

I	Introduction générale	2
II	Diagnostic pré-opératoire des sinusites fongiques: quels nouveaux outils?	4
II.1	INTRODUCTION	5
II.2	MATERIELS ET METHODES	6
II.2.1	Etude.....	6
II.2.2	Bilans cliniques et paracliniques	6
II.2.3	Définition des groupes.....	13
II.2.4	Méthode d'évaluation et statistiques :	14
II.3	RESULTATS	14
II.4	DISCUSSION	22
II.4.1	Clinique	22
II.4.2	Imagerie.....	23
II.4.3	Immunologie et mycologie	24
II.5	CONCLUSION	26
II.6	REFERENCES.....	27
III	Diagnostic pré-opératoire des sinusites fongiques allergiques : quels nouveaux outils ?	29
III.1	INTRODUCTION	30
III.2	MATERIELS ET METHODES	31
III.2.1	Etude	31
III.2.2	Bilans cliniques et paracliniques.....	31
III.2.3	Définition des groupes.....	36
III.2.4	Méthode d'évaluation et statistiques.....	37
III.3	RESULTATS	37
III.4	DISCUSSION	47
III.4.1	Clinique et Biologie standard.....	47
III.4.2	Imagerie.....	48
III.4.3	Immunologie.....	49
III.4.4	Mycologie	51
III.5	CONCLUSION	52
III.6	REFERENCES.....	53
IV	Conclusion générale	55
V	Abréviations.....	57
VI	Annexes	58
VI.1	Accord CPP	58
VI.2	Dossier d'observation papier	59
VI.3	Tableau récapitulatif des éléments servant au diagnostic de sinusites fongiques	66
VII	Résumés	63

I INTRODUCTION GENERALE

Les rhinosinusites chroniques touchent environ 15% de la population européenne ¹. Elles sont responsables d'une altération de la qualité de vie au même titre que les dorsalgies ou l'insuffisance cardiaque ² et représentent un coût direct et indirect pour la société, estimé plus important que celui la maladie ulcéreuse ou encore de l'asthme aigu ^{3,4}.

La rhinosinusite chronique est définie par la persistance de symptômes et/ou d'images radiologiques sinusiennes pendant plus de 12 semaines ⁵. Les rhinosinusites chroniques fongiques (fungal chronic rhinosinusitis, FCRS) forment un groupe à part au sein de cette population. Leur prévalence est inconnue du fait de critères diagnostiques variables selon les études ¹. Il en existe plusieurs sous-groupes ⁶⁻⁸ en fonction de leur caractère invasif (sinusite fongique invasive indolente) ou non invasif (balle fongique et sinusite fongique allergique). A la différence des rhinosinusites bactériennes ou inflammatoires le traitement des FCRS est toujours chirurgical ^{5,6,9}.

Le diagnostic pré-opératoire des FCRS est donc un enjeu important puisqu'en cas de suspicion, forte, le praticien peut d'emblée programmer un geste chirurgical. La confirmation diagnostique ne sera apportée par la mycologie et l'anatomopathologie qu'en post-opératoire.

Pour notre travail de thèse, nous souhaitons étudier la valeur pronostique des examens paracliniques dont nous disposons actuellement pour le diagnostic pré-opératoire des FCRS en pratique courante : scanner, IRM, bilans biologiques standard et immunologiques, examens mycologiques. Pour cela nous avons réalisé une étude prospective sur des patients opérés de rhinosinusites chroniques à partir de laquelle nous présentons deux travaux.

Le premier article avait pour but d'établir un arbre diagnostique pré-opératoire des FCRS afin d'aider le chirurgien ORL à poser l'indication opératoire dès que nécessaire.

Le deuxième article avait pour but de rechercher au sein de profils clinique, radiologique, mycologique, immunologique, anatomopathologique des rhinosinusites chroniques opérées des critères diagnostiques de sinusite fongique allergique en pré-opératoire.

Une discussion générale sur les deux articles précédents et les perspectives d'applications cliniques et de recherche clôtureront ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;50:1-298.
2. Gliklich RE, Metson R. the health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1995;113(1):104-109.
3. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: Contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(3):408-414.
4. Bhattacharyya N. Incremental Health Care Utilization and Expenditures for Chronic Rhinosinusitis in the United States. *Annals of Otology Rhinology and Laryngology*. 2011;120(7):423-427.
5. Benninger MS. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2003;129(3):S1-S32.
6. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal Rhinosinusitis: A Categorization and Definitional Schema Addressing Current Controversies. *Laryngoscope*. 2009;119(9):1809-1818.
7. Klossek J, Serrano E. *Les mycoses en ORL*. Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou; 2003.
8. Uri N, Cohen-Kerem R, Elmalah I, Doweck I, Greenberg E. Classification of fungal sinusitis in immunocompetent patients. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2003;129(4):372-378.
9. Morpeth JF, Rupp NT, Dolen WK, Bent JP, Kuhn FA. Fungal sinusitis: An update. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 1996;76(2):128-&

II DIAGNOSTIC PRE-OPERATOIRE DES SINUSITES FONGIQUES : QUELS NOUVEAUX OUTILS ?

II.1 INTRODUCTION

Les rhinosinusites chroniques fongiques (FCRS) sont un groupe à part au sein des rhinosinusites chroniques (CRS). Les FCRS sont hétérogènes dans leur présentation clinique, biologique et radiologique. Elles sont rarement invasives (sinusite fongique invasive indolente (SFII)). Les FCRS non invasives sont : la balle fongique (BF, 71 à 88% des FCRS ^{1,2}) et la sinusite fongique allergique (AFS, 6 à 10% des CRS ^{3,4}).

Selon Fokkens et al ⁵ la prise en charge des CRS débute par 4 semaines de lavages de nez et corticostéroïdes locaux. En cas de persistance de symptômes peu sévères et s'il n'existe pas de complication cérébro-orbitaire, un traitement par lavages de nez et corticostéroïdes locaux. Si les symptômes sont plus sévères, une TDM des sinus (à distance du traitement antibiotique ou d'une surinfection) est recommandée. Dans le cas des CRS avec polypes, deux corticothérapies orales associées à un traitement local à 3 mois d'intervalle sont préconisées, soit 6 mois de surveillance minimale. Dans certains cas, dont les critères sont mal définis, la chirurgie peut être envisagée avant le traitement médical. C'est le cas des FCRS qui nécessitent toutes un traitement chirurgical ⁶⁻⁹. Les coûts globaux liés aux CRS peuvent être réduits significativement par le recours à la chirurgie ¹⁰. L'IRM n'est pas indiquée en première intention du processus diagnostique.

Le diagnostic de certitude de FCRS s'appuie sur l'anatomopathologie et est donc fait en post-opératoire ¹¹. L'orientation diagnostique pré-opératoire aiderait le clinicien à adapter sa prise en charge (médical et chirurgical) mais également le radiologue, l'anatomopathologiste et le mycologiste en guidant leurs méthodes d'analyse.

L'objectif de ce travail était d'établir un arbre diagnostique pré-opératoire des FCRS en comparant un groupe de FCRS tout diagnostique confondu (BF, AFS, SFII) à un groupe de NFCRS (non fungal chronic rhinosinusitis- rhinosinusites chroniques non fongiques) avec ou sans polypes.

II.2 MATERIELS ET METHODES

II.2.1 Etude

Cette étude a été approuvée en Janvier 2016 par le comité de protection des personnes (**annexe 1**). Il s'agissait d'une étude prospective clinique physiopathologique en soins courants, ouverte, monocentrique avec analyse synchrone des données la clinique, la radiologie, l'immunologie, la mycologie et l'anatomopathologie d'une population de CRS opérée.

L'inclusion a été effectuée sur douze mois de Février 2016 à Février 2017, lors de la consultation. L'étude était proposée à tous les patients présentant une CRS avec indication chirurgicale dans le service ORL de notre centre hospitalier universitaire. Les données anonymisées étaient collectées lors de l'hospitalisation.

Pour être inclus étaient : un âge supérieur à 18ans, être atteints d'une CRS avec indication opératoire et avoir donné leur consentement éclairé écrit pour la participation à l'étude. Les critères d'exclusion étaient : le diagnostic de pathologie muco-ciliaire, une sinusite évoluant depuis moins de 12 semaines, un état mental ou moteur ne permettant pas la pleine compréhension ou participation à l'étude, le non-respect des critères d'inclusion.

II.2.2 Bilans cliniques et paracliniques

II.2.2.1 Pré-opératoire

II.2.2.1.1 Clinique

L'ensembles des données recueillies pour ce travail était rassemblées dans un cahier d'observation anonymisé (**annexe 2**). Les données épidémiologiques étaient : âge, sexe, allergie connue, asthme, intolérance à l'aspirine, état immunodéprimé. Le score clinique ADORES a été utilisé pour coter l'intensité des symptômes rhinologiques (anosmie ou cacosmie, douleur (maxillaire, frontale, autre), obstruction nasale, rhinorrhée (aqueuse, purulente ou postérieure), épistaxis). Dans ce score chacun l'intensité des symptômes pour chacun des 10 critères est noté de 0 à 3 pour chaque côté, obtenant le total étant sur 60 points. Le score endoscopie de Lund et MacKay était utilisé en consultation ¹², sur 10 points, il étudie 5 items variant de 0 à 2 : présence de polypes, œdème, rhinorrhée, cicatrisation et croûtes.

II.2.2.1.2 Biologique

Les paramètres biologiques du bilan sanguin pré-opératoire relevés étaient : une numération des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles sanguins (normes respectivement < 0,8 G/L et 1,8 à 7,5 G/L), mesure de la protéine c-réactive (CRP, normale < 5,0 mg/L).

Un prélèvement sanguin additionnel de 5 ml réalisé sur tube sans anticoagulant était envoyé permettant l'exploration de la sensibilisation allergique aux moisissures par :

- La recherche d'IgE circulantes spécifiques (**figure 1**) des deux espèces les plus couramment impliquées : *Aspergillus fumigatus* et *Alternaria alternata*. La présence d'IgE circulantes spécifiques signe une sensibilisation de type allergique. La positivité est définie par un taux d'IgE > 0,10/kUI¹³. En cas de positivité des IgE anti-aspergillaires et/ou anti-*Alternaria*, l'exploration du profil moléculaire (réponse IgE vis-à-vis des allergènes protéiques individuels) était réalisée¹⁴.
- La mesure du titre d'IgE totales circulantes : augmenté dans les pathologies fungiques allergiques¹³ contribue à interpréter le résultat des IgE spécifiques et renseigne sur l'existence d'un terrain atopique. Un titre est élevé si supérieur à 100 kUI/L.
- La mesure de la tryptasémie basale, reflet du nombre et du niveau d'activité des mastocytes du patient, marqueur de risque de survenue ou de gravité des manifestations allergiques d'étiologie diverse (peropératoire, alimentaire, hyménoptères...). La limite supérieure des valeurs de référence à 11,5 µg/L^{15,16}.

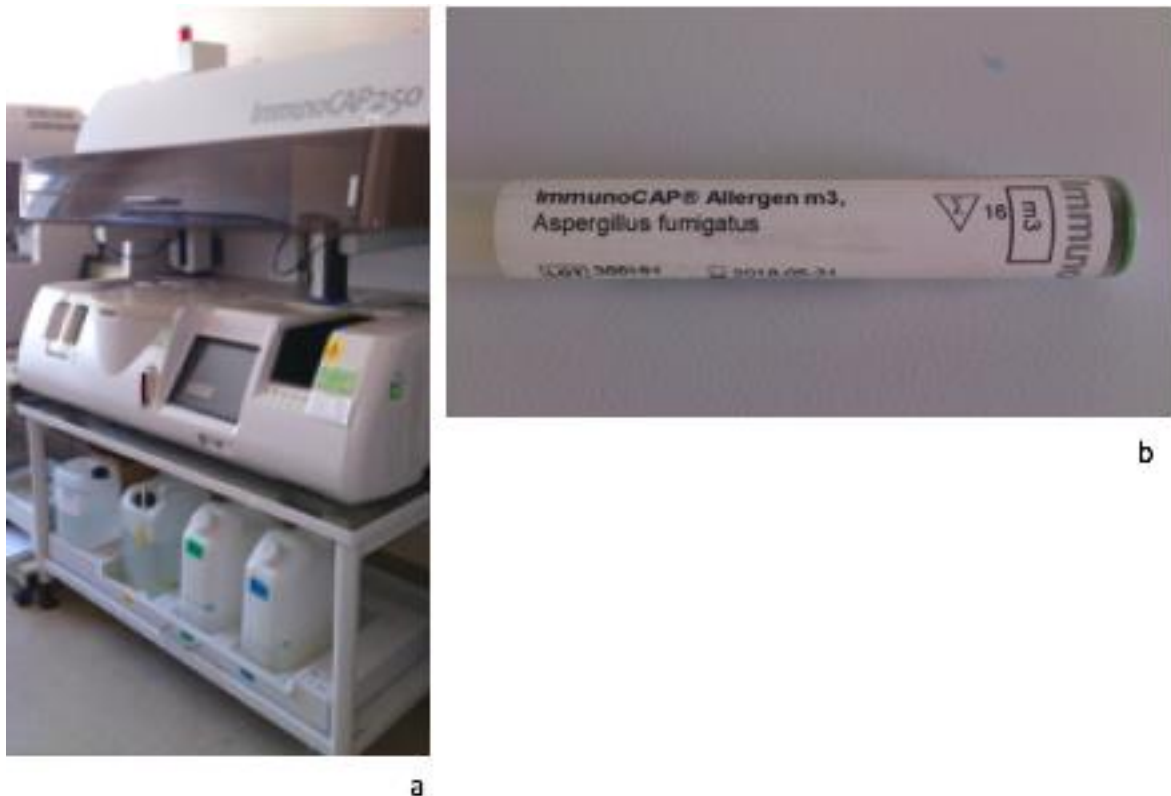


Figure 1a- ImmunoCAP 250® pour le dosage des IgE spécifiques, laboratoire d'immunologie CHU Timone-Conception, **1b-** Réactif ImmunoCAP 250® contenant l'extrait allergénique d'*Aspergillus fumigatus* (m3).

Un second prélèvement sanguin de 5 ml réalisé sur tube sans anticoagulant permettait la réalisation d'une sérologie aspergillaire. Pour cela deux techniques ont été utilisées : ELISA (trousse Sérion, Orgentec, Trappes, France) et l'immunoélectrophorèse (IEP) (Sebia, Evry, France). La technique ELISA recherche les IgG anti *Aspergillus*, germe le plus fréquent en France. Le seuil de positivité du fournisseur est à 70UI/ml. L'IEP forme des arcs de précipitation, le test était considéré positif à partir d'un arc. En cas de concordance positif/positif ou négatif/négatif des deux méthodes le résultat était rendu « positif » ou « négatif ». En cas de positivité d'un test et de négativité de l'autre le résultat était rendu « dissocié » et son interprétation laissée au clinicien en fonction du reste des résultats obtenus et du contexte clinique.

II.2.2.1.3 Radiologique : TDM et IRM

Les TDM étaient réalisées en mode basse dose (PDL – produit dose-longueur, environ 50 mGy.cm) sauf ceux nécessitant une injection de produit de contraste (PDL environ 250 mGy.cm). Les reconstructions coronales, sagittales, axiale en filtre tissulaire permettant de mieux apprécier le contenu sinusien, étaient systématiquement réalisées.

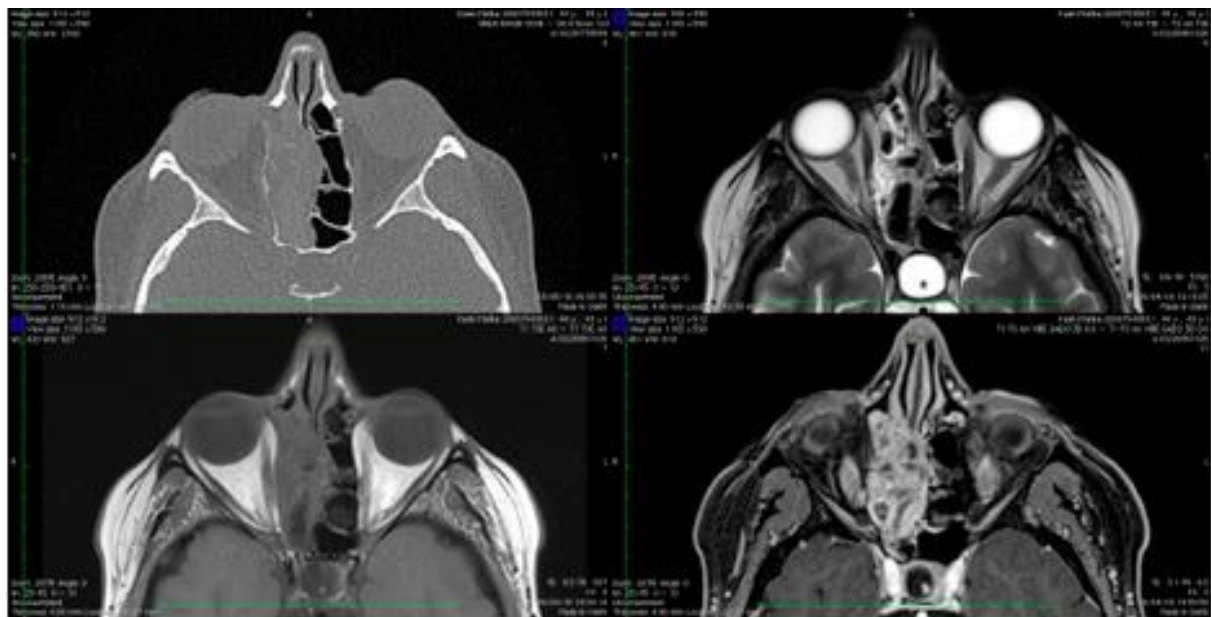
La technique IRM s'appuyait sur des séquences en écho de spin T1 et T2. Des plans transverses et coronaux ont été utilisés. Si une injection de produit de contraste était indiquée, celle-ci était réalisée en écho de gradient en saturation de la graisse et en coupe infra-millimétrique permettant des reconstructions multiplanaires.

Les critères d'imagerie retenus pour le diagnostic AFS étaient ¹⁷⁻¹⁹ (**figure 2a**) :

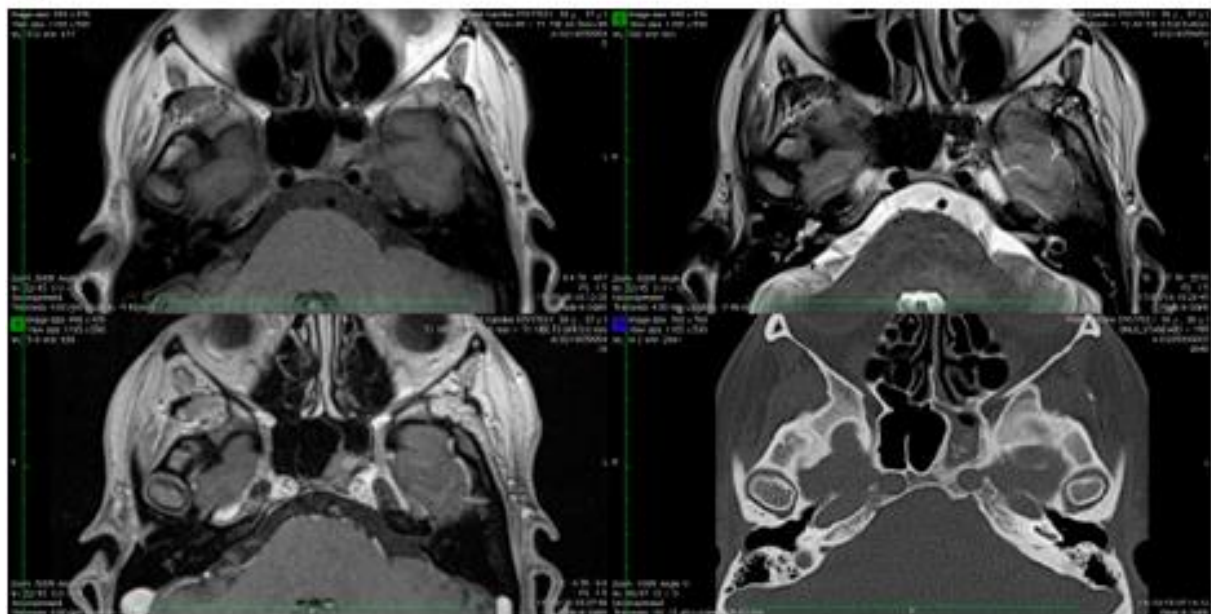
- En TDM :
 - Une atteinte multisinusienne bilatérale et asymétrique
 - Un comblement souvent total des sinus atteints
 - Une densité hétérogène du matériel de comblement
 - Un aspect d'érosion voire de lyse des parois sinusiennes est possible.
- A l'IRM :
 - Un signal T2 multiple.

Les critères d'imagerie pour le diagnostic d'une BF étaient ¹⁷⁻¹⁹ (**figure 2b**) :

- En TDM :
 - Une atteinte unilatérale d'un sinus unique, le plus souvent maxillaire et parfois sphénoïdal.
 - La présence de pâte dentaire dans la cavité densité métallique
 - Un comblement contenant des microcalcifications.
 - Un aspect d'érosion ou de déminéralisation peut être observé dans les formes pseudo-tumorales
- En IRM :
 - Un signal T2 unique.



a



b

Figure 2a- Imagerie d'une sinusite fongique allergique. Le scanner (en haut à gauche) montre une opacité pansinusienne droite totale avec une déviation de la cloison nasale et une hétérogénéité du comblement avec des microcalcifications. L'IRM en séquence T2 (en haut à droite) montre un asignal franc multiple au sein du comblement, plutôt en iso T1 et ne prenant pas le contraste (en bas).

2b- Imagerie d'une balle fongique. Le scanner (en bas à droite) montre une opacité d'un sinus unique, le sphénoïde gauche, avec une macro concrétion calcique. L'IRM en séquence T2 (en haut à droite) montre un asignal franc de ce sinus, en T1 le signal est iso à hyper et ne prend pas le contraste en injection (à gauche).

L'interprétation des résultats d'imagerie a consisté en l'évaluation de la probabilité diagnostique de BF ou d'AFS à partir des critères ci-dessus selon l'échelle de jugement de Lickert cotée de 1 à 5 ²⁰. Le radiologue n'avait pas connaissance du contexte clinique ni du diagnostic définitif du patient. La lecture de la TDM a précédé celle de l'IRM lorsque celle-ci était disponible. Nous avons retenu les scores maximaux pour chaque patient et chaque examen.

L'échelle était définie comme suit :

1 : Improbabilité diagnostique

2 : Faible probabilité diagnostique

3 : Diagnostic incertain

4 : Forte probabilité diagnostique

5 : Certitude diagnostique

II.2.2.2 Per opératoire

II.2.2.2.1 Observation per opératoire

Les constatations per-opératoires relevées par le chirurgien étaient la présence de matériel d'allure fongique, de mucine évocatrice d'AFS, de pus et de polypes.

II.2.2.2.2 Anatomopathologique

Les tissus envoyés étaient analysés après fixation dans du formol. Une recherche morphologique était réalisée après coloration de Gomori Grocott pour recherche de filaments mycéliens (**figure 3**). Un immunomarquage in situ à la recherche de cellules CD117+ permettait d'isoler les mastocytes, marqueurs de la réaction allergique. Le nombre d'éosinophiles par mm² était évalué inférieur à 5, entre 5 et 10 ou supérieur à 10. La présence d'agrégats éosinophiles et de cristaux de Charcot-Leyden était également recherchée. Enfin l'inflammation tissulaire était évaluée peu, moyennement ou très sévère.

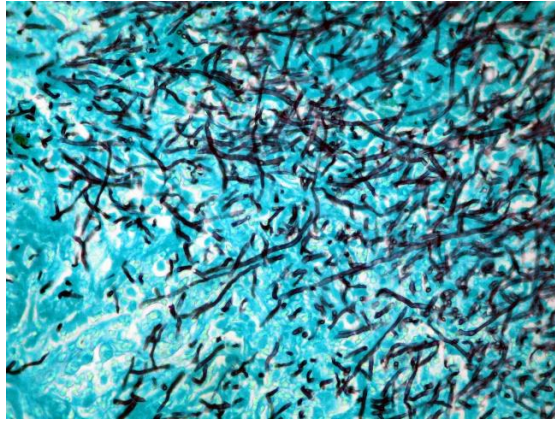


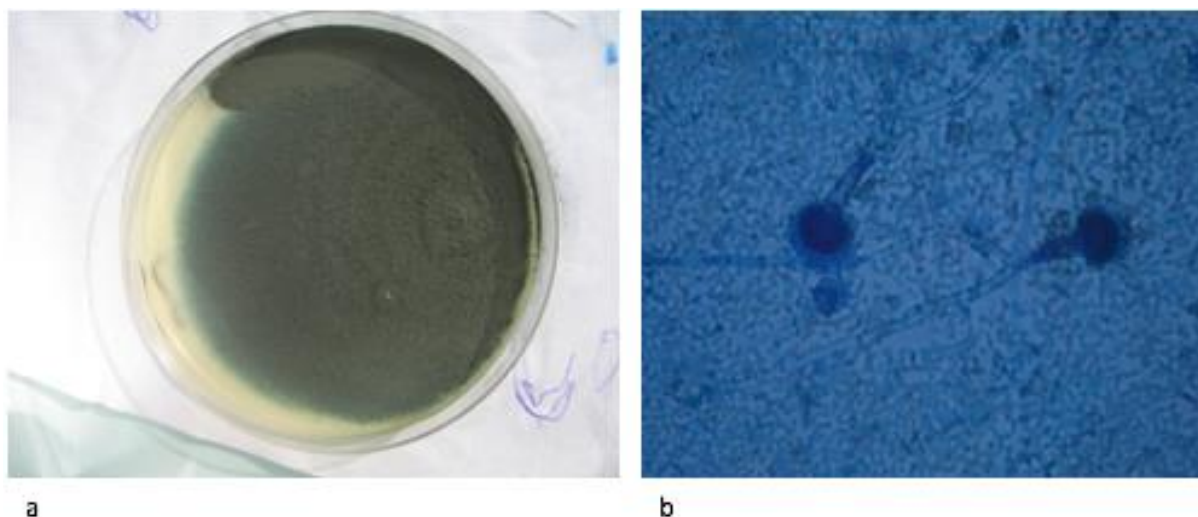
Figure 3 Observation de filaments mycéliens septés et branchés à 45° indiquant la présence d'un septomycète dont font partie les *Aspergilli*. Coloration de Gomori Grocott, objectif x 40.

II.2.2.2.3 Mycologique

Les prélèvements opératoires ont été analysés comme suit :

- Examen direct en microscopie optique après coloration au bleu de lactophenol
- Mise en culture sur une gélose Sabouraud-gentamicin-chloramphenicol (Oxoid, Dardilly, France) et incubé jusqu'à 10 jours à 27°C en atmosphère normale (**figure 4**).
- Dès la pousse d'une colonie fongique, identification par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF après un prétraitement par acide formique et acetonitrile selon la procédure décrite par Normand et al ²¹.
- Réalisation d'une PCR en temps réel spécifique des *Aspergilli* était réalisé sur un autre fragment selon la technique décrite par Gheith ²².

En cas de visualisation de filaments mycéliens à l'examen direct avec une culture négative, une PCR suivi d'un séquençage direct sur un autre fragment de biopsie était réalisée pour identifier l'espèce en cause comme décrit par Normand et al ²¹.



Figures 4a- Culture d'*Aspergillus fumigatus*, observation macroscopique, boîte de Petri. **4b-** Têtes aspergillaires en examen direct. Coloration bleu coton, grandissement original x400.

II.2.3 Définition des groupes

A l'issue de ces examens, les patients étaient répartis en 3 groupes diagnostiques :

- 1) Les FCRS (BF, AFS, SFII) définies par la présence de filaments mycéliens à l'examen direct ou sur une culture positive ¹¹. Au sein des FCRS, les AFS étaient définies par la présence de mucine allergique, de cristaux de Charcot-Leyden ou d'agrégats éosinophiles et l'absence d'invasivité muqueuse ou osseuse par les filaments mycéliens. Les BF étaient définies par l'absence de mucine allergique, de cristaux de Charcot-Leyden ou d'agrégat éosinophile ; ainsi que l'absence d'invasivité muqueuse. Les SFII étaient définies par l'invasivité muqueuse ou osseuse par les filaments mycéliens ¹¹.
- Les NFCRS définies par l'absence de filaments mycéliens à l'examen direct ou par une culture négative ⁵ :
 - 2) Avec polypes (CRSwNP) définies par un antécédent connu de polyposse nasosinusienne ou la présence de polypes aux méats moyens en endoscopie ⁵,
 - 3) Sans polypes (CRSsNP) en absence de polyposse connue ou constatée.

II.2.4 Méthode d'évaluation et statistiques :

L'analyse des données a été réalisée à partir d'un tableur Excel par le logiciel R®. Après une première analyse descriptive, une analyse combinée des signes clinique, radiologique, histologique et des biomarqueurs immunologiques et fongiques des rhinosinusites chroniques par rapports au groupe FCRS a été effectuée. En analyse univariée, les variables qualitatives ont été traitées avec le test du Chi2 de Pearson ou le test exact de Fisher si nécessaire. Les variables quantitatives ont été traitées avec le test de Wilcoxon. Des profils diagnostiques ont été obtenus en analyse multivariée non supervisée. Chaque profil était comparé aux variables d'intérêt afin d'en connaître leur signification diagnostique. Enfin, les données ont été hiérarchisées en termes d'index diagnostique des différents critères pour le diagnostic des FCRS par régression logistique (méthode de CART) pour constituer des arbres diagnostiques.

II.3 RESULTATS

Entre Février 2016 et Février 2017, 71 patients opérés ont été inclus de manière consécutive : 39 femmes (55%) et 32 hommes (45%). L'âge moyen était de 53 ans (18 à 87 ans). Le groupe des sinusites fongiques était de 31 patients parmi lesquels se trouvaient 7 AFS et 24 BF. Aucune SFII n'a été retrouvée. Les résultats descriptifs complets sont présentés dans le **tableau 1** pour les variables qualitatives et le **tableau 2** pour les variables quantitatives. Dans notre série 69 TDM et 57 IRM ont été rassemblées pour interprétation.

En analyse univariée, les critères significatifs ($p < 0,05$) en faveur d'une FCRS retrouvés sont présentés dans les **tableaux 1 et 2**. Parmi les variables qualitatives nous retrouvions :

- L'absence de polypose et
- La sérologie aspergillaire positive.

Parmi les variables quantitatives, nous retrouvions :

- L'absence d'anosmie, d'obstruction ou de rhinorrhée purulente,
- Un score endoscopique faible à 1/10 en moyenne,
- Une TDM avec un score à 3/5 ou une IRM avec un score à 5/5 de probabilité diagnostique en faveur d'une FCRS,
- Des IgE spécifiques positives (anti *Aspergillus* ou *Alternaria*).

	Population totale		Groupe FCRS		Groupe non FCRS		p value
Variables qualitatives	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Sexe							0.05612
Femme	39,0	54,9	21,0	67.74	18,0	45,0	
Homme	32,0	45,1	10,0	32.26	22,0	55,0	
Statut professionnel							0.26651
Artisan ou agriculteur	18,0	25,4	6,0	19.35	12,0	30,0	
Travail de bureau	25,0	35,2	15,0	48.39	10,0	25,0	
Travail en extérieur	1,0	1,4	0,0	0,0	1,0	2.5	
Inactif	18,0	25,4	6,0	19.35	12,0	30,0	
Non connu	9,0	12,7	4,0	12.9	5,0	12.5	
Antécédents chirurgicaux							0.38481
ORL	13,0	18,3	7,0	22.58	6,0	15,0	
Sinusiens	13,0	18,3	3,0	9.68	10,0	25,0	
Autres	31,0	43,7	14,0	45.16	17,0	42.5	
Aucun	14,0	19,7	7,0	22.58	7,0	17.5	
Antécédents médicaux							0.30411
Immunodépression	15,0	21,1	8,0	25.81	7,0	17.5	
ORL	3,0	4,2	2,0	6.45	1,0	2.5	
Maladie de Widal	7,0	9,9	1,0	3.23	6,0	15,0	
Aucun	46,0	64,8	20,0	64.52	26,0	65,0	
Polypose nasosinusienne	15,0	21,1	1,0	3.23	14,0	35,0	0.00114
Allergies	23,0	32,4	10,0	32.26	13,0	32.5	0.98276
Asthme	9,0	12,7	2,0	6.45	7,0	17.5	0.28182
Antibiothérapie pré-opératoire	41,0	57,8	14,0	50,0	27,0	67.5	0.14663
Corticothérapie pré-opératoire	8,0	11,3	0,0	0,0	8,0	20,0	0.01723
Traitement chirurgical antérieur	11,0	15,5	3,0	9.68	8,0	20,0	0.32699
Exposition aux moisissures	22,0	31,0	10,0	32.26	12,0	30,0	0.8383
Céphalées	11,0	15,5	5,0	16.13	6,0	15,0	1
Diplopie	11,0	15,5	7,0	22.58	4,0	10,0	0.19198
Sérologie aspergillaire positive	7,0	9,9	7,0	25.93	0,0	0,0	0.0023
Atteinte unilatérale	58,0	81,7					
Sinus atteint							0.09136
Maxillaire seul	14,0	19,7	14,0	45.16	14,0	35,0	
Antérieur	28,0	39,4	3,0	9.68	11,0	27.5	
Postérieur	16,0	22,5	10,0	32.26	6,0	15,0	
Total	13,0	18,3	4,0	12.9	9,0	22.5	

Tableau 1 Analyses descriptive et univariée des variables qualitatives de terrain et pré-opératoires. Les valeurs de $p < 0,005$ étaient considérées comme significatives.

Variables quantitatives	Population totale		Groupe FCRS		Groupe non FCRS		p value
	Médiane	(min;Max)	Médiane	(min;Max)	Médiane	(min;Max)	
Âge	55	(18 ; 87)	55	(38 ;87)	53	(18 ;75)	0,14
Score ADORES /60	8	(0 ; 38)	6	(0 ;38)	10	(0 ;34)	0,15
Anosmie hyposmie	0	(0 ; 6)	0	(0 ;6)	0	(0 ;6)	0,01
Cacosmie	0	(0 ; 6)	0	(0 ;6)	0	(0 ;4)	
Douleur maxillaire	0	(0 ; 6)	0	(0 ;6)	0	(0 ;4)	
Douleur frontale	0	(0 ; 6)	0	(0 ;6)	0	(0 ;6)	
Douleur autre	0	(0 ; 6)	0	(0 ;6)	0	(0 ;6)	
Obstruction nasale	2	(0 ; 6)	0	(0 ;6)	2	(0 ;6)	0,01
Rhinorrhée aqueuse	0	(0 ; 6)	0	(0 ;6)	0	(0 ;6)	
Rhinorrhée purulente	0	(0 ; 6)	0	(0 ;6)	0	(0 ;6)	0,02
Rhinorrhée postérieure	0	(0 ; 6)	0	(0 ;6)	0	(0 ;6)	
Épistaxis	0	(0 ; 6)	0	(0 ;2)	0	(0 ;2)	
Score endoscopique /10	2	(0 ; 7)	1	(0 ;5)	2	(0 ;7)	0,04
TDM diag. FCRS			3	(2 ;5)	2	(1 ;5)	1.10-5
IRM diag. FCRS			5	(1 ;5)	2	(1 ;5)	0,00
Nombre de sinus atteints	1	(1 ; 8)	1	(1 ;4)	1,0	(1 ;8)	0,26
PNEo G/L	0,2	(0,0 ; 3,6)	0,2	(0,0 ;3,6)	0,2	(0,0 ;2,1)	0,69
PNN G/L	4,4	(0,0 ; 16,6)	4,5	(0,0 ;11,3)	4,3	(0,0 ;16,6)	0,64
CRP (mg/L)	3,1	(0,1 ; 77,0)	3,7	(0 ;41)	2,5	(0 ;77)	0,53
IgE totales (kUI/L)	66,2	(3,7 ; 1259)	81,6	(8,9 ;1259)	66,2	(3,7 ;517)	0,43
slgE anti Af (kUA/L)	0,0	(0 ; 25)	0,0	(0 ;25,1)	0,0	(0 ;0)	0,00
slgE anti Aa (kUA/L)	0,0	(0 ; 14)	0,0	(0 ;14)	0,0	(0 ;0)	0,02
Trypsémie (µg/L)	4,3	(1,1 ; 21,3)	4,8	(1,1 ;21,3)	4,1	(1,6 ;19)	0,29

Tableau 2 statistiques descriptives et test univarié pour les variables quantitatives. Les p value significatives sont surlignées.

TDM = tomodensitométrie ; IRM= imagerie par résonnance magnétique ;PNEo=polynucléaires éosinophiles ; PNN= polynucléaires neutrophiles ; slgE= IgE spécifiques ; Af= *Aspergillus fumigatus* ; Aa= *Alternaria alternata*

En analyse multivariée non supervisée aucun cluster (profil) ne regroupait les FCRS en excluant les autres diagnostics (**figure 5**).

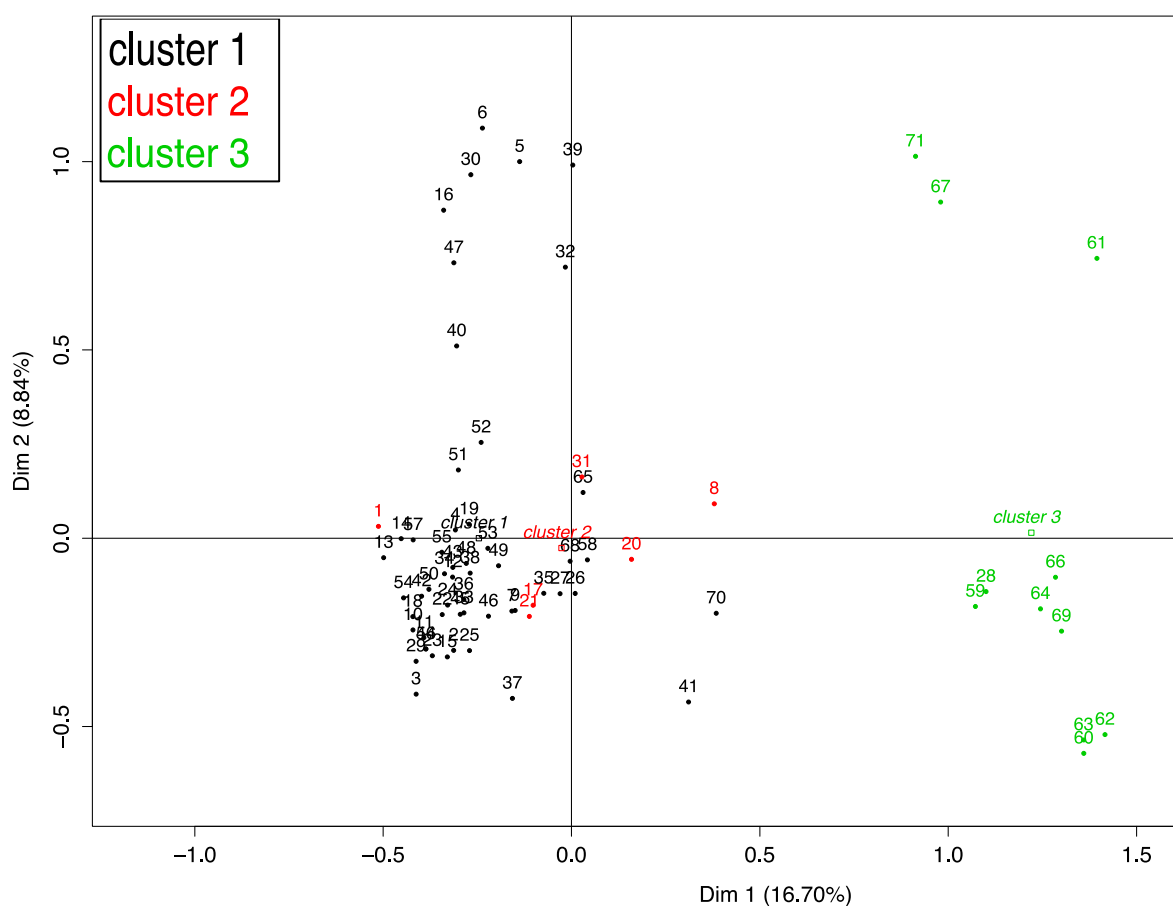


Figure 5 Profils diagnostiques ou cluster des variables qualitatives. FCRS= rhinosinusite chronique fongique, NFCRS= rhinosinusite chronique non fongique, CRSwNP= CRS avec polypes, CRSsNP =CRS sans polypes.

Cluster 1 : 24 FCRS et 30 CRS dont 26 CRSsNP ;

Cluster 2 : 6 FCRS ;

Cluster 3 : 10 CRSwNP et 1 FCRS.

L'analyse des variables qualitatives retrouvait 3 clusters de CRS. Les clusters 1 et 2 étaient intimement liés. Le cluster 1 contenait 24 FCRS et 30 NFCRS (26 CRSsNP et 4 CRSwNP) et se définissait essentiellement par des critères cliniques : atteinte unilatérale, absence de polyposse, absence d'asthme, absence d'allergie. Le cluster 2 regroupait 6 patients, tous atteints de FCRS, dont la sérologie anti aspergillaire était positive ($p=5.10^{-8}$). Le cluster 3 regroupait 10 CRSwNP et seulement 1 FCRS avec un profil inverse du cluster 1 et des antécédents de maladie de Widal.

L'analyse multivariée des variables quantitatives retrouvait également 3 clusters mais mieux individualisés (**figure 6**).

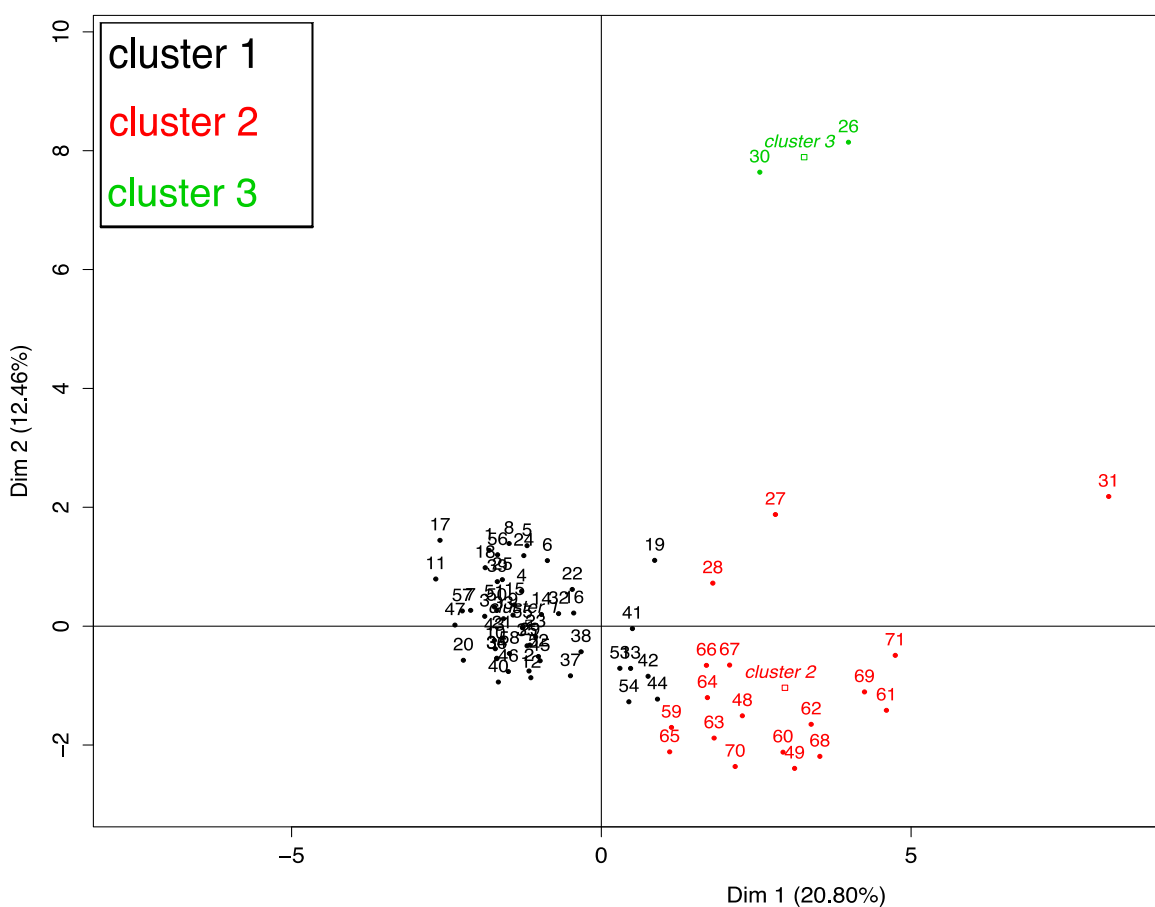


Figure 6 Cluster des variables quantitatives. CRS= rhinosinusite chronique, FCRS= CRS fongique, CRSwNP= CRS avec polypes, CRSsNP =CRS sans polypes.

Cluster 1 : 26 FCRS et 25 CRS dont 24 CRSsNP ;

Cluster 2 : 3 FCRS et 15 CRS dont 14 CRSwNP et 1 CRSsNP ;

Cluster 3 : 2 FCRS et 0 CRS.

Les clusters 1 et 2 étaient en opposition directe. Le cluster 1 était composé à part quasi égale de 26 FCRS (84%) et 25 NFCRS dont 24 CRSsNP. Il se définissait par un score de probabilité de FCRS au TDM en moyenne de 3/5 versus 2,8/5 dans les autres catégories et dont le reste du profil clinique et biologique était inversé au cluster 2. Le cluster 2 se définissait par un score clinique ADORES de 23/60 en moyenne versus 10/60 dans les autres catégories avec notamment une obstruction nasale, une anosmie, une rhinorrhée aqueuse et un score endoscopique élevé à 4/10. Au sein de ce profil nous retrouvions 14 CRSwNP, 1 CRSsNP et 3 FCRS. Le cluster 3 contenait seulement 2 patients, appartenant au groupe FCRS, dont les IgE totales étaient supérieures à 1000kUI/L et les IgE spécifiques positives.

La méthode de CART pour l'obtention d'arbres diagnostiques a été réalisée pour les variables de terrain et cliniques d'une part et les variables paracliniques d'autre part. Parmi les variables de terrain et cliniques, l'antécédent connu de polypose et l'immunodépression étaient des facteurs d'élimination du diagnostic de FCRS significatif ($p=0,02$ et $p=0,04$).

L'arbre constitué à partir des variables paracliniques (**figure 7**) priorisait l'utilisation de l'IRM ($p<0,01$) et le TDM ($p=0,06$ en limite de significativité).

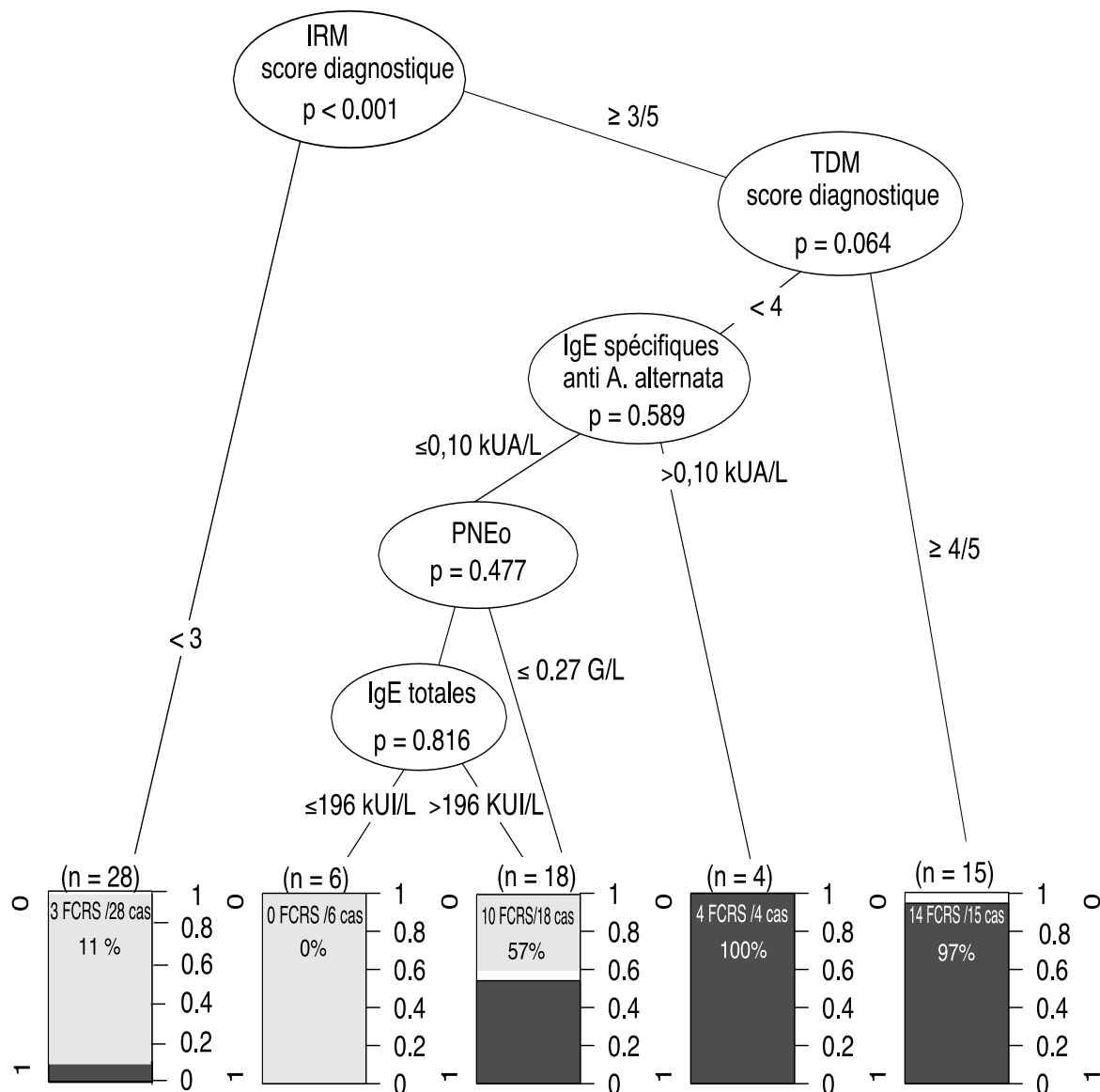


Figure 7 Arbre décisionnel des examens complémentaires en imagerie et en immunologie pour le diagnostic pré-opératoire de FCRS. $p = 1.10^{-9}$ (Test exact de Fisher)

Ig = Immunoglobulines, TDM = tomodensitométrie, IgE= Immunoglobuline, PNEo= polynucléaire éosinophile, FCRS= rhinosinusite chronique fongique, P=patient.

L'IRM seule, lorsque son seuil de probabilité diagnostique n'est pas atteint ($<3/5$) ne permet pas d'éliminer formellement le diagnostic de FCRS (3 faux négatifs). Lorsque le score de probabilité diagnostique était $\geq 3/5$ et $4/5$ respectivement pour l'IRM et la TDM, 97% des patients étaient atteints de FCRS et 1 patient était un faux positif. Lorsque le seuil du score de probabilité de l'IRM était $\geq 3/5$ et celui de la TDM $<4/5$, si les IgE spécifiques anti *A. alternata* positives étaient $> 0,10$ kUA/L, 100% (4/4) des patients diagnostiqués étaient du groupe FCRS. L'association de l'IRM, la TDM et des IgE spécifiques permettaient de diagnostiquer 58% des FCRS (18/31) et d'éliminer 98% (39/40) des NFCRS. En ajoutant les PNEo lorsqu'ils sont $\leq 0,27$ G/L et les IgE totales lorsqu'elles sont > 196 kUI/L, 90% (28/31) des FCRS étaient diagnostiquées et 78% des NFCRS étaient éliminés avec 9 faux positifs (9/37, 24%). L'association d'un seuil de probabilité diagnostique $\geq 3/5$ en IRM, $< 4/5$ en TDM, d'IgE spécifiques $< 0,10$ kUA/L, d'IgE totales < 196 kUI/L et de PNEo $> 0,27$ G/L permettait d'éliminer le diagnostic de FCRS.

Nous vous proposons une synthèse des résultats obtenus dans le **tableau 3**.

II.3.1 Présentation synthétique des résultats significatifs

	FCRS
Clinique	Paucisymptomatique. Absence de rhinorrhée claire ou purulente, de douleur, d'anosmie, d'obstruction nasale.
Radiologie	A l'IRM, score de probabilité diagnostique $\geq 3/5$ en présence d'un asignal T2 unique
	En TDM score de probabilité diagnostique $\geq 4/5$ en présence de : Une atteinte unilatérale d'un sinus unique (maxillaire ou sphénoïdal), La présence de pâte dentaire dans la cavité densité métallique, Un comblement contenant des microcalcifications, Un aspect d'érosion ou de déminéralisation peut être observé dans les formes pseudo-tumorales.
Biologie standard	-
Immunologie	Titre d'IgE totales ≥ 196 kUI/L Titre d'IgE spécifiques anti <i>Aspergillus fumigatus</i> ou <i>Alternaria alternata</i> supérieur à 0.10 kUA/L
Mycologie	Sérologie aspergillaire positive

Tableau 3 *Éléments diagnostiques en faveur d'une FCRS (rhinosinusite chronique fongique)*

II.4 DISCUSSION

Il s'agit de la première étude s'attachant à mettre en évidence l'ensemble des critères diagnostiques pré-opératoires pour le diagnostic de rhinosinusite chronique fongique. Notre objectif était d'établir un arbre diagnostique pré-opératoire des FCRS.

Notre étude suggère que le protocole en imagerie diagnostique d'une CRS devrait comprendre la TDM et l'IRM des sinus. En cas de doute diagnostique clinique ou radiologique, les IgE totales et spécifiques, la sérologie aspergillaire et les PNEo sont une aide diagnostique supplémentaire.

Nous avons montré que :

- **Un score de probabilité diagnostique $\geq 3/5$ en IRM et $\geq 4/5$ en TDM permettent de diagnostiquer une FCRS dans 97% des cas.**
- **Un seuil de probabilité diagnostic $\geq 3/5$ en IRM, $< 4/5$ en TDM, d'IgE spécifiques $< 0,10 \text{ kUA/L}$, d'IgE totales $< 196 \text{ kUI/L}$ et de PNEo $> 0,27 \text{ G/L}$ permettent d'éliminer le diagnostic de FCRS.**

La population des deux groupes de notre étude est homogène.

II.4.1 Clinique

Le terrain et la clinique semblent être des éléments d'élimination des FCRS de par leur plus grande capacité à diagnostiquer une CRSwNP et donc à éliminer une FCRS. L'absence de polypose nasosinusienne (sinon pour 1 patient) dans le groupe des sinusites fongiques, rend cet élément discriminant en analyse univariée de même que les signes fonctionnels de la polypose dont l'anosmie, l'obstruction nasale et la rhinorrhée purulente. Dans cette même logique, l'endoscopie présente un score significativement plus élevé dans le groupe non fongique du fait des polypes réparties essentiellement dans ce groupe.

L'analyse multivariée non supervisée n'a pas permis l'identification d'un profil de FCRS isolé. Les FCRS sont associées à environ 50% avec les CRSsNP dans l'analyse des variables qualitatives ou quantitatives. Au sein de ces clusters, les caractéristiques des FCRS et des CRSwNP s'opposent, globalement les FCRS qui sont composées en majorité de BF dans notre étude sont peu symptomatiques.

Les arbres diagnostiques cliniques ont permis d'identifier seulement deux facteurs significativement associés avec l'absence de FCRS : polypose nasosinusienne et immunodépression. Aucune corrélation directe n'a été mise en évidence.

Dans la littérature, la description des critères diagnostiques des FCRS a fait l'objet de nombreuses publications. La plupart sont des séries de cas rétrospectifs et des revues de la littérature. La grande majorité des études décrivent les sous-groupes des FCRS sans rechercher les éléments en commun. Les critères diagnostiques de balle fongique sont assez constants dans la littérature, selon Fatterpekar et al ²³ cela peut se traduire par la survenue sur terrain immunocompétent d'une CRS peu symptomatique avec seulement une sensation de pression en regard du sinus maxillaire

DeShazo dans une revue de la littérature en 1997 ²⁴, décrit les éléments cliniques devant faire suspecter une FCRS : la survenue d'une CRS chez un patient immunocompétent et résistante au traitement antibiotique bien conduit abonde en notre sens ; le terrain de rhinite allergique, d'asthme n'a pas été retenu par notre étude ; les polypes nasosinusiens étaient dans notre étude au contraire un critère d'élimination.

II.4.2 Imagerie

L'analyse univariée montre l'importance de la radiologie dans le diagnostic pré-opératoire des FCRS. Le TDM, déjà considéré comme le « gold standard » ²⁵ concernant les CRS, confirme sa valeur diagnostique si le score de probabilité diagnostique pour les FCRS est supérieur à 3 strictement ($p=1.10^{-5}$). L'IRM a été considérée jusque-là comme un outil complémentaire dans l'analyse des complications des CRS vues au TDM. Cependant, notre série indique sa valeur pour le diagnostic initial en complément de la TDM ($p=0$) avec en analyse univariée un score moyen de 5/5 montrant la grande sensibilité et spécificité de cet examen pour identifier une FCRS.

En analyse multivariée, le cluster qui est composé pour moitié de FCRS et pour moitié de CRSsNP confirme le rôle du TDM et de l'IRM pour différencier les FCRS des CRSwNP.

L'arbre diagnostique obtenu avec l'analyse des examens complémentaires priorise la prescription de l'IRM à celle de la TDM. En pratique courante, la TDM est indispensable au bilan pré-opératoire. Ainsi, la réalisation systématique d'une TDM des sinus basse dose et d'une IRM en séquences T1 et T2 avec injection pourrait être des éléments diagnostiques à

l'avenir, même en absence de complication ou d'aspect tumoral suspect. Etant donné un accès facilité à cet examen à l'heure actuelle, il faut envisager une utilisation de l'IRM en routine dans le diagnostic initial des CRS.

Mafee et al et Eggesbo et al ^{25,26}, à travers des revues de la littérature radiologique en 2006, insistent sur l'importance de l'IRM comme complément de la TDM dans le diagnostic initial d'une CRS. En effet, l'IRM présente un caractère spécifique de l'atteinte fongique qui est l'asignal T2 (ou vide de signal) lié aux minéraux (magnésium, calcium) qui ont un effet paramagnétique ainsi qu'à la richesse protéique de la mucine allergique dans l'AFS.

Meltzer et al en 2004 dans une étude prospective sur les AFS introduisent le concept de l'utilisation combinée de la TDM et de l'IRM pour améliorer le diagnostic radiologique et le dosage des IgE totales comme indicateur dans le suivi de la maladie, remarquant un seuil très élevé à plus de 1000kUI/L ²⁷.

Dans notre série, nous avons choisi une analyse de l'imagerie de façon globale sur une échelle de probabilité diagnostique, évaluant autant la qualité des images que du radiologue. Ce choix est justifié par la disparité des critères diagnostiques existants dans la littérature et dans un souci de limiter le nombre de facteurs étudiés pour ne pas disperser les résultats. Cependant, avec une série d'effectif plus important, l'analyse détaillée des critères radiologiques permettrait une meilleure reproductibilité de notre expérience.

II.4.3 Immunologie et mycologie

En analyse univariée la sérologie aspergillaire et les IgE spécifiques positives ont montré leur significativité pour le diagnostic de FCRS en isolant respectivement 6 et 2 patients au sein d'un profil composé exclusivement de FCRS (5 BF et 3 AFS). En analyse multivarié, les IgE totales >1000 kUI/L ont également été notées comme spécifiques d'une partie de la population des FCRS.

Ainsi, les IgE spécifiques et la sérologie aspergillaire, par leur forte spécificité et faible sensibilité en fait des outils diagnostiques de dernier recours qui sont interprétables lorsqu'ils sont positifs.

Cependant, compte tenu de la facilité de prescription de ces examens et de leur coût acceptable, leur ajout au bilan diagnostique pourrait être intégré en cas de doute diagnostique à l'imagerie pour une FCRS lors d'une consultation spécialisée. Le prix de référence pour ces

examens est le suivant : sérologie aspergillaire 14€, IgE totales 11€, IgE spécifiques 14€ ; en comparaison : NFS 7€, CRP 2,50€.

Collins et al ²⁸ ont démontré dans une étude sur les IgE spécifiques anti-aspergillaires dans le sérum et la mucine, que 37% des FCRS de leur série présentait des IgE spécifiques positives aussi bien dans le sérum que dans la mucine. Le lien entre FCRS et IgE spécifiques était significatif dans leur série de 81 cas de CRS dont 56 FCRS (65%). Les IgE totales n'ont, pour eux, pas fait la preuve de leur intérêt diagnostique.

Hope et al considèrent que les IgG spécifiques anti aspergillaires sont un bon marqueur des sinusites fongiques aspergillaires tout sous-groupe confondu ²⁹. L'intérêt de la sérologie aspergillaire dans les CRS reste un sujet peu traité cependant. En faisant un parallèle avec la pathologie pulmonaire, Richardson et al ont prouvé l'intérêt du dosage des IgG spécifiques anti-aspergillaires par technique ELISA pour le diagnostic d'infection fongique chronique. Ils émettent également l'hypothèse qu'elle pourrait différencier la simple colonisation de l'infection pulmonaire (dans sa forme chronique ou allergique c'est-à-dire l'ABPA) ³⁰. Ils ont également prouvé leur supériorité par rapport aux IgM et IgA spécifiques.

La sérologie aspergillaire recouvre un ensemble de techniques différentes visant à rechercher les IgG anti aspergillaires. L'IEP (immunoélectrophorèse) avec recherche des précipitines sériques est la technique la plus ancienne. Elle repose sur la lecture d'arc de précipitine, elle est dépendant de la personne qui interprète l'examen et du seuil de positivité utilisé. ELISA permet une mesure quantitative des IgG par lecture automatisée, elle n'est donc pas opérateur dépendant, cependant les seuils de positivité dépendent des laboratoires fabricants. Il existe également une technique Western blot qui a prouvé sa supériorité par rapport à l'IEP pour le diagnostic des pneumopathies aspergillaires non invasives ³¹. L'homogénéisation des techniques utilisées dans les centres permettrait une meilleure reproductibilité de l'examen et une meilleure estimation de sa valeur diagnostiques dans les FCRS.

Les résultats anatomopathologiques et mycologiques qui sont à la base de la définition des groupes sont d'interprétation difficile. En effet, lorsque seule l'anatomopathologie ou seul l'examen direct mycologique identifie des filaments mycéliens sans signes d'invasivité il est difficile d'établir avec certitude la pathologie par rapport à une colonisation. De plus, la différence des résultats entre les laboratoires d'anatomopathologie et de mycologie est

soumise au biais d'échantillonnage. En effet, ce ne sont pas les mêmes prélèvements qui sont analysés ; de plus, il existe un risque d'appauvrissement des prélèvements au cours de leur transport entre le bloc opératoire et les laboratoires, malgré les mesures de précaution qui sont prises.

II.5 CONCLUSION

Notre série confirme l'importance de l'imagerie dans le diagnostic pré-opératoire des FCRS. L'indication opératoire pourrait être posée dès obtention, selon les critères radiologiques cités précédemment, de scores de probabilité diagnostique :

- En TDM supérieur ou égal à 4/5
- En IRM est supérieur ou égal à 3/5

En effet, lorsque ces conditions sont réunies, le diagnostic de FCRS est certain dans 97% des cas.

Le diagnostic de FCRS peut être éliminé :

- Si, à l'imagerie : le seuil de probabilité diagnostique au scanner est inférieur à 4/5 (même en cas de positivité de l'IRM)
- Et si, en immunologie, on retrouve : un seuil d'IgE spécifiques inférieur à 0,10 kUA/L, un seuil d'IgE totales inférieur à 196 kUI/L et un seuil de polynucléaires éosinophiles supérieurs à 0,27 G/L.

L'immunologie avec le dosage des IgE totales et spécifiques anti-aspergillaires et anti-alternaria et la mycologie avec la sérologie aspergillaire permettraient de renforcer le diagnostic par leur positivité. Cependant, s'ils sont normaux, ils n'éliminent pas le diagnostic de FCRS.

La taille des groupes fongique versus non fongique a permis d'identifier des pistes de recherche mais l'inclusion doit être poursuivie pour les confirmer.

II.6 REFERENCES

1. Serrano E, Percodani J, Uro-Coste E, et al. Value of investigation in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis: results of a prospective study. *Journal of Laryngology and Otology*. 2001;115(3):184-189.
2. Comacle P, Belaz S, Jegoux F, et al. Contribution of molecular tools for the diagnosis and epidemiology of fungal chronic rhinosinusitis. *Medical Mycology*. 2016;54(8):794-800.
3. Hoyt AEW, Borish L, Gurrola J, Payne S. Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology-in Practice*. 2016;4(4):599-604.
4. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathophysiology, diagnosis and management. *Medical Mycology*. 2009;47:S324-S330.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;50:1-298.
6. Benninger MS. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2003;129(3):S1-S32.
7. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: Contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(3):408-414.
8. Morpeth JF, Rupp NT, Dolen WK, Bent JP, Kuhn FA. Fungal sinusitis: An update. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 1996;76(2):128-&.
9. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal Rhinosinusitis: A Categorization and Definitional Schema Addressing Current Controversies. *Laryngoscope*. 2009;119(9):1809-1818.
10. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1998;118(3):344-349.
11. Klossek J, Serrano E. *Les mycoses en ORL*. Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou; 2003.
12. Lund VJ, Kennedy DW, Draf W, et al. Quantification for staging sinusitis. *Annals of Otology Rhinology and Laryngology*. 1995;104(10):17-21.
13. Carsin A, Romain T, Ranque S, et al. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2017.
14. Vitte J, Romain T, Carsin A, et al. *Aspergillus fumigatus* components distinguish IgE but not IgG4 profiles between fungal sensitization and allergic broncho-pulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2016;71(11):1640-1643.
15. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Molecular Immunology*. 2015;63(1):18-24.
16. Vitte J. Should allergists check baseline serum tryptase levels in all allergic patients? The plea for PRO. *Revue Francaise D Allergologie*. 2016;56(3):173-175.

17. Mossa-Basha M, Ilica AT, Maluf F, Karakoc O, Izbudak I, Aygun N. The many faces of fungal disease of the paranasal sinuses: CT and MRI findings. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2013;19(3):195-200.
18. Lund VJ, Lloyd G, Savy L, Howard D. Fungal rhinosinusitis. *Journal of Laryngology and Otolaryngology*. 2000;114(1):76-80.
19. Mukherji SK, Figueroa RE, Ginsberg LE, et al. Allergic fungal sinusitis: CT findings. *Radiology*. 1998;207(2):417-422.
20. Likert R, Roslow S, Murphy G. A simple and reliable method of scoring the Thurstone attitude scales. *Personnel Psychology*. 1993;46(3):689-690.
21. Normand AC, Cassagne C, Gautier M, et al. Decision criteria for MALDI-TOF MS-based identification of filamentous fungi using commercial and in-house reference databases. *Bmc Microbiology*. 2017;17:17.
22. Gheith S, Saghruni F, Bannour W, et al. Characteristics of Invasive Aspergillosis in Neutropenic Haematology Patients (Sousse, Tunisia). *Mycopathologia*. 2014;177(5-6):281-289.
23. Fatterpekar G, Mukherji S, Arbealez A, Maheshwari S, Castillo M. Fungal diseases of the paranasal sinuses. *Seminars in Ultrasound Ct and Mri*. 1999;20(6):391-401.
24. DeShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(4):254-259.
25. Eggesbo HB. Radiological imaging of inflammatory lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses. *European Radiology*. 2006;16(4):872-888.
26. Mafee MF, Tran BH, Chapa AR. Imaging of rhinosinusitis and its complications - Plain film, CT, and MRI. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2006;30(3):165-185.
27. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004;131(6):S1-S62.
28. Collins M, Nair S, Smith W, Kette F, Gillis D, Wormald PJ. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *Laryngoscope*. 2004;114(7):1242-1246.
29. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Medical Mycology*. 2005;43:S207-S238.
30. Richardson MD, Page ID. *Aspergillus* serology: Have we arrived yet? *Medical Mycology*. 2017;55(1):48-55.
31. Oliva A, Flori P, Hennequin C, et al. Evaluation of the *Aspergillus* Western Blot IgG Kit for Diagnosis of Chronic Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(1):248-254.

III DIAGNOSTIC PRE-OPERATOIRE DES SINUSITES FONGIQUES ALLERGIQUES : QUELS NOUVEAUX OUTILS ?

III.1 INTRODUCTION

La sinusite fongique allergique (ou allergic fungal sinusitis - AFS) est une rhinosinusite chronique (environ 5 à 10% ^{1,2}) de type fongique non invasive. Les premières descriptions faites par Katzenstein et al et Millar et al ^{3,4} dans les années 1970-1980 établissent la physiopathologie de l'AFS de manière commune avec celle de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) ⁵. L'AFS est classée par les auteurs dans les rhinosinusites chroniques avec polypes (CRSwNP – chronic rhinosinusitis with nasal polyposis) ^{6,7}. Son diagnostic paraclinique repose sur un « gold standard » : rhinosinusite à l'imagerie évoluant depuis plus de 12 semaines, mise en évidence de mucine allergique en per-opératoire avec identification en anatomopathologie d'agrégats d'éosinophiles ou cristaux de Charcot-Leyden), présence de filaments mycéliens en examen direct ou en culture ⁸. Les filaments mycéliens étant difficiles à mettre en évidence, certains auteurs ont défini le concept du groupe « AFS-like » dont la prise en charge est mal définie ⁹. L'AFS peut aussi se caractériser par une réaction allergique médiée par des immunoglobulines (Ig) E de la muqueuse nasale (type I selon Gell et Coombs) dans laquelle les hyphes fongiques ne sont pas retrouvés confirmant le caractère non invasif de la pathologie ^{8,10}. L'élévation des taux sériques des IgE totales et la présence d'IgE spécifiques anti-aspergillaires ont été mises en évidence dans certaines études ^{1,8,11,12}. Toutefois les IgE spécifiques ne sont pas reconnus comme critères diagnostiques de l'AFS car n'ayant pas fait la preuve de leur significativité dans des études faisant référence ^{7,13}.

Une déminéralisation voire une lyse des parois osseuses sinusiennes est retrouvée dans 20% des cas ¹⁴. Les principaux diagnostics différentiels de l'AFS sont dans les formes lytiques la sinusite fongique invasive indolente (SFII) (présence d'invasion muqueuse ou osseuse par les filaments mycéliens en anatomopathologie) ^{10,15} et dans les formes non lytiques, les polyposes naso-sinusiennes ⁶. Le traitement de l'AFS repose sur une corticothérapie générale au long cours alors que celui de la SFII sur les antifongiques au long cours ^{15,16}. Une erreur diagnostique pourrait entraîner des complications en cas d'administration de corticoïdes sur une SFII. Par ailleurs, les antifongiques, compte tenu de leur toxicité (rénale et hépatique), doivent être utilisés dans leurs strictes indications.

L'objectif de notre travail était de rechercher au sein d'une population de rhinosinusites chroniques opérées des critères clinique, biologique, radiologique, immunologique et mycologique permettant un diagnostic d'AFS en pré-opératoire.

III.2 MATERIELS ET METHODES

III.2.1 Etude

Cette étude a été approuvée en Janvier 2016 par le comité de protection des personnes (**annexe 1**). Il s'agissait d'une étude prospective clinique physiopathologique en soins courants, ouverte, monocentrique avec analyse synchrone des données la clinique, la radiologie, l'immunologie, la mycologie et l'anatomopathologie d'une population de CRS opérée.

L'inclusion a été effectuée sur douze mois de Février 2016 à Février 2017, lors de la consultation. L'étude était proposée à tous les patients présentant une CRS avec indication chirurgicale dans le service ORL de notre centre hospitalier universitaire. Les données anonymisées étaient collectées lors de l'hospitalisation.

Pour être inclus étaient : un âge supérieur à 18ans, être atteints d'une CRS avec indication opératoire et avoir donné leur consentement éclairé écrit pour la participation à l'étude. Les critères d'exclusion étaient : le diagnostic de pathologie muco-ciliaire, une sinusite évoluant depuis moins de 12 semaines, un état mental ou moteur ne permettant pas la pleine compréhension ou participation à l'étude, le non-respect des critères d'inclusion.

III.2.2 Bilans cliniques et paracliniques

III.2.2.1 Pré-opératoire

III.2.2.1.1 Clinique

L'ensembles des données recueillies pour ce travail était rassemblées dans un cahier d'observation anonymisé (**annexe 2**). Les données épidémiologiques étaient : âge, sexe, allergie connue, asthme, intolérance à l'aspirine, état immunodéprimé. Le score clinique ADOPRES a été utilisé pour coter l'intensité des symptômes rhinologiques (anosmie ou cacosmie, douleur (maxillaire, frontale, autre), obstruction nasale, rhinorrhée (aqueuse,

purulente ou postérieure), épistaxis). Dans ce score chacun l'intensité des symptômes pour chacun des 10 critères est noté de 0 à 3 pour chaque côté, obtenant le total étant sur 60 points. Le score endoscopie de Lund et MacKay était utilisé en consultation ¹⁷, sur 10 points, il étudie 5 items variant de 0 à 2 : présence de polypes, œdème, rhinorrhée, cicatrisation et croûtes.

III.2.2.1.2 Biologique

Les paramètres biologiques du bilan sanguin pré-opératoire relevés étaient : une numération des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles sanguins (normes respectivement < 0,8 G/L et 1,8 à 7,5 G/L), mesure de la protéine c-réactive (CRP, normale < 5,0 mg/L).

Un prélèvement sanguin additionnel de 5 ml réalisé sur tube sans anticoagulant était envoyé permettant l'exploration de la sensibilisation allergique aux moisissures par :

- La recherche d'IgE circulantes spécifiques (figure 1) des deux espèces les plus couramment impliquées : *Aspergillus fumigatus* et *Alternaria alternata*. La présence d'IgE circulantes spécifiques signe une sensibilisation de type allergique. La positivité est définie par un taux d'IgE > 0,10 kUA/L ¹⁸. En cas de positivité des IgE anti-aspergillaires et/ou anti-*Alternaria*, l'exploration du profil moléculaire (réponse IgE vis-à-vis des allergènes protéiques individuels) était réalisée ¹⁹.
- La mesure du titre d'IgE totales circulantes : augmenté dans les pathologies fungiques allergiques ¹⁸ contribue à interpréter le résultat des IgE spécifiques et renseigne sur l'existence d'un terrain atopique. Un titre est élevé si supérieur à 100 kUI/L.
- La mesure de la tryptasémie basale, reflet du nombre et du niveau d'activité des mastocytes du patient, marqueur de risque de survenue ou de gravité des manifestations allergiques d'étiologie diverse (peropératoire, alimentaire, hyménoptères...). La limite supérieure des valeurs de référence à 11,5 µg/L ^{20,21}.

Un second prélèvement sanguin de 5 ml réalisé sur tube sans anticoagulant permettait la réalisation d'une sérologie aspergillaire. Pour cela deux techniques ont été utilisées : ELISA (trousse Sérion, Orgentec, Trappes, France) et l'immunoélectrophorèse (IEP) (Sebia, Evry, France). La technique ELISA recherche les IgG anti *Aspergillus*, germe le plus fréquent en France. Le seuil de positivité du fournisseur est à 70 UI/ml. L'IEP forme des arcs de

précipitation, le test était considéré positif à partir d'un arc. En cas de concordance positif/positif ou négatif/négatif des deux méthodes le résultat était rendu « positif » ou « négatif ». En cas de positivité d'un test et de négativité de l'autre le résultat était rendu « dissocié » et son interprétation laissée au clinicien en fonction du reste des résultats obtenus et du contexte clinique.

III.2.2.1.3 Radiologique : TDM et IRM

Les TDM étaient réalisées en mode basse dose (PDL – produit dose-longueur, environ 50mGy.cm) sauf ceux nécessitant une injection de produit de contraste (PDL environ 250 mGy.cm). Les reconstructions coronales, sagittales, axiale en filtre tissulaire permettant de mieux apprécier le contenu sinusien, étaient systématiquement réalisées.

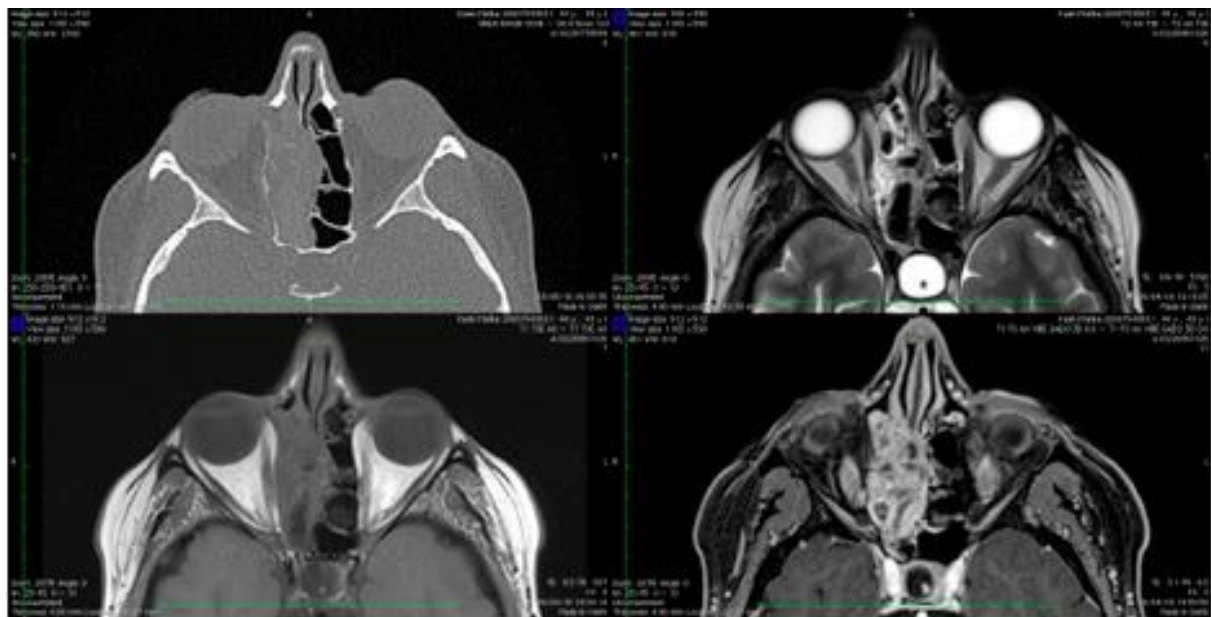
La technique IRM s'appuyait sur des séquences en écho de spin T1 et T2. Des plans transverses et coronaux ont été utilisés. Si une injection de produit de contraste était indiquée, celle-ci était réalisée en écho de gradient en saturation de la graisse et en coupe infra-millimétrique permettant des reconstructions multiplanaires.

Les critères d'imagerie retenus pour le diagnostic AFS étaient ²²⁻²⁴ (**figure 8a**) :

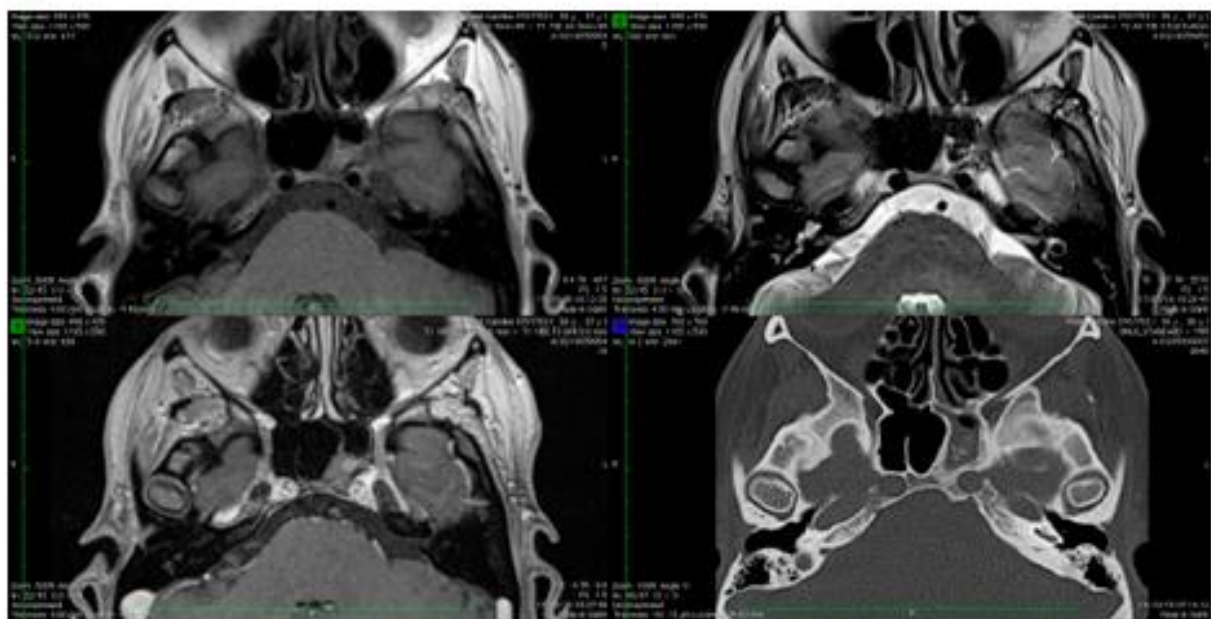
- En TDM :
 - Une atteinte multisinusienne bilatérale et asymétrique
 - Un comblement souvent total des sinus atteints
 - Une densité hétérogène du matériel de comblement
 - Un aspect d'érosion voire de lyse des parois sinusiennes est possible.
- A l'IRM : Un signal T2 multiple.

Les critères d'imagerie pour le diagnostic d'une BF étaient ²²⁻²⁴ (**figure 8b**) :

- En TDM :
 - Une atteinte unilatérale d'un sinus unique, le plus souvent maxillaire et parfois sphénoïdal.
 - La présence de pâte dentaire dans la cavité densité métallique
 - Un comblement contenant des microcalcifications.
 - Un aspect d'érosion ou de déminéralisation peut être observé dans les formes pseudo-tumorales
- En IRM : Un signal T2 unique.



a



b

Figure 8a- Imagerie d'une sinusite fongique allergique. Le scanner (en haut à gauche) montre une opacité pansinusienne droite totale avec une déviation de la cloison nasale et une hétérogénéité du comblement avec des microcalcifications. L'IRM en séquence T2 (en haut à droite) montre un asignal franc multiple au sein du comblement, plutôt en iso T1 et ne prenant pas le contraste (en bas).

8b- Imagerie d'une balle fongique. Le scanner (en bas à droite) montre une opacité d'un sinus unique, le sphénoïde gauche, avec une macro concrétion calcique. L'IRM en séquence T2 (en haut à droite) montre un asignal franc de ce sinus, en T1 le signal est iso à hyper et ne prend pas le contraste en injection (à gauche).

L'interprétation des résultats d'imagerie a consisté en l'évaluation de la probabilité diagnostique de BF ou d'AFS à partir des critères ci-dessus selon l'échelle de jugement de Lickert cotée de 1 à 5²⁵. Le radiologue n'avait pas connaissance du contexte clinique ni du diagnostic définitif du patient. La lecture de la TDM a précédé celle de l'IRM lorsque celle-ci était disponible.

L'échelle était définie comme suit :

1 : Improbabilité diagnostique

2 : Faible probabilité diagnostique

3 : Diagnostic incertain

4 : Forte probabilité diagnostique

5 : Certitude diagnostique

III.2.2.2 Per opératoire

III.2.2.2.1 Observation per opératoire

Les constatations per-opératoires relevées par le chirurgien étaient la présence de matériel d'allure fongique, de mucine évocatrice d'AFS, de pus et de polypes.

III.2.2.2.2 Anatomopathologique

Les tissus envoyés étaient analysés après fixation dans du formol. Une recherche morphologique était réalisée après coloration de Gomori Grocott pour recherche de filaments mycéliens (figure 3). Un immunomarquage in situ à la recherche de cellules CD117+ permettait d'isoler les mastocytes, marqueurs de la réaction allergique. Le nombre d'éosinophiles par mm² était évalué inférieur à 5, entre 5 et 10 ou supérieur à 10. La présence d'agrégats éosinophiles et de cristaux de Charcot-Leyden était également recherchée. Enfin l'inflammation tissulaire était évaluée peu, moyennement ou très sévère.

III.2.2.2.3 Mycologique

Les prélèvements opératoires ont été analysés comme suit :

- Examen direct en microscopie optique après coloration au bleu de lactophenol
- Mise en culture sur une gélose Sabouraud-gentamicin-chloramphenicol (Oxoid, Dardilly, France) et incubé jusqu'à 10 jours à 27°C en atmosphère normale (figure 4).

- Dès la pousse d'une colonie fongique, identification par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF après un prétraitement par acide formique et acetonitrile selon la procédure décrite par Normand et al ²⁶.
- Réalisation d'une PCR en temps réel spécifique des *Aspergilli* était réalisé sur un autre fragment selon la technique décrite par Gheith ²⁷.

En cas de visualisation de filaments mycéliens à l'examen direct avec une culture négative, une PCR suivi d'un séquençage direct sur un autre fragment de biopsie était réalisée pour identifier l'espèce en cause comme décrit par Normand et al ²⁶.

III.2.3 Définition des groupes

A l'issue de ces examens, les patients étaient répartis en 3 groupes diagnostiques :

- Les FCRS (rhinosinusites chroniques fongiques - fungal chronic rhinosinusitis) (comprenant les BF, AFS et SFII) définies par la présence de filaments mycéliens à l'examen direct ou sur une culture positive ¹⁵. Au sein des FCRS, les AFS étaient définies par la présence de mucine allergique, de cristaux de Charcot-Leyden ou d'agrégats éosinophiles et l'absence d'invasivité muqueuse ou osseuse par les filaments mycéliens. Les BF étaient définies par l'absence de mucine allergique, de cristaux de Charcot-Leyden ou d'agrégat éosinophile ; ainsi que l'absence d'invasivité muqueuse. Les SFII étaient définies par l'invasivité muqueuse ou osseuse par les filaments mycéliens ¹⁵.

- Les NFCRS (rhinosinusites chroniques non fongiques – non fungal chronic rhinosinusitis) définies par l'absence de filaments mycéliens à l'examen direct ou par une culture négative ⁶ :

- avec polypes (CRSwNP – chronic rhinosinusitis with nasal polyps) définies par un antécédent connu de polypose naso-sinusienne ou la présence de polypes aux méats moyens en endoscopie ⁶,

- sans polypes (CRSsNP – chronic rhinosinusitis without nasal polyps) en absence de polypose connue ou constatée.

III.2.4 Méthode d'évaluation et statistiques

L'analyse des données a été réalisée à partir d'un tableur Excel par le logiciel R[®]. Après une première analyse descriptive, une analyse combinée des signes clinique, radiologique, histologique et des biomarqueurs immunologiques pour le groupe AFS en comparaison aux autres groupes de CRS a été effectuée. En analyse univariée, les variables qualitatives ont été traitées avec le test du Chi² de Pearson ou le test exact de Fisher si nécessaire. Les variables quantitatives ont été traitées avec le test de Wilcoxon. Des profils diagnostiques ont été obtenus en analyse multivariée non supervisée. Chaque profil était comparé aux variables d'intérêt afin d'en connaître leur signification diagnostique. Enfin, les données ont été hiérarchisées en termes d'index diagnostique des différents critères pour le diagnostic des AFS par régression logistique (méthode de CART) pour constituer des arbres diagnostiques.

III.3 RESULTATS

Entre Février 2016 et Février 2017, 71 patients opérés ont été inclus de manière consécutive : 39 femmes (55%) et 32 hommes (45%). L'âge moyen était de 53 ans (18 à 87 ans). Le groupe des sinusites fongiques était de 31 (44%) patients parmi lesquels se trouvaient 7 AFS (23%) et 24 BF (77%). Aucune SFII n'a été retrouvée. Les résultats descriptifs complets sont présentés dans les **tableau 4 et 5** pour les variables qualitatives et dans le **tableau 6** pour les variables quantitatives. Dans notre série 69 TDM et 57 IRM ont été rassemblées pour interprétation.

		Population totale		Groupe AFS		Groupe non AFS		p value
Variables qualitatives		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Sexe								0,12
	Femme	39	54,9	6	86	33	52	
	Homme	32	45,1	1	14	31	48	
Statut professionnel								0,45
	Artisan ou agriculteur	18	25,4	2	29	16	25	
	Travail de bureau	25	35,2	4	57	21	33	
	Travail en extérieur	1	1,4	0	0	1	2	
	Inactif	18	25,4	0	0	18	28	
	Non connu	9	12,7	1	14	8	12	
Antécédents chirurgicaux								0,68
	ORL	13	18,3	2	29	11	17	
	Sinusiens	13	18,3	1	13	12	19	
	Autres	31	43,7	2	29	29	45	
	Aucun	14	19,7	2	29	12	19	
Antécédents médicaux								0,68
	Immunodépression	15	21,1	2	29	13	30	
	ORL	3	4,2	0	0	3	5	
	Maladie de Vidal	7	9,9	1	14	6	9	
	Aucun	46	64,8	4	57	42	66	
Polypose nasosinusienne								1
Allergies								0,2
Asthme								1
Antibiothérapie pré-opératoire								1
Corticothérapie pré-opératoire								0,59
Traitement chirurgical antérieur								1
Exposition aux moisissures								0,42
Céphalées								0,07
Diplopie								0,3
Sérologie aspergillaire positive								
Atteinte unilatérale								0,33
Sinus atteint(s)								0,01
	Maxillaire seul	14	19,7	0	0	28	44	
	Antérieurs (ethmoïde antérieur, maxillaire, frontal)	28	39,4	1	14	13	20	
	Postérieurs (ethmoïde postérieur, sphénoïde)	16	22,5	2	29	14	22	
	En totalité (antérieurs et postérieurs)	13	18,3	4	57	9	14	

Tableau 4 Analyses descriptive et univariée des variables qualitatives relevées à l'interrogatoire (terrain) et des examens pré-opératoires. Les valeurs de $p < 0,005$ étaient considérées comme significatives.

Variables qualitatives	Population totale		Groupe AFS		Groupe non AFS		p value
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Mucine et matériel fongique observés en per opératoire	8	11,3	3	43	5	8	0,03
Pus observé en per opératoire	45	63,4	4	57	41	64	0,7
Polypes observés en per opératoire	18	25,4	2	29	16	25	1
FM+ examen direct anatomopath.	26	36,6	5	71	21	33	0,09
N PNEo < 5/mm3	38	53,5	1	14	37	58	0,04
N PNEo > 5 et < 10/mm3	15	21,1	3	43	12	19	0,16
N PNEo > 10/mm3	17	23,9	3	43	14	22	0,35
Agrégats PNEo	13	18,3	6	86	7	11	
Cristaux de Charcot-Leyden	5	7	4	57	1	2	
Inflammation des tissus							0,89
Peu sévère	26	36,6	2	29	24	37	
Moyennement sévère	22	31	2	29	20	31	
Très sévère	23	32,4	3	43	20	31	
FM+ à l'examen direct mycologique	13	18,3	2	29	11	17	0,6
PCR	20	28,2	3	43	17	27	0,39
Séquençage positif (/14)	7	50	0	0	7	50	
Fongiques identifiés							> 0,05
<i>Aspergillus</i>	21	29,6	3		18		
<i>Aspergillus flavus</i>	7	9,9	1		6		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	6	8,5	1		5		
<i>Aspergillus niger</i>	7	9,9	0		7		
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1,4	1		0		
<i>Aspergillus tubingensis</i>	1	1,4	1		0		
<i>Fusarium proliferatum</i>	1	1,4	0		1		
<i>Rhizopus orizae</i>	1	1,4	1		0		
<i>Scedosporum apiospermum</i>	1	1,4	0		1		
<i>Schizophyllum comune</i>	1	1,4	1		0		
Absence d'identification	7	9,9	2		4		
Bactéries identifiées							> 0,05
<i>Staphylococcus spp</i>	68	95,8	7		61		
<i>Pseudomonas spp</i>	21	29,6	0		21		
<i>Streptococcus spp</i>	11	15,5	1		10		
<i>Propionibacterium spp</i>	7	9,9	0		7		
Autres	25	35,2	1		24		
Antifongothérapie post-opératoire	2	2,8	1	14	1	2	0,19
Corticothérapie post-opératoire	6	8,5	0	0	6	9	1
Récidive post-opératoire	12	16,9	3	43	9	14	0,09
Mod. du traitement post-opératoire							0
Antibiothérapie modifiée	2	2,8	1	14	1	2	
Corticothérapie instaurée	1	1,4	1	14	0	0	
Voriconazole instauré	1	1,4	1	14	0	0	
non	67	94	4	57	63	98	
Reprise chirurgicale	2	2,8	2	29	0	0	0,01

Tableau 5 Analyses descriptive et univariée des variables qualitatives des examens per- et post-opératoires et du suivi. Les valeurs de $p < 0,005$ étaient considérées comme significatives.

	Population totale		Groupe AFS		Groupe non AFS		p value
Variables quantitatives	Médiane	(min;Max)	Médiane	(min;Max)	Médiane	(min;Max)	
Âge (années)	55	(18 ; 87)	48	(44 ; 65)	56	(18 ; 87)	0,57
Score clinique ADORE /60	8	(0 ; 38)	12	(6 ; 38)	8	(0 ; 34)	0,1
Anosmie hyposmie	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	
Cacosmie	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 4)	
Douleur maxillaire	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	
Douleur frontale	0	(0 ; 6)	1	(0 ; 6)	1	(0 ; 6)	0,07
Douleur autre	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	
Obstruction nasale	2	(0 ; 6)	2	(0 ; 6)	1	(0 ; 6)	
Rhinorrhée aqueuse	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	
Rhinorrhée purulente	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 4)	0	(0 ; 6)	
Rhinorrhée postérieure	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	
Épistaxis	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 2)	0	(0 ; 6)	
Score endoscopique /10	2	0 ; 7	3	(0 ; 5)	1	(0 ; 7)	0,1
TDM diag. AFS (score 1 à 5)	2	1 ; 5	3	(2 ; 4)	2	(1 ; 3)	0
IRM diag. AFS (score 1 à 5)	2	1 ; 4	4	(4 ; 5)	1	(1 ; 5)	0
Nombre de sinus atteints	1	1 ; 8	4	(1 ; 4)	1	(1 ; 8)	0
PNEo sériques /mm3	0,2	0,0 ; 3,6	0,5	(0,1 ; 3,6)	0,2	(0,0 ; 2,1)	0,04
PNN sériques /mm3	4,4	0,0 ; 16,6	4,5	(1,0 ; 6,6)	4,3	(3,3 ; 16,6)	0,92
CRP (mg/L)	3,1	0,1 ; 77,0	3,3	(0,0 ; 7,7)	3,1	(0,0 ; 77,0)	0,85
IgE totales sériques (kUI/L)	66,2	3,7 ; 1259	689	(119 ; 1259)	53,8	(3,7 ; 517)	0
sIgE anti Af (kUA/L)	0	0 ; 25	1	(0,0 ; 25,1)	0	(0,0 ; 0,37)	0
sIgE anti Aa (kUA/L)	0	0 ; 14	3,2	(0,0 ; 14,0)	0	(0,0 ; 0,0)	0
Tryptasémie (µg/L)	4,3	1,1 ; 21,3	4,3	(1,7 ; 5,4)	4,3	(1,1 ; 6,4)	0,47
N antibiotiques post-op.	1	0 ; 3	1	(1 ; 3)	1	(0 ; 3)	0,87
Durée de l'antibiothérapie	7	4 ; 90	7	(7 ; 90)	7	(4 ; 90)	0,57

Tableau 6 Analyses descriptive et univariée des variables quantitatives de l'étude. Les valeurs de $p < 0,005$ étaient considérées comme significatives.

TDM = tomodensitométrie ; IRM= imagerie par résonance magnétique ; PNEo=polynucléaires éosinophiles ; PNN= polynucléaires neutrophiles ; sIgE= IgE spécifiques ; Af= *Aspergillus fumigatus* ; Aa= *Alternaria alternata* ; N= nombre ; post op.=post-opératoire.

Parmi les variables qualitatives en faveur des AFS, nous avons mis en évidence : une atteinte d'au moins 4 sinus, une atteinte pansinusienne uni ou bilatérale, une observation per opératoire de mucine et de matériel d'allure fongique (**tableaux 4 et 5**). Parmi les variables quantitatives en faveur des AFS, nous avons mis en évidence : un score diagnostique en imagerie supérieur ou égal à 3/5 en TDM et à 4/5 en IRM, une hyperéosinophilie (en moyenne supérieure ou égale à 0,5 G/L), des IgE totales supérieures ou égales à 689 kUI/L et des IgE spécifiques supérieures à 0.10 kUA/L (**tableau 6**).

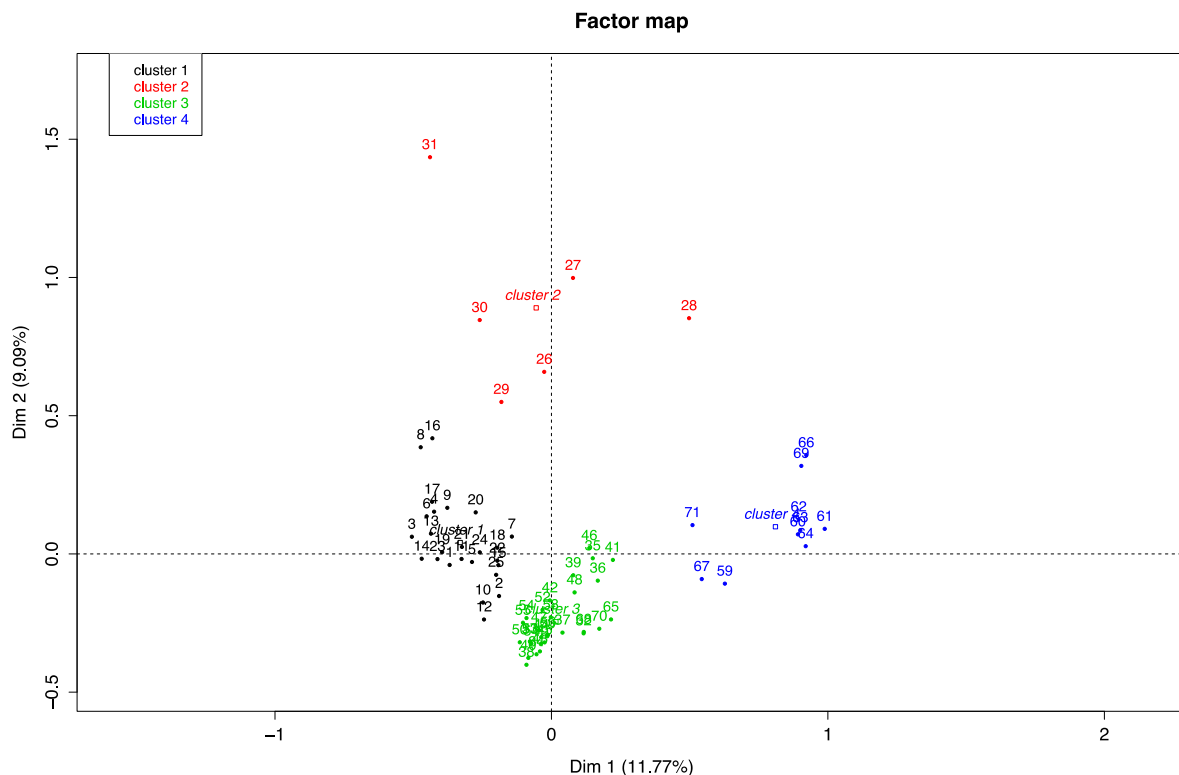


Figure 9 Profils diagnostiques ou cluster des variables qualitatives.

Cluster 1 : groupe des balles fongiques (BF) ; cluster 2 : groupe des sinusites fongiques allergiques (AFS) ; cluster 3 : groupe des sinusites chroniques non fongiques sans polypes (CRSsNP) ; cluster 4 : groupe des polyposes naso-sinusiennes (CRSwNP).

L'analyse multivariée non supervisée des variables qualitatives retrouvait 4 clusters (profils) bien différenciés selon les critères diagnostiques de BF (cluster N°1), d'AFS (cluster N°2), de CRSsNP (cluster N°3) et de CRSwNP (cluster N°4) constituant des endotypes (**figure 9**). Le cluster 2 regroupait donc toutes les AFS. Les variables qualitatives significatives retenues pour ce cluster étaient : une allergie connue ($p=3.10^{-5}$), l'atteinte pansinusienne uni ou bilatérale ($p=0,009$), les céphalées ($p=0,04$), l'observation per opératoire de mucine associée à du matériel fongique ($p=0,006$).

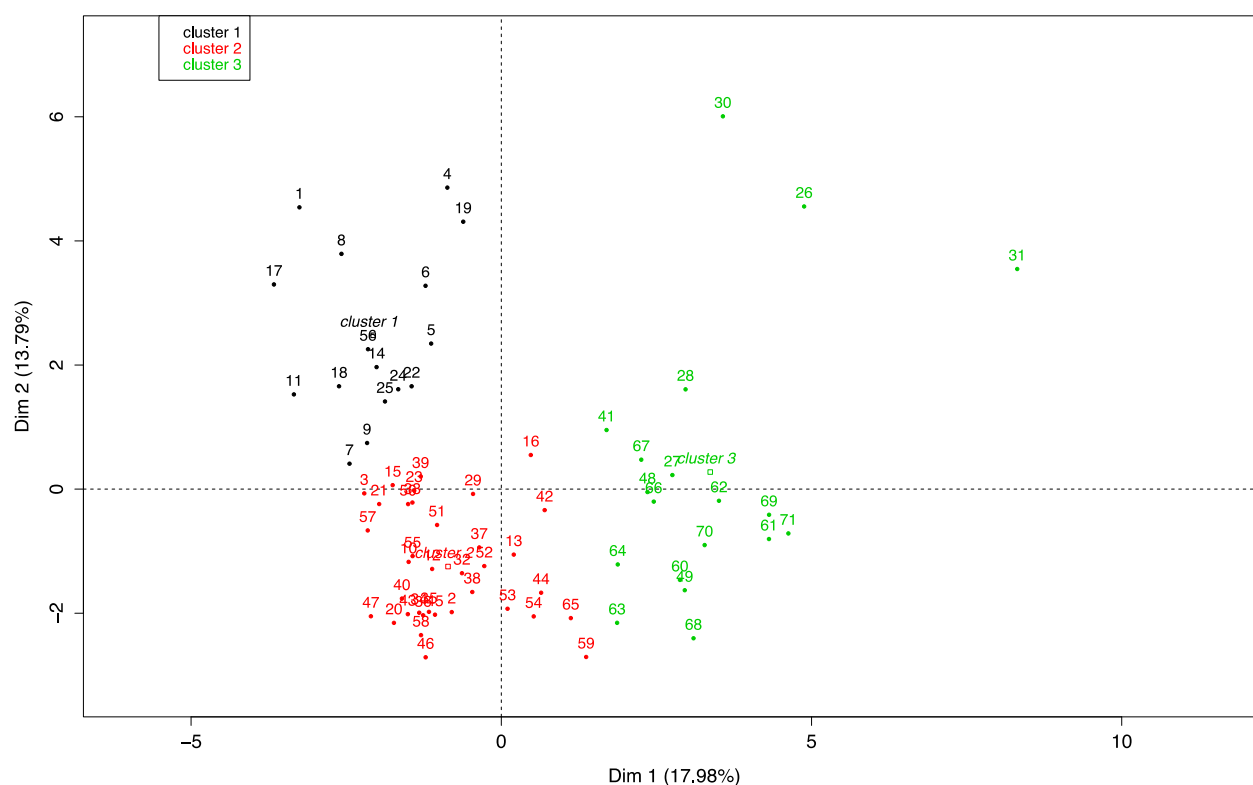


Figure 10 Clusters des variables quantitatives.

Cluster 1: 24 BF, cluster 2: CRSsNP, cluster 3: CRSwNP.

L'analyse non supervisée des variables quantitatives a identifié 3 clusters (**figure 10**). Le cluster N°1 correspondait aux BF. Le cluster N°2 correspondait aux CRSsNP et comprenait deux patients AFS. Le cluster N°3 correspondait aux CRSwNP avec cinq patients AFS. Les variables quantitatives retenues dans le cluster N°3 (celui contenant le plus de patients AFS) étaient : un score ADORES de 22/60 en moyenne ($p=1.10^{-10}$), un score endoscopique de 3,7/10 en moyenne ($p=3.10^{-6}$), 2,6 sinus atteints en moyenne ($p=1.10^{-5}$), un score diagnostic en imagerie de 2,4/5 en TDM ($p=2.10^{-4}$) et de 3/5 en IRM ($p=9.10^{-7}$), des IgE totales à 322 kUI/L ($p=1.10^{-4}$), des IgE spécifiques anti Af et Aa à respectivement 1,8 et 2,2 kUA/L ($p=5.10^{-3}$ et $p=2.10^{-2}$).

Les arbres diagnostics obtenus par méthode de CART ne faisaient pas ressortir de variables cliniques et endoscopiques d'intérêt. Les arbres décisionnels pour le diagnostic d'AFS des critères radiologiques associés à l'immunologie puis radiologiques seuls sont représentés **figures 11a et b**.

Sur la **figure 11a**, les IgE totales supérieures à 517kUI/L, permettaient d'affirmer le diagnostic d'AFS avec certitude. Lorsque le seuil diagnostique des IgE total n'était pas atteint, si le taux d'IgE spécifiques est supérieur à 0,10kUA/L 66% des patients étaient atteints d'AFS. Donc si le seuil de positivité était atteint pour les IgE totales et spécifiques, 86% des AFS étaient diagnostiquées avec 1 faux positif (0,1% des non AFS). Si le seuil des IgE spécifiques n'était pas atteint, un score diagnostique probabiliste en TDM supérieur strictement supérieur ou égal à 3/5 identifiait 18 % des patients comme atteints d'AFS. Par cette séquence d'examens complémentaires l'ensemble des AFS a été diagnostiqué mais avec 10 faux positifs (16% des non AFS). Si les IgE totales étaient < 517 kUI/L, les IgE spécifiques < 0,10 kUA/L et le score probabiliste en TDM < 3/5, il était possible d'éliminer formellement une AFS.

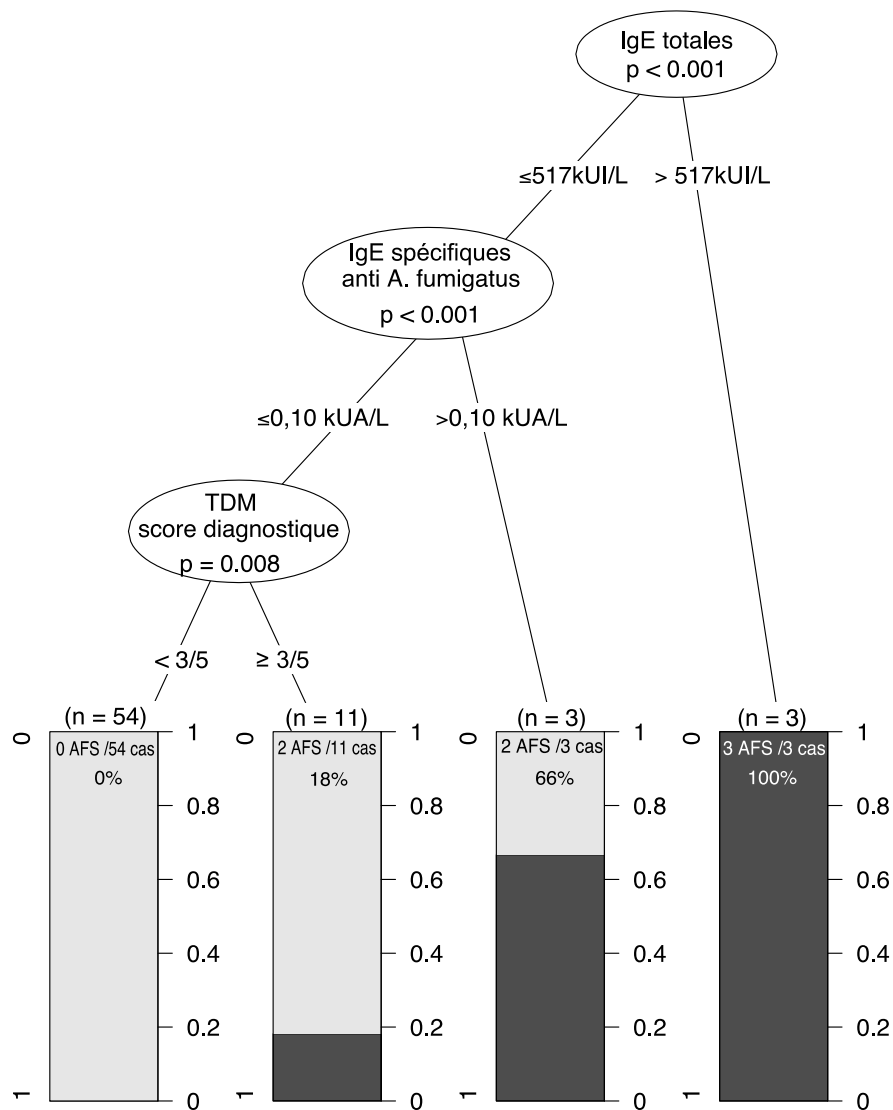


Figure 11 a Arbre décisionnel des examens complémentaires en imagerie et en immunologie pour le diagnostic pré-opératoire d'AFS. IgE = Immunoglobulines E, TDM = tomodensitométrie, AFS = sinusite fongique allergique.

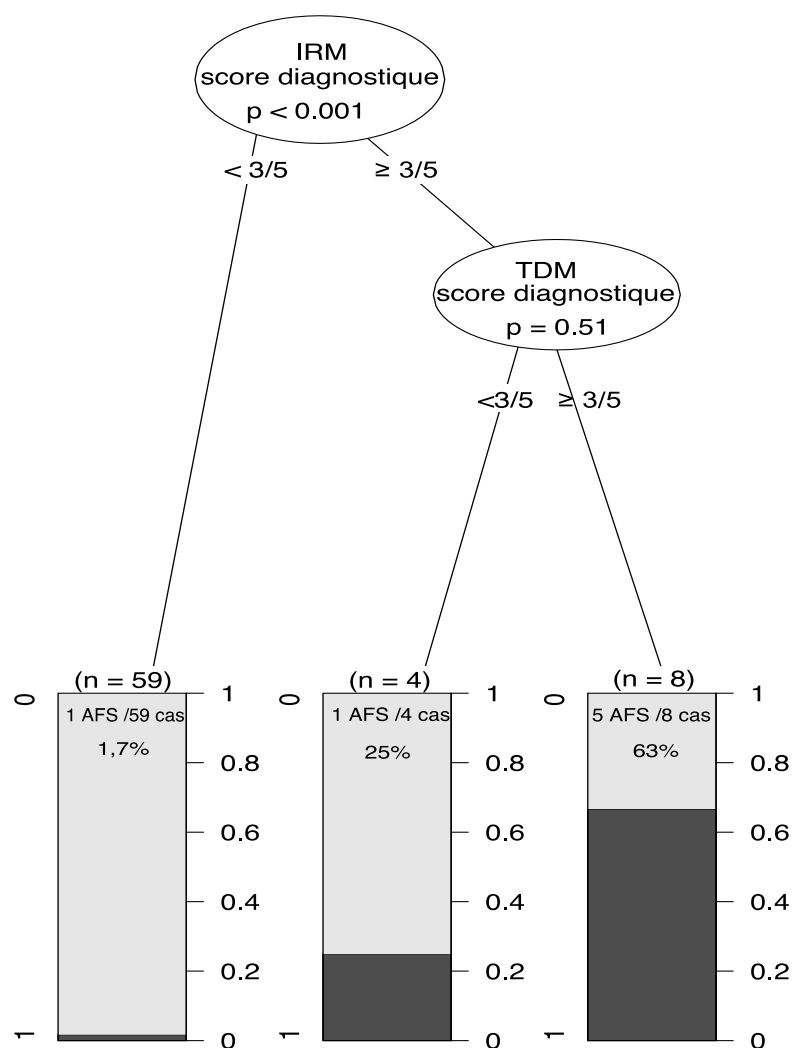


Figure 11 b Arbre décisionnel de l'imagerie pour le diagnostic pré-opératoire d'AFS. IRM= imagerie par résonance magnétique, TDM = tomodensitométrie, AFS = sinusite fongique allergique

Sur la **figure 11b**, un score diagnostique probabiliste pour une AFS en IRM < 3/5 permettait d'éliminer 86% des AFS (1 faux négatif sur 7AFS). L'association de scores diagnostiques probabilistes en TDM et en IRM ≥ 3/5 permettaient d'identifier 71% des AFS (5/7) avec 3 faux positifs (0,05% des non AFS). Au total, les scores probabilistes en IRM et en TDM n'étaient pas suffisants au diagnostic d'AFS puisqu'à l'issue de l'arbre décisionnel, 2 patients n'étaient diagnostiqués.

Nous vous proposons une synthèse des résultats obtenus dans le **tableau 7**.

III.3.1 Présentation synthétique des résultats significatifs

	Diagnostic d'AFS
Clinique	<p>Allergies connues</p> <p>Céphalées intenses et persistantes</p> <p>Une atteinte pansinusienne en endoscopie</p> <p>La présence de mucine allergique associée à du matériel fongique en per-opératoire</p>
Radiologie	A l'IRM, score de probabilité diagnostique $\geq 3/5$ en présence d'un asignal T2 multisinusien
	En TDM score de probabilité diagnostique $\geq 3/5$ en présence de :
	Une atteinte multisinusienne bilatérale et asymétrique, Un comblement total des sinus atteints, Un comblement total des sinus atteints, Une densité hétérogène du matériel de comblement, Une érosion ou une lyse des parois sinusiennes
Biologie standard	Hyper-éosinophilie
Immunologie	<p>Titre d'IgE totales ≥ 517 kUI/L</p> <p>Titre d'IgE spécifiques anti <i>Aspergillus fumigatus</i> ou <i>Alternaria alternata</i> supérieur à 0.10 kUA/L</p>

Tableau 7 Eléments diagnostiques en faveur d'une AFS (rhinosinusite fongique allergique)

III.4 DISCUSSION

Notre objectif principal était de définir des critères diagnostiques pré-opératoires et post-opératoires précoces de l'AFS au travers d'une série prospective de CRS opérées.

Nous avons montré que :

- **Un seuil d'IgE totales > 517 kUI/L permettait d'affirmer un diagnostic d'AFS.**
- **Un seuil à d'IgE totales < à 517 kUI/L, un seuil d'IgE spécifiques < 0,10 kUA/L, un seuil au score de probabilité diagnostique en TDM < 3/5 permettaient d'éliminer le diagnostic d'AFS.**

Par ailleurs, l'étude de l'IRM et de la TDM a montré que ces examens n'étaient pas suffisants au diagnostic d'AFS puisqu'à l'issue de l'arbre décisionnel (figure 7b), 2 patients n'étaient diagnostiqués.

III.4.1 Clinique et Biologie standard

Sur les 71 patients inclus, 9,8% présentaient une AFS, ces taux sont comparables aux études publiées ^{6,8}.

Il ne nous a pas été possible d'établir à partir des critères cliniques et de la biologie standard relevés dans notre étude un arbre décisionnel permettant d'aboutir au diagnostic d'AFS. Toutefois, un endotype d'AFS semble se dégager par la méthode des clusters. La figure 5 montre qu'en utilisant les variables qualitatives listées dans le tableau 1, il est possible d'isoler en un cluster l'ensemble des AFS. Les variables qualitatives significatives retenues étant : une allergie connue, l'atteinte pansinusienne uni ou bilatérale, les céphalées, l'observation per opératoire de mucine associée à du matériel fongique. Une étude similaire à la nôtre publiée en 2001 par Serrano et al.⁸ retrouvait comme significatifs, en analyse multivariée, l'aspect macroscopique de mucine en peropératoire, la localisation au sinus maxillaire et la présence d'IgE spécifiques anti *Aspergillus fumigatus*. Les auteurs précisent que l'ensemble des critères retenus présentent une grande spécificité et une faible sensibilité ne permettant d'orienter le diagnostic qu'en cas de positivité. L'analyse macroscopique avec mise en évidence de mucine était dans leur étude un élément important du diagnostic, notre étude suggère plutôt l'utilisation de ce critère pour confirmer le diagnostic d'AFS. La localisation maxillaire seule ou

associée à d'autres sinus était, au contraire, dans notre étude, en défaveur du diagnostic d'AFS.

L'analyse des variables quantitatives répartit, elles, les AFS en 2 groupes. La majorité des AFS de notre étude (5/7, 71%) étaient retrouvées associées à toutes les CRSwNP. Il faut cependant noter qu'aucune de ces AFS ne présentait de polype à l'endoscopie. Il y aurait donc une relation statistique entre le tableau symptomatique des CRSwNP et les AFS. Un patient qui présente tous les symptômes d'une CRSwNP sans polype pourrait donc être suspect d'AFS. Ces données doivent être rapprochées des données publiées qui classent les AFS dans les maladies avec polypes⁶. Certains auteurs considèrent peut-être comme polypes, la présence de muqueuse oedémateuse dans les masses latérales de l'ethmoïde ou des méats moyens ce qui n'était pas notre analyse (dès lors que cet œdème n'était pas visible dans les fosses nasales). Les 2 autres AFS étaient classées dans le groupe des CRSsNP.

Une autre variable quantitative apparaissait en analyse univariée comme pouvant orienter le clinicien : l'hyperéosinophilie sanguine. Cette variable n'avait pas été retenue dans l'étude de Serrano et al⁸.

Au total, concernant la clinique et la biologie standard, il semblerait que des céphalées, une pansinusite chronique, un terrain allergique et une hyper-éosinophilie sanguine devraient éveiller la suspicion diagnostique et pourquoi pas orienter l'interprétation des examens d'imagerie.

III.4.2 Imagerie

En analyse univariée, les scores de probabilité diagnostique pour l'AFS en TDM de 3/5 et en IRM de 4/5 étaient statistiquement associés au diagnostic d'AFS.

Les critères d'imagerie seuls ont permis d'établir un arbre diagnostique dans lequel il apparaît que l'IRM est le premier examen à effectuer (figure 7b). Cet arbre diagnostique montre que la TDM et les IRM ne permettent pas, seuls, d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'AFS.

Cet arbre suggère que la réalisation systématique d'une IRM en plus de la TDM permettrait d'augmenter la sensibilité et la spécificité diagnostiques. Le coût d'une imagerie supplémentaire est à mettre en balance avec l'apport d'une orientation pré-opératoire fiable aidant le chirurgien dans ses prélèvements, l'étendue de son traitement qui, sans être radical, doit être le plus complet possible dans le nettoyage de la mucine allergique et les indications

à l'anatomopathologiste et au mycologiste. Les AFS sont multisinuées et évoluent dans un contexte très inflammatoire où la mucine est difficilement diagnostiquée en TDM car elle prend une place plus importante que l'élément fongique. L'IRM quant à elle distingue mieux l'élément fongique et la mucine qui se traduisent par un asignal T2 ou un vide de signal là où le signal T1 peut être hypo, iso ou hyper ²⁸. En 2006, Eggesbo et al. ²⁹ rapportent l'avantage de l'IRM dans la caractérisation des tissus mous en plus de l'absence d'irradiation. Lorsque la TDM montre une image qui pourrait être : une pyocèle, une FCRS, un processus néoplasique ou qu'il existe une complication orbitaire et cérébrale, l'IRM permet de les différencier. Ils insistent également sur l'aspect en hyposignal T2 typique de matériel fongique ou de mucine.

Dans notre série, nous avons choisi une analyse de l'imagerie de façon globale sur une échelle de probabilité diagnostique, évaluant autant la qualité de l'information apportée par l'imagerie que celle de la lecture du radiologue. Ce choix est justifié par la disparité des critères diagnostiques existants dans la littérature et afin de limiter le nombre de facteurs étudiés pour ne pas disperser les résultats. Cependant, avec une série d'effectif plus important, l'analyse détaillée des critères radiologiques permettrait une meilleure reproductibilité de notre expérience.

III.4.3 Immunologie

Notre étude a montré l'importance de l'immunologie dans le diagnostic de l'AFS dans notre série. En effet, nous avons pu établir un arbre diagnostique qui permet d'affirmer ou d'infirmer de manière certaine le diagnostic d'AFS.

Les arbres diagnostiques ont montré que le dosage des IgE totales et spécifiques sont complémentaires de la TDM. La valeur seuil des IgE totales en faveur du diagnostic d'AFS variait selon qu'il s'agissait de l'arbre diagnostique (517 kUI/L) ou de l'analyse multivariée (321 kUI/L). Ces seuils sont supérieurs à la valeur de référence chez l'adulte (100 kUI/L) mais inférieurs au seuil diagnostique des ABPA ou celui proposé par l'étude de Meltzer et al. ³⁰ pour le diagnostic d'AFS qui est de 1000 kUI/L dans les deux cas.

La revue de la littérature effectuée par Agarwal et al. ¹⁶ en 2016 reprend l'ensemble des connaissances actualisées sur l'AFS et l'ABPA. Ils confirment l'importance des IgE spécifiques pour le diagnostic d'AFS au même titre que celui de l'ABPA. Ils proposent de remplacer les tests cutanés à lecture immédiate, moins sensibles pour la détection et la quantification de la

sensibilisation aux champignons, par le dosage des IgE spécifiques correspondantes. Ils abordent la difficulté diagnostique de l'AFS en faisant un parallèle avec l'ABPM (allergic bronchopulmonary mycosis). L'ABPM concerne les atteintes pulmonaires par d'autres pathogènes fongiques que les *aspergilli* et leur diagnostic est plus complexe que celui de l'ABPA. De plus, sensibilisation avec production d'IgE et colonisation peuvent ne pas coexister. De ces faits, il est évidemment difficile de diagnostiquer l'ensemble des AFS par les seules IgE spécifiques anti *Aspergillus* et *Alternaria*. Cependant, *Aspergillus* a été retrouvé comme le germe le plus fréquent dans notre série (65%). Lors de taux d'IgE spécifiques faibles ou positives pour les deux germes la recherche des profils d'IgE moléculaires (Asp f 1, 2, 3, 4, 6 ou Alt a 1) permettait de confirmer qu'il s'agissait d'une allergie vraie et non croisée ¹⁹.

L'étude de Collins et al.¹¹ sur les IgE spécifiques dosées dans la mucine allergique prélevée en peropératoire a démontré la présence d'IgE spécifiques dans la mucine chez tous les patients ayant des IgE spécifiques en sérologie. De même, Muittari et al. ³¹ ont comparé les IgE spécifiques aux tests de provocation nasales et bronchiques et ont démontré une positivité des tests de réaction locale de 60% chez les patients symptomatiques avec des IgE spécifiques indétectables par la méthode RAST.

La tryptase a été dosée dans notre étude compte tenu d'études ayant prouvé sa valeur dans la prédiction d'un risque allergique ²⁰. Dans notre série il n'est pas apparu de différence même non significative des valeurs de tryptase au sein du groupe AFS dont la physiopathologie est pourtant IgE médiée. L'explication pourrait être apportée par Beaven et al. ³² dans leur description du rôle des mastocytes depuis Paul Ehrlich à nos jours. Les IgE spécifiques produites lors de la présentation de l'antigène (fongique) aux lymphocytes Th2 vont à leur tour sensibiliser les mastocytes à l'échelle locale et donc limiter la réaction systémique. La réaction mastocytaire serait essentiellement locale avec dégranulation de protéines pro-inflammatoires dont la tryptase au sein des fosses nasales. Il y aurait peu de manifestation allergique systémique et les cellules mastocytaires seraient préservées de la régulation systémique (donc de l'apoptose). Il s'agirait là d'une réaction locale allant dans le sens d'une immunité ORL « détachée » (un sanctuaire immunitaire) préservant l'immunité systémique comme au niveau de l'anneau de Waldeyer. Pour confirmer cette théorie il faudrait doser la tryptase au niveau local (de la mucine).

Une limite de notre travail est d'avoir étudié essentiellement les anticorps anti aspergillaires pour les IgG et IgE, *Alternaria alternata* pour les IgE. La PCR recherchait également *Aspergillus*. Ce choix a été fait en connaissance de la flore retrouvée dans les prélèvements du centre et a été confirmé par la répartition des germes de notre série, en grande majorité de la famille *Aspergillus*. Cependant, dans l'éventualité d'une sensibilisation à un autre germe, les IgE spécifiques positives peuvent avoir été sous estimées.

III.4.4 Mycologie

L'absence de polypes (sauf pour un cas) dans notre population de patients AFS pourrait être liée au type de flore fongique. Dans certaines études ^{2,33,34} les sinusites fongiques allergiques présentent toutes une polypose. Les germes fongiques impliqués en majorité dans ces études sont de la famille *Dematiace* : *Bipolaris* ou *Curvularia*. Dans notre série, *Aspergillus fumigatus* est le germe prédominant dans les résultats mycologiques, il est possible que l'interaction entre la muqueuse sinusienne et *Aspergillus* ne donne pas les mêmes phénotypes de sinusites fongiques qu'avec les antigènes de la famille *Dematiace*.

La sérologie aspergillaire, à la différence de l'étude de Serrano et al. ⁸ n'est pas ressortie comme significative pour le diagnostic d'AFS.

Les résultats anatomopathologiques et mycologiques qui sont à la base de la définition des groupes sont d'interprétation difficile. En effet, lorsque seule l'anatomopathologie ou seule l'examen direct mycologique identifie des filaments mycéliens sans signes d'invasivité il est difficile d'établir avec certitude la pathologie par rapport à une colonisation. De plus, la différence des résultats entre les laboratoires d'anatomopathologie et de mycologie est soumise au biais d'échantillonnage. Ce ne sont pas les mêmes prélèvements qui sont analysés ; il existe un risque d'appauvrissement des prélèvements au cours de leur transport entre le bloc opératoire et les laboratoires, malgré les mesures de précautions qui sont prises.

III.5 CONCLUSION

Il est possible de définir un endotype des AFS reposant sur des critères cliniques et biologiques qui sont :

- Des allergies connues,
- Avec des céphalées intenses et persistantes,
- Une atteinte pansinusienne en endoscopie,
- Une hyper-éosinophilie sanguine ($>0,8G/L$),
- L'observation per-opératoire de mucine allergique associée à du matériel d'allure fongique.

Par ailleurs nous avons établi un arbre diagnostique basé sur les examens immunologiques et la radiologie qui permet d'éliminer le diagnostic d'AFS en cas de :

- Un titre d'IgE totales $\geq 517kUI/L$
- Un titre d'IgE spécifiques anti *Aspergillus fumigatus* ou *Alternaria alternata* supérieur à 0.10 kUA/L
- En TDM, un score de probabilité diagnostique $\geq 3/5$ en présence de :
 - Une atteinte multisinusienne bilatérale et asymétrique
 - Un comblement total des sinus atteints
 - Une densité hétérogène du matériel de comblement
 - Une érosion ou une lyse des parois sinusiennes ;
- A l'IRM, un score de probabilité diagnostique $\geq 3/5$ en présence de :
 - Un asignal T2 multisinusien.

Les résultats obtenus nécessitent d'être confirmés par l'inclusion d'un plus grand nombre de patients.

III.6 REFERENCES

1. Hoyt AEW, Borish L, Gurrola J, Payne S. Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology-in Practice*. 2016;4(4):599-604.
2. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathophysiology, diagnosis and management. *Medical Mycology*. 2009;47:S324-S330.
3. Millar JW, Johnston A, Lamb D. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. *Thorax*. 1981;36(9):710-710.
4. Katzenstein ALA, Sale SR, Greenberger PA. Allergic aspergillus sinusitis - a newly recognized form of sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1983;72(1):89-93.
5. Safirstein BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of upper respiratory-tract. *Chest*. 1976;70(6):788-790.
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;50:1-298.
7. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74(9):877-884.
8. Serrano E, Percodani J, Uro-Coste E, et al. Value of investigation in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis: results of a prospective study. *Journal of Laryngology and Otology*. 2001;115(3):184-189.
9. Cody DT, Neel HB, Ferreiro JA, Roberts GD. Allergic fungal sinusitis - the mayo-clinic experience. *Laryngoscope*. 1994;104(9):1074-1079.
10. Morpeth JF, Rupp NT, Dolen WK, Bent JP, Kuhn FA. Fungal sinusitis: An update. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 1996;76(2):128-&.
11. Collins M, Nair S, Smith W, Kette F, Gillis D, Wormald PJ. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *Laryngoscope*. 2004;114(7):1242-1246.
12. Stewart AE, Hunsaker DH. Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002;127(4):324-332.
13. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1994;111(5):580-588.
14. Nussenbaum B, Marple BF, Schwade ND. Characteristics of bony erosion in allergic fungal rhinoisinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001;124(2):150-154.
15. Klossek J, Serrano E. *Les mycoses en ORL*. Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou; 2003.
16. Agarwal R, Bansal S, Chakrabarti A. Are allergic fungal rhinosinusitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis lifelong conditions? *Medical Mycology*. 2017;55(1):87-95.
17. Lund VJ, Kennedy DW, Draf W, et al. Quantification for staging sinusitis. *Annals of Otology Rhinology and Laryngology*. 1995;104(10):17-21.
18. Carsin A, Romain T, Ranque S, et al. Aspergillus fumigatus in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2017.
19. Vitte J, Romain T, Carsin A, et al. Aspergillus fumigatus components distinguish IgE but not IgG4 profiles between fungal sensitization and allergic broncho-pulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2016;71(11):1640-1643.

20. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Molecular Immunology*. 2015;63(1):18-24.
21. Vitte J. Should allergists check baseline serum tryptase levels in all allergic patients? The plea for PRO. *Revue Francaise D Allergologie*. 2016;56(3):173-175.
22. Mossa-Basha M, Ilica AT, Maluf F, Karakoc O, Izbudak I, Aygun N. The many faces of fungal disease of the paranasal sinuses: CT and MRI findings. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2013;19(3):195-200.
23. Lund VJ, Lloyd G, Savy L, Howard D. Fungal rhinosinusitis. *Journal of Laryngology and Otolaryngology*. 2000;114(1):76-80.
24. Mukherji SK, Figueroa RE, Ginsberg LE, et al. Allergic fungal sinusitis: CT findings. *Radiology*. 1998;207(2):417-422.
25. Likert R, Roslow S, Murphy G. A simple and reliable method of scoring the Thurstone attitude scales. *Personnel Psychology*. 1993;46(3):689-690.
26. Normand AC, Cassagne C, Gautier M, et al. Decision criteria for MALDI-TOF MS-based identification of filamentous fungi using commercial and in-house reference databases. *Bmc Microbiology*. 2017;17:17.
27. Gheith S, Saghruni F, Bannour W, et al. Characteristics of Invasive Aspergillosis in Neutropenic Haematology Patients (Sousse, Tunisia). *Mycopathologia*. 2014;177(5-6):281-289.
28. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: A review. *Radiographics*. 2007;27(5):14.
29. Eggesbo HB. Radiological imaging of inflammatory lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses. *European Radiology*. 2006;16(4):872-888.
30. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004;131(6):S1-S62.
31. Muittari A. Correlation of RAST and provocation tests for diagnosing allergic asthma and rhinitis. *Annals of Allergy*. 1978;40(6):406-408.
32. Beaven MA. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *European Journal of Immunology*. 2009;39(1):11-25.
33. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: Current theories and management strategies. *Laryngoscope*. 2001;111(6):1006-1019.
34. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998;102(3):387-394.

IV CONCLUSION GENERALE

A partir d'une analyse prospective des données cliniques, radiologiques, biologiques, immunologiques et mycologiques d'une série de 71 patients atteints de rhinosinusite chronique opérée, il nous a été possible de définir la place des examens complémentaires dans le diagnostic des rhinosinusites fongiques et des sinusites fongiques allergiques.

Concernant les rhinosinusites chroniques fongiques, principalement représentées par les balles fongiques dans notre série, il est apparu que :

- A l'examen clinique, elles présentent un caractère paucisymptomatique, sans rhinorrhée, claire ni purulente, sans douleur, sans anosmie ni obstruction nasale.
- Leur diagnostic est certain dans 97% des cas :
 - Si le scanner permet de retrouver un score de probabilité diagnostique supérieur ou égal à 4/5 en présence d'une atteinte unilatérale mono sinusienne (maxillaire ou sphénoïdal), de la présence de corps étranger de densité métallique intra cavitaires, d'un comblement contenant des microcalcifications, d'un aspect d'érosion ou de déminéralisation qui peut être observé dans les formes pseudo-tumorales.
 - Et si l'IRM permet d'établir un score de probabilité diagnostique supérieur ou égal à 3/5 en présence d'un signal T2 unique.
- Leur diagnostic peut être éliminé :
 - Si, à l'imagerie : le seuil de probabilité diagnostique au scanner est inférieur à 4/5 (même en cas de positivité de l'IRM)
 - Et si, en immunologie, on retrouve : un seuil d'IgE spécifiques inférieur à 0,10kUA/L, un seuil d'IgE totales inférieur à 196 kUI/L et un seuil de polynucléaires éosinophiles supérieur à 0,27 G/L.
- En cas de doute diagnostique, l'immunologie avec dosage des IgE totales et spécifiques *anti-aspergillus* et *anti-alternaria*, et la mycologie, comprenant la sérologie aspergillaire, permettrait, en cas de positivité, de renforcer le diagnostic. Cependant, la normalité de ces examens, ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

Concernant les sinusites fongiques allergiques, qui représentaient 23% des rhinosinusites chronique fongiques de notre série, il est apparu que :

- A l'examen clinique, leur diagnostic doit être suspecté devant un patient présentant un tableau symptomatique marqué de polypose nasosinusienne mais chez qui, paradoxalement, l'endoscopie ne retrouve pas d'authentique polype.
- Leur diagnostic est certain dans 100% des cas si :
 - Le dosage des IgE totales retrouve un taux supérieur à 517 kUI/L
- Leur diagnostic peut être éliminé lorsque les trois critères suivants sont réunis :
 - Un taux d'IgE totales inférieur à 517 kUI/L,
 - Un taux d'IgE spécifiques inférieur à 0,10 kUA/L,
 - Un score de probabilité diagnostique en TDM inférieur à 3/5.

Ces résultats, qui demandent à être confirmés par des études multicentriques portant sur un plus grand nombre de patients, montrent la complémentarité de la clinique, de l'imagerie et de la biologie dans le diagnostic des rhinosinusites chroniques. L'IRM a toute sa place dans le bilan initial, en association au scanner. La biologie, à visée immunologique et mycologique, par ses progrès permet d'apporter des réponses dans les cas les plus complexes.

V ABREVIATIONS

ABPA :	aspergillose bronchopulmonaire allergique
ABPM :	allergic bronchopulmonary mycosis, mycose bronchopulmonaire allergique
ADN :	acide désoxyribonucléique
AFS :	allergic fungal sinusitis, sinusite fongique allergique
AFS-like :	apparenté aux AFS sans correspondre en totalité aux critères diagnostiques nécessaires
BF :	balle fongique
CART :	classification and regression trees, arbres de classification et de régression
CRS :	chronic rhinosinusitis, rhinosinusite chronique
CRSsNP :	CRS sin nasal polyposis, rhinosinusite chronique sans polypose
CRSwNP :	CRS with nasal polyposis, rhinosinusite chronique avec polypose
ELISA :	enzyme linked immunosorbent assay, méthode de détection immuno-enzymatique d'un antigène ou d'un anticorps.
EVA :	échelle visuelle analogique
FCRS :	fungal chronic rhinosinusitis, rhinosinusite chronique fongique
IgE :	immunoglobuline E
IRM :	imagerie par résonnance magnétique
PCR :	polymerase chain reaction
PNÉo :	polynucléaire(s) éosinophile(s)
RAST :	radio allergo sorbent test, test sanguin radioimmunologique de détection d'IgE spécifiques
SFII :	sinusite fongique invasive indolente
TDM :	tomodensitométrie (syn. : scanner)
VPP / VPN :	valeur prédictive positive / négative

VI ANNEXES

VI.1 Accord CPP

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MÉDITERRANÉE I

Président
Professeur Yves JAMMES

Marseille, le 28 janvier 2016

Madame Loraine Vatin,
Interne d'ORL, CHU La conception
AP-HM
147 Boulevard Baille
13005 Marseille

- Objet : Avis favorable à réception
- Référence du Comité : 16 11
- Numéro d'identification : 2015-A01974-45

Madame,

Nous avons le plaisir de vous faire parvenir ci-joint l'avis favorable relatif au le protocole de recherche en soins courants intitulé :

« REDEFINITION DES CADRES NOSOLOGIQUES DES SINUSITES FONGIQUES « SIFON »

dont M. le Dr Justin MICHEL est le coordonnateur.

Parmi l'ensemble des dispositions du Code de la Santé Publique qui régissent les relations ultérieures entre le promoteur et le Comité, nous attirons votre attention sur les points suivants :

- ❖ le présent avis favorable ne porte que sur les documents mentionnés sur l'avis, et il vous appartiendra de saisir le Comité pour toute modification substantielle que vous seriez amené à envisager ;
- ❖ le Comité devra recevoir la notification de la date effective de commencement de la recherche (signature du consentement de la première personne incluse en France) ;
- ❖ en cas d'absence de début de la recherche dans le délai d'un an après la date du présent avis favorable, celui-ci deviendrait caducue sauf prorogation accordée par le Comité.



Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de ma considération.



Professeur Y. JAMMES

Hôpital Sainte Marguerite
270 Bd Sainte-Marguerite 13274 MARSEILLE
Tél. : 04.91.74.42.56 - Fax : 04.91.74.42.25 - E-mail : cppsudmed1@gmail.com
Site Internet : <http://www.cppsudmediterraneel.fr>

VI.2 Dossier d'observation papier

 Assistance Publique Hôpitaux de Marseille	POLE CERVICO - FACIAL SERVICE ORL Pr DESSI
DOSSIER RECUEIL DE DONNEES Thèse de Loraine VATIN sur les sinusites chroniques (77321)	
Patient / N° Anonymisation JJMMPN =	
Identification	
Nom patronymique Nom Usuel Prénom Date de naissance : Sexe	<div style="border: 2px solid black; padding: 5px; text-align: center;">ETIQUETTE PATIENT</div>
Consentement à la collecte de données <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
Fiche information remise au patient (exemplaire Dossier signé) <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
Lieu de naissance :	
Commune :	
Département :	
Domicile :	
Commune :	
Département :	
Catégorie Socioprofessionnelle :	
<input type="checkbox"/> Agriculteurs exploitants <input type="checkbox"/> Artisans <input type="checkbox"/> Commerçants et assimilés <input type="checkbox"/> Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus <input type="checkbox"/> Professions libérales et assimilés <input type="checkbox"/> Cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et artistiques <input type="checkbox"/> Cadres d'entreprise	<input type="checkbox"/> Professions intermédiaires de l'enseignement, de la santé, de la fonction publique et assimilés <input type="checkbox"/> Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises <input type="checkbox"/> Techniciens <input type="checkbox"/> Contremaîtres, agents de maîtrise <input type="checkbox"/> Employés de la fonction publique <input type="checkbox"/> Employés administratifs d'entreprise <input type="checkbox"/> Employés de commerce
	<input type="checkbox"/> Personnels des services directs aux particuliers <input type="checkbox"/> Ouvriers qualifiés <input type="checkbox"/> Ouvriers non qualifiés <input type="checkbox"/> Ouvriers agricoles <input type="checkbox"/> Anciens agriculteurs exploitants <input type="checkbox"/> Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise <input type="checkbox"/> Anciens cadres et professions intermédiaires <input type="checkbox"/> Anciens employés et ouvriers <input type="checkbox"/> Chômeurs n'ayant jamais travaillé <input type="checkbox"/> Inactifs divers (autres que retraités)
Médecin Référent (AP-HM)	MT ou ORL de ville
Nom :	Nom :
E-mail :@.....	E-mail :@.....
Tél. :	Tél. :
1	



POLE CERVICO - FACIAL
SERVICE ORL Pr DESSI

Examen clinique : Score ADORE :

		Droite	Gauche	Bilatérale
A	Anosmie/hyposmie			
	Cacosmie			
D	Maxillaires			
	Frontales			
	Autres			
O	Obstruction nasale			
R	acquise			
	purulente			
	postérieure			
E	Epistaxis			

0 : asymptomatique
1 : symptômes légers
2 : symptômes modérés
3 : symptômes sévères

Score global clinique: /60

Remarques :

Examen Physique :

Signes Généraux :

Signes physiques :
o Rhinologiques

Présence de mucus
épais et vert/marron : O/N

Autre :

o Neurologiques

dont algies faciales

o Pneumo :
expectoration de moles bronchiques

o ophtalmologiques



POLE CERVICO - FACIAL
SERVICE ORL Pr DESSI

Anamnèse

MH :

Date du diagnostic / /

Antécédents :

Chir :

Med : asthme

Allergie :

Immunodépression O Oui O Non Si oui, préciser

O Diabète HbA1c du - / - / - :

O Stroposité VIH

O Traitement Immunosuppresseur

O Immunodépression

O Corticothérapie systémique prolongée (> 0,3mg/kg/j >13 semaines)

O Autre préciser

Poids kg

Taille cm

Exposition à la moisissure/travail du bois/ jardinage-compost/ cueillette champignons/
port masque :

Histoire de la maladie :
Début des symptômes :



Imagerie

Scanner	Inde?	Indication	prévision DLP (mGy.cm)
Sinusite Simple	non	Sinusite chronique / polypose	50
Sinusite Plus	non	Forte suspicion d'infection fungique non invasive, mucocœlé...	350
Sinus Onco	oui	Forte suspicion de tumeur ou extension d'une tumeur connue	400
Sinus + Cérébral	oui	Forte suspicion de complication cérébrale ou orbitaire	1500
IRM	Gado?	Indication	prévision durée (min)
Sinusite inflammatoire	non	Suspicion d'infection fungique non invasive, mucocœlé...	20
Sinus compliqué	oui	Sinusite avec suspicion de complication cérébrale ou orbitaire	30
Sinus Onco	oui	Forte suspicion de tumeur ou extension d'une tumeur connue	40

	CT (0 à 4)	MR (0 à 4)
Comblement sinusien		
Remaniement osseux (post-inflammatoire)		
Pathologie Focale (Indication d'IRM)		
Sinusite agressive		
Balle fungique		
Sinusite fungique allergique		
Sinusite fungique invasive		
Mucocèle		
Cortico-dépendance		
Sinusite Bactérienne		ADC=

Score Sémio 0: aucun; 1: minime; 2: modéré; 3: marqué; 4: incontestable

Score Patho 0: aucun; 1: peu probable; 2: douteux; 3: probable



Score endoscopique :/10,

Polypes :	0 = absence de polype,	1 = polypes dans le méat moyen,	2 = au-delà du cornet moyen
Œdème	0 = absent,	1 = léger,	2 = sévère
Rhinorrhée	0 = absente,	1 = clair, peu abondante,	2 = épaisse, purulente
Cicatrisation	0 = absent,	1 = léger,	2 = sévère
Croûtes	0 = absent,	1 = léger,	2 = sévère

Adapted from Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. In: Kennedy DW, editor. International Conference on Sinus Disease: Terminology, Staging, Therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104(Suppl 167):17-21.

Traitements entrepris :

Prise d'AINS :

Prise de CTC: per os / IV :

Efficacité

Nécessité de poursuivre le traitement pour améliorer les symptômes :



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

POLE CERVICO - FACIAL
SERVICE ORL Pr DESSI

Suivi 1

Date de la consultation : / /

Statut

- ☐ sans événement
☐ avec événement Préciser
☐ Récidive
☐ ou progression
☐ Décédé

Qualité de vie :

Suivi 2

Date de la consultation : / /

Statut

- ☐ sans événement
☐ avec événement Préciser
☐ Récidive
☐ ou progression
☐ Décédé

Qualité de vie :

Suivi 3

Date de la consultation : / /

Statut

- ☐ sans événement
☐ avec événement Préciser
☐ Récidive
☐ ou progression
☐ Décédé

Qualité de vie :



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

POLE CERVICO - FACIAL
SERVICE ORL Pr DESSI

Mycologie

Collection prélèvement ☐ Oui ☐ Non

Si oui, site :

Référence :

Bactériologie

Microorganisme 1 : _____
Microorganisme 2 : _____
Microorganisme 3 : _____
Microorganisme 4 : _____
Microorganisme 5 : _____

Traitements administrés :

Traitements

VII RESUMES

VII.1 Diagnostic pré-opératoire des sinusites fongiques : quels nouveaux outils ?

Introduction : Toutes les FCRS relèvent d'un traitement chirurgical. Les coûts globaux liés aux CRS peuvent être réduits significativement par le recours à la chirurgie. Actuellement le diagnostic de FCRS s'appuie sur l'anatomopathologie.

L'objectif de l'étude était d'établir un arbre diagnostique pré-opératoire des rhinosinusites chroniques fongiques (FCRS) en les comparant à un groupe de rhinosinusites chroniques non fongiques (NFCRS).

Matériel et méthode : Cette étude était clinique, ouverte, monocentrique et prospective. Nous avons inclus lors de la consultation, pendant une année, les CRS avec indication chirurgicale. Les FCRS étaient définies par la présence de filaments mycéliens à l'examen direct, sur une culture ou une PCR mycologiques positives. En pré-opératoire les patients bénéficiaient d'un interrogatoire, d'un examen clinique avec endoscopie des fosses nasales. Un bilan sanguin comprenait le dosage de la numération de formule sanguine, la protéine C-réactive, les immunoglobulines E circulantes totales et spécifiques anti *Aspergillus fumigatus* et anti *Alternaria alternata*, la tryptasémie, la sérologie aspergillaire. Un scanner et une IRM étaient réalisés pour tous les patients avec lecture en aveugle des résultats par un radiologue expert. Les prélèvements per-opératoires étaient envoyés en anatomopathologie et en mycologie en précisant la recherche de germes fongique.

Résultats : Nous avons inclus 75 patients consécutivement. Le groupe FCRS était constitué de 31 patients. Les populations des groupes FCRS et NFCRS étaient homogènes. L'analyse univariée retrouvait les critères significatifs suivants pour les FCRS : l'absence de polypose, d'anosmie, d'obstruction ou de rhinorrhée purulente, un score endoscopique à 1/10 en moyenne, un TDM avec un score à 3/5 ou une IRM avec un score à 5/5 de probabilité diagnostique en faveur d'une FCRS, des IgE spécifiques positives, une sérologie aspergillaire positive. En analyse multivariée non supervisée, nous retrouvions les mêmes critères ainsi que les IgE totales supérieures à 1000 kUI/L. La méthode de CART a montré que l'IRM puis le TDM sont les premiers maillons du processus diagnostique pré-opératoire des FCRS.

Discussion : Notre série confirme l'importance de l'imagerie dans le diagnostic pré-opératoire des FCRS. Le dosage des IgE totales et spécifiques et la sérologie aspergillaire peuvent être une aide diagnostique supplémentaire.

Mots clefs IRM, TDM, sérologie aspergillaire, IgE totales, IgE spécifiques.

VII.2 Diagnostic pré-opératoire des sinusites fongiques allergiques : quels nouveaux outils ?

Introduction : Actuellement, le diagnostic certain de sinusite fongique allergique est apporté par l'anatomopathologiste en post-opératoire. Le manque de critères diagnostiques pré-opératoire induit un retard d'instauration de la corticothérapie générale et expose aux risques de complications par persistance ou récurrence de la maladie.

L'objectif principal de cette étude était d'établir un arbre diagnostique des critères diagnostiques pré-opératoires d'AFS.

Matériels et méthodes : Cette étude est clinique, physiopathologique, ouverte, monocentrique et prospective. Des rhinosinusites chroniques avec indication chirurgicale ont été incluses pendant un an. Après réception d'un consentement éclairé écrit, l'inclusion a consisté : en un examen clinique et une endoscopie nasale, un bilan sanguin (numération de formule sanguine, protéine C-réactive, Immunoglobulines E totales et spécifiques, sérologie aspergillaire), une TDM et une IRM des sinus. Les prélèvements opératoires étaient envoyés en anatomopathologie et en mycologie en spécifiant la recherche fongique. En post-opératoire les patients étaient répartis : dans le groupe AFS s'il était retrouvé des filaments mycéliens sans invasion tissulaire, des cristaux de Charcot-Leyden, des agrégats d'éosinophiles ; dans le groupe BF s'il était retrouvé uniquement des filaments mycéliens sans invasion tissulaire ; dans le groupe SFII s'il était retrouvé des filaments mycéliens avec invasion tissulaire ; dans le groupe des CRSwNP s'il était retrouvé des polypes en clinique sans filaments mycéliens ; dans le groupe des CRSsNP en absence de tous les critères précédemment cités.

Résultats : Pendant un an, 71 patients ont été inclus de manière consécutive (39 femmes et 32 hommes). Les sinusites fongiques regroupaient 31 patients : 7 AFS et 24 sinusites fongiques. En analyse multivariée non supervisée, le profil AFS se caractérisait par le terrain allergique, l'atteinte pansinusienne uni ou bilatérale, les céphalées, l'observation per opératoire de mucine et de matériel fongique. Les IgE totales ≥ 517 kUI/L et IgE spécifiques anti-aspergillaires et anti-*Alternaria* $\geq 0,10$ kUA/L, la probabilité incertaine à forte d'AFS au TDM et à l'IRM paraissait significative dans les arbres diagnostiques.

Discussion : Un seuil d'IgE totales > 517 kUI/L permet d'affirmer un diagnostic d'AFS. Un seuil à d'IgE totales < 517 kUI/L, un seuil d'IgE spécifiques $< 0,10$ kUA/L, un seuil au score de probabilité diagnostique en TDM $< 3/5$ permettent d'éliminer le diagnostic d'AFS.

Mots clefs IgE totales, IgE spécifiques anti-*Aspergillus*, IgE spécifiques anti-*Alternaria*, IRM, TDM.

VII.3 Tableau récapitulatif des éléments servant au diagnostic des rhinosinusites fongiques

	FCRS	AFS
Clinique	<p>Paucisymptomatique.</p> <p>Absence de rhinorrhée claire ou purulente, de douleur, d'anosmie, d'obstruction nasale.</p>	<p>Allergies connues</p> <p>Céphalées intenses et persistantes</p> <p>Une atteinte pansinusienne en endoscopie</p> <p>La présence de mucine allergique associée à du matériel fongique en per-opératoire</p>
Radiologie	<p>A l'IRM, score de probabilité diagnostique $\geq 3/5$ en présence d'un asignal T2 unique</p>	<p>A l'IRM, score de probabilité diagnostique $\geq 3/5$ en présence d'un asignal T2 multisinusien</p>
	<p>En TDM score de probabilité diagnostique $\geq 4/5$ en présence de :</p> <p>Une atteinte unilatérale d'un sinus unique (maxillaire ou sphénoïdal), La présence de pâte dentaire dans la cavité densité métallique, Un comblement contenant des microcalcifications, Un aspect d'érosion ou de déminéralisation peut être observé dans les formes pseudo-tumorales.</p>	<p>En TDM score de probabilité diagnostique $\geq 3/5$ en présence de :</p> <p>Une atteinte multisinusienne bilatérale et asymétrique, Un comblement total des sinus atteints, Un comblement total des sinus atteints, Une densité hétérogène du matériel de comblement, Une érosion ou une lyse des parois sinusiennes</p>
Biologie standard	-	Hyper-éosinophilie
Immunologie	Titre d'IgE totales ≥ 196 kUI/L	Titre d'IgE totales ≥ 517 kUI/L
	Titre d'IgE spécifiques anti <i>Aspergillus fumigatus</i> ou <i>Alternaria alternata</i> supérieur à 0.10 kUA/L	
Mycologie	Sérologie aspergillaire positive	-

Tableau 8 Eléments diagnostiques en faveur d'une FCRS ou d'une AFS

FCRS= rhinosinusite chronique fongique ; AFS= sinusite fongique allergique ; IgE= Immunoglobuline ; IRM= Imagerie par résonance magnétique ; TDM= Tomodensitométrie.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Introduction : Le diagnostic de rhinosinusite fongique chronique n'est actuellement certain qu'en post opératoire. L'identification de stratégies diagnostiques pré-opératoires permettraient d'optimiser la prise en charge chirurgicale (plus précoce). Cela permettrait pour les sinusites fongiques allergiques, diagnostic rare parmi les sinusites fongiques, d'instaurer d'une corticothérapie en post-opératoire afin de limiter les complications et récides.

Objectif principal était d'optimiser la prise en charge des rhinosinusites fongiques chroniques par l'utilisation en pratique courante de la TDM, de l'IRM, des bilans biologiques standard et immunologiques, des examens mycologiques.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude clinique, physiopathologique, ouverte, monocentrique et prospective. Des rhinosinusites chroniques avec indication chirurgicale ont été incluses pendant un an. Après réception d'un consentement éclairé écrit, l'inclusion a consisté : en un examen clinique et une endoscopie nasale, un bilan sanguin (numération de formule sanguine, protéine C-réactive, Immunoglobulines E totales et spécifiques, sérologie aspergillaire), une TDM et une IRM des sinus. Les prélèvements opératoires étaient envoyés en anatomopathologie et en mycologie. En post-opératoire les patients étaient répartis : dans le groupe des sinusites fongiques allergiques s'il était retrouvé des filaments mycéliens sans invasion tissulaire, des cristaux de Charcot-Leyden, des agrégats d'éosinophiles ; dans le groupe des balles fongiques s'il était retrouvé uniquement des filaments mycéliens sans invasion tissulaire ; dans le groupe des sinusites fongiques invasives indolentes s'il était retrouvé des filaments mycéliens avec invasion tissulaire ; dans le groupe des polyposes naso-sinusiennes s'il était retrouvé des polypes en clinique sans filaments mycéliens ; dans le groupe des rhinosinusites chroniques sans polypes en absence de tous les critères précédemment cités. Les données ont été traitées sur Excel® et logiciel R®. En analyse univariée, les variables qualitatives ont été traitées avec le test du Chi2 de Pearson ou le test exact de Fisher et les variables quantitatives avec le test de Wilcoxon. L'analyse multivariée était non supervisée. Des arbres décisionnels diagnostiques ont été constitués par régression logistique.

Résultats : Pendant un an, 71 patients ont été inclus de manière consécutive (39 femmes et 32 hommes). Les sinusites fongiques regroupaient 31 patients : 7 AFS et 24 balles fongiques. La méthode de CART a montré que l'IRM puis la TDM sont les premiers maillons du processus diagnostique pré-opératoire des FCRS en général et permettent d'identifier les AFS parmi les sous-groupes fongiques. En analyse multivariée non supervisée, l'immunologie (IgE spécifiques anti-aspergillaires et anti-*Alternaria* $\geq 0,10\text{kUA/L}$, IgE totales $\geq 517\text{kUI/L}$) était un élément diagnostique supplémentaire en faveur des AFS et des FCRS. La mycologie avec la sérologie aspergillaire a montré son intérêt dans le diagnostic des FCRS. La clinique et le terrain permettent d'éliminer une rhinosinusite fongique en cas de tableau de polypose naso-sinusienne (anosmie, obstruction nasale, rhinorrhée purulente, polypes aux méats moyens). Les sinusites fongiques allergiques sont caractérisées par une allergie connue, une atteinte pansinusienne (uni ou bilatérale), des céphalées, l'observation per-opératoire de mucine allergique associée à du matériel fongique. Un tableau clinique de polypose nasosinusienne sans polype authentifié en endoscopie doit faire suspecter une AFS.

Discussion : Notre série confirme l'importance de l'immunologie et de la radiologie dans le diagnostic pré-opératoire des FCRS et des AFS. L'IRM et la TDM des sinus, le dosage des IgE totales et spécifiques anti-aspergillaires et anti-*Alternaria* et la sérologie aspergillaire devraient faire partie du bilan diagnostique d'une rhinosinusite chronique vue en consultation spécialisée. Cependant si les examens biologiques sont normaux ils n'éliminent pas le diagnostic.

Mot clefs : IRM, TDM, IgE totales, IgE spécifiques, sérologie aspergillaire