

Relations nez/bronches : physiologie, exploration et pathologies

V. Hox, C. Pilette, C. Huart, P. Rombaux

Ce chapitre vise à résumer les similitudes et les différences entre la physiologie, l'exploration et la pathologie des voies respiratoires supérieures et inférieures, ainsi que les liens et les mécanismes possibles d'interaction entre les maladies inflammatoires nasales et bronchiques.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Rhinite allergique ; Asthme, Corticoïde ; Inflammation nasale ; Polypose nasosinusienne ; Sinusite chronique

Plan

■ Introduction	1
■ Physiologie	1
■ Explorations	2
■ Pathologies	3
■ Maladies des « voies respiratoires unies »	4
Rhinite virale et voies respiratoires inférieures	5
Rhinite allergique et voies respiratoires inférieures	5
Rhinite non allergique et non infectieuse et voies respiratoires inférieures	5
Rhinosinusite chronique et voies respiratoires inférieures	5
Mécanismes possibles déterminant les interactions naso-bronchiques	5
Implications thérapeutiques	6
■ Conclusion	6

■ Introduction

Les voies aériennes supérieures et inférieures sont étroitement liées d'un point de vue anatomique, histologique et immunologique. En raison de sa position à l'entrée des voies respiratoires, le nez est responsable du maintien de l'homéostasie des voies respiratoires inférieures par différents moyens et joue un rôle sentinelle dans les voies respiratoires, alertant l'individu de la qualité et composition de l'air inspiré. Mais, même dans des conditions pathologiques, il existe de fortes relations entre les voies respiratoires supérieures et inférieures, souvent appelées « maladie des voies respiratoires unies » (*united airways*), un concept largement accepté au cours des dernières décennies. L'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont des pathologies inflammatoires des voies respiratoires inférieures [1, 2] tandis que la rhinite, la rhinosinusite et les polypes nasaux sont des phénotypes pathologiques courants des voies aériennes supérieures [2-4] (Fig. 1).

■ Physiologie

En raison de sa localisation à l'entrée des voies respiratoires, le nez constitue la principale voie d'inhalation de l'air vers les voies respiratoires inférieures. Après avoir traversé le vestibule nasal et la région de la valve nasale, l'air inspiré circule dans les voies respiratoires nasales principales, définies par le septum nasal en position médiane et les cornets inférieurs et moyens latéralement. Les cornets nasaux sont conçus pour augmenter la surface muqueuse de la cavité nasale et pour réguler le flux d'air en alternant le contenu vasculaire et l'épaisseur de la muqueuse à travers l'état de leurs vaisseaux de capacitance [5]. Cette grande surface permet le contact entre l'air inspiré et les surfaces muqueuses, facilitant ainsi l'humidification, la filtration et la régulation de la température de l'air inspiré avant qu'il n'atteigne les voies respiratoires inférieures.

La muqueuse nasale est tapissée d'un épithélium cilié cylindrique pseudo-stratifié, reposant sur une membrane basale (Fig. 2A) [6]. Trois catégories principales de cellules épithéliales ont été étudiées : les cellules basales, les cellules ciliées et les cellules calciformes [5]. Afin de prévenir l'inflammation continue induite par des stimuli exogènes présents dans l'air inhalé, l'épithélium nasal est doté de divers mécanismes contribuant à l'homéostasie des muqueuses, notamment des molécules de jonction serrées, la production de mucus et la fonction ciliaire. L'épithélium respiratoire produit une large gamme de molécules et de médiateurs, mais il joue également un rôle immunosuppresseur face aux antigènes inoffensifs. Les cellules épithéliales peuvent être considérées, outre leur rôle de barrière protectrice, comme acteurs actifs dans l'immunité adaptative et innée. Entre l'épithélium de la muqueuse nasale, les lymphocytes T et les rares mastocytes ont été décrits comme étant présents chez les sujets normaux. Récemment, des cellules chimioréceptrices solitaires ont été trouvées dispersées dans tout l'épithélium, qui sont connues pour exprimer des chimiorécepteurs et sont directement en contact avec les terminaisons nerveuses sensorielles [7], ainsi que les ionocytes exprimant le *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Différents types de glandes sont présents sous l'épithélium et sont responsables de la production de mucus qui recouvre l'épithélium de la surface nasale. L'exsudation peut

augmenter dans des conditions pathologiques, entraînant des symptômes de rhinorrhée et de sécrétions bronchiques, mais en situation normale, le mucus contribue au transport mucociliaire indispensable pour éliminer les substances du nez et nécessite une fonction ciliaire adéquate. En outre, le mucus assure une protection immunitaire et mécanique des muqueuses et joue un rôle important dans l'humidification de l'air inspiré.

Les muqueuses nasosinusienne et bronchiques ont de nombreuses caractéristiques histologiques similaires. En revanche, la pseudo-stratification de l'épithélium nasal disparaît au fur et à mesure que l'on descend dans l'arbre respiratoire. Au niveau des bronchioles, l'épithélium devient unistratifié, cylindrique puis cubique [8]. En parallèle avec la disparition des structures cartilagineuses et des glandes sous-muqueuses, les voies respiratoires sont caractérisées par la présence de cellules club (exemple : cellules de Clara) [8] (Fig. 2B à E). Il a été démontré que les cellules club produisent du surfactant, des antiprotéases et expriment le cytochrome P450, jouant ainsi un rôle de détoxification [9]. En outre, il a été suggéré que ces cellules pourraient également posséder un potentiel de cellules souches pour les cellules ciliées et sécrétant les

muqueuses [10], même s'il a été démontré plus récemment qu'elles dérivent des cellules basales comme les autres cellules épithéliales différenciées.

La sous-muqueuse des voies aériennes supérieures et inférieures se trouve sous la membrane basale et contient des vaisseaux, des glandes muqueuses et des nerfs, en plus d'une multitude de composants cellulaires. Ces composants cellulaires comprennent principalement des lymphocytes, des monocytes et des mastocytes avec des neutrophiles et des éosinophiles qui restent rares en situation normale. Contrairement aux voies respiratoires supérieures, les voies respiratoires inférieures sont recouvertes de cellules musculaires lisses de la trachée aux bronchioles, qui sont absentes dans le nez et qui sont responsables du phénomène de bronchoconstriction. En revanche, le nez contient un apport sanguin dense composé de capillaires sous-épithéliaux, de systèmes artériels et de sinusoides caveaux veineux [5]. Les changements dans la teneur en sang de ces structures se produisent spontanément et de manière rythmée, entraînant une réduction de volume alternée dans les deux cavités nasales, appelée « cycle nasal ». Cependant, ce réseau dense peut aussi entraîner une obstruction nasale en cas de pathologie [11].

Bien que les similitudes dans la physiopathologie des voies aériennes supérieures et inférieures soient frappantes (cf. « Explorations »), le nez et les bronches réagissent dans une certaine mesure aux stimuli inflammatoires. Par exemple, le remodelage des voies respiratoires est beaucoup plus important dans les bronches des asthmatiques que dans le nez des rhinitiques avec une épaisseur plus prononcée de la membrane basale et un épanchement plus important des tissus bronchiques que nasaux [12, 13]. L'origine embryologique différente de la muqueuse nasale (ectodermique) et bronchique (endodermique) et les différents modes d'expression des gènes peuvent expliquer les différences observées entre les voies aériennes supérieures et inférieures [14], résumées dans le Tableau 1 [15].

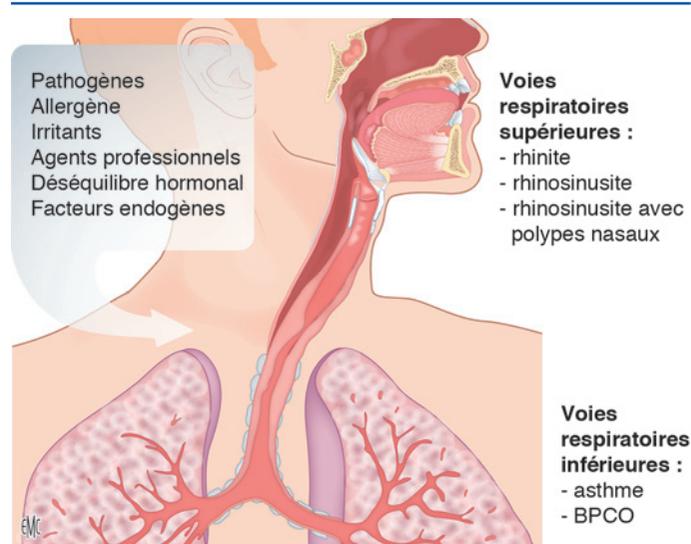


Figure 1. Les maladies inflammatoires chroniques des voies respiratoires ont différentes étiologies et peuvent se manifester dans les voies respiratoires supérieures et/ou inférieures.

■ Explorations

Afin d'évaluer les maladies des voies respiratoires supérieures et inférieures, une histoire approfondie est la pierre angulaire du diagnostic correct au sein de la population hétérogène de maladies chroniques des voies respiratoires. La définition du déclencheur induisant des symptômes est d'une importance capitale. En plus des allergènes classiques, les symptômes peuvent être provoqués par des déclencheurs non spécifiques tels que les changements d'humidité et de température, la fumée de tabac et les parfums,

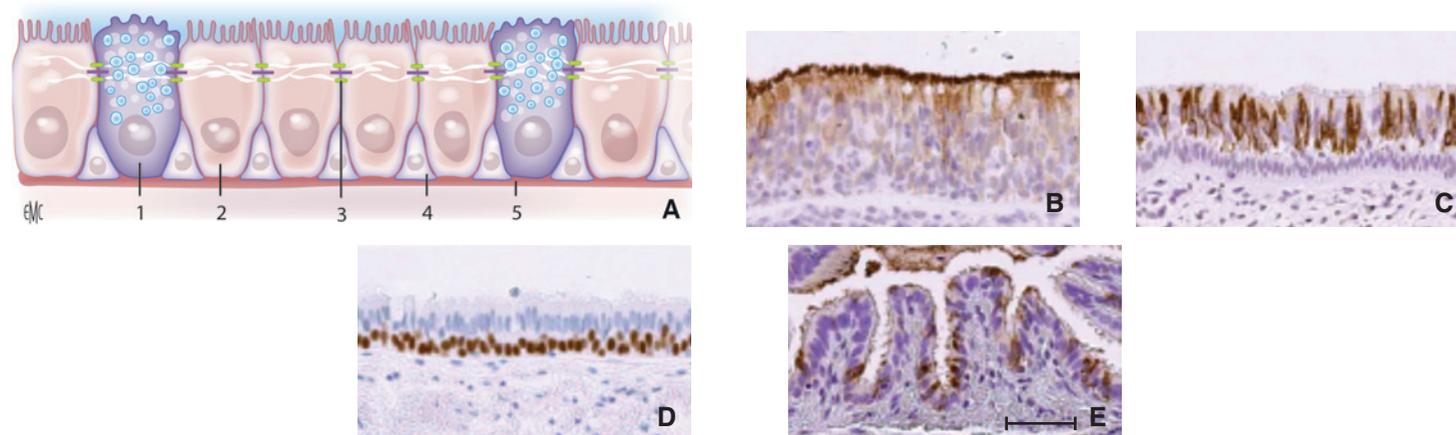


Figure 2. D'après [6].

A. Vue schématisée de la muqueuse respiratoire comprenant les différents types de cellules de l'épithélium cylindrique pseudo-stratifié, de la membrane basale et des jonctions serrées.

B. Image microscopique de l'épithélium respiratoire montrant les principaux types de cellules comme la coloration immunologique à la bêta-tubuline IV dans une grande voie respiratoire présentant des cellules ciliées.

C. Coloration immunologique par mucine 5AC (MUC5AC) dans une grande voie respiratoire montrant des cellules caliciformes.

D. Immunomarquage de p63 dans une grande voie respiratoire montrant des cellules basales.

E. Coloration immunologique par CC16 dans une petite voie respiratoire présentant des cellules de club. Barre d'échelle : 50 µm.

Tableau 1.
Similitudes et différences des caractéristiques inflammatoires dans la rhinite allergique et l'asthme (d'après [15]).

		Nez	Bronches
Épithélium	Perte	0 à +	+++
	Métaplasie	0 à +	0
Membrane basale	Pseudo-épaississement	0 à +	++ à +++
	Déposition collagèneuse	0 à +	++ à +++
Sous-muqueuse	Éosinophiles	+++	+++
	Lymphocytes	+ à ++	+ à ++
	Réseau vasculaire	+++	+
	Muscle lisse	0	++
	(Myo)fibroblastes	0 à +	++ à +++
	<i>Mast cells</i>	MCTC	MCT

phénomène appelé hyperréactivité des voies respiratoires. Une longue histoire professionnelle, ainsi que l'usage de drogues (topiques et systémiques), le tabagisme, l'état de santé général et les comorbidités (otite, conjonctivite, symptômes systémiques ou déficiences immunitaires) peuvent donner des indications claires sur le type de maladie des voies aériennes concerné.

L'examen clinique commence par la description de l'apparence physique générale du patient [16]. Un pli allergique peut donner une indication sur une peau atopique (dermatite atopique) du patient et la cyanose, un thorax hyperinflatoire, un hippocratisme et l'utilisation des muscles respiratoires accessoires peuvent refléter une pathologie grave des voies respiratoires inférieures.

La rhinoscopie antérieure constitue la première ligne d'examen clinique des voies respiratoires supérieures. Elle est utile pour évaluer l'aspect général de la muqueuse nasale, vérifier les signes évidents d'infection ou de formation de croûtes importants et exclure les anomalies structurelles importantes telles que la déviation septale [16]. En revanche, l'endoscopie nasale présente l'avantage d'une évaluation globale de la cavité nasale (y compris les méats supérieurs et moyens et les nasopharynx) et d'exclure tout processus tumoral. Il est recommandé pour le diagnostic de rhinosinusite avec ou sans polypose nasale de réaliser un *computerized tomography* (CT) scanner supplémentaire de la région sino-nasale [3]. Plusieurs méthodes d'examen technique sont disponibles pour les voies respiratoires supérieures, principalement pour déterminer la perméabilité nasale. Ils incluent la rhinomanométrie, la rhinométrie acoustique et les mesures du « peak nasal inspiratory flow » (PNIF). Ils peuvent être utilisés pour objectiver l'obstruction nasale signalée et pour mesurer le débit nasal, mais sont particulièrement utiles pour détecter les changements de la perméabilité nasale lors de provocations nasales [17]. Pour les voies respiratoires inférieures, l'auscultation de l'arbre bronchique peut révéler une respiration sifflante ou des crépitations graves, suggérant une maladie obstructive des voies respiratoires inférieures. Ensuite, la fonction pulmonaire peut être mesurée afin de fournir une confirmation et une évaluation de la gravité de la limitation du débit d'air, de sa réversibilité et de sa variabilité. Cela se fait par spirométrie, en particulier la mesure du volume expiratoire forcé en une seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF), ou par la mesure du débit expiratoire maximal (DEP). La réversibilité est évaluée par la réponse au traitement par bronchodilatateur. La mesure de l'hyperréactivité bronchique (HRB) est un outil bien établi pour mesurer la « sensibilité » du muscle lisse bronchique aux déclencheurs non spécifiques, pouvant entraîner une bronchoconstriction. Les résultats sont généralement exprimés en concentration d'agent provocateur, entraînant une chute de 20 % du VEMS concentration (PC 20). Les agonistes les plus fréquemment utilisés sont la méthacholine, agoniste des récepteurs muscariniques (PC 20 ≤ 16 mg/ml) et l'histamine (PC 20 ≤ 8 mg/ml). Les expectorations induites par une solution saline spontanée ou hypertonique permettent d'évaluer l'inflammation associée à une maladie des voies respiratoires inférieures en recherchant des éosinophiles ou des neutrophiles, des cytokines inflammatoires ou des anticorps produits localement. En outre, la mesure des niveaux d'oxyde nitrique exhalé (FeNO)

est une autre méthode non invasive pour évaluer l'inflammation à éosinophiles des voies aériennes de manière plus indirecte et peut être utilisée comme méthode de suivi pour évaluer le traitement bronchique.

Par analogie avec les tests d'HRB, plusieurs méthodes ont été explorées pour diagnostiquer l'hyperréactivité nasale (HRN). De toutes ces méthodes, l'exposition nasale à de l'air sec et froid s'est révélée la plus spécifique et la mieux tolérée [18]. Malgré le fait que cette technique soit la méthode de choix, elle n'a pas encore été mise en œuvre dans la rhinologie clinique de routine.

Bien qu'il existe des corrélations pertinentes entre le NO nasal et la pathologie sino-nasale, les mesures du NO nasal jouent un rôle marginal dans le diagnostic des maladies des voies respiratoires supérieures, sauf dans le dépistage de la dyskinésie ciliaire primitive (DCP) ou de la mucoviscidose (*cystic fibrosis* [CF]) [19]. Le diagnostic définitif de ces pathologies mucociliaires doit être établi en confirmant une fonction ciliaire déficiente sur une biopsie nasale (DCP) ou par un test génétique (CF) et par un test à la sueur (CF).

Le diagnostic d'allergie en tant que facteur causal d'une maladie allergique des voies respiratoires repose sur la concordance entre une histoire typique des symptômes allergiques et la détection systémique des immunoglobulines (Ig) E spécifiques d'allergènes, soit par *prick-test* cutanés (TAC), soit dans le sérum [20]. En cas d'inadéquation entre les symptômes et la détection systémique des IgE, un test de provocation allergénique spécifique – bronchique ou nasal – avec l'allergène suspecté est un outil utile pour confirmer ou infirmer un diagnostic final [21]. C'est également la norme de référence pour le diagnostic des maladies respiratoires professionnelles [22] et il peut être utile d'identifier l'allergène cliniquement pertinent chez les patients polysensibilisés.

Avec l'arrivée des thérapies biologiques, l'endotypage du profil inflammatoire devient de plus en plus important dans la pratique quotidienne. Cet endotypage est fondé sur le profil inflammatoire qui se trouve dans les voies respiratoires du patient et est utilisé pour administrer un traitement plus individualisé au patient. Le profil inflammatoire peut être déterminé par la collecte de crachats, un lavage nasal ou bronchique ou des tissus. Pour les voies respiratoires inférieures, cela a été facilement mis en œuvre dans la pratique de routine sous la forme d'une induction forcée des expectorations par laquelle les expectorations sont collectées après inhalation d'un aérosol hypersalin [23]. Sur ces expectorations, il est possible de déterminer le nombre de cellules inflammatoires et les médiateurs.

Des résultats similaires peuvent être obtenus dans les sécrétions nasales par la collecte de cytologie nasale par brosses, lavages nasaux, tampons nasaux ou biopsies nasales [16]. Cependant, aucune de ces méthodes n'est actuellement utilisée dans la pratique courante.

■ Pathologies

L'asthme est la manifestation la plus fréquente des maladies chroniques des voies respiratoires inférieures. Il est défini comme un trouble inflammatoire chronique des bronches caractérisé par une HRB, conduisant à des épisodes récurrents de respiration sifflante et de dyspnée. Ces symptômes sont généralement associés à une obstruction au débit variable, c'est-à-dire réversible spontanément, ou sous traitement [1]. La prévalence de l'asthme a nettement augmenté au cours des dernières décennies, avec une prévalence mondiale de 1 à 18 % de la population dans différents pays et environ 300 millions de personnes dans le monde [1]. La forme la plus commune de l'asthme est l'asthme allergique. Chez les individus génétiquement prédisposés dits « atopiques », l'exposition respiratoire à des allergènes conduit à une sensibilisation, à savoir une réponse immunitaire avec production d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B activés. Chez ces individus, l'exposition à l'allergène concerné conduit à une dégranulation des mastocytes provoquant des symptômes allergiques aigus, comme respiration sifflante, toux et bronchoconstriction [4, 24]. Les cytokines apparentées au T-helper de type 2 (Th2), telles que l'interleukine (IL)-4, l'IL-5, l'IL-13, l'histamine et le *tumor necrosis factor α* (TNFα) attirent les cellules

inflammatoires (principalement les éosinophiles et les lymphocytes) dans les voies respiratoires, provoquant un œdème des voies respiratoires, un remodelage. Mais des symptômes similaires à ceux de l'asthme allergique sont présents chez les patients sans aucun signe de sensibilisation allergique [25]. Ce phénotype d'asthme non allergique – anciennement appelé asthme intrinsèque – est présent dans environ 25 % des asthmes et jusque 50 % des cas d'asthme sévère [26] et pourrait être lié à plusieurs facteurs, parmi lesquels l'exposition professionnelle, l'exercice, l'intolérance à l'aspirine et les déséquilibres hormonaux [27]. Une autre entité importante dans le groupe des maladies inflammatoires pulmonaires est la BPCO. Bien que l'asthme et la BPCO présentent des similitudes dans le spectre des maladies telles que l'inflammation des voies aériennes et la fibrose entraînant une obstruction des voies respiratoires, la limitation du débit d'air chez les patients atteints de BPCO est persistante et largement irréversible [2]. L'inflammation des voies aériennes chez les patients atteints de BPCO est davantage du type Th1 et caractérisée par une inflammation neutrophilique et une production accrue d'IL-8 [28, 29]. Le facteur de risque principal de la BPCO est l'exposition chronique à la fumée de cigarette. Cependant, plusieurs facteurs génétiques (déficit en alpha1-antitrypsine ou polymorphismes, notamment des gènes *MMP12* et *CC16*) et environnementaux (biocombustibles, produits chimiques, poussières, pollution atmosphérique) ont été identifiés comme facteurs de risque de BPCO [2, 30].

Les bronchiectasies sont une pathologie bronchique chronique, où les bronches distales sont dilatées de manière permanente et irréversible, suite à la destruction des composants musculaires et élastiques de la paroi bronchique, avec accumulation de sécrétions et infections récurrentes qui, à leur tour, engendrent de l'inflammation locale et/ou obstruction et abiment les voies aériennes inférieures [31]. Plusieurs causes infectieuses, génétiques ou immunologiques peuvent être à l'origine de cette forme d'inflammation chronique des voies respiratoires inférieures.

La rhinite est la forme de présentation la plus courante des maladies inflammatoires des voies respiratoires supérieures. Elle est définie comme une inflammation symptomatique de la muqueuse nasale, provoquant au moins deux symptômes parmi lesquels obstruction nasale, rhinorrhée, démangeaisons nasales et éternuements [20]. Il se produit dans environ 30 % de la population occidentale [20]. Alors que l'infection virale induisant le « rhume » est la cause la plus fréquente de rhinite aiguë, la cause la plus fréquente et la mieux étudiée de la rhinite chronique est une inflammation allergique. La diffusion et les mécanismes en jeu sont similaires à ceux décrits pour l'asthme allergique. Mais également un groupe important de patients souffrent de rhinite chronique avec absence d'allergie démontrée et aucune preuve de maladie infectieuse. Ce groupe de patients représente probablement environ la moitié de la population totale de rhinite chronique [25, 32] et est appelé rhinite persistante non allergique et non infectieuse (NANIPER). Il s'agit d'une population de patients très hétérogène comprenant une rhinite médicamenteuse, une rhinite professionnelle, une rhinite liée à une vasculite, une rhinite induite par des irritants et une rhinite hormonale [33]. Dans environ la moitié des patients NANIPER, aucun facteur causal clair ne peut être détecté et ils sont traités comme des patients atteints de rhinite idiopathique [33].

Lorsque l'inflammation de la muqueuse nasale s'étend jusqu'à la muqueuse des sinus paranasaux, le terme consensuel de rhinosinusite est utilisé [3]. Les symptômes typiques de la rhinosinusite sont la douleur faciale, le dysfonctionnement de l'odorat et le goutte-à-goutte postnasal, en plus des symptômes classiques de la rhinite, à savoir l'obstruction nasale et la rhinorrhée antérieure/postérieure. À des fins cliniques, la définition de la rhinosinusite chronique inclut la polypose nasale [34] et, actuellement, on ne sait toujours pas pourquoi certains patients atteints de rhinosinusite chronique développent une polypose nasale et d'autres pas. La rhinosinusite chronique sans polypose nasale est caractérisée par un épaississement de la membrane basale, une hyperplasie des cellules calciformes, une fibrose, un œdème sous-épithélial et un afflux de cellules inflammatoires [35], principalement constituées de neutrophiles [36]. Le profil de cytokines

est dû au sous-type Th1 avec des taux accrus d'IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 et TNF α [37]. Des échantillons de tissus de patients atteints de rhinosinusite chronique avec polypose nasale montrent également un épaississement de la membrane basale avec souvent des lésions épithéliales. La principale caractéristique est cependant la grande quantité d'œdème extracellulaire avec la présence d'un infiltrat cellulaire inflammatoire dense localisé autour des formations dites « pseudokystes » [38]. Parmi les cellules inflammatoires, les éosinophiles activés sont importants dans environ 80 % des polypes de race blanche [39] associés à un profil prédominant de cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, éotaxine, etc.) [40]. Dans les polypes non caucasiens ainsi que dans les polypes de patients atteints de mucoviscidose, on observe une augmentation du nombre de neutrophiles, également détectée chez les patients atteints de rhinosinusite chronique sans polypose nasale [41, 42]. La triade de Samter (ou de Widal-Lermoyez) est une entité clinique bien connue, caractérisée par la triade associant asthme, polypose nasale et intolérance à l'aspirine. Bien que les mécanismes physiopathologiques exacts ne soient toujours pas clairs, un trouble sous-jacent de la synthèse des eicosanoïdes est impliqué. Parmi les patients présentant une intolérance à l'aspirine, 36 à 96 % ont une polypose nasale et la prévalence de la rhinosinusite chronique chez les patients intolérants à l'aspirine peut atteindre 70 % [43, 44]. La CF et la DCP sont des maladies caractérisées par des anomalies congénitales du transport mucociliaire, système conduisant à de graves problèmes de voies respiratoires supérieures et inférieures chroniques. Chez les patients atteints de DCP, la rhinite est un problème qui survient toute la vie [45] à partir des premiers jours de vie avec une diminution de l'allaitement due à un blocage nasal. Plus tard dans la vie, les patients atteints de DCP souffrent également de rhinosinusite chronique, généralement en l'absence de polypose nasale [46] et souvent en association avec un asthme atypique, des bronchiectasies, une toux productive chronique et des otites moyennes sévères. La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive causée par certaines mutations du gène *CFTR* qui entraîne un dysfonctionnement mucociliaire, affectant la fonction des voies respiratoires et, souvent, dans une moindre mesure, celle des reins, du foie, du pancréas et des intestins. Parmi les patients atteints de mucoviscidose, jusqu'à 97 % ont une rhinosinusite chronique, souvent avec une polypose nasale massive [47].

■ Maladies des « voies respiratoires unies »

Il est bien établi qu'un lien étroit existe entre les maladies des voies respiratoires supérieures et inférieures et le fait que l'inflammation dans une partie des voies respiratoires peut influencer l'homéostasie de l'autre, phénomène appelé « maladie des voies aériennes unies » [48]. La preuve la plus convaincante de la liaison des voies respiratoires supérieures et inférieures provient d'études expérimentales dans lesquelles les dépôts d'allergènes dans le nez ou les bronches entraînent des modifications fonctionnelles ou inflammatoires à distance des voies respiratoires [49]. Les mécanismes sous-jacents à cette interaction ont été étudiés principalement dans les maladies allergiques [50], mais également les rhinites non allergiques, la rhinite infectieuse et le syndrome de rubéole congénitale [51, 52]. Une association épidémiologique claire existe entre les maladies des voies aériennes supérieures et inférieures. La plupart des patients asthmatiques souffrent de rhinite, suggérant le concept d'« une voie aérienne, une maladie ». En général, les patients atteints de rhinite ont un risque triple de souffrir d'asthme à part entière plus tard dans la vie, indépendamment de leur statut atopique [53, 54]. Mais la présence de rhinite a également un impact sur la sévérité de l'asthme, entraînant une augmentation des visites chez le médecin et chez les patients souffrant d'asthme ainsi que des hospitalisations [55-57]. De plus, le lien avec la maladie nasale ne se limite pas à l'asthme seul. Plusieurs études ont trouvé plus de symptômes sino-nasaux chez les patients atteints de BPCO. Avec des études épidémiologiques, la réévaluation des symptômes des voies aériennes supérieures peut atteindre 75 à 88 % [58, 59].

Rhinite virale et voies respiratoires inférieures

Les virus sont la principale cause de rhinite infectieuse ou de rhume et, en plus d'induire des symptômes des voies respiratoires supérieures, ils provoquent des exacerbations de maladies des voies respiratoires inférieures à celles existantes [60]. Les patients asthmatiques avec infections des voies respiratoires virales semblent présenter des symptômes plus graves et persistants dans les voies respiratoires supérieures et inférieures que les sujets sains. La majorité des exacerbations de l'asthme suivent des infections virales des voies respiratoires supérieures et on sait que l'infection par le *human respiratory virus* (HRV) affecte directement la fonction pulmonaire chez les asthmatiques [61]. Cette étude a été prouvée par plusieurs relations d'exposition clinique. Lorsque les patients asthmatiques sont exposés à une inhalation de rhinovirus, ils développent des symptômes de rhinite associés à une diminution du VEMS, à une augmentation de la HRB et à une inflammation bronchique à éosinophiles [62]. Même chez les patients non asthmatiques atteints de rhinite atopique, l'inoculation du rhinovirus augmente la HRB et provoque une chute du VEMS [63]. Chez les patients atteints de BPCO, les virus des voies respiratoires supérieures sont détectés dans 22 à 57 % des cas d'exacerbation [60].

Rhinite allergique et voies respiratoires inférieures

Environ 90 % des personnes souffrant d'asthme ont une rhinite allergique et un tiers des patients atteints de rhinite allergique souffrent d'asthme [20]. De plus, même chez les patients souffrant de rhinite allergique sans diagnostic d'asthme, 40 % souffrent d'une HRB [64]. Une vaste étude longitudinale fondée sur l'enquête sur la santé respiratoire de la Communauté européenne a montré un risque relatif de développer de l'asthme de 3,5 chez les patients souffrant de rhinite allergique, faisant de la rhinite allergique un puissant prédicteur de l'asthme à l'âge adulte [52]. Des études d'exposition où il a été démontré que le dépôt d'allergènes dans le nez ou les bronches entraînait des modifications fonctionnelles ou inflammatoires sur un site éloigné des voies respiratoires prouve bien ce concept. Corren et al. ont montré que l'administration d'allergène nasal chez les patients atteints de rhinite allergique et d'asthme entraînait une hyperréactivité associée à la méthacholine, alors qu'aucune pénétration d'allergène n'était détectée dans les poumons [65]. Braunstahl et al. ont montré une régulation positive des éosinophiles et des molécules d'adhésion dans les tissus nasaux et bronchiques des patients souffrant de rhinite allergique, suite à une provocation par un allergène nasal [66]. Mais, à l'inverse, ils ont montré que la provocation bronchique à des allergènes chez des patients allergiques, non asthmatiques, provoquait des symptômes nasaux et bronchiques, réduisait la fonction pulmonaire et nasale et entraînant des modifications inflammatoires de la muqueuse nasale et bronchique [49].

Rhinite non allergique et non infectieuse et voies respiratoires inférieures

Bien que beaucoup moins étudiée, l'interaction naso-bronchique se produit également dans les maladies des voies respiratoires non allergiques et non infectieuses. Bien que l'on ait d'abord pensé que le contexte atopique commun expliquait le risque accru de développer de l'asthme chez les patients atteints de rhinite, des études plus récentes démontrent que la rhinite est également un facteur de risque d'asthme chez les patients non atopiques [52, 53]. La même étude longitudinale fondée sur l'enquête sur la santé respiratoire de la Communauté européenne, qui montrait le risque accru d'asthme dans les rhinites allergiques, montrait un risque relatif de développer de l'asthme de 2,7 chez les patients atteints de rhinite non allergique [52]. Ce lien a également été prouvé dans les maladies des voies aériennes professionnelles (à la fois pour les agents de poids moléculaire élevé et faible), ce qui indique que la rhinite professionnelle est considérée comme un facteur de risque d'asthme profes-

sionnel [22]. Le contraire est également vrai, une étude ayant comparé les symptômes nasaux entre asthmatiques allergiques et asthmatiques a montré que la prévalence des symptômes nasaux était étonnamment similaire dans les deux groupes [67]. Cela a été confirmé par une étude de Hens et al. qui ont montré que les symptômes nasaux ainsi que les anomalies endoscopiques et les marqueurs inflammatoires dans les sécrétions nasales étaient très comparables entre les asthmatiques atopiques et non atopiques [51]. La même étude a montré que les patients atteints de BPCO, bien que dans une moindre mesure que les patients asthmatiques, présentaient également beaucoup plus de symptômes nasaux que les groupes témoins en bonne santé [51].

Rhinosinusite chronique et voies respiratoires inférieures

Outre la rhinite, la rhinosinusite chronique est aussi associée aux maladies des voies respiratoires inférieures [3]. L'asthme est présent chez environ 26 % des patients atteints de rhinosinusite chronique sans polypose nasale et chez 20 à 70 % des patients souffrant de rhinosinusite chronique avec polypose nasale [44]. Il est intéressant de noter que la plupart des patients atteints de rhinosinusite chronique qui ne signalent pas d'asthme présentent une HRB liée à la méthacholine [68]. Alternativement, des symptômes sino-nasaux sont fréquemment rapportés chez des patients asthmatiques, allant jusqu'à 80 % dans certaines études [3] et un total de 7 % des patients asthmatiques ont une rhinosinusite chronique avec polypose nasale [44]. Dans l'asthme non atopique et l'asthme tardif, les polyposes nasales sont diagnostiquées encore plus fréquemment (10 à 15 %). Comme mentionné précédemment, il existe une relation nette chez les patients atteints de la triade de l'asthme de Samter, de la sensibilité à l'aspirine et de la rhinosinusite chronique avec polypose nasale. La prévalence de la sensibilité à l'aspirine est entre 4 et 19 % chez les asthmatiques et entre 14 et 23 % des cas des rhinosinusites chroniques avec polypose nasale [69]. De plus, les patients atteints de BPCO souffrent plus fréquemment de symptômes de sinusite [51] et Guilemany et al. ont également signalé une association entre la rhinosinusite chronique et les bronchectasies [70]. Enfin, les patients atteints de mucoviscidose sont bien connus pour souffrir de maladie sino-nasale ; jusqu'à 97 % des patients de plus de cinq ans atteints de mucoviscidose présentent une polypose nasale [71]. Lors de l'étude des facteurs de causalité, il a été montré que les patients atteints de rhinosinusite chronique avec polypose nasale étaient plus fréquemment colonisés par *Staphylococcus aureus* que les témoins négatifs [72]. Les anticorps IgE dirigés contre les *S. aureus* étaient significativement plus élevés chez les patients avec polypose nasale et asthme concomitant, comparés aux individus témoins. De plus, la présence d'anticorps IgE sous-nasales dirigés contre les *S. aureus* était associée à un risque accru de développer un asthme comorbide chez les patients atteints de rhinosinusite chronique avec polypose nasale [72] et, dans une étude récente portant sur près de 3000 sujets européens, des taux élevés d'anticorps IgE dirigés contre les *S. aureus* ont été trouvés [73].

Mécanismes possibles déterminant les interactions naso-bronchiques

On pense que les affections nasales provoquent une obstruction nasale, une stase des sécrétions nasales et/ou une maladie infectieuse de la muqueuse nasale et peuvent ainsi contribuer ou même induire une pathologie des voies aériennes chez les sujets sensibles [74]. La congestion nasale et/ou les sécrétions dans les cavités nasales peuvent altérer la fonction de protection que le nez procure aux voies respiratoires inférieures. Il a été démontré, lors de l'exposition à l'air sec froid, que tant que la respiration nasale est maintenue dans le VEMS, alors que la respiration orale est commencée, le VEMS chute de manière significative [75]. L'une des raisons pour lesquelles l'obstruction nasale peut causer des problèmes aux voies respiratoires inférieures est le fait que les voies respiratoires supérieures constituent la principale source de monoxyde d'azote (NO) respiratoire, qui est

considéré comme un facteur important d'adaptation entre la ventilation et la perfusion dans les voies respiratoires inférieures [76]. Cependant, aucune interaction naso-bronchique dans la maladie des voies respiratoires n'est limitée aux effets bronchiques de la respiration nasale altérée. Plusieurs études d'exposition mentionnées ci-dessus suggèrent la présence d'une interaction naso-bronchique plus étendue [49, 62]. Bien que les mécanismes exacts de cette interaction naso-bronchique restent encore incertains, plusieurs voies possibles ont été suggérées. Une théorie plausible est l'implication d'une voie réflexe naso-bronchique neurogène. La stimulation des fibres nerveuses sensibles des voies respiratoires induit une réponse orthodromique via le nerf trijumeau à travers le système nerveux central et l'activation des fibres des voies aériennes éfferentes du nerf vagal. Cette théorie est étayée par exemple par le fait que le comportement nasal avec des déclencheurs non spécifiques tels que la silice ou l'air froid et sec entraîne une résistance pulmonaire accrue, bloquée par l'atropine ou l'interruption du nerf trijumeau [77, 78]. Hens et al. ont montré que la provocation par un allergène nasal chez les souris trachéotomisées induisait rapidement une HRB accompagnée d'une augmentation de la libération de substance P [79]. La théorie du lien systémique entre les voies aériennes supérieures et inférieures existe également. Le fait que les maladies allergiques soient des maladies systémiques est connu depuis longtemps et appuyé par la présence d'anticorps IgE circulants, qui constituent la base des tests d'allergie cutanée. Cependant, on a également observé une augmentation de l'éosinophilie sanguine, une éosinopoïèse de la moelle osseuse [66, 80] et l'induction de l'IL-5 systémique [49, 81, 82] après une exposition à des allergènes des voies aériennes. Dans les deux cas de CRS et d'asthme allergique, des marqueurs pro-inflammatoires similaires se trouvent dans le sang. Cela est également vrai dans le cas de la rhinite virale, étant donné que l'infection expérimentale par le RV-16 chez les personnes allergiques a provoqué une augmentation des taux de facteur de colonisation par les granulocytes et les macrophages, non seulement dans les sécrétions nasales mais aussi dans la circulation, et une augmentation de la neutrophilie dans le sang [83].

Implications thérapeutiques

Au vu de l'interaction entre le nez et les bronches, le traitement de la rhinite chez les patients présentant un asthme concomitant peut conduire à un meilleur contrôle de l'asthme. L'efficacité du traitement de la rhinite dans la réduction des symptômes des voies respiratoires inférieures est mieux documentée pour les stéroïdes nasaux : les stéroïdes nasaux réduisent la BHR chez les patients souffrant de rhinite allergique avec ou sans asthme clinique [65, 84, 85], dans une étude encore plus efficace que les stéroïdes inhalés [86]. Les stéroïdes nasaux réduisent les symptômes de l'asthme chez les patients présentant une rhinite concomitante [87] et diminuent le nombre de visites au service des urgences liées à l'asthme [88]. En revanche, une vaste étude randomisée, contrôlée par placebo, n'a montré aucun effet bénéfique significatif de l'utilisation de la fluticasone nasale sur les symptômes asthmatiques, l'hypertension artérielle ou l'inflammation chez les patients souffrant de rhinite et d'asthme allergiques [89]. Les antihistaminiques sont très efficaces dans le traitement de la rhinite, mais leur rôle dans le traitement de l'asthme n'a jamais été prouvé. Les cystéinyl-leucotriènes sont des médiateurs de la pathogénie de la rhinite allergique et de l'asthme et jouent un rôle important dans la réponse inflammatoire systémique. En effet, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes réduisent efficacement les symptômes de la rhinite allergique et de l'asthme et diminuent la nécessité de médicaments contre la rhinite et l'asthme chez les patients allergiques des voies respiratoires [90, 91]. L'immunothérapie allergénique est un autre exemple de thérapie systémique pour les patients allergiques. En plus de provoquer une réduction à long terme des symptômes de la rhinite allergique et de l'utilisation de médicaments, l'immunothérapie est efficace contre l'asthme léger et peut même prévenir le développement de l'asthme chez les patients allergiques à la rhinite [92]. Le traitement anti-IgE (omalizumab) s'est également avéré très efficace dans le traitement de l'allergie respiratoire globale, car il

a considérablement amélioré la qualité de vie et les paramètres de la fonction pulmonaire liés à l'asthme et à la rhinite chez les patients souffrant de rhinite allergique avec asthme [93]. Mais aussi chez les patients souffrant de rhinosinusite chronique avec polypose nasale et d'asthme comorbide, l'omalizumab diminue significativement les scores de polypes totaux et les symptômes nasaux, chez les sujets allergiques et non allergiques [94]. Mais également d'autres anticorps humanisés ayant montré leur efficacité dans le traitement de certains groupes asthmatiques se sont avérés efficaces comme option thérapeutique chez certains patients atteints de rhinosinusite chronique avec polypose nasale avec ou sans asthme concomitant, tels que les anti-IL-5 (reslizumab, mepolizumab, benralizumab) ainsi que les anti-récepteurs de l'IL-4 (dupilumab) [95]. Pour ces traitements, l'identification de la présence d'inflammation éosinophilique dans les voies respiratoires est une condition préalable indispensable au succès thérapeutique (Fig. 3). Cela signifie qu'une sélection minutieuse des patients, fondée sur leur endotype inflammatoire des pathologies des voies respiratoires supérieures et inférieures, va être le moyen de sélectionner les patients dans le futur. Plusieurs autres agents biologiques sont actuellement à l'essai pour étudier leur potentiel thérapeutique pour les maladies respiratoires inflammatoires, mais sont principalement dirigés vers une pathologie induite par Th2, telle que la rhinite allergique, l'asthme allergique et la rhinosinusite chronique avec polypose nasale. Pour les maladies plus Th1 telles que la BPCO, la rhinite infectieuse et la rhinosinusite chronique sans polypose nasale, les connaissances et les intérêts sont plus rares et le brodalumab, un anticorps dirigé contre l'IL-17, est l'une des seules molécules prometteuses actuellement explorées (Tableau 2). Pour traiter l'inflammation non Th2 chronique des voies respiratoires, comme la rhinosinusite chronique sans polypose nasale et l'asthme non atopique, un traitement macrolide faible dose à long terme a montré une certaine efficacité dans les voies respiratoires supérieures ainsi qu'inférieures [3] (Fig. 3).

Lorsque le traitement médical échoue dans le contrôle des symptômes de CRS, la chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus (FESS) est la thérapie de choix [3]. Cependant, il a été démontré que la FESS peut également améliorer les symptômes bronchiques et réduire l'utilisation de médicaments pour l'asthme bronchique. Après une période de suivi moyenne de 6,5 ans, 90 % des patients asthmatiques atteints de CRS ont indiqué que leurs symptômes d'asthme s'étaient améliorés par rapport à la chirurgie antérieure, avec une réduction du nombre de crises d'asthme et de médicaments [96]. En outre, chez les enfants souffrant de sinusite et d'asthme, il a été démontré que la chirurgie des sinus améliore l'évolution clinique de l'asthme, comme en témoigne la réduction du nombre d'hospitalisations et de jours d'école asthmatiques [97]. La fonction pulmonaire chez les patients asthmatiques atteints de CRS a été signalée par certains auteurs comme bénéficiant de la FESS, mais a été refusée par d'autres [74]. Fait à noter, toutes les études ne montrent pas les effets bénéfiques de la FESS sur l'asthme. La raison de l'incohérence des résultats entre les études est liée à l'hétérogénéité et au petit nombre de patients inclus dans ces études, ainsi qu'à la différence des paramètres de résultats étudiés. En revanche, chez les patients présentant une rhinosinusite chronique avec polypose nasale sévère, les maladies des voies respiratoires inférieures telles que l'asthme, la BPCO, la bronchectasie, la mucoviscidose et la DCP se sont révélées des prédicteurs négatifs du résultat de la chirurgie des sinus [3]. Les résultats après FESS étaient significativement moins bons dans le groupe asthmatique que dans le groupe non asthmatique [98, 99] et le taux de récurrence après chirurgie sinusale était plus élevé chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques [100]. Des résultats médiocres après FESS ont également été rapportés chez des patients souffrant d'asthme intolérant à l'aspirine [101].

Conclusion

Bien que souvent considérée comme une maladie triviale, il est prouvé que les voies respiratoires supérieures atteintes de rhinite ou de rhinosinusite sont très fréquentes chez les patients souffrant de maladies des voies respiratoires inférieures. Il est

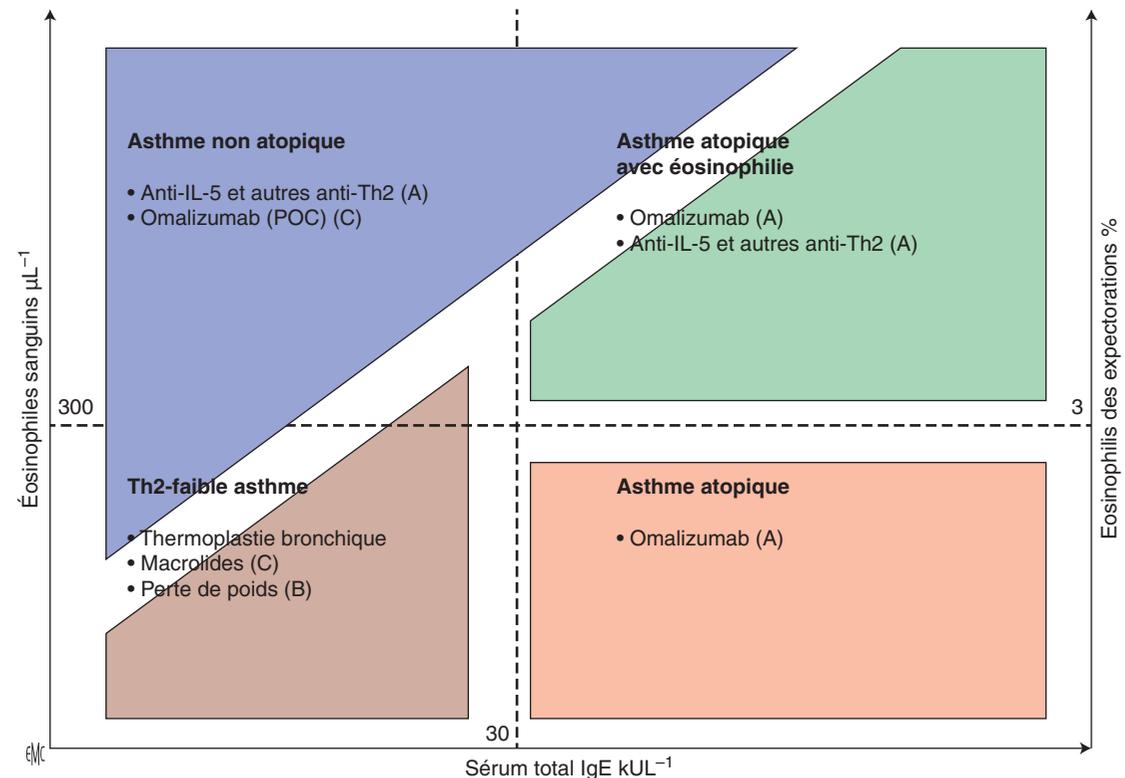


Figure 3. Diagramme de décision fondé sur la connaissance actuelle de l'efficacité (prouvée ou suspectée) de l'*add-on* traitements dans les endo-/phénotypes les plus répandus de l'asthme sévère. L'indication actuelle de l'omalizumab chez l'asthme atopique inclut le fond allergique à l'allergène pérenne avec une augmentation du taux d'immunoglobulines E (IgE) total, alors qu'une inflammation éosinophilique concomitante augmente le risque de réponse. Le rôle des IgE (locales) dans l'asthme non atopique doit être approfondi, alors que l'éosinophilie prédit clairement la réponse à l'anti-interleukine (IL)-5. En revanche, les phénotypes T-helper (Th) 2-low n'ont pas de traitement ciblé, mais pourraient bénéficier des options thérapeutiques émergentes. A, B et C correspondent aux niveaux de preuves disponibles. FeNO : fraction d'oxyde nitrique exhalée ; POC : preuve de concept.

Tableau 2.

Cibles et traitements potentiels en fonction des endotypes et des phénotypes spécifiques des maladies respiratoires des voies supérieures.

Endotype ciblé	Rhinite allergique	Rhinite Infectieuse	Rhinite non allergique, non infectieuse	Rhinosinusite chronique avec polypose nasale	Rhinosinusite chronique sans polypose nasale
<i>Inflammation type 2</i>					
IgE	Omalizumab			Omalizumab	
	Ligelizumab			Ligelizumab	
	Quilizumab			Quilizumab	
IL-5	Mépolizumab			Mépolizumab	
	Reslizumab			Reslizumab	
IL-5Ra	Benralizumab			Benralizumab	
IL-4aR	Dupilumab			Dupilumab	
CRTH2	OC000459			OC000459	
	BI 671800			BI 671800	
GATA-3	GATA-3-specific ADNzyme			GATA-3-specific ADNzyme	
Siglec-8	AK001				
<i>Inflammation non type 2</i>					
IL-17/22		Brodalumab			Brodalumab

IgE : immunoglobulines E ; IL : interleukines ; CRTH2 : chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells ; Siglec : sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin ; ADN : acide désoxyribonucléique.

donc important de dépister ces symptômes chez les patients asthmatiques ou BPCO. Le traitement et la prise en charge de l'inflammation des voies aériennes supérieures a un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie des voies respiratoires inférieures, ce qui souligne l'importance de la connaissance des interactions naso-bronchiques. Dans certains cas, la rhinite et la rhinosinusite sont considérés comme facteurs de risque pour développer une maladie pulmonaires comme l'asthme. Il est donc essentiel d'informer les patients souffrant de symptômes des voies

aériennes supérieures de ce risque et de les inciter à signaler les symptômes bronchiques à un stade précoce. Cela permettrait de lancer rapidement des stratégies thérapeutiques appropriées et donc d'éviter une progression vers des maladies plus sévères et difficiles à traiter.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs n'ont pas transmis de liens d'intérêts en relation avec cet article.

■ Références

- [1] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2018.
- [2] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**:532–55.
- [3] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;**50**:1–12.
- [4] Greiner AN, Hellings PW, Rotiroli G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011;**378**:2112–22.
- [5] Mygind N, Pedersen M, Nielsen M. Morphology of the upper airway epithelium. In: Proctor DF, editor. *The nose, upper airways physiology and the atmospheric environment*. 72. Amsterdam: Elsevier; 1982.
- [6] Gohy ST, Hupin C, Pilette C, Ladjemi MZ. Chronic inflammatory airway diseases: the central role of the epithelium revisited. *Clin Exp Allergy* 2016;**46**:529–42.
- [7] Silver WL, Finger TE. The anatomical and electrophysiological basis of peripheral nasal trigeminal chemoreception. *Ann N Y Acad Sci* 2009;**1170**:202–5.
- [8] AL M. The Respiratory System. In: Weitz M, editor. *Junqueira's Basic Histology*. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.
- [9] De Water R, Willems LN, Van Muijen GN, Franken C, Franssen JA, Dijkman JH, et al. Ultrastructural localization of bronchial antileukoprotease in central and peripheral human airways by a gold-labeling technique using monoclonal antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1986;**133**:882–90.
- [10] Hong KU, Reynolds SD, Giangreco A, Hurley CM, Stripp BR. Clara cell secretory protein-expressing cells of the airway neuroepithelial body microenvironment include a label-retaining subset and are critical for epithelial renewal after progenitor cell depletion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;**24**:671–81.
- [11] Gelfand EW. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**(Suppl. 5):S135–8.
- [12] Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003;**33**:579–87.
- [13] Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:588–95.
- [14] Bousquet J, Jacot W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:43–9.
- [15] Braunstahl GJ. United airways concept: what does it teach us about systemic inflammation in airways disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;**6**:652–4.
- [16] Hellings PW, Scadding G, Alobid I, Bachert C, Fokkens WJ, Gerth van Wijk R, et al. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* 2012;**50**:339–52.
- [17] Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy* 2016;**71**:162–74.
- [18] Van Gerven L, Boeckxstaens G, Jorissen M, Fokkens W, Hellings PW. Short-time cold dry air exposure: a useful diagnostic tool for nasal hyperresponsiveness. *Laryngoscope* 2012;**122**:2615–20.
- [19] Scadding G, Scadding GK. Update on the use of nitric oxide as a noninvasive measure of airways inflammation. *Rhinology* 2009;**47**:115–20.
- [20] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;**63**(Suppl. 86):8–160.
- [21] Auye J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy* 2018;**73**:1597–608.
- [22] Hox V, Steelant B, Fokkens W, Nemery B, Hellings PW. Occupational upper airway disease: how work affects the nose. *Allergy* 2014;**69**:282–91.
- [23] Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanovic R, Maestrelli P, et al. Sputum induction. *Eur Respir J Suppl* 2002;**37**:3s–8s.
- [24] Busse WW, Lemanske Jr RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001;**344**:350–62.
- [25] Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017;**72**:1657–65.
- [26] Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;**54**:268–72.
- [27] Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;**368**:804–13.
- [28] Hurst JR, Wilkinson TM, Perera WR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest* 2005;**127**:1219–26.
- [29] Vachier I, Vignola AM, Chiappara G, Bruno A, Meziane H, Godard P, et al. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD. *Thorax* 2004;**59**:303–7.
- [30] Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;**370**:765–73.
- [31] Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet* 2018;**392**:880–90.
- [32] Bachert C, Van Cauwenberghe P, Olbrecht J, Van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and non-allergic rhinitis. *Allergy* 2006;**61**:693–8.
- [33] van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy* 2005;**60**:1471–81.
- [34] Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and emerging endotypes of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;**4**:621–8.
- [35] Stierna P, Carlsoo B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1990;**110**:450–8.
- [36] Schleimer RP. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Annu Rev Pathol* 2017;**12**:331–57.
- [37] Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Hopken K, Hillebrandt M, Wang D, et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 1998;**53**:2–13.
- [38] Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1987;**103**:137–44.
- [39] Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1993;**91**:616–22.
- [40] Olze H, Forster U, Zuberbier T, Morawietz L, Luger EO. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3. *Rhinology* 2006;**44**:145–50.
- [41] Sobol SE, Christodouloupoulos P, Manoukian JJ, Hauber HP, Frenkiel S, Desrosiers M, et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;**128**:1295–8.
- [42] Van ZT, Claeys S, Gevaert P, Van MG, Holtappels G, Van CP, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006;**61**:1280–9.
- [43] Samter M, Beers Jr RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;**68**:975–83.
- [44] Settupane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;**59**:17–21.
- [45] Boon M, Jorissen M, Proesmans M, De Boeck K. Primary ciliary dyskinesia, an orphan disease. *Eur J Pediatr* 2013;**172**:151–62.
- [46] Rollin M, Seymour K, Hariri M, Harcourt J. Rhinosinusitis, symptomatology & absence of polyposis in children with primary ciliary dyskinesia. *Rhinology* 2009;**47**:75–8.
- [47] Kerrebijn JD, Poublon RM, Overbeek SE. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1992;**5**:1239–42.
- [48] Bellanti JA, Settupane RA. United airway disease. *Allergy Asthma Proc* 2014;**35**:355–6.
- [49] Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:858–65.
- [50] Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;**1**:7–13.
- [51] Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, Piessens M, Decramer M, Dupont LJ, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy* 2008;**63**:261–7.
- [52] Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**104**(2Pt1):301–4.
- [53] Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**109**:419–25.
- [54] Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:86–93.

- [55] Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:723–7.
- [56] Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:282–7.
- [57] Sazonov Kocevar V, Thomas 3rd J, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, et al. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005;**60**:338–42.
- [58] Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2004;**98**:767–70.
- [59] Roberts NJ, Lloyd-Owen SJ, Rapado F, Patel IS, Wilkinson TM, Donaldson GC, et al. Relationship between chronic nasal and respiratory symptoms in patients with COPD. *Respir Med* 2003;**97**:909–14.
- [60] Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol* 2013;**4**:293.
- [61] Cheung D, Dick EC, Timmers MC, de Klerk EP, Spaan WJ, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**(5Pt1):1490–6.
- [62] Grunberg K, Timmers MC, de Klerk EP, Dick EC, Sterk PJ. Experimental rhinovirus 16 infection causes variable airway obstruction in subjects with atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:1375–80.
- [63] Lemanske Jr RF, Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989;**83**:1–10.
- [64] Riccioni G, Della Vecchia R, Castronuovo M, Di Pietro V, Spoltore R, De Benedictis M, et al. Bronchial hyperresponsiveness in adults with seasonal and perennial rhinitis: is there a link for asthma and rhinitis? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002;**15**:69–74.
- [65] Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;**90**:250–6.
- [66] Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**:469–76.
- [67] Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy* 2002;**57**:607–13.
- [68] Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;**112**:877–82.
- [69] Settipane GA. Asthma, aspirin intolerance and nasal polyps. *N Engl J Med* 1986;**7**:32–7.
- [70] Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra J, et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 2009;**64**:790–7.
- [71] Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;**25**:19–22.
- [72] Van ZT, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:981–3.
- [73] Tomassen P, Jarvis D, Newson R, Van Ree R, Forsberg B, Howarth P, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin-specific IgE is associated with asthma in the general population: a GA(2)LEN study. *Allergy* 2013;**68**:1289–97.
- [74] Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology* 2006;**44**:179–87.
- [75] McLane ML, Nelson JA, Lenner KA, Hejal R, Kotaru C, Skowronski M, et al. Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. *J Appl Physiol* 2000;**88**:1043–50.
- [76] Krantz C, Janson C, Borres MP, Nordvall L, Alving K, Malinovschi A. Nasal nitric oxide is associated with exhaled NO, bronchial responsiveness and poor asthma control. *J Breath Res* 2014;**8**:026002.
- [77] Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Jammes Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol* 1996;**81**:1739–43.
- [78] Kaufman J, Chen JC, Wright GW. The effect of trigeminal resection on reflex bronchoconstriction after nasal and nasopharyngeal irritation in man. *Am Rev Respir Dis* 1970;**101**:768–9.
- [79] Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, Meys I, Callebaut I, Verbinen B, et al. Selective nasal allergen provocation induces substance P-mediated bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;**44**:517–23.
- [80] Dorman SC, Sehmi R, Gauvreau GM, Watson RM, Foley R, Jones GL, et al. Kinetics of bone marrow eosinophilopoiesis and associated cytokines after allergen inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:565–72.
- [81] Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 2003;**33**:475–82.
- [82] Hellings PW, Hessel EM, Van Den Oord JJ, Kasran A, Van Hecke P, Ceuppens JL. Eosinophilic rhinitis accompanies the development of lower airway inflammation and hyper-reactivity in sensitized mice exposed to aerosolized allergen. *Clin Exp Allergy* 2001;**31**:782–90.
- [83] Gern JE. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am J Med* 2002;**112**(Suppl. 6A):19s–27s.
- [84] Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;**98**:274–82.
- [85] Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;**91**(1Pt1):97–101.
- [86] Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F, Herman D. Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1992;**146**:122–6.
- [87] Stelmach R, do Patrocinio TN, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005;**128**:3140–7.
- [88] Fuhlbrigge AL, Adams RJ. The effect of treatment of allergic rhinitis on asthma morbidity, including emergency department visits. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;**3**:29–32.
- [89] Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;**60**:875–81.
- [90] Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;**20**:1549–58.
- [91] Virchow JC, Bachert C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis. *Respir Med* 2006;**100**:1952–9.
- [92] Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;**72**:1825–48.
- [93] Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;**59**:709–17.
- [94] Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 biologic therapy in the treatment of nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017;**126**:739–47.
- [95] Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology* 2018;**56**:11–21.
- [96] Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza DC. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngology Head Neck Surg* 1999;**121**:66–8.
- [97] Manning SC, Wasserman RL, Silver R, Phillips DL. Results of endoscopic sinus surgery in pediatric patients with chronic sinusitis and asthma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;**120**:1142–5.
- [98] Dejima K, Hama T, Miyazaki M, Yasuda S, Fukushima K, Oshima A, et al. A clinical study of endoscopic sinus surgery for sinusitis in patients with bronchial asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;**138**:97–104.
- [99] Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngology Head Neck Surg* 1994;**110**:494–500.
- [100] Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005;**115**:2199–205.
- [101] Schaitkin B, May M, Shapiro A, Fucci M, Mester SJ. Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. *Laryngoscope* 1993;**103**:1117–20.

V. Hox.

Service d'oto-rhino-laryngologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique.
Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), avenue Hippocrate 57, 1200 Bruxelles, Belgique.

C. Pilette.

Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), avenue Hippocrate 57, 1200 Bruxelles, Belgique.
Service de pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique.

C. Huart.

P. Rombaux (philippe.rombaux@uclouvain.be).

Service d'oto-rhino-laryngologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique.
Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), avenue Hippocrate 57, 1200 Bruxelles, Belgique.
Institut de Neurosciences (IONS), avenue Hippocrate 57, 1200 Bruxelles, Belgique.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Hox V, Pilette C, Huart C, Rombaux P. Relations nez/bronches : physiologie, exploration et pathologies. EMC - Oto-rhino-laryngologie 2019;14(3):1-10 [Article 20-280-B-10].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique