering (placebo) or not the 310-600 nm light spectrum (phototreatment), with an identical appearance except for an internal colour mark. The outlet was disinfected with chlorhexidine in alcoholic solution (Hibitane®) before and after each treatment session. Multiple nasal adaptors were delivered with the Rhinolight device. Patients and any person present in the room during rhinophototherapy carried protective eye glasses. Irradiation time started at 2 minutes and was increased by 25 seconds every two sessions until obtaining a 3 minutes exposure time. Dose ranged from 1.6 J/cm² to 2.6 J/cm² per session in the mUV/Vis group and was limited to 0.06 J/cm² in I-Vis group. Irradiation was performed 3 times a week for 3 weeks.

Outcome measures

Ratings

The efficacy of the intranasal phototherapy was evaluated with patient-reported outcomes measures (PROMS) and laboratory objective tests. PROMS included visual analog scales (VAS) for nasal obstruction, sense of smell, rhinorrhea, and facial pain, with ranges from 0 to 10, 10 being maximal symptoms. Health-related quality of life was assessed with the Rhinosinusitis disability index (RSDI), a quantitative psychometric test, whose reliability, validity and responsiveness were demonstrated in CRS (18-20). RSDI investigates physical, functional and emotional domains and is based on the use of a 5-point Likert scale ranging from never (scored as 0) to always (scored as 4). Because a validated translated RSDI version is lacking in French, answer modality was simplified from 0-4 to simple dichotomous answers. A difference of 0.5 x standard deviation (SD) was considered as the minimally important clinical change for PROMS.

Rhinomanometry

We measured unilateral nasal resistance through anterior active rhinomanometry before and after vasoconstriction. This was obtained from unilateral recording with Rhinomanometer 300[™] (Atmos AG, Lenzkirch, Germany) at 150 pa after 15 minutes rest. Total nasal resistance (tNR) was calculated according to the equation $\frac{1}{R_{(total)}} = \frac{1}{r_{(left)}} + \frac{1}{r_{(right)}}$. Normative values for tNR are 0.1- 0.4 Pa/cm³/s for congested nasal mucosa and 0.1- 0.27 Pa/cm³/s after vasoconstriction with xylomethazoline hydrochloride 1%, 1 push of 0.14 ml per side (21). We calculated the difference between tNR before and after vasoconstriction as a marker of the impact of nasal mucosa congestion to total nasal resistance.

Nasal Nitric Oxide and Carbon monoxide

Nasal nitric oxide production (nNO) was measured as a non-invasive marker of CRS response to intranasal phototherapy (22). Sampling was obtained through chemiluminescence analysis of nNO production (CLD 77AM Eco Physics[™], Duernten, Switzerland). During nNO sampling, the patient held his breath, to avoid lower airways NO contamination, until the nNO trace reached a plateau. The mean of three recordings was used with units being particles per billion (ppb) and normal range 200 - 2000 ppb nNO. Carbon monoxide (CO) in exhaled air was measured with the use of an infrared analyser (Fisher Rosemount NGA 2000[™], Hasselroth, Germany). Measurements were repeated three times, averaged, and reported in particles per million (ppm)(23).

Olfactory function

Olfactory function was assessed by means of a standardized psychophysical test "Sniffin' Sticks". We restricted the olfactory testing to threshold determination, since it reflects best the peripheral part

olfactory function. These were obtained using a 3-alternative forced-choice task and a staircase paradigm using triplets of pens (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Germany), one pen with odorant and two blank pens for each dilution step (24).

PROMS and objective measures were measured within a week prior start of treatment (T0), immediately after completion of treatment (T1) and 4 weeks after completion of treatment (T2). The results were adjusted to baseline, consisting in subtracting or adding the difference between both groups at T0, from the obtained results at T1 and T2.

Sample size and statistical analysis

44 patients are required to have a 90% chance of detecting, as significant at the 5% level, a decrease of modified RSDI from 0.5 in the control group to 0.3 in the experimental group, assuming a standard deviation of 0.2 (25). Baseline characteristics were compared across treatment groups using Fisher exact tests for dichotomous outcomes and Wilcoxon signed rank test for continuous outcomes. The effect of the treatment on each outcome was examined using ANCOVA with baseline value and treatment group as the predictors. Analyses were done using SPSS 18.0.

Statistical analysis was performed independently by the statistical department from Geneva University Hospital. The statistician was blinded to treatment allocation. The study was approved by the Geneva University Hospital ASPIC ethic committee (05-129 NAC 05-045). The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flowchart (Figure 1) and checklist (Appendix 1) were followed.

Results

Among the 50 patients enrolled in the study, 26 received mUV/Vis (treatment group) and 24 had the I-Vis (placebo group). The disease duration was 8.36 years in the treatment group and 9.47 in the placebo group. All patients completed the study. The PROMS and objective measures at baseline were similar between both groups, except for total nasal resistance without or with vasoconstrictor which were significantly higher in the treatment group (Table 1). Nevertheless, the difference in tNR did not reach statistical difference, emphasizing the homogeneity of both groups. Olfactory thresholds and nasal NO values were within normal limits. Regarding CO values within exhaled air, which is known to be produced in the upper airway, no information could be drawn as their clinical signification is not fully understood.

PROMS and objectives measures, after adjustment to baseline values, just after treatment (Table 2) were similar in both groups, with no significant difference except for CO production which was higher in the treatment group. Rhinorrhea showed a tendency to be worse for treatment group at T1 without reaching statistical significance. At one month after treatment (T2), neither PROMS nor objectives measures exhibited any difference (Table 3). Side effects were not different between groups (data not shown).

Discussion

This is the first study, to our knowledge, investigating the efficacy of intranasal phototherapy in a randomized, blinded and placebo-controlled way. The data only apply to CRSsNP but clearly show that this treatment is not significantly better than placebo treatment. Although we did not monitor output measurements such as cytokines or histological features, the clinical and psychophysical as well as objective measures do not show any significant effect of rhinophototherapy on PROMS or any other output measurement. These findings are in contradiction to previous studies which presented rhinophototherapy as a valid medical alternative in the treatment of allergic rhinitis (12, 26) and perennial allergic rhinitis to house dust mites (27). In addition, a pilot study on narrow-band UVB phototherapy on 13 patients suffering from CRSwNP showed an improvement in PROMS in 10 patients (13). However, a double-blind, placebo-controlled grass pollen challenge study, conducted outside of the pollen season failed to demonstrate a benefit from the treatment. In addition to symptom scores, they measured ECP concentration, peak inspiratory and peak expiratory flow with no significant difference between groups after treatment (28).

Four hypotheses could explain the negative results of our study. First, the treatment delivery protocol could be one explanation for the present negative results. In a narrow-band UVB phototherapy pilot study on nasal polyps, the treatment against the nasal polyps was delivered under endoscopic visualisation (13). In patients with previous surgery, and therefore better access to the ostiomeatal complex, a better improvement was noticed. None of our patient had previous sinus surgery.

Second, it is possible that the delivered dose in our study was not sufficient to initiate biological effects in CRSsNP. In an ex vivo study on human nasal polyps, the dose-response ratio of apoptotic surface epithelial cells/100 cells and of subepithelial apoptotic leukocytes/mm² to single dose of mUV/Vis was examined: the number of epithelial apoptotic cells/100 cells increased from 4.17 (control group) to 15.47 (3 J/cm²), 17.58 (6 J/cm²), and 23.78 (12 J/cm²), while subepithelial apoptotic

leukocytes/mm² increased from 8.89 in the control group to 17.94 (3 J/cm²), 25.42 (6 J/cm²), and 20.9 (12 J/cm²) (29). In another study, biopsy of nasal mucosa was performed before and after rhinophototherapy. Despite clinical benefit of the treatment, the authors were unable to find a statistically significant difference in either morphological changes or in the numbers of dendritic cells, T lymphocytes (CD3+), T helper cell subset (CD4+), and T suppressor cells (CD8+) in the nasal mucosa before and after rhinophototherapy (30). By analogy with dermatological external phototherapy, where a single irradiation with UVA and UVB at a dose of 40 J/cm² reduces the number of Langerhans cells in the epidermis and leads to morphological changes, the cumulative dose of 20,925 J/cm² UVA and 0.418 J/cm² UVB delivered to the nasal mucosa might not be sufficient. We deliberately excluded patients with polyps, as we hypothesized that mUV/Vis rhinophototherapy could not penetrate the thickness of the polyps.

Third, it is more likely that the targeted cells and the decrease in IL-5 cytokine observed to respond to rhinophototherapy in allergic rhinitis do not play a major role in CRSsNP pathophysiology. Until further information at cellular and inflammatory level is identified in future research on CRSsNP population and rhinophototherapy, we should not regard rhinophototherapy as a treatment option for this phenotype.

Finally, it is probably not appropriate to rely on the sole clinical diagnosis of CRSsNP to identify a homogenous patient group. The inflammatory mechanisms involved in the pathophysiology of CRSsNP do not exhibit a consistent phenotype as in allergic rhinitis or CRSwNP. We hope that further research will identify subtleties in the inflammatory mechanisms among the patient with CRSsNP, refining the potential targeted therapies to homogeneous study population.

Conclusions

Rhinophototherapy failed to improve PROM and objectives scores in a population of patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyposis. Whether selection of the study population, targeted inflammatory cells, treatment delivery modality or phototherapy dose are the reasons for the lack of effect remains to be determined.

Acknowledgements

To Marianne Hugentobler the laboratory technician who performed the objective tests.

To Anne-Marie Voltolini Machwirth the department secretary, who wrote the treatment allocation and reported the data.

The study was self-funded within the department except for the complimentary loan of the Rhinolight device by Rhinolight Ltd (Szeged, Hungary.)

Authorship Contribution

Nicolas Dulguerov is the main investigator. He offered the study, collected the outcome measures and wrote the manuscript.

Nils Guinand provided the treatment.

Delphine Courvoisier is the statistician and performed the statistical analysis.

Basile Landis assisted in the redaction of the manuscript.

Jean-Silvain Lacroix provided for the laboratory access and he designed the study protocol.

Conrad Hauser is the promotor and designed the study.

Conflict Of Interest

I, Nicolas Dulguerov, The Corresponding Author, declares on behalf of all authors, that I do not have any conflict of interest in the participation and publication of the results of the present study.

References

1. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey. 2002(205):1-109.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology Supplement. 2012(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
3. Baguley C, Brownlow A, Yeung K, Pratt E, Sacks R, Harvey R. The fate of chronic rhinosinusitis sufferers after maximal medical therapy. International forum of allergy & rhinology. 2014;4(7):525-32.
4. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2001;31(6):864-72.
5. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. Allergy. 2006;61(11):1280-9.
6. Badia L, Lund V. Topical corticosteroids in nasal polyposis. Drugs. 2001;61(5):573-8.
7. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. Rhinology. 2004;42(2):57-62.
8. Kalish LH, Arendts G, Sacks R, Craig JC. Topical steroids in chronic rhinosinusitis without polyps: a systematic review and meta-analysis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009;141(6):674-83.
9. Anderson TF, Waldinger TP, Voorhees JJ. UV-B phototherapy. An overview. Archives of dermatology. 1984;120(11):1502-7.
10. Grimes DR. Ultraviolet radiation therapy and UVR dose models. Medical physics. 2015;42(1):440-55.
11. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. Toxicology and applied pharmacology. 2004;195(3):298-308.
12. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Kenderessy AS, Kadocsa E, et al. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;115(3):541-7.
13. Bella Z, Kadocsa E, Kemeny L, Koreck A. Narrow-band UVB phototherapy of nasal polyps: results of a pilot study. Journal of photochemistry and photobiology B, Biology. 2010;100(3):123-7.
14. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. International journal of dermatology. 2005;44(5):355-60.
15. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. Clinical and experimental dermatology. 2000;25(7):552-8.
16. Lim JL, Stern RS. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. The Journal of investigative dermatology. 2005;124(3):505-13.

17. Mitchell D, Paniker L, Sanchez G, Bella Z, Garaczi E, Szell M, et al. Molecular response of nasal mucosa to therapeutic exposure to broad-band ultraviolet radiation. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(1-2):313-22.
18. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1997;123(11):1175-9.
19. Chen H, Katz PP, Shiboski S, Blanc PD. Evaluating change in health-related quality of life in adult rhinitis: responsiveness of the Rhinosinusitis Disability Index. *Health and quality of life outcomes*. 2005;3:68.
20. Quintanilla-Dieck L, Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Comparison of disease-specific quality-of-life instruments in the assessment of chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*. 2012;2(6):437-43.
21. Merkle J, Kohlhas L, Zadayan G, Mosges R, Hellmich M. Rhinomanometric reference intervals for normal total nasal airflow resistance. *Rhinology*. 2014;52(4):292-9.
22. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy*. 2006;61(6):717-24.
23. Andersson JA, Uddman R, Cardell LO. Carbon monoxide is endogenously produced in the human nose and paranasal sinuses. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;105(2 Pt 1):269-73.
24. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2007;264(3):237-43.
25. Senior BA, Glaze C, Benninger MS. Use of the Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) in rhinologic disease. *American journal of rhinology*. 2001;15(1):15-20.
26. Cingi C, Cakli H, Yaz A, Songu M, Bal C. Phototherapy for allergic rhinitis: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2010;4(4):209-13.
27. Tatar EC, Korkmaz H, Surenoğlu UA, Saylam G, Ozdek A. Effects of rhinophototherapy on quality of life in persistent allergic rhinitis. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2013;6(2):73-7.
28. Emberlin JC, Lewis RA. Pollen challenge study of a phototherapy device for reducing the symptoms of hay fever. *Current medical research and opinion*. 2009;25(7):1635-44.
29. Nemeth IB, Zsiros O, Koreck A, Bella Z, Kiricsi A, Ignacz F, et al. Ultraviolet light and photodynamic therapy induce apoptosis in nasal polyps. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology*. 2012;117:179-84.
30. Brehmer D, Schon MP. Endonasal phototherapy significantly alleviates symptoms of allergic rhinitis, but has a limited impact on the nasal mucosal immune cells. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2011;268(3):393-9.

Table 1: Mean and standard deviation of patient's characteristics, PROMS and objectives measures at baseline (T0).

	Treatment (N=26)	Placebo (N=24)	<i>p</i>
Sex (male)	46.2%	45.8%	1.00
Age	45.00 (11.12)	43.13 (12.84)	0.49
Disease duration	8.36 (8.25)	9.47 (7.11)	0.74
<i>PROMS</i>			
Quality of life (RSDI score)	0.60 (0.26)	0.61 (0.18)	0.85
Nasal obstruction VAS	5.92 (2.52)	6.04 (2.53)	0.63
Sense of smell VAS	4.28 (3.30)	5.00 (3.16)	0.46
Rhinorrhea VAS	6.68 (3.02)	6.30 (3.27)	0.71
Facial pain VAS	5.00 (3.52)	5.17 (3.55)	0.80
<i>Objective measures</i>			
Total nasal resistance	1.15 (1.25)	0.55 (0.22)	0.03
Total nasal resistance after vasoconstrictor	0.71 (0.70)	0.41 (0.22)	0.049
Difference in total nasal resistance before and after vasoconstrictor	0.43 (0.92)	0.14 (0.13)	0.12
Olfactory threshold (out of 16)	7.63 (3.08)	7.25 (2.59)	0.69
Nitric oxide production (ppb)	669.20 (368.87)	620.52 (349.66)	0.65
Carbon monoxide production (ppm)	4.43 (4.26)	5.07 (4.99)	0.60

Table 2: Means and difference between groups just after treatment (T1) adjusted for same outcome at baseline

Outcome	Mean Treatment	Mean Placebo	Difference	p-value
<i>PROMS</i>				
Quality of life (RSDI score)	0.71	0.72	-0.01	0.84
Nasal obstruction VAS	4.87	4.56	0.31	0.63
Sense of smell VAS	3.78	4.25	-0.47	0.54
Rhinorrhea VAS	5.56	4.18	1.38	0.09
Facial pain VAS	3.76	3.18	0.58	0.43
<i>Objective measures</i>				
Total nasal resistance	0.65	0.67	-0.02	0.88
Total nasal resistance after vasoconstrictor	0.56	0.44	0.12	0.40
Difference in total nasal resistance before and after vasoconstrictor	0.09	0.24	-0.15	0.21
Olfactory threshold (out of 16)	7.36	7.62	-0.26	0.68
Nitric oxide production (ppb)	571.45	656.85	-85.40	0.21
Carbon monoxide production (ppm)	5.24	3.88	1.35	0.048

Table 3: Means and difference between groups one month after treatment (T2) adjusted for same outcome at baseline

Outcome	Mean Treatment	Mean Placebo	Difference	p-value
<i>PROMS</i>				
Quality of life (RSDI score)	0.71	0.71	0.00	0.96
Nasal obstruction VAS	5.51	4.32	1.19	0.17
Sense of smell VAS	4.09	3.94	0.15	0.85
Rhinorrhea VAS	5.16	4.25	0.91	0.26
Facial pain VAS	4.01	4.14	-0.14	0.87
<i>Objective measures</i>				
Total nasal resistance	0.71	0.61	0.10	0.38
Total nasal resistance after vasoconstrictor	0.51	0.47	0.04	0.31
Difference in total nasal resistance before and after vasoconstrictor	0.16	0.18	-0.02	0.84
Olfactory threshold (out of 16)	7.92	7.74	0.18	0.76
Nitric oxide production (ppb)	530.72	632.53	-101.81	0.17
Carbon monoxide production (ppm)	5.25	4.07	1.18	0.13

Protocol de recherche « Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis »

Investigators Brochure

Rhinophototherapy in Chronic Rhinosinusitis

PI: Conrad Hauser, M.D.

Allergy Unit, Geneva University Hospital, Geneva Switzerland

Conrad.Hauser@medecine.unige.ch

Phone: 022 372 9381 and 022 372 9382

Co-investigators: Jean-Silvain Lacroix, M.D. (Geneva)

Patient number:

Treatment allocation: A (red) B (black) (underline)

Résumé :

La rhinosinusite chronique (RSC) est une maladie inflammatoire des muqueuses rhinosinusiennes dont l'étiologie est encore mal comprise mais dont la prévalence est en augmentation constante depuis 30 ans. La RSC est accompagnée d'une diminution significative de la qualité de vie et les traitements actuellement disponibles sont limités. Le but de cette étude à double insu et contrôlée par placebo, est d'évaluer chez 70 patients l'efficacité de l'exposition de la muqueuse nasale à une source lumineuse constituée de lumière visible et d'ultraviolet (UV) A et B appelée rhinophotothérapie. Le placebo est une exposition de même durée à une source de lumière visible.

L'efficacité de la rhinophotothérapie dans la rhinite allergique pollinique semble être satisfaisante chez les patients résistants au traitement antiallergique¹.

Cette étude sera réalisée dans l'unité de rhinologie-olfactologie du service d'ORL et chirurgie cervico-faciale (HUG, Genève). La rhinophotothérapie sera effectuée 3 fois par semaine pendant 3 semaines. Les paramètres suivants seront étudiés par échelle analogique visuelle : rhinorrhée antérieure et postérieure, pression ou douleur faciale, trouble de l'olfaction. La qualité de vie des sujets étudiés sera évaluée avec un questionnaire validé. Un score endoscopique de l'inflammation nasale sera également effectué ainsi qu'une mesure du transport mucociliaire et de la résistance respiratoire nasale par rhinomanométrie. Le seuil d'identification olfactive sera mesuré de même que la production nasosinusienne de monoxyde d'azote et de monoxyde de carbone. Les patients seront évalués avant, à la fin du traitement et 1 mois plus tard.

Summary

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a highly prevalent inflammatory disorder of the nasal and paranasal sinus of unknown etiology. CRS is associated with significant impairment of quality of life and currently a very limited spectrum of efficacious treatment options can be offered. The aim of this study is to evaluate the efficacy of endonasal exposure to a mixed visible, ultraviolet(UV)A and UVB light source (rhinophototherapy) with visible light alone in 70 patients with CRS in a randomised, double-blind placebo-controlled study. Rhinophototherapy has previously been shown to be superior to visible light alone in patients with allergic rhinosinusitis to ragweed not controlled by anti-allergic drugs in a randomised, double-blind, controlled study¹.

The study will be performed at the unité de rhinologie-olfactologie du service d'ORL et chirurgie cervico-faciale (HUG, Genève). Rhinophototherapy will be administered in 3 weekly sessions during 3 weeks. Primary endpoints include visual analog scores for anterior and posterior rhinorrhea, facial pain/pressure and reduction or loss of smell. Quality of life will be evaluated by means of a validated questionnaire. Nasal endoscopic scoring, mucociliary transport timing, and rhinomanometry will be recorded. Secondary endpoints include olfactory threshold measurement, nasal nitric oxide and carbon monoxide production. Patients will be evaluated before, after at the end of the 3 week treatment period and one month after treatment completion.

1. Background

1.1 CRS

Rhinitis is always accompanied by involvement of the sinus mucosa and vice versa. Thus the appropriate term is rhinosinusitis. CRS is clinically defined as at least 2 of the following symptoms: nasal congestion/obstruction with facial pain/pressure, or discharge (anterior/posterior drip), or reduction/loss of smell for more than 12 weeks². The definition is further based on findings of clinical examination (nasal endoscopy) and/or imaging (CT scanning)².

CRS is a highly prevalent disorder in the western hemisphere and has become the most common chronic disease in the U.S.A. with 37 million cases³ and a prevalence estimated at 14% in a study published in 1997⁴. CRS is associated with impaired quality of life². In a recent position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology approved by the European Rhinologic Society, only topical steroids (evidence level Ib, recommendation grade A), oral antibiotic therapy for approximately 12 weeks (level III, grade C), repeated nasal saline douche (level III, grade C), and allergen avoidance (level IV, grade D) have been cited as relevant medical treatments for CRS². There remains a strong need for further non-surgical treatments of CRS.

The histology of CRS characterized by swelling and a leukocytic infiltration consisting predominantly of lymphocytes, eosinophils, macrophages and dendritic cells of the nasal and paranasal sinus mucosa.

1.2 UV phototherapy

UV phototherapy for inflammatory skin disorders has been employed with great success in dermatology. UVB^{5,6} and UVA together with a photosensitising drug⁶ are efficacious in psoriasis, the most prevalent inflammatory skin disorder. UVA, UVB or combined UVA and UVB in atopic dermatitis⁷, the second most frequent inflammatory skin disorder. Many other skin diseases with a leukocytic inflammatory infiltrate are successfully treated with UV light.

1.3 Cancer risk of UV phototherapy

There is a concern regarding artificial UV light exposure and skin cancer induction because excessive sunlight exposure is associated with skin cancer development in exposed body areas and because UV light can induce tumors in mice. UV light in the B range (280-320 nm) is most effective for skin cancer induction in mice. UVA is around 1000 times less effective. Thus, studies were performed in which skin cancer was studied in patients receiving UVB light treatment. A review published in 2004 concluded that UVB phototherapy alone was not found to be significantly associated with non-melanoma skin cancer⁸. In patients with psoriasis who received UVB in addition to PUVA (UVA plus a photosensitising drug), a regimen with known elevated skin cancer risk, non-melanoma skin cancer was significantly elevated in 1 study but not in 2 others⁸. A recent follow-up study from 2005 confirmed the increased non-melanoma skin cancer risk in a population with psoriasis and less than 100 PUVA treatments and more than 300 UVB treatments but not in subjects with <300 UVB treatments⁹. Only 3 patients out of a total of 1047 patients from 6 studies developed melanoma after UVB treatment⁸. From these studies it can be concluded that there is no documented risk for increased skin cancer development in humans associated with UV light treatment, except possibly in patients with PUVA treatment who had >300 UVB treatments.

There is no information on the risk of nasal cancer associated with endonasal UV therapy (rhinophototherapy). DNA damage induced by visUVA/B delivered by the Rhinolight device in cultured skin keratinocytes and nasal epithelial cells as assessed by the COMET assay¹⁰ did not differ (Kemeny L, pers. Communication, May 30, 2005, manuscript draft enclosed)

1.4 Rhinophototherapy

Rhinophototherapy is a novel treatment modality for the nasal cavity. It uses a light source consisting of 70% visible, 25% UVA and 5% UVB light (visUVA/B, Rhinolight, Szeged, Hungary). The exposure dose is 1.6 to 2.6 J/cm² and the range of wavelength 310-600 nm. The light is delivered into the nasal cavity. In 2005 a double-blind, randomised study during the hay fever season (ragweed) in 49 patients not responding to anti-allergic drugs was published¹. Each nasal cavity was illuminated 3 times weekly for 3 weeks with either visUVA/B (25 patients) or visible light alone (24 patients). The 2 groups did not differ in age, disease duration, and clinical scores at the beginning of treatment. Rhinophototherapy was well tolerated with the exception of a mild sensation of nasal dryness in all patients with visUVA/B and 6/24 with visible light alone. Symptom scores were significantly improved regarding sneezing, rhinorrhea, nasal itching and total nasal score. Use of rescue medication (cetirizine tablets) was higher in the visible light group than in the visUVA/B group. The percentage of eosinophils, eosinophilic cationic protein and IL-5 levels in nasal lavage fluid was significantly

decreased in the visUVAB vs. the visible light group. In vitro treatment of total T cells (and CD3+CD45RO+ and CD3+CD45RA+ T cells) and eosinophils with visUVA/B but not visible light induced apoptosis. IgE-dependent degranulation of a mast cell line was dose-dependently inhibited by visUVA/B treatment. It is thus thought that rhinophototherapy may at least in part act by inducing apoptosis and inhibition of mast cell mediator release.

1.5 Rational

Because UV phototherapy is efficacious in diverse inflammatory skin diseases with leukocytic infiltration and because rhinophototherapy has been shown to be efficacious in ragweed allergic rhinosinusitis, another inflammatory disorder involving the nasal mucosa and characterized by leukocytic infiltration, patients with CRS may benefit from rhinophototherapy.

2. Aim of the study

The aim of this study is to compare the efficacy of endonasal exposure to a mixed visible, ultraviolet(UV)A and UVB light source (rhinophototherapy) with visible light alone in 70 patients with CRS in a randomised, double-blind placebo-controlled study.

3. Study design

Prospective, double blind, placebo controlled study.

3.2 Study outline

The study design is outlined in figure 1.

3.3 Participating study center and patient numbers

Participating center:

Unité de rhinologie-olfactologie du service d'ORL et chirurgie cervico-faciale (HUG, Genève), Genève, Switzerland

Patient numbers: 70

3.4 Medical visits

Visit 1: All centers Enrolment in study

Verification of inclusion and exclusion criteria

Review of existing CT findings (only if available)

Quality of life questionnaire¹¹

Visual analog score²

Endoscopic nasal inflammation scoring¹²

Mucociliary transport timing¹³

Rhinomanometry¹⁴

Olfactory threshold testing¹⁵

Nasal nitric oxide production¹⁶

Carbon monoxide production¹⁷

Visit 2 and 3: All centers Visual analog score

Quality of life questionnaire

Recording of side effects and medication

Endoscopic nasal inflammation scoring

Mucociliary transport timing

Rhinomanometry

Olfactory threshold testing

Nasal nitric oxide production

Carbon monoxide production

3.5 Quality of life questionnaire

A. Niveau émotionnel

A cause de mon problème nasal

	oui	non
▪ Je me sens stressé(e) lorsque je rencontre des amis ou des membres de ma famille	☐	☐
▪ Je me sens gêné(e)	☐	☐
▪ J'ai de la peine à me concentrer	☐	☐
▪ J'évite de me trouver en public	☐	☐
▪ Je suis souvent de mauvaise humeur	☐	☐
▪ Je n'aime pas rencontrer, converser avec des gens	☐	☐
▪ Je me sens souvent tendu(e)	☐	☐
▪ Je me sens souvent irritable	☐	☐
▪ Je suis déprimé (e)	☐	☐

B. Niveau fonctionnel

A cause de mon problème nasal

▪ Je me sens handicapé(e)	☐	☐
▪ Je me sens moins performant(e) dans mes activités quotidiennes	☐	☐
▪ Je restreins mes activités récréatives	☐	☐
▪ Je me sens frustré(e)	☐	☐
▪ Je me sens fatiguée(e)	☐	☐
▪ J'évite de voyager	☐	☐
▪ Je manque des heures de travail ou d'activités sociales	☐	☐
▪ Ma vision du monde est affectée	☐	☐

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| ▪ J'ai de la peine à focaliser mon attention sur autre chose | ☐ | ☐ |
| ▪ Mon stress influence négativement mes relations sociales | ☐ | ☐ |

C. Niveau physique

A cause de mon problème nasal

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| ▪ La douleur ou pression ressentie sur mon visage rend ma concentration difficile | ☐ | ☐ |
| ▪ La douleur ou pression ressentie sur mes yeux rend ma lecture difficile | ☐ | ☐ |
| ▪ J'ai de la peine à me pencher pour soulever un objet à cause de la pression ressentie sur ma face | ☐ | ☐ |
| ▪ J'ai de la peine à effectuer des travaux domestiques soutenus | ☐ | ☐ |
| ▪ L'effort augmente ou aggrave mon problème nasal | ☐ | ☐ |
| ▪ Je suis incommodé(e) par mon écoulement nasal persistant | ☐ | ☐ |
| ▪ La nourriture n'a pas bon goût suite à la modification de mon odorat | ☐ | ☐ |
| ▪ Mon reniflement persistant irrite mon entourage | ☐ | ☐ |
| ▪ Je ne dors pas bien | ☐ | ☐ |
| ▪ J'ai de la difficulté à effectuer un exercice physique suite à mon obstruction nasale | ☐ | ☐ |
| ▪ Mon activité sexuelle est affectée | ☐ | ☐ |

4. Methods

4.1 Recruitment

Patients will be recruited from the rhinology-olfactology consultations. Inclusion criteria and exclusion criteria will be checked. The patients will be given oral information of the study including benefits and risks and potential side effects. Patients willing to participate in the study will be given the written Patient Information Sheet and the Patient Written Informed Consent Form. Patients who agreed to participate and signed the forms will be assigned one of the consecutively numbered Investigators Brochure.

4.2 Controls

Visible light exposure has been chosen as a control as in the study with ragweed hay fever¹. A control group with an active treatment with the best evidence of efficacy (topical steroids) was dismissed because the effect of topical steroids is usually only observed after 10 to 12 weeks of treatment. The treatment period of rhinophototherapy in this protocol is only 3 weeks. Concomitant topical corticosteroid treatment will be continued but not introduced during the study period.

4.3 Randomization and setting of treatment modality

Investigators Brochures numbered 1 to 70 will randomly be assigned the treatment modality A or B by throwing coins and the Treatment List will be established. After patients are consecutively assigned an Investigators Brochure (numbered 1 to 70), the local investigator's secretary will fill the name of the patient into the Treatment List that will be kept under lock. Before each rhinophototherapy treatment session the investigators secretary or a collaborator not involved in the study will identify the Investigators Brochure number with the name of the patient and the treatment modality (A or B) with the Treatment List and will set the treatment modality (A or B) on the Rhinolight device. The Rhinolight device for this study will be delivered with the option of setting treatment modality A or B.

4.4 Inclusion criteria

A History

Symptoms compatible with CRS for more than 12 weeks

B Diagnostic criteria²

1. Inflammation of the nose and paranasal sinus characterized by 2 or more of the following symptoms:

- blockage/congestion
- discharge: anterior/post nasal drip
- facial pain/pressure
- reduction or loss of smell

and either

2. Endoscopic signs:

- polyps
- mucopurulent discharge from middle meatus
- oedema/mucosal obstruction primarily in middle meatus

and/or

3. CT changes:

- Mucosal changes within the ostiomeatal complex and/or sinuses

C Other criteria

Age over 18 years but less than 65 years

4.5 Exclusion criteria

1. Acute infectious exacerbation of CRS

Acute infectious exacerbation is defined as 2 or more of the following

1. Fever. 2. Headache. 3. Facial pain. 4. Painful pharyngitis. 5. Positive bacterial sampling
2. Evidence for any other infection of the nose (viral, bacterial)
3. Significant structural abnormalities (septum deviation,....)
4. Large polyps in the nasal cavity (Stage 2 & 3 according to Malm¹⁸)
5. Rhinitis medicamentosa
6. Illicit drug abuse (Cocaine,...)
7. Systemic disease (e.g. cancer, severe cardiovascular disease, Wegener's granulomatosis, sarcoidosis, primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis, vasculitis....)
8. Age under 18 years or over 65
9. Rhinitis gravidarum
10. Systemic steroid medication (current or in previous 4 weeks)

4.5 Concomitant treatment

The only concomitant treatment allowed during the entire study period are topical steroids if used before study enrolment. The use of topical corticosteroids but will be recorded. Nasal Lavage with saline will be interrupted during the 3 week treatment period with visUVA/B or visible light. Patients are allowed to receive short-term antibiotic treatment for acute exacerbations during the study period. Allergen avoidance should not be interrupted.

4.6 Rhinophototherapy with the Rhinolight device

Ten minutes before each treatment session patients will receive one dose of a topic vasoconstrictor (pseudoephedrine, Otrinol®, Novartis) in each nostril. Rhinophototherapy will be administered in 9 treatment sessions as outlined in fig. 1. Patients will initially receive 2 treatments with a dose of 1.6 J/cm² (2 minutes). Every 3rd treatment session the dose will be increased by 0.25 J/cm² (0.25 minutes) reaching maximally 2.6 J/cm² (3 minutes). The light beam will be administrated through a

flexible tubing with a nasal adapter attached to the outlet of the tubing. Rotatory movements during illumination of the nose should ensure that a maximal surface of nasal mucosa is illuminated.

4.7 The Rhinolight device

The Rhinolight device (Rhinolight III, Rhinolight Ltd, Szeged, Hungary) is described in detail in the attached manual. It delivers 70% visible light, 25% UVA, and 5% UVB. The doses delivered by the device is 1.6 J/cm² (2 minutes) to maximally 2.6 J/cm² (3 minutes). The range of wavelength 310-600 nm. The device has received an EC Certificate (enclosed) and an ISO 9001:2000 Certification (enclosed). The device will be offered for free for the time of the study from Rhinolight Ltd.

5. Benefit/risk assessment

CRS is a frequent inflammatory condition with significant impairment of quality of life. Topical corticosteroids are the only treatment with a good level of evidence (Ib) for efficacy. Despite topical steroid treatment many patients are not free of symptoms. Rhinophototherapy with visUVA/B is a novel treatment modality and has been shown to be efficacious in moderate to severe ragweed hayfever, another inflammatory disorder of nasal mucosa. The efficacy of UV treatment of skin has previously been established in diverse inflammatory skin diseases. Patients with CRS may thus benefit from rhinophototherapy. To the best of our knowledge this is the first clinical study investigating the efficacy of rhinophototherapy in CRS. The risks include a mild sensation of nasal dryness. It has been shown, however, that this side effect can be prevented in most cases (estimated at 90%) by administration of a nasal drops oil and vitamins A and E (Kemeny L and Rhinolight Ltd, both Szeged, Hungary, pers communication, May 30, 2005). All patients participating in this study will receive the same nasal drops for free (Coldistop®, Sigmapharm, Switzerland). It is highly unlikely that 9 treatment sessions with visUVA/B represent a carcinogenic risk. The patients will receive 9 treatment sessions in total. A recent study showed an increased skin cancer risk only in patients treated with >300 UVB treatment sessions and who also had PUVA treatment, a treatment modality with established skin cancer risk.

6. Safety/security

The electric and mechanical circuitry of the Rhinolight device ensures that not more than 3 minutes of visUVA/B light can be delivered per treatment session. The outlet (tip) of the light tubing is made from synthetic material and a metal ring fitting the glass-like material for the light beam. No material

from the inside of the tubing can reach the outside and no outside material can penetrate between the metal ring and the glass-like material for the light beam. The outlet (tip) will be disinfected with chlorhexidine in alcoholic solution (Hibitane®) before and after each treatment session. A detergent treated, washed and disinfected (Hibitane) metal nasal adapter is fitted on the outlet before each treatment session. Multiple nasal adaptors are delivered with the Rhinolight device. Patients and any persons present in the room during rhinophototherapy will carry protective eye glasses. Multiple protective eye glasses are delivered with the Rhinolight device.

7. Treatment of results/stats

Any data from patients will be analysed by the investigators. Non-parametric statistical tests will be used for comparison of patient characteristics and treatment results in the visible and vis UVA/B light groups.

8. Patient information

Patient Information Sheets in French is enclosed.

9. Informed Consent Form

Informed Consent Forms in French is enclosed.

10. Investigators brochure

A non-numbered Investigators Brochure with a quality of life questionnaire in French is enclosed.

11. Investigators

Principal Investigator Prof. C. Hauser (Geneva)

Investigators PD Dr. J.-S. Lacroix (Geneva)

12. Reimbursement of study participants

None

13. Reimbursement of Investigators

None

14. Study sponsor

None

15. Insurance

The insurance of HUG will accept insurance covering (will follow)

16. Users manual for Rhinolight device

Enclosed

17. Relevant literature

Enclosed

Visit 1

Patient sticker/label

Date: _____

1. PERSONAL INFORMATION

Sex: _____ Male _____ Female (check where appropriate)

Age: _____ years (fill)

Disease duration: _____ Weeks/months/years

(fill number and underline time unit)

Current topic medication: _____ Steroids (yes/no)

_____ Nasal lavage/douche (yes/no)

_____ Other (yes/no)

If yes specify _____

Visit 1

Date: _____ (fill)

INCLUSION CRITERIA

1. Over age of 18 years and under age of 65: _____ yes _____ no
2. Symptoms compatible with CRS for more than 12 weeks: _____ yes _____ no
(cross where appropriate)
3. Inflammation of the nose and paranasal sinus characterized by 2 or more of the following:
 - blockage/congestion _____ yes _____ no
 - discharge: anterior/post nasal drip _____ yes _____ no
 - facial pain/pressure _____ yes _____ no
 - reduction or loss of smell _____ yes _____ no

and either

Endoscopic signs:

- polyps _____ yes _____ no
- mucopurulent discharge from middle meatus _____ yes _____ no
- oedema/mucosal obstruction primarily in middle meatus _____ yes _____ no

and/or

3. CT changes:

Mucosal changes within the ostiomeatal complex and/or sinuses _____ yes _____ no

Visit 1

EXCLUSION CRITERIA

- i. Current acute infectious exacerbation of CRS ☐ yes ☐
no Acute infectious exacerbation is defined as 2 or more of the following

1. Fever. 2. Headache. 3. Facial pain. 4. Painful pharyngitis. 5. Positive bacterial sampling

2. Evidence for any other current infection of the nose (viral, bacterial)

☐ yes ☐ no

3. Significant structural abnormalities (septum deviation,...)

☐ yes ☐ no

4. Large polyps in the nasal cavity ☐ yes ☐ no

(Stage 2 & 3 according Malm)

5. Rhinitis medicamentosa ☐ yes ☐ no

6. Illicit drug abuse (Cocaine,...) ☐ yes ☐ no

7. Systemic disease (e.g. cancer, severe cardiovascular disease, Wegener's granulomatosis, sarcoidosis, primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis, vasculitis....)

☐ yes ☐ no

8. Age under 18 years or over 65 ☐ yes ☐ no

9. Rhinitis gravidarum

_____ yes

_____ no

10. Systemic steroid medication (current or in previous 4 weeks)

_____ yes

_____ no

QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE**A. Niveau émotionnel****A cause de mon problème nasal**

	oui	non
▪ Je me sens stressé(e) lorsque je rencontre des amis ou des membres de ma famille	☐	☐
▪ Je me sens gêné(e)	☐	☐
▪ J'ai de la peine à me concentrer	☐	☐
▪ J'évite de me trouver en public	☐	☐
▪ Je suis souvent de mauvaise humeur	☐	☐
▪ Je n'aime pas rencontrer, converser avec des gens	☐	☐
▪ Je me sens souvent tendu(e)	☐	☐
▪ Je me sens souvent irritable	☐	☐
▪ Je suis déprimé (e)	☐	☐

B. Niveau fonctionnel**A cause de mon problème nasal**

▪ Je me sens handicapé(e)	☐	☐
▪ Je me sens moins performant(e) dans mes activités quotidiennes	☐	☐
▪ Je restreins mes activités récréatives	☐	☐
▪ Je me sens frustré(e)	☐	☐
▪ Je me sens fatiguée(e)	☐	☐

- J'évite de voyager ☐ ☐
- Je manque des heures de travail ou d'activités sociales ☐ ☐
- Ma vision du monde est affectée ☐ ☐
- J'ai de la peine à focaliser mon attention sur autre chose ☐ ☐
- Mon stress influence négativement mes relations sociales ☐ ☐

C. Niveau physique

A cause de mon problème nasal

- La douleur ou pression ressentie sur mon visage rend ma concentration difficile ☐ ☐
- La douleur ou pression ressentie sur mes yeux rend ma lecture difficile ☐ ☐
- J'ai de la peine à me pencher pour soulever un objet à cause de la pression ressentie sur ma face ☐ ☐
- J'ai de la peine à effectuer des travaux domestiques soutenus ☐ ☐
- L'effort augmente ou aggrave mon problème nasal ☐ ☐
- Je suis incommodé(e) par mon écoulement nasal persistant ☐ ☐
- La nourriture n'a pas bon goût suite à la modification de mon odorat ☐ ☐
- Mon reniflement persistant irrite mon entourage ☐ ☐
- Je ne dors pas bien ☐ ☐
- J'ai de la difficulté à effectuer un exercice physique suite à mon obstruction nasale ☐ ☐
- Mon activité sexuelle est affectée ☐ ☐

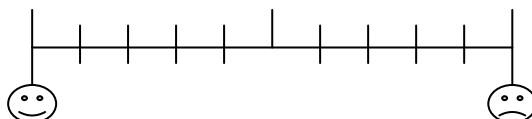
Total number of yes: _____

Total number of no: _____

VISUAL ANALOG SCORING

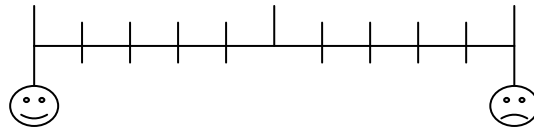
Best possible

Worst possible

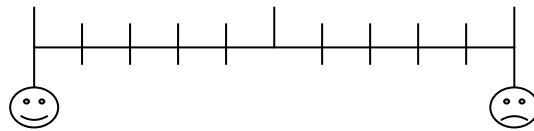


b. Nasal obstruction

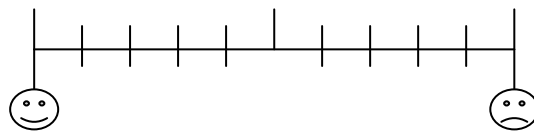
c. Sense of smell



d. Rhinorrhea



d. Facial pain



Visit 1

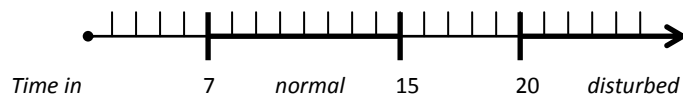
NASAL ENDOSCOPIC FINDINGS (ref 12)

	Edema 0, 1, 2	Discharge 0, 1, 2	
left			
right			

Edema: 0 absent, 1 mild, 2 severe

Discharge: 0 no discharge, 1 thin clear discharge, 2 thick purulent discharge

MUCOCILIARY TRANSPORT TIMING



RHINOMANOMETRY (pressure of 150 Pa)

	Right NAR Pa/cm ³ /s	Left NAR Pa/cm ³ /s	Total NAR Pa/cm ³ /s
Base			
After vasoconstrictor			

NAR: Nasal airway resistance

$$tNAR = (\text{right NAR} \cdot \text{left NAR}) / (\text{right NAR} + \text{left NAR})$$

Visit 1

OLFACTORY TRESHOLD TESTING

Score:

NITRIC OXIDE PRODUCTION

Value:

CARBON MONOXIDEMPRODUCTION

Value:

GIVE THESE INSTRUCTIONS BEFORE START OF RHINOPHOTOTHERAPY:

- **STOP NASAL LAVAGE DURING RHINOPHOTOTHERAPY**
- **CONTINUE TO USE TOPICAL STEROIDS IF USED BEFORE**
- **REMIND PATIENT THAT HE/SHE WILL RECEIVE ORAL ANTIBIOTICS IF REQUIRED**

END OF VISIT 1

RHINOPHOTOTHERAPY

GIVE Coldistop® AND REMIND PATIENT OF FOLLOWING:

- STOP NASAL LAVAGE DURING RHINOPHOTOTHERAPY
- CONTINUE TO USE TOPICAL STEROIDS IF USED BEFORE
- REMIND PATIENT THAT HE/SHE WILL RECEIVE ORAL ANTIBIOTICS IF REQUIRED

Session 1 : _____ minutes

Date : _____

Session 2 : _____ minutes dry nose ? ____ (yes) ____ (no)

other _____ (specify)

Date : _____

Coldistop used: ____ (yes) ____ (no)

Session 3 : _____ minutes dry nose ? ____ (yes) ____ (no)

other _____ (specify)

Date : _____

Coldistop used: ____ (yes) ____ (no)

Session 4 : _____ minutes dry nose ? ____ (yes) ____ (no)

other_____ (specify)

Date : _____

Coldistop used: _____ (yes) _____ (no)

Session 5 : _____ minutes

dry nose ? _____(yes) _____ (no)

other_____ (specify)

Date : _____

Coldistop used: _____ (yes) _____ (no)

Session 6 : _____ minutes

dry nose ? _____(yes) _____ (no)

other_____ (specify)

Date : _____

Coldistop used: _____ (yes) _____ (no)

Session 7 : _____ minutes

dry nose ? _____(yes) _____ (no)

other_____ (specify)

Date : _____

Coldistop used: _____ (yes) _____ (no)

Session 8 : _____ minutes

dry nose ? _____(yes) _____ (no)

other_____ (specify)

Date : _____

Coldistop used: _____ (yes) _____ (no)

Session 9 : _____ minutes

dry nose ? _____(yes) _____ (no)

other_____ (specify)

Date : _____

Coldistop used: _____ (yes) _____ (no)

Rhinophototherapy interrupted before _____ session

Reason : Acute exacerbation requiring oral antibiotics _____ (yes)

Other reason: _____ (specify)

VISIT 2 IMMEDIATELY AFTER SESSION 9!

Visit 2

Date: _____ (fill)

HISTORY

1. Did you use topical steroids since the last visit? _____ yes _____ no

2. Did you perform nasal lavage/douche since the start of rhinophototherapy?

_____ yes _____ no

3. Did you take oral antibiotics since the start of rhinophototherapy?

_____ yes _____ no

QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE

A. Niveau émotionnel

A cause de mon problème nasal

	oui	non
▪ Je me sens stressé(e) lorsque je rencontre des amis ou des membres de ma famille	☐	☐
▪ Je me sens gêné(e)	☐	☐
▪ J'ai de la peine à me concentrer	☐	☐
▪ J'évite de me trouver en public	☐	☐
▪ Je suis souvent de mauvaise humeur	☐	☐
▪ Je n'aime pas rencontrer, converser avec des gens	☐	☐

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Je me sens souvent tendu(e) | ☐ | ☐ |
| ▪ Je me sens souvent irritable | ☐ | ☐ |
| ▪ Je suis déprimé (e) | ☐ | ☐ |

B. Niveau fonctionnel

A cause de mon problème nasal

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Je me sens handicapé(e) | ☐ | ☐ |
| ▪ Je me sens moins performant(e) dans mes activités quotidiennes | ☐ | ☐ |
| ▪ Je restreins mes activités récréatives | ☐ | ☐ |
| ▪ Je me sens frustré(e) | ☐ | ☐ |
| ▪ Je me sens fatiguée(e) | ☐ | ☐ |
| ▪ J'évite de voyager | ☐ | ☐ |
| ▪ Je manque des heures de travail ou d'activités sociales | ☐ | ☐ |
| ▪ Ma vision du monde est affectée | ☐ | ☐ |
| ▪ J'ai de la peine à focaliser mon attention sur autre chose | ☐ | ☐ |
| ▪ Mon stress influence négativement mes relations sociales | ☐ | ☐ |

C. Niveau physique

A cause de mon problème nasal

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| ▪ La douleur ou pression ressentie sur mon visage rend ma concentration difficile | ☐ | ☐ |
| ▪ La douleur ou pression ressentie sur mes yeux rend ma lecture difficile | ☐ | ☐ |
| ▪ J'ai de la peine à me pencher pour soulever un objet à cause de la pression ressentie sur ma face | ☐ | ☐ |
| ▪ J'ai de la peine à effectuer des travaux domestiques soutenus | ☐ | ☐ |
| ▪ L'effort augmente ou aggrave mon problème nasal | ☐ | ☐ |
| ▪ Je suis incommodé(e) par mon écoulement nasal persistant | ☐ | ☐ |

- La nourriture n'a pas bon goût suite à la modification de mon odorat ☐ ☐
- Mon reniflement persistant irrite mon entourage ☐ ☐
- Je ne dors pas bien ☐ ☐
- J'ai de la difficulté à effectuer un exercice physique suite à mon obstruction nasale ☐ ☐
- Mon activité sexuelle est affectée ☐ ☐

Total number of yes: _____

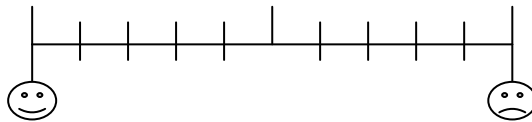
Total number of no: _____

VISUAL ANALOG SCORING

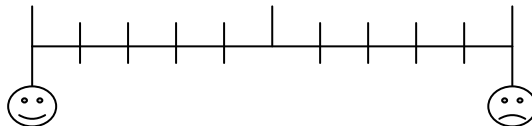
Best possible

Worst possible

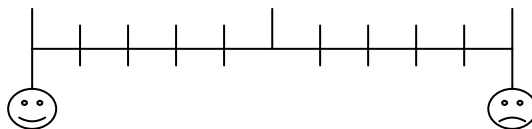
a. Nasal obstruction



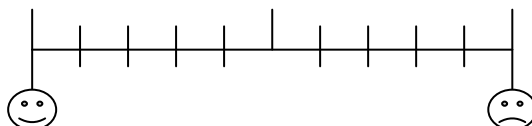
b. Sense of smell



c. Rhinorrhea



d. Facial pain



Visit 2

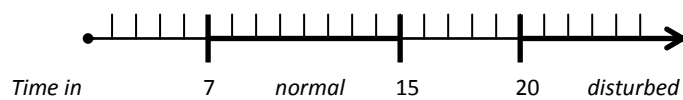
NASAL ENDOSCOPIC FINDINGS (ref 12)

	Edema 0, 1, 2	Discharge 0, 1, 2	
left			
right			

Edema: 0 absent, 1 mild, 2 severe

Discharge: 0 no discharge, 1 thin clear discharge, 2 thick purulent discharge

MUCOCILIARY TRANSPORT TIMING



RHINOMANOMETRY (pressure of 150 Pa)

	Right NAR Pa/cm ³ /s	Left NAR Pa/cm ³ /s	Total NAR Pa/cm ³ /s
Base			
After vasoconstrictor			

NAR: Nasal airway resistance

$$tNAR = (\text{right NAR} - \text{left NAR}) / (\text{right NAR} + \text{left NAR})$$

Visit 2

OLFACTORY TRESHOLD TESTING

Score:

NITRIC OXIDE PRODUCTION

Value:

CARBON MONOXIDE PRODUCTION

Value:

END OF VISIT 2

END OF RHINOPHOTOTHERAPY

PATIENT MAY RESUME NASAL LAVAGE

Visit 3

Date: _____ (fill)

HISTORY

1. Did you use topical steroids since the last visit? _____ yes _____ no

2. Did you take antibiotics since the last visit? _____ yes _____ no

QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE**A. Niveau émotionnel****A cause de mon problème nasal**

	oui	non
▪ Je me sens stressé(e) lorsque je rencontre des amis ou des membres de ma famille	☐	☐
▪ Je me sens gêné(e)	☐	☐
▪ J'ai de la peine à me concentrer	☐	☐
▪ J'évite de me trouver en public	☐	☐
▪ Je suis souvent de mauvaise humeur	☐	☐
▪ Je n'aime pas rencontrer, converser avec des gens	☐	☐
▪ Je me sens souvent tendu(e)	☐	☐
▪ Je me sens souvent irritable	☐	☐
▪ Je suis déprimé (e)	☐	☐

B. Niveau fonctionnel

A cause de mon problème nasal

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Je me sens handicapé(e) | ☐ | ☐ |
| ▪ Je me sens moins performant(e) dans mes activités quotidiennes | ☐ | ☐ |
| ▪ Je restreins mes activités récréatives | ☐ | ☐ |
| ▪ Je me sens frustré(e) | ☐ | ☐ |
| ▪ Je me sens fatiguée(e) | ☐ | ☐ |
| ▪ J'évite de voyager | ☐ | ☐ |
| ▪ Je manque des heures de travail ou d'activités sociales | ☐ | ☐ |
| ▪ Ma vision du monde est affectée | ☐ | ☐ |
| ▪ J'ai de la peine à focaliser mon attention sur autre chose | ☐ | ☐ |
| ▪ Mon stress influence négativement mes relations sociales | ☐ | ☐ |

Niveau physique

A cause de mon problème nasal

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| ▪ La douleur ou pression ressentie sur mon visage rend ma concentration difficile | ☐ | ☐ |
| ▪ La douleur ou pression ressentie sur mes yeux rend ma lecture difficile | ☐ | ☐ |
| ▪ J'ai de la peine à me pencher pour soulever un objet à cause de la pression ressentie sur ma face | ☐ | ☐ |
| ▪ J'ai de la peine à effectuer des travaux domestiques soutenus | ☐ | ☐ |
| ▪ L'effort augmente ou aggrave mon problème nasal | ☐ | ☐ |
| ▪ Je suis incommodé(e) par mon écoulement nasal persistant | ☐ | ☐ |
| ▪ La nourriture n'a pas bon goût suite à la modification de mon odorat | ☐ | ☐ |
| ▪ Mon reniflement persistant irrite mon entourage | ☐ | ☐ |
| ▪ Je ne dors pas bien | ☐ | ☐ |

▪ J'ai de la difficulté à effectuer un exercice physique suite à mon obstruction nasale ☐ ☐

▪ Mon activité sexuelle est affectée ☐ ☐

Total number of yes: _____

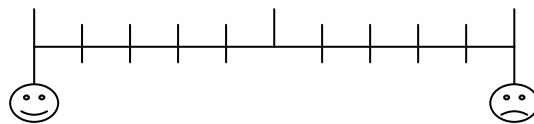
Total number of no: _____

VISUAL ANALOG SCORING

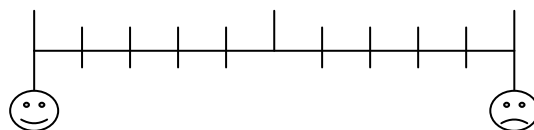
Best possible

Worst possible

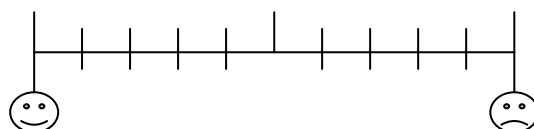
a. Nasal obstruction



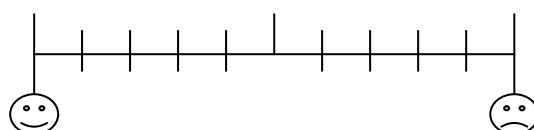
b. Sense of smell



c. Rhinorrhea



d. Facial pain



Visit 3

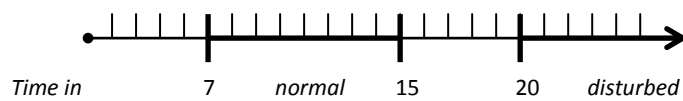
NASAL ENDOSCOPIC FINDINGS (ref 12)

	Edema 0, 1, 2	Discharge 0, 1, 2	
left			
right			

Edema: 0 absent, 1 mild, 2 severe

Discharge: 0 no discharge, 1 thin clear discharge, 2 thick purulent discharge

MUCOCILIARY TRANSPORT TIMING



RHINOMANOMETRY (pressure of 150 Pa)

	Right NAR Pa/cm ³ /s	Left NAR Pa/cm ³ /s	Total NAR Pa/cm ³ /s
Base			
After vasoconstrictor			

NAR: Nasal airway resistance

$$tNAR = (\text{right NAR} \cdot \text{left NAR}) / (\text{right NAR} + \text{left NAR})$$

Visit 3

OLFACTORY TRESHOLD TESTING

Score:

NITRIC OXIDE PRODUCTION

Value:

CARBON MONOXIDEMPRODUCTION

Value:

END OF THE STUDY

THANK THE PATIENT FOR COLLABORATION!

MAKE SURE HE/SHE HAS STILL THE PATIENT INFORMATION SHEET!

18. Reference list

1. Koreck,A.I., Z.Csoma, L.Bodai, F.Ignacz, A.S.Kenderessy, E.Kadocsa, G.Szabo, Z.Bor, A.Erdei, B.Szony, B.Homey, A.Dobozy, and L.Kemeny. 2005. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 115:541-547.
2. Fokkens,W., V.Lund, C.Bachert, P.Clement, P.Hellings, M.Holmstrom, N.Jones, L.Kalogjera, D.Kennedy, M.Kowalski, H.Malmberg, J.Mullol, D.Passali, H.Stammberger, and P.Stierna. 2005. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 60:583-601.
3. Gosepath,J. and W.J.Mann. 2005. Current Concepts in Therapy of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *ORL J.Otorhinolaryngol.Relat Spec.* 67:125-136.
4. Kaliner,M.A., J.D.Osguthorpe, P.Fireman, J.Anon, J.Georgitis, M.L.Davis, R.Naclerio, and D.Kennedy. 1997. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *J.Allergy Clin.Immunol.* 99:S829-S848.
5. Zanolli,M. 2004. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol.Clin.* 22:397-406, viii.
6. Lebwohl,M. and S.Ali. 2001. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J.Am.Acad.Dermatol.* 45:487-498.
7. Krutmann,J. 2000. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin.Exp.Dermatol.* 25:552-558.

8. Lee,E., J.Koo, and T.Berger. 2005. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int.J.Dermatol.* 44:355-360.
9. Lim,J.L. and R.S.Stern. 2005. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J.Invest Dermatol.* 124:505-513.
10. Fairbairn,D.W., P.L.Olive, and K.L.O'Neill. 1995. The comet assay: a comprehensive review. *Mutat.Res.* 339:37-59.
11. Benninger,M.S. and B.A.Senior. 1997. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 123:1175-1179.
12. Lund,V.J. and D.W.Kennedy. 1995. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.Suppl* 167:17-21.
13. Moriarty,B.G., A.M.Robson, L.A.Smallman, and A.B.Drake-Lee. 1991. Nasal mucociliary function: comparison of saccharin clearance with ciliary beat frequency. *Rhinology* 29:173-179.
14. Getchell T.V. Smell and Taste in Health and Disease. McCaffrey, T. V. Rhinomanometry and vasoactive drugs affecting nasal patency. 493-501. 1991. New York, Raven Press.
15. Kobal,G., L.Klimek, M.Wolfensberger, H.Gudziol, A.Temmel, C.M.Owen, H.Seeber, E.Pauli, and T.Hummel. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 257:205-211.
16. Lundberg,J.O. and E.Weitzberg. 1999. Nasal nitric oxide in man. *Thorax* 54:947-952.
17. Andersson,J.A., R.Uddman, and L.O.Cardell. 2000. Carbon monoxide is endogenously produced in the human nose and paranasal sinuses. *J.Allergy Clin.Immunol.* 105:269-273.
18. Malm,L. 1997. Assessment and staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 117:465-467.

Avis positif de la commission d'éthique concernant le protocole

Formulaire d'avis du CE

Sur mandat de la Commission centrale d'éthique de la recherche sur l'être humain; le Comité départemental d'éthique de N.A.C. a bien reçu vos modifications concernant le protocole sous-mentionné et vous en remercie. Votre protocole est maintenant définitivement accepté.

Désignation du projet de recherche

n° de réf. CER: 05-045 (05-129)

Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis

Investigateur

Nom, prénom, titre:	Professeur C. Hauser
Fonction:	Médecin adjoint agrégé
Adresse:	Unité d'Allergologie, HUG

☒ procédure ordinaire ☐ procédure simplifiée ☐ évaluation ultérieure

Le comité d'éthique arrête l'avis suivant:

☒ **A Avis positif définitif**

☐ **B Avis conditionnel**

Evaluation ultérieure par le comité d'éthique nécessaire ☐

Information écrite au comité d'éthique suffisante ☐

☐ **C Avis négatif motivé (et explication pour réexamen)**

☐ **D Avis justifié de ne pas entrer en matière**

L'avis s'applique également aux autres investigateurs mentionnés dans la "demande d'évaluation", travaillant dans des sites de recherche relevant du champ de compétence du CE.

Emolument: --

Le Comité d'éthique:

Genève, le 8 août 2005

Nom : Dr J. ROBERT

Signature :

