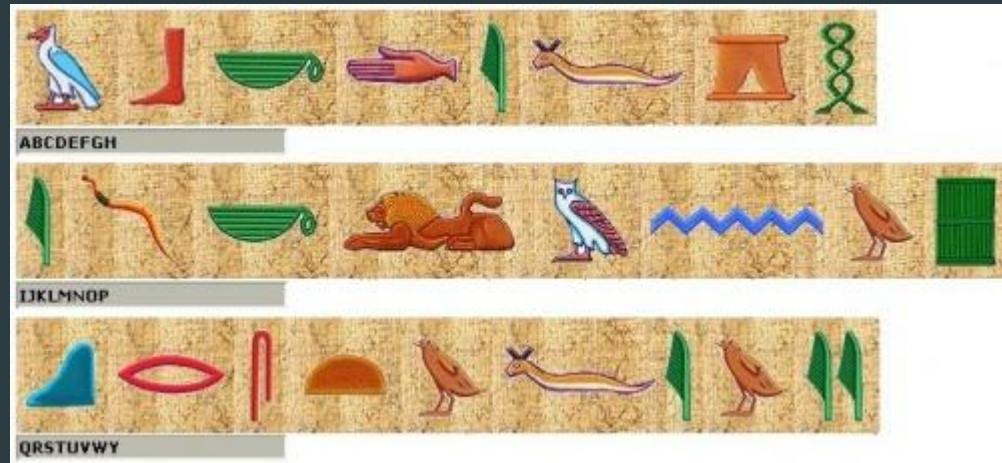


ALLERGOLOGIE en ORL PHYSIOLOGIE du NEZ et des SINUS

ORL en Allergologie

Soigner c'est interpréter des « Signes »...

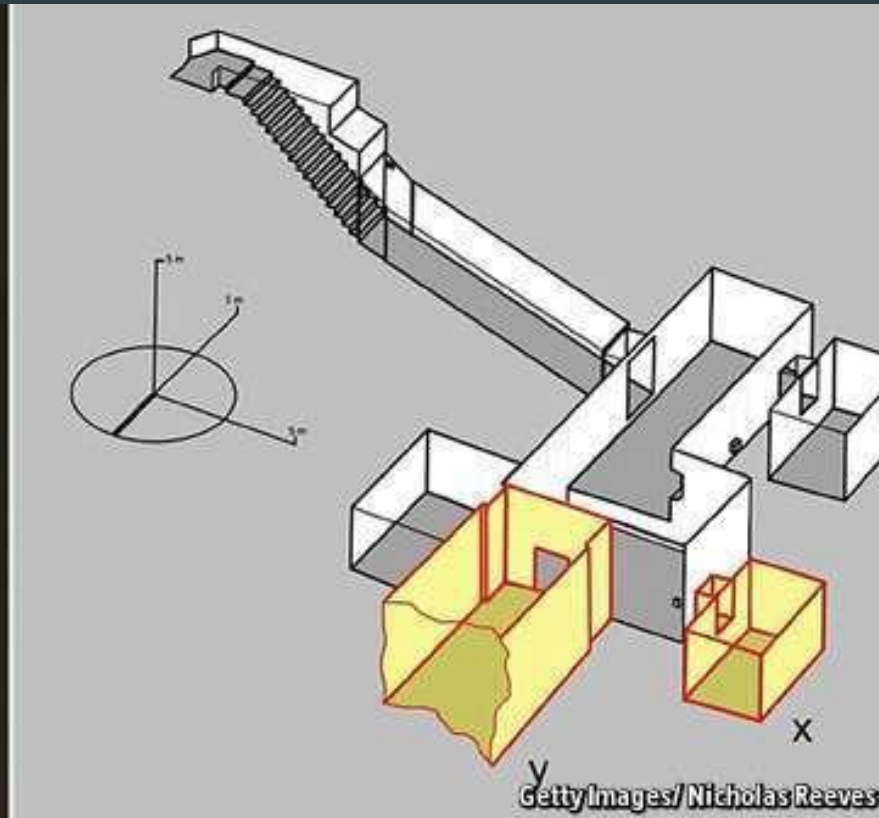


L'interrogatoire : apprendre du patient

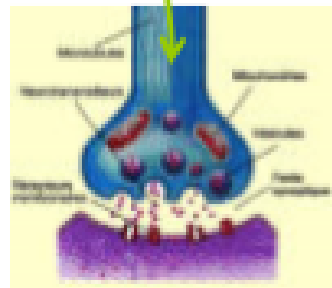
N	N	N	F
O	A	I	,
S	R	F	N
E	IZ	EK	'D



Dans la face le nez est le pivot
esthétique, sensoriel et fonctionnel.



Nerfs sensitifs



stimulus mécanique chronique / mécanorécepteur
irritants / chemorécepteur
froid / thermorécepteurs

libération locale des granules (CGRP)

action biologique
accumulation de cellules inflammatoires

Inflammation d'origine neurologique

synapses	neurones / glandes	<i>sécrétion</i>
	neurones/vaisseaux	<i>vasodilatation</i>
	neurones/mastocytes	<i>inflammation</i>

Le nez : sa physiologie. Équipement neurovégétatif +++

- ▶ Innervation sensitive : entre les cell. épithéliales, autour des glandes muqueuses, des sinusoides et des artères
- ▶ Neurotransmetteurs: Substance P, Neurokinine A ,CGRP, ...
- ▶ Actions Vasodilatation, perméabilité vasculaire, stimulation chronique du chimiotactisme pour les cell. inflamm.

Le nez : sa physiologie Équipement neurovégétatif +++

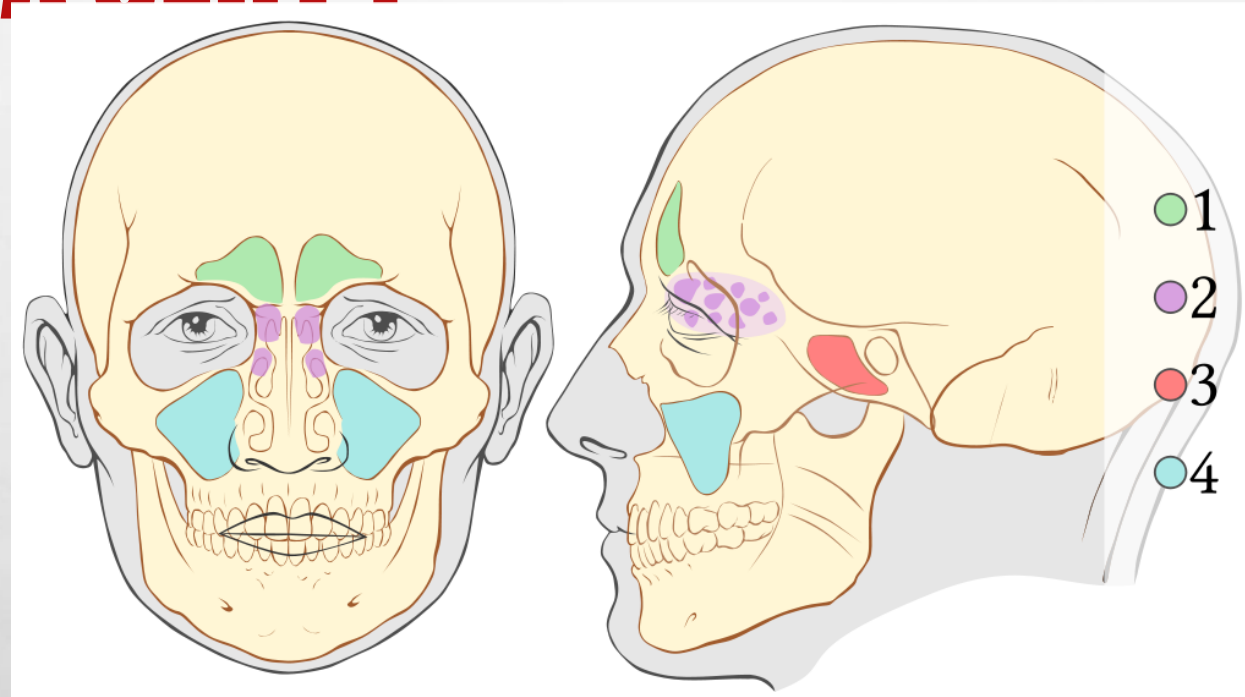
- ▶ Innervation Para-sympathique
 - ▶ autour des glandes ++, des sinusoides et artères neurotransmetteurs acétylcholine VIP... actions Vasodilatation Sécrétion de mucus
 - ▶ rien sur infiltrat inflammatoire
- ▶ Innervation Sympathique
 - ▶ autour des vaisseaux neurotransmetteurs noradrénaline (1/2 vie 1') neuropeptide Y (1/2 vie 45') actions Vasoconstriction
 - ▶ NPY: inhibe fibre sensitive et paraS, atténue la réponse

L'INFLAMMATION NEUROGENE

Rôle dans le développement des hyperréactivités spécifiques et non spécifiques

Inflammation d'origine neurologique

LES CHAMBRES AÉRIQUES DES SINUS PARANASaux À QUOI ÇA SERT ?



DOCTEUR J-L DEGRAIX, SERVICE
DU PR H THAI VAN.

Depuis l'antiquité le regard sur les sinus a évolué

- ▶ Fallope. le canal de Fallope , B Eustachi, 1543.La trompe d'Eustache.
- ▶ Highmore, 1651.l'antre maxillaire.
- ▶ E Zuckerkandl,1882. anatomie de l'ethmoïde et du sphénoïde.
- ▶ J Mouret;les masses latérales de l'ethmoïde.la racine du cornet moyen sépare ethm ant et ethm post.
- ▶ Les sinus correspondraient à une hypothétique activité ostéoclastique de la muqueuse des cellules ethmoïdales.

CONCEPTION EVO-DEVO DES SINUS PARA-NASaux

- 3 organes: le nez respiratoire, l'ethmoïde, et les sinus : différents au plan phylogénique et ontogénique.
- La muqueuse des sinus synthétise en continu du **NO**.
- **NO** synthétase de type iNOS, mais non inductible générant des bolus de NO de façon continue réglés par les ostia.
- Action anti infectieuse, favorise le battement ciliaire , réchauffe l'air nasal par vasodilatation.
- Messager aérocrine le **NO** (Lundberg et al 1995) réduit la résistance vasculaire pulmonaire et augmente l'oxygénation du sang.

LES NO SYNTHETASES rappel

- Ce système enzymatique actif à partir de la Larginine a été identifié en 1990 par Bult et al 2
- . Trois isoformes de NO synthases
 - la NOS neuronale (NOS-1 ou nNOS) cellules nerveuses,
 - la NOS inductible (ou iNOS, NOS-2) dont la synthèse est induite par de nombreux stimuli
 - NOS endothéliale (ou eNOS, NOS-3), dans les cellules endothéliales
 - . Ces isoformes ont été aussi classées en constitutive (NOS-1 et NOS-3) ou inductible (NOS-2); calcium dépendante (NOS-1 et NOS-3) ou indépendante (NOS-2).
- Les trois NO synthases sont apparentées à la famille des cytochromes P450 et codées par trois gènes distincts

INHIBITEURS DES NO SYNTHASES rappel

- ▶ Il faut distinguer les inhibiteurs non sélectifs qui bloquent les trois NOS et les sélectifs.
- ▶ Les inhibiteurs non sélectifs de NOS les plus utilisés sont : L-NMMA, L-NNA et le LNAME. compétitifs avec la L-arginine pour le site de liaison de la NOS avec la L-arginine Les inhibiteurs sélectifs de la NOS-2 les plus utilisés sont le 1400W et le L-NIL (iminoethyl-L-lysine). analogues de la L-arginine.
- ▶ L'aminoguanidine, qui a été utilisée dans des essais cliniques chez le BPCO 37, est 22 aussi un inhibiteur sélectif de la NOS-2 agissant en se fixant sur une partie du site de fixation de la L-arginine (partie guanidine du site de fixation).
- ▶ Il faut noter enfin que d'autres inhibiteurs de NOS agissent en se liant à l'hème de l'enzyme

MÉCANISME D'ACTION PRINCIPAL DES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU NO rappel

- ▶ Le GMPc, le NO activant la guanylate cyclase, est responsable des effets physiologiques du NO .
- ▶ - Réactions avec des métaux inclus dans les groupements prosthétiques d'enzymes ou de protéines, permettant de les réguler (GMPc essentiellement);
- ▶ - Formation de S-nitrosothiols à partir de la cystéine par S-nitrosylation.
- ▶ - Le NO peut enfin réagir très rapidement avec l'anion superoxyde (O_2^-) entraînant ainsi la formation de peroxynitrite ($ONOO^-$), qui du fait de son fort pouvoir oxydant est à l'origine de modifications des protéines, lipides et acides nucléiques.
- ▶ Il faut noter que le premier mécanisme est considéré comme un mécanisme direct, les deux autres étant qualifiés d'indirects.
- ▶ En effet, le NO entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique en utilisant la voie GMPc ainsi que la voie non-GMPc dépendante.
- ▶ Cette activation entraîne une augmentation de la synthèse de GMPc (400 à 500 fois). Le principal médiateur de la voie GMPc est la protéine kinase GMPc dépendante (PKG)

L'ostium sinusien contrôle le débit du NO

- ▶ L'ostium n'est pas l'agent de la ventilation sinusienne out/in mais du débit de NO in/out.
- ▶ Il n'a pas une structure spécifique mais a démontré sa capacité à s'ouvrir largement ou à se fermer.
- ▶ Les bruits physiologiques du nez: parole, ronflement, hémorragie augmentent le quantum de NO libéré, alors même qu'ils sont consommateur d'O²...
- ▶ Le contrôle de l'ostium n'est ni vasculaire, ni musculaire; favorisé par la vibration sonore, humming, mais aussi voisage, ronflement.
- ▶ La ventilation sinusienne se fait à minima et est sans importance physiologique \$\$\$.

Systeme NA NC (rappel)

- ▶ Fonctionnellement, le système NANC est divisé en deux composantes : - NANCi ou NANC inhibiteur, bronchodilatatrice.
- ▶ - NANCe ou NANC excitateur, bronchoconstrictrice.
- ▶ Les neuromédiateurs du système NANCi sont le vasoactive intestinal peptide (VIP) et ses dérivés et le NO.
- ▶ Les médiateurs du système NANCe sont les tachykinines et le calcitonin gene related peptide. Les tachykinines appartiennent à la famille des neurokinines et regroupent la substance P, la neurokinine A et la neurokinine B. Les neurokinines entraînent une contraction du muscle lisse bronchique.

FONCTIONS IMMUNOLOGIQUES du NO

- ▶ - NO et contrôle du processus infectieux : , illustrant le rôle central de cette molécule dans la défense contre les infections virales, bactériennes ou fongiques
- ▶ - Régulation des facteurs de l'inflammation par le NO -
- ▶ NO et polynucléaire neutrophile. NO et contrôle du processus infectieux
L'exposition de cellules immunitaires à des composés bactériens comme le LPS, peptidoglycane, de l'ADN bactérien voire des bactéries intactes entraînent une augmentation de l'expression de la NOS-2 et une augmentation de la production de NO
- ▶ . Ainsi, la formation de NO par la NOS-2, essentiellement par l'action des peroxy-nitrites, agit comme une molécule cytotoxique.. Cependant, le rôle de la NOS-2 dans les réactions antimicrobiennes est moins bien établi. Les effets cytotoxiques du NO initialement supposés directement sur les agents infectieux portent aussi sur les tissus

Les sinus paranasaux NON ethmoïdaux

OUI

- ▶ Constituent un organe a fonction de production, stockage et libération dans l'air expiré du NO
- ▶ Il y a probablement une surpression in/out qui participe à l'émission vers le nez
- ▶ L'émission est favorisée par la sonorisation... qui dépend en partie du larynx...
- ▶ NO médiateur aérocrine de la ventilation pulmonaire

NON

- ▶ Les sinus n'ont pas besoin d'être aérés out/in, leur muqueuse est oxygénée par voie sanguine sous muqueuse.
- ▶ La source de leur résistance à l'infection n'est pas l'air venant du nez.
- ▶ Le drainage ne dépend pas de leur aération.

QUE DEVIENT LE CONCEPT DE RHINOSINUSITE CHRONIQUE

- **EN CAS D'INFECTION, L'ETHMOÏDE RESTE LE CARREFOUR DE DRAINAGE**

(STAMMBERGER ET AL)

- **LA CHIRURGIE ENDOSCOPIQUE FONCTIONNELLE SE CONCENTRE SUR LE CARREFOUR OSTIO MÉATAL**

(KENNEDY D , ZINREICH S ET AL)

- **CEPENDANT IL FAUT DISTINGUER LE DYSFONCTIONNEMENT NASAL CHRONIQUE DU DYSFONCTIONNEMENT SINUSIEN CHRONIQUE.**

- **LA POLYPOSE EST UNE MALADIE SPÉCIFIQUE DU NEZ OLFACTIF.**

- **LA RHINITE ALLERGIQUE EST UNE MALADIE DU NEZ RESPIRATOIRE.**

- **L'ASPERGILLOME: UNE MALADIE DES SINUS.**

FONCTION et PATHOLOGIES DISTINCTES

L'ETHMOÏDE

ORGANE CENTRÉ SUR L'OLFACTION

A L'ORIGINE DE LA POLYPOSE

LE NEZ

ORGANE CENTRÉ SUR LA VENTILATION

A L'ORIGINE DES RHINITES

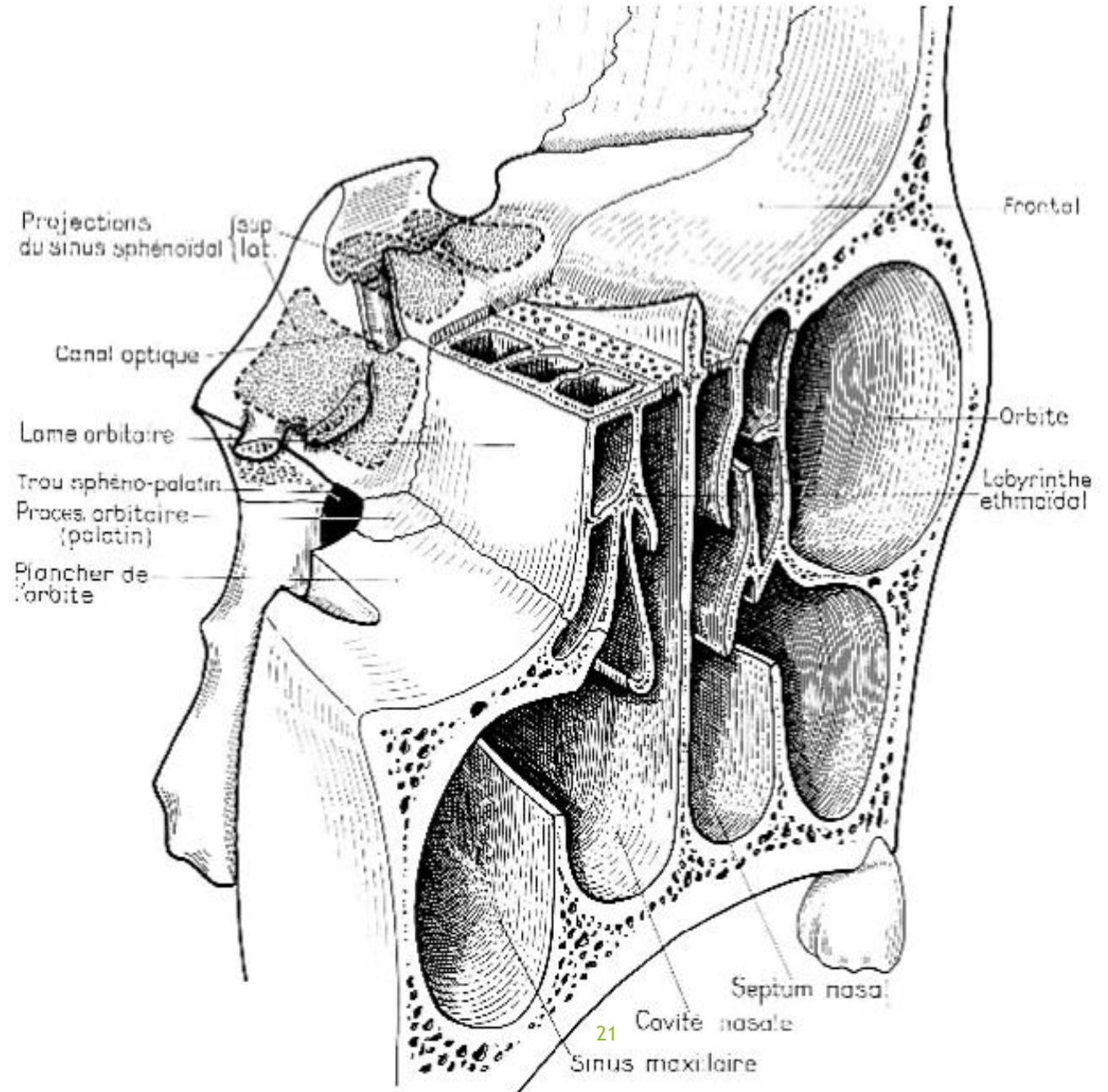
LES SINUS

ORGANE CENTRÉ SUR LA PRODUCTION DU NO

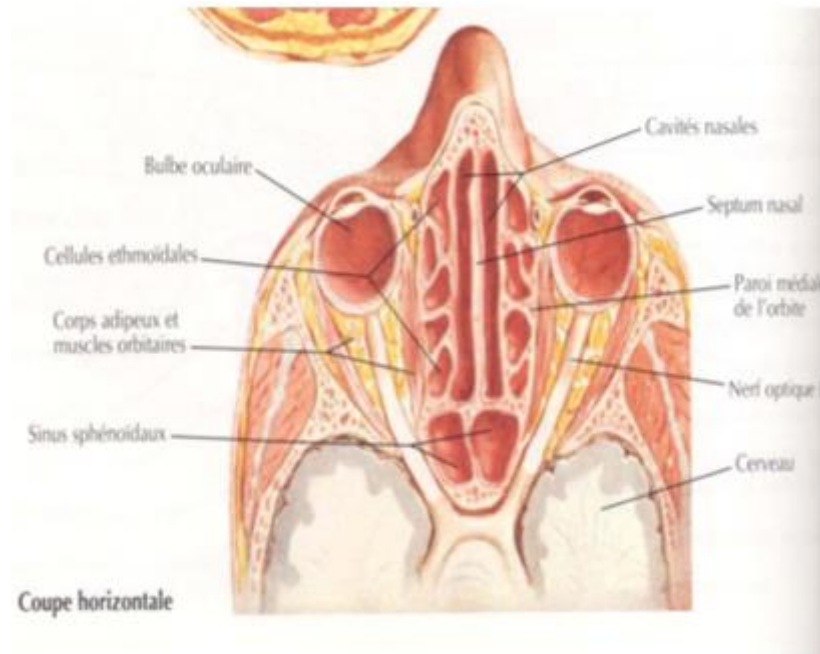
A L'ORIGINE DES SINUSITES

L'ETHMOÏDE

- ▶ L'ethmoïde formé à la 8ème semaine, capsule cartilagineuse en M » qui entoure l'organe olfactif primaire né des placodes olfactives.
- ▶ Il est achevé à la fin du premier trimestre de la grossesse
- ▶ Dérivant du cartilage préchordal des agnathes pour protéger la muqueuse olfactive.
- ▶ Chez l'homme, l'ethmoïde a deux masses latérales par rapport à un fente olfactive où la muqueuse olfactive persiste.



- ▶ •Ethmoïde : -Labyrinthe -Ant / post -Seul sinus pneumatisé à la naissance
- ▶ •Sphénoïde : -Annexé à ethmoïde post -Développement de 1 an à adolescence -Grande variation de taille



LE Sinus Frontal

- ▶ Né d'un diverticule initial de l'éthmoïde antérieur. au sixième mois de la vie intra-utérine, mais n'envahit l'os frontal qu'au cours du premier mois après la naissance.
- ▶ Cette évolution des sinus frontaux peut être entravée, il en résulte une agénésie.
- ▶ L'agénésie du sinus frontal est relativement fréquente (10% des cas selon H.LEICHER)

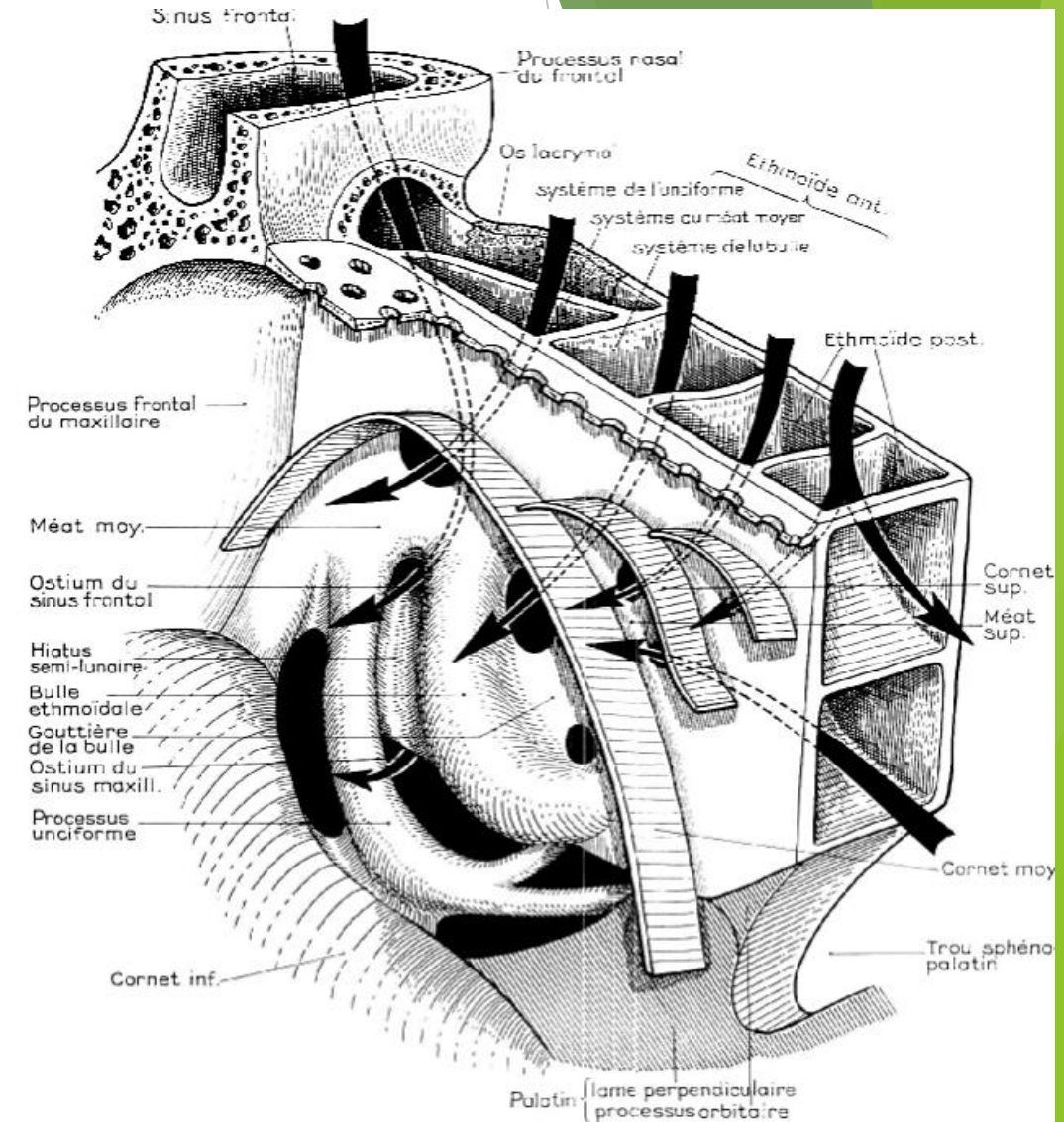


Figure 6 : Rapports de la paroi médiale de l'éthmoïde. [6]

Le sinus maxillaire

- ▶ Evagination de la paroi latérale des cavités nasales dans la zone des fontanelles, emplacement de l'éventuelle méatotomie
- ▶ Cette « fente emplie de glaire » va augmenter de volume après l'éruption de la première molaire
- ▶ il est curieux de constater qu'ils peuvent acquérir à l'âge adulte (dans 1,5% des cas) une certaine asymétrie, le gauche étant toujours plus volumineux que le droit.

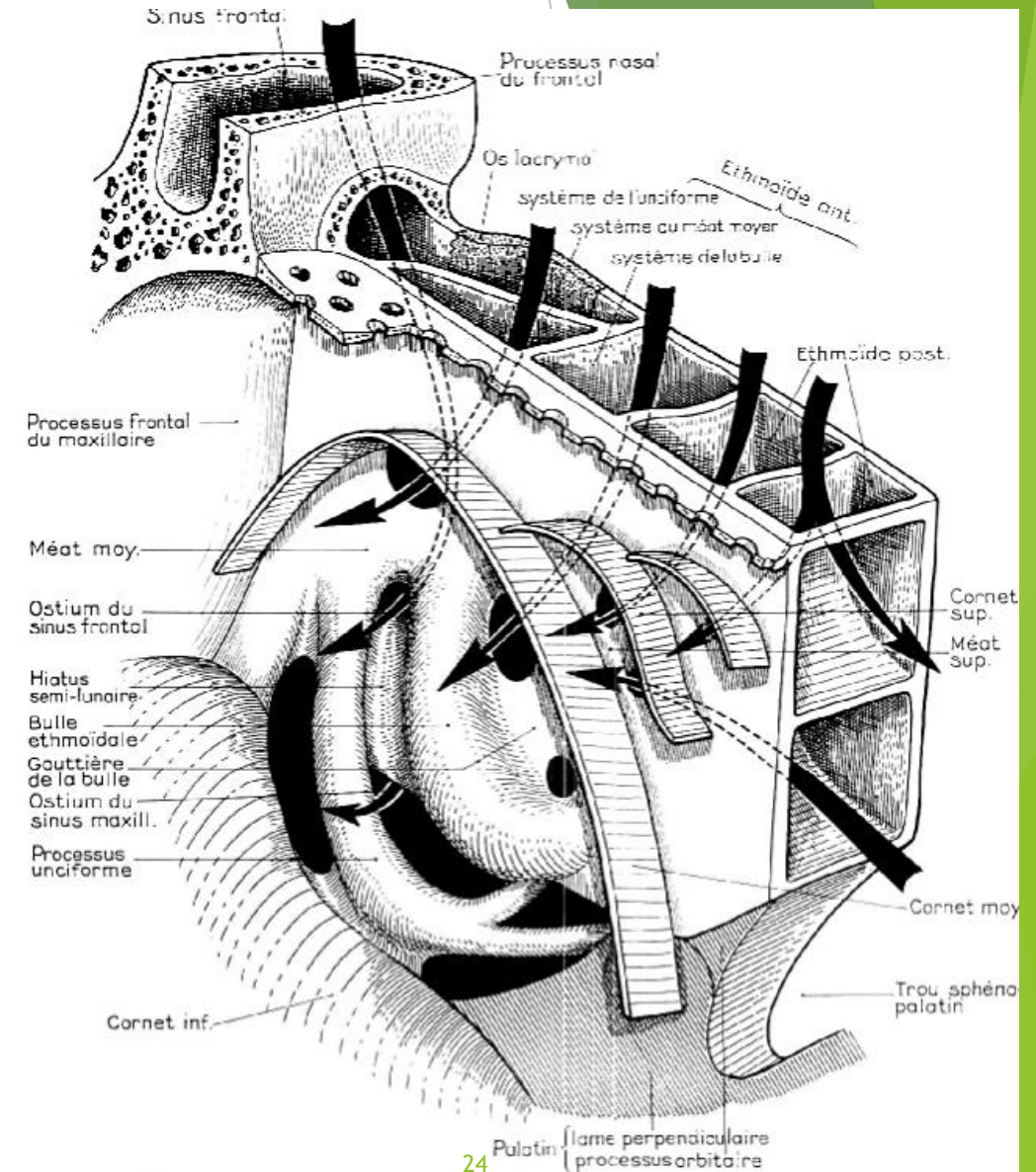
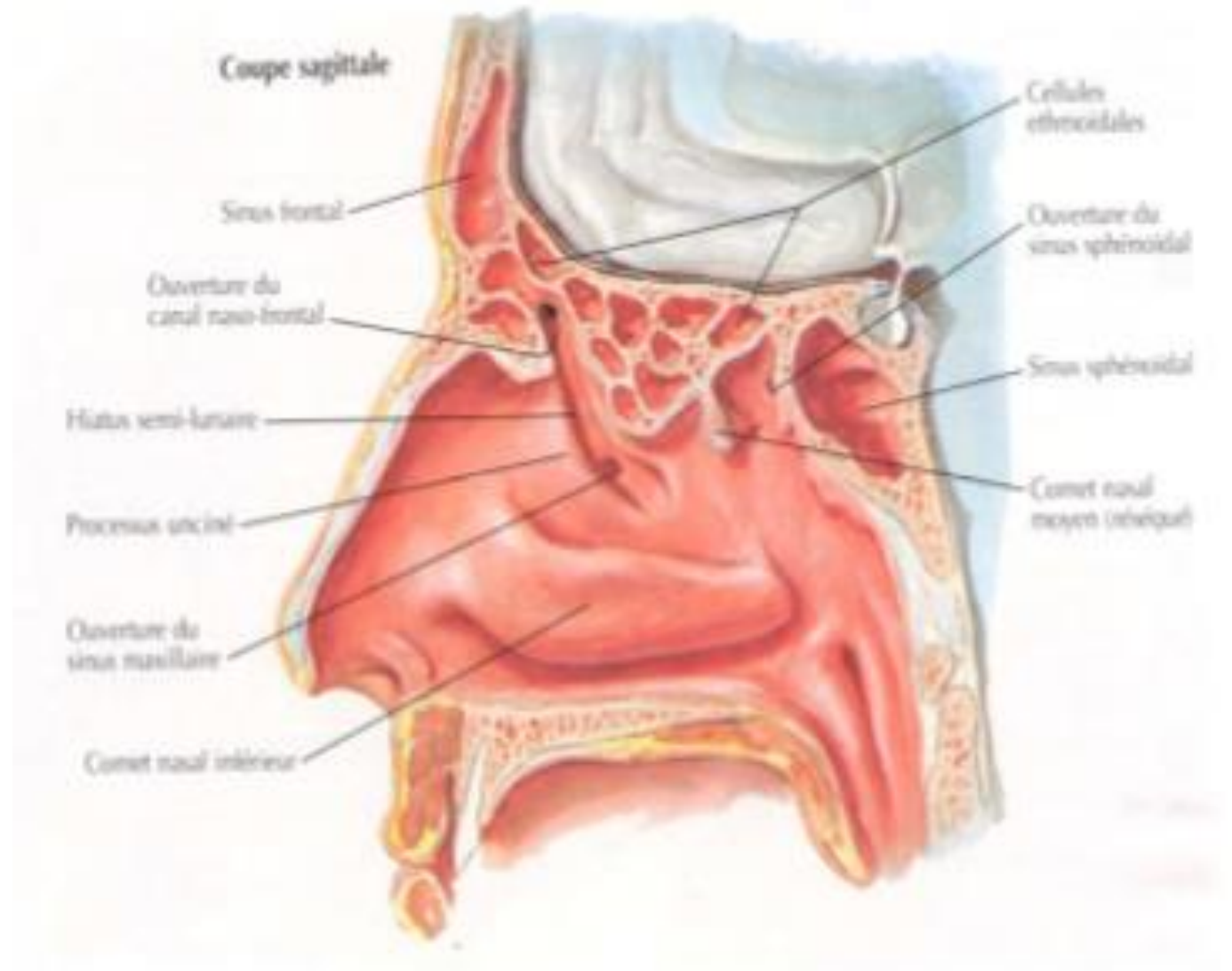


Figure 6 : Rapports de la paroi médiale de l'ethmoïde. [6]

- Sinus maxillaire : –Développement de Nce à 6 ans –Sinusite dès 6 ans
- Sinus frontal : –Développement à partir de l'éthmoïde ant –Sinusite à partir de 6 ans – Grande variation de taille



Pathogénie de la polypose

- ▶ Le mécanisme pathogénique aboutissant au développement d'une PNS est mal connu. Dans la plupart des cas, elle apparaît comme primitive et survient soit de façon isolée, soit au sein d'association pathologique :
- ▶ PNS idiopathique.
- ▶ PNS et asthme ;
- ▶ PNS, asthme et intolérance à l'aspirine constituant la triade de FERNAND WIDAL ;
- ▶ Pathologie des glandes exocrines de la muqueuse nasale, c'est la mucoviscidose où l'atteinte rhino-sinusienne passe souvent au second plan derrière l'atteinte digestive et pulmonaire ;
- ▶ Pathologie du mucus : le syndrome de Young ;
- ▶ Pathologie ciliaire : la PNS fait partie intégrante des syndromes de dyskinésie ciliaire primitive.