

La rhinite non allergique à éosinophiles ou NARES

Aspects cliniques et immunohistologiques

G. KANNY¹, R. JANKOWSKI², M.C. BENE³, E. BEAUDOUIN¹,
G. FAURE³, M. WAYOFF², D.A. MONERET-VAUTRIN¹

RÉSUMÉ

Le NARES ou rhinite non allergique à éosinophiles se caractérise par un syndrome d'hyperréactivité nasale sans facteur allergique reconnu associé à une éosinophilie des sécrétions nasales. Après avoir défini les caractéristiques cliniques, immunohistologiques et rhinoscopiques du NARES, les auteurs attirent l'attention sur le potentiel évolutif de cette rhinite vers un syndrome de Fernand-Widal. Au stade de rhinite, une atteinte sinusienne est retrouvée chez 73 % des patients. Un asthme et une intolérance à l'aspirine sont retrouvés avec une fréquence non négligeable (respectivement 18 % et 19 % des cas). La gravité du NARES tient dans sa résistance au traitement par antihistaminiques et corticoïdes locaux dans 64 % des cas. Le recours à une corticothérapie générale séquentielle semble justifié en cas d'échec thérapeutique de ces traitements. Un infiltrat de la muqueuse pituitaire par les éosinophiles est retrouvé dans 67 % des cas. Le marquage des éosinophiles par l'anticorps anti-CD23 BB10 semble associé à un pronostic péjoratif et l'évolution vers l'aggravation A partir des connaissances actuelles sur les voies d'activation des éosinophiles, les auteurs discutent les hypothèses pathogéniques expliquant l'afflux nasal de ces cellules et l'apparition d'une inflammation à éosinophiles.

MOTS-CLÉS: NARES. – Rhinite. – Inflammation. – Éosinophile. – CD 23 / FcεRII. – Intolérance à l'aspirine.

SUMMARY

Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES). Clinical and immunohistological features. – Fifty patients with non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES) were evaluated. Symptom intensity (sneezing, rhinorrhea, obstruction, pruritus, hyposmia) was scored on a 4-point scale ranging from no to severe symptoms. Atopy was eliminated by history and negative prick-tests to common respiratory allergens. All subjects had sinus CT scan or radiography. A non-specific bronchial challenge test to carbamylcholine was performed on 39 patients and an aspirin oral challenge test was performed in 37 subjects. A pituitary immunohistological analysis mucosa and a study of eosinophil activation molecules (BB10, EG1 et EG2) were performed on 43 subjects. There was a female predominancy (32 females/18 males). The clinical score was high. Eight patients had blood eosinophilia. 73% of subjects presented radiological abnormalities, mainly affecting the maxillary and ethmoid sinuses. Nine patients had bronchial hyperreactivity, 7 presented aspirin intolerance. Nine patients suffered from asthma. Eight patients presented polyposis, five years later. Only 36% of patients were improved by antihistamines and local corticosteroids. Sequential oral steroid therapy was necessary in 44% of cases. A pituitary eosinophilic infiltrate was observed in 67% of cases. Anti-CD 23 BB10 staining seems associated with deterioration of rhinitis. This study demonstrates the clinical severity of NARES characterized by risk of progression to a triad of symptoms and resistance to local corticosteroids and antihistamines. NARES represents a model of eosinophilic inflammation.

KEY-WORDS: NARES. – Rhinitis. – Inflammation. – Eosinophil. – CD 23 / FcεRII. – Aspirin intolerance.

1. Service de Médecine D, Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie,
2. Service d'ORL,
Centre hospitalier Universitaire de Nancy, Hôpital Central,
29, avenue de Lattre de Tassigny, 54035 NANCY Cedex.
3. Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Médecine de Nancy,
54500 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

Tirés à part: Pr D.A. Moneret-Vautrin, adresse ci-dessus.

Reçu le 29 mai 1998.

KANNY G., JANKOWSKI R., BENE M.C., BEAUDOUIN E., FAURE G., WAYOFF M., MONERET-VAUTRIN D.A. – La rhinite non allergique à éosinophiles ou NARES. Aspects cliniques et immunohistologiques. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (7), 624-633.

INTRODUCTION

La rhinite non allergique à éosinophiles ou NARES (Non-Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrom) a été décrite pour la première fois dans les années 1980 [4, 15]. Elle pourrait représenter plus de 15 % des rhinites chroniques. La définition du NARES est contenue dans son nom: il s'agit d'une rhinite sans facteur allergique déclenchant retrouvé, se caractérisant par la présence d'une éosinophilie nasale, le taux des éosinophiles atteignant au moins 20 % du total des leucocytes présents dans les sécrétions nasales. Le NARES peut être un syndrome précurseur de la triade de Fernand-Widal [12, 14]. La question reste entière en ce qui concerne les mécanismes qui différencient le NARES où les éosinophiles «ne font que passer» du sang aux sécrétions nasales, du syndrome de Fernand-Widal, où les éosinophiles résident dans la muqueuse et où ils prennent possession des espaces broncho-alvéolaires. Le NARES constitue, en ce sens, un modèle d'inflammation à éosinophiles.

Cette étude portant sur 50 patients a un double objectif: celui de préciser les caractéristiques cliniques et évolutives du NARES, celui de caractériser plus précisément les mécanismes immunologiques et physiopathogéniques qui gouvernent cette pathologie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Patients

Cette étude porte sur cinquante patients porteurs de NARES, suivis à la consultation du service de Médecine D, Médecine Interne - Immunologie Clinique et Allergologie à Nancy. Le diagnostic de NARES se fonde sur l'existence d'une rhinite perannuelle sans polyposse associée, l'absence de terrain atopique et la présence d'une éosinophilie nasale supérieure à 20 % du total des leucocytes recueillis dans les sécrétions nasales. L'absence d'un terrain atopique se base sur la négativité des prick-tests aux pneumallergènes les plus courants (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, chat, chien, pollens de chiendent, phléole, bouleau, armoise, plantain et pariétaire, latex) auxquels sont associés éventuellement des allergènes spécifiques à l'environnement du patient.

Score clinique

Cinq symptômes (rhinorrhée, éternuements, obstruction, prurit et olfaction) sont cotés selon une échelle allant de 0 à 3 selon que les symptômes sont absents (0), légers (1), modérés (2) ou importants (3). Le score maximal est de 15.

Étude des sécrétions nasales

L'étude cytologique des sécrétions nasales est effectuée par lavage [7]. Le lavage est réalisé en dehors de toute pathologie ORL infectieuse. La technique consiste à injecter dans la narine 10 ml de sérum physiologique porté à température ambiante en même temps que le patient souffle légèrement, la narine controlatérale étant bouchée. Le liquide de lavage est recueilli dans un tube, incubé pendant 18 heures avec 5 mg de broméline pour la lyse du mucus et centrifugé (1700 tpm pendant 10 minutes). Le culot de centrifugation est remis en suspension dans 10 µl de sérum physiologique. Les éosinophiles sont colorés en orangé par la coloration de Randolph [18]. Une seconde coloration par May Grunwald Giemsa permet l'identification de l'ensemble des cellules inflammatoires recueillies. La numération cytologique est effectuée à l'aide d'une cellule de Thomas.

Examen ORL et imagerie médicale

Chaque patient a bénéficié d'un examen ORL complet avec rhinoscopie. La tomодensitométrie des sinus a été réalisée chez 46 patients. Trois patients ont bénéficié uniquement de clichés radiographiques des sinus.

Enquête vasomotrice

Le potentiel histamino-libérateur individuel est apprécié par l'enquête vasomotrice cutanée réalisée par intradermoréaction (IDR) au niveau du dos [23]. La facilité à l'histaminolibération est appréciée par l'utilisation du 48/80 (0,1, 1, 10 µg/ml) et de la codéine (5, 10, 50 µg/ml). Un sujet normal ne réagit pas aux deux doses les plus faibles. La réactivité à l'histamine est évaluée en utilisant les doses de 0,1, 1 g/ml normalement aréactives chez un individu normal. Une IDR à la papavérine (5 mg/ml) est effectuée. La non-réactivité de ce test témoigne d'un tonus alpha-constricteur de base augmenté. Parallèlement, 23 patients porteurs d'une rhinite allergique ont bénéficié d'une enquête vasomotrice cutanée afin de déterminer si les patients porteurs de NARES présentent un profil vasomoteur particulier.

Test à l'isoprenaline

Le test à l'isoprenaline permet d'évaluer de façon objective la sensibilité des récepteurs adrénergiques β en prenant comme référence la réponse cardio-vasculaire à l'administration intraveineuse lente de chlorhydrate d'isoprenaline (Isuprel®) [10]. L'Isuprel® est injecté par une

seringue électrique à doses croissantes en trois paliers de 5 minutes à 1 µg/min, puis 2 µg/min et enfin 3 µg/min. A la fin de chaque palier, on note l'augmentation du pouls et de la tension artérielle différentielle avec un enregistrement électrocardiographique concomitant. Le test sera suspendu si l'augmentation du pouls et de la tension artérielle différentielle est supérieure à 50 % de la valeur initiale. En fonction des données recueillies, l'augmentation du pouls et de la tension artérielle différentielle est comparée aux sujets témoins.

Test de provocation bronchique non spécifique à la carbamylcholine

Le test de provocation bronchique non spécifique à la carbamylcholine a pour but de rechercher une hyperréactivité bronchique. La carbamylcholine est administrée par nébulisation (Nébulisateur FDC 88 - Médiprom) par paliers de 320 µg jusqu'à une dose cumulée de 2000 µg. Une courbe débit-volume est réalisée avant le test et une minute après chaque administration de carbamylcholine. Le test est considéré comme positif si une chute de 20 % du VEMS est notée.

Test de provocation orale à l'aspirine

L'aspirine incluse dans une gélule opaque et incolore est testée à doses croissantes selon une progression lente et prudente adaptée à l'histoire clinique. Le protocole habituellement utilisé dans le service d'Immuno-Allergologie du CHU de Nancy (Professeur D.A. Moneret-Vautrin) se déroule sur deux jours comportant deux tests de provocation orale à l'aspirine de 10 et 50 mg le premier jour et deux tests de 100 et 400 mg le deuxième jour. Une surveillance clinique en milieu hospitalier est instaurée comprenant: l'examen clinique (respiratoire, ORL, cutané), l'auscultation pulmonaire, la surveillance tensionnelle et du pouls, la mesure des débits expiratoires de pointe tous les quarts d'heures. Le débit expiratoire de pointe doit être au moins de 260 l/min au départ. Le test est considéré comme positif lorsqu'il se produit une chute du débit expiratoire de pointe d'au moins 20 % ou si des symptômes objectifs ORL, cutanés, oculaires, respiratoires apparaissent.

Évolution

Vingt-cinq patients ont été revus en consultation après le bilan initial. Un questionnaire a été adressé à chacun des patients inclus dans cette étude pour apprécier l'évolution ultérieure de la rhinite.

Étude immunohistochimique

Les biopsies de muqueuse nasale sont réalisées sous anesthésie locale au niveau de la tête du cornet moyen. Elles sont congelées dans l'azote liquide puis conservées à -80° C. Les prélèvements sont analysés après coloration histologique, en contraste de phase ou en immunofluorescence.

Le réseau de soutien et la vascularisation sont étudiés à l'aide d'un sérum de chèvre anti-fibronectine humaine marqué à la fluorescéine (Organon Teknika - Cappel, Durham, USA). La recherche de plasmocytes sécrétant des IgA, IgM, IgG ou IgE ou d'un marquage tissulaire par ces immunoglobulines est effectuée à l'aide d'anticorps polyclonaux de lapin marqués à la fluorescéine (Dako, Glostrup, Danemark). La recherche des fractions C1q et C3 du complément est réalisée à l'aide d'anticorps polyclonaux de lapin marqués à la fluorescéine (Dako).

La recherche des marqueurs d'activation des éosinophiles a été réalisée à l'aide de l'anticorps monoclonal BB10 gracieusement donné par le Docteur M. Capron (Lille). Cet anticorps se fixe sur les éosinophiles hypodenses et reconnaît le récepteur FcεRII / CD 23 exprimé par les éosinophiles activés [2]. Dans un second temps ont été utilisés les anticorps monoclonaux anti-ECP (Eosinophil Cationic Protein) d'origine murine commercialisés par Pharmacia (Uppsala, Suède). Il s'agit du clone EG1 qui correspond à un anticorps anti-ECP humaine et du clone EG2 qui reconnaît des épitopes sur les formes d'ECP sécrétées. Ces anticorps sont révélés par du sérum de mouton anti-immunoglobuline de souris marqué par la fluorescéine (Dako).

Analyse statistique

La comparaison du score clinique des patients porteurs d'un NARES et de ceux porteurs d'une rhinite vasomotrice est effectuée par un test de Student. La comparaison de l'enquête vasomotrice cutanée des sujets porteurs d'un NARES à ceux porteurs d'une rhinite allergique est effectuée par un test du chi-deux. L'étude statistique concernant la comparaison des marquages obtenus par les anticorps BB10, EG1 et EG2 a été réalisée par une analyse de la variance à 2 facteurs.

RÉSULTATS

Patients

Parmi les cinquante patients porteurs de NARES, on dénombre 18 hommes et 32 femmes. L'âge moyen de début des symptômes est de

Tableau I. – Comparaison du score clinique de 50 patients porteurs de NARES et de 14 patients porteurs d'une rhinite vasomotrice (RVM).

	Éternuements	Rhinorrhée	Obstruction	Prurit	Hyposmie	Score moyen
NARES	2,12 ± 0,94	2,42 ± 0,81	2,18 ± 0,94	1,20 ± 1,11	1,42 ± 1,26	9,34 ± 2,53
RVM	1,43 ± 1,16	2,07 ± 1	1,79 ± 0,97	0,71 ± 0,99	1,07 ± 1,14	7,07 ± 2,37
	< 0,025	NS	NS	NS	NS	< 0,004

31,7 ± 11 ans avec des extrêmes variant de 6 à 52 ans. La durée des symptômes va de 1 à 26 ans. Le score clinique moyen est de 9,26 ± 2,47 (tableau I). Trente-deux patients (64 %) présentent des troubles de l'olfaction. Dix-sept patients signalent spontanément l'existence de larmoiements associés. Les patients porteurs d'un NARES ont un score clinique significativement supérieur à celui des patients porteurs d'une rhinite vasomotrice. Il se caractérise par l'intensité des éternuements significativement plus importants que dans les rhinites vasomotrices.

Les facteurs déclenchants reconnus par les 16 patients ayant répondu au questionnaire sont les variations de températures (3 patients), le vent et les courants d'air (2), l'énervement et le stress (3), le temps de brouillard (2), l'alcool (2).

Éosinophilie des sécrétions nasales

Le taux des éosinophiles dans les sécrétions nasales est de 57,6 ± 27,5 % avec des extrêmes allant de 25 à 96 % (fig. 1). Le tiers des patients a une éosinophilie des sécrétions nasales élevée, supérieure à 90 % du total des leucocytes. A noter que 6 patients présentent une différence de plus

de 20 % d'une narine à l'autre, cette différence se maintenant lorsque l'on répète l'examen des sécrétions nasales. L'éosinophilie sanguine moyenne est de 351 ± 228 éosinophiles/mm³. Sept patients ont un taux d'éosinophiles supérieur à 500 éosinophiles/mm³. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation significativement différente de zéro entre le taux d'éosinophiles au niveau nasal et sanguin et ceci quelle que soit l'évolution et quel que soit l'aspect initial de la muqueuse pituitaire.

Aspects rhinoscopique et tomодensitométrique

La muqueuse pituitaire apparaît normale dans 14 cas, congestive dans 27 cas et prépolypoïde dans 9 cas. Quarante-six patients ont bénéficié d'une tomодensitométrie et 3 de radiographies des sinus. On note une transparence normale des sinus chez 13 patients (27 % des cas). On note une atteinte des sinus maxillaires chez 32 patients (65 %), des cellules ethmoïdales chez 29 sujets (59 %), des sinus frontaux dans 13 cas (27 %), des sinus sphénoïdaux dans 7 cas (14 %).

Enquête vasomotrice

L'enquête vasomotrice cutanée révèle dans 18 cas (36 %) une réactivité exagérée vis-à-vis de l'histamine. Les patients présentent une facilité à l'histamino-libération à la codéine chez 28 % des sujets. L'intradermoréaction à la papavérine est diminuée dans 22 % des cas témoignant d'une tendance à la vasoconstriction et donc d'un tonus alpha-constricteur augmenté. Lorsque l'on compare ces résultats à ceux obtenus chez 23 patients porteurs de rhinite allergique, on note une différence significative en ce qui concerne la réactivité à l'histamine (tableau II).

Test à l'isoprénaline

Trente-six patients ont bénéficié d'un test à l'isoprénaline. Il est anormal chez 32 patients. On note une hyper-β-adrénergie globale chez 24 patients. Un tonus β1 sympathique exagéré est retrouvé chez 4 sujets et une prédominance β2 chez 4 patients. Chez un patient présentant une

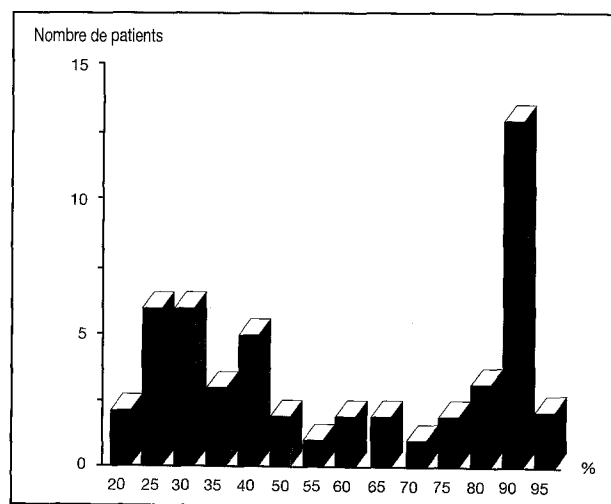


Fig. 1. – Variation du taux des éosinophiles dans les sécrétions nasales rapportées au nombre total des leucocytes.

Tableau II. – Comparaison de l'enquête vasomotrice de 50 patients porteurs de NARES et 23 patients porteurs de rhinite allergique.

Intradermoréaction	Histamine	48/80	Codéine	Papavérine
NARES	36 %	14 %	28 %	22 %
Rhinite allergique	70 %	27 %	48 %	14 %
	<0,008	NS	NS	NS

hyper- β 1-adrénergie on note l'apparition d'une rhinorrhée au décours du test. Chez un sujet présentant une hyper- β 2-adrénergie on note l'apparition d'une obstruction et d'une rhinorrhée nasale.

Test de provocation bronchique non spécifique à la carbamylcholine

Le test de provocation bronchique à la carbamylcholine révèle une hyperréactivité bronchique infra-clinique chez 9 patients sur 39 (23 %).

Test de provocation orale à l'aspirine

Sept patients présentent une intolérance à l'aspirine lors du bilan initial: 2 patients présentent une symptomatologie ORL, 4 patients une symptomatologie d'hyperréactivité nasale et bronchique et une patiente une intolérance à type d'urticaire et d'œdème de Quincke.

Évolution

Quatre patients ont évolué vers une polyposse nasosinusienne isolée au bout de 1 à 14 ans d'évolution de la rhinite. Un patient est porteur d'un asthme depuis 29 ans au moment du diagnostic. Deux patients développent un asthme associé à une intolérance à l'aspirine de façon concomitante à la rhinite. Deux patients ont développé un asthme dans les deux années suivant le début du NARES. Quatre patients développent un asthme et une polyposse naso-sinusienne de 1 à 4 ans après le début du NARES, la symptomatologie bronchique succédant dans 3 cas à l'apparition de la polyposse nasosinusienne.

Au total, neuf patients (18 %) présenteront un asthme associé au diagnostic de NARES. Huit patients (16 %) développeront une polyposse naso-sinusienne isolée ou associée. Six patients bénéficieront d'une intervention pour nasalisation dans un délai de 1 à 5 ans après le début de la rhinite.

Le recours à une corticothérapie générale séquentielle a été nécessaire dans 22 cas (44 %). Les antihistaminiques seuls ne sont efficaces que

dans 22 % des cas. L'association à une corticothérapie locale fait passer le taux de réponse favorable au traitement à 36 %. Cinq patients pour lesquels la composante hyper- β -adrénergie était marquée ont répondu favorablement à un traitement par β -bloqueur. Deux patients sont améliorés par traitement antidépresseur. Le bromure d'ipratropium est utilisé en traitement d'appoint en cas de forte rhinorrhée.

Lorsque l'on analyse globalement les résultats, 17 patients évoluent vers l'aggravation de leur rhinite et la résistance au traitement. Pour six patients, la symptomatologie reste inchangée. Dix-neuf patients sont améliorés sous traitement. Huit patients ont été perdus de vue.

Étude immunohistochimique

Le tissu muqueux apparaît comme un épithélium sécrétoire pseudo-stratifié, cylindrique et cilié présentant des cellules caliciformes sécrétant du mucus. Cet épithélium a un aspect plus ou moins contourné et une hauteur variable en fonction du site de biopsie, un aspect sécrétoire. La composition glandulaire est en règle normale. Le réseau de soutien marqué par la fibronectine apparaît discret dans 18 cas, dense dans 15 cas et lâche dans 10 cas. Le marquage par la fibrine est en règle discret. La vascularisation apparaît abondante dans 6 cas, modérée dans 7 cas et pauvre dans les 30 autres cas. La cellularité du prélèvement est pauvre dans 16 cas (37 %), modérée dans 16 cas (37 %) et riche dans 11 cas (26 %). Elle est variable en fonction du site de biopsie et en fonction du temps. L'infiltrat est constitué de cellules mononucléées auxquelles sont associées dans 9 cas des cellules polynucléées. On note la présence de plasmocytes à IgA dans 31 prélèvements biopsiques. Leur taux moyen est de 5 avec des extrêmes variant de 0 à 29 plasmocytes à IgA par champ microscopique. Les plasmocytes à IgA ont une disposition plutôt périglandulaire (16 biopsies) qu'intraépithéliale (7 biopsies) ou mixte (8 biopsies). Dans cinq cas, on retrouve un marquage du mucus de surface. Les plasmocytes à IgM sont présents dans 29 prélèvements biop-

siques à un taux moyen de 3 avec des extrêmes variant de 0 à 15. Ils ont une disposition périglandulaire dans 14 cas, sous-épithéliale dans 6 cas et mixte dans 9 cas. Chez 7 patients, on note un marquage de la jonction chorio-épithéliale. On n'observe pas de marquage par les sérums anti-IgG et IgE. Les mastocytes sont retrouvés dans 14 prélèvements biopsiques à un taux moyen d'une cellule par champ microscopique avec des extrêmes variant de 0 à 10. On note chez 16 patients la présence d'un marquage de la jonction chorio-épithéliale par l'anticorps anti-C1q.

Les éosinophiles sont vus d'emblée lors de l'examen en contraste de phase dans 13 cas sur 22. Le nombre moyen d'éosinophiles vu en contraste de phase est de 5 par champ microscopique avec des extrêmes variant de 0 à 55. Ils sont en règle localisés dans le chorion de disposition sous-épithéliale et périglandulaire. Ils prennent fréquemment une disposition en foyer. Dans un seul cas, on observe des éosinophiles intra-épithéliaux. La présence d'éosinophiles est identifiée soit par lecture des coupes en contraste de phase soit par immunomarquage par les anticorps monoclonaux, EG1, EG2 chez 29 patients sur 43 (67%). Dans 10 cas sur 36, on note un marquage par l'anticorps BB10. Le taux moyen d'éosinophiles marqués est de 1,36 avec des extrêmes variant de 0 à 13. Vingt patients sur 35 présentent un marquage par EG1 des éosinophiles de leur muqueuse avec un taux moyen de 4 éosinophiles/ champs et des extrêmes variant de 0 à 25 (fig. 2). Il existe un marquage par EG2 sur 21 biopsies sur 35 avec un taux moyen de cellules marquées/champ micro-

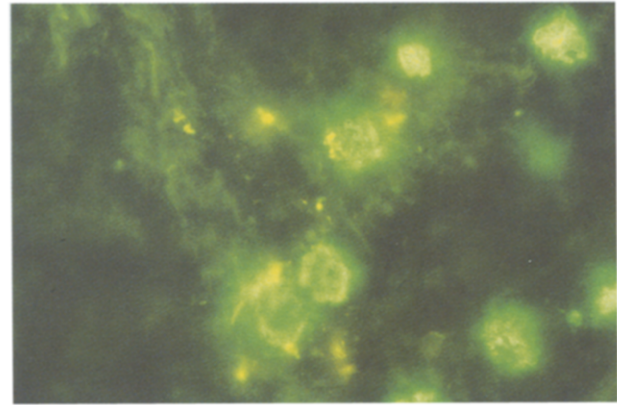


Fig. 2. – Marquage des éosinophiles par l'anticorps EG2 sur une coupe de biopsie de muqueuse pituitaire - technique d'immunofluorescence (grossissement 400).

scopique de 5 avec des extrêmes allant de 0 à 30. Avec l'immunomarquage par EG2, les foyers de fluorescence se retrouvent au niveau des polynucléaires éosinophiles ou à leur proximité. Il existe une différence significative de marquage par EG2 qui est supérieur à EG1, lui-même supérieur à BB10 ($p = 0,017$). L'aspect des courbes montre globalement que le nombre d'éosinophiles marqués augmente dans le sens BB10 < EG1 < EG2 lorsque la muqueuse a un aspect normal ou œdémateux. Il évolue en sens inverse lorsque la muqueuse a un aspect prépolypoïde (fig. 3). On note un marquage par l'anticorps BB10 plus marqué lorsque le NARES s'aggrave ou évolue vers des complications (fig. 4).

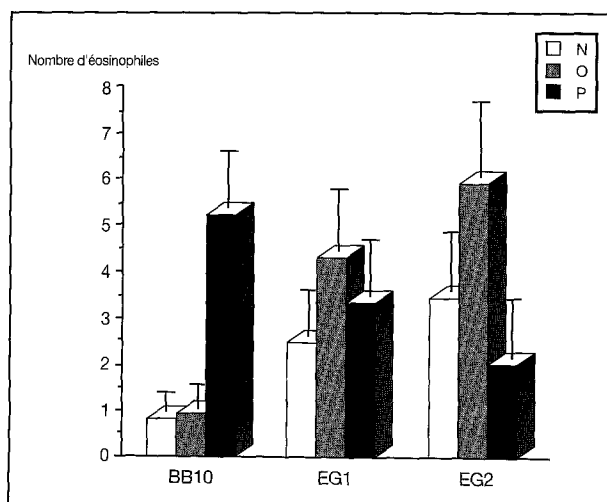


Fig. 3. – Variation du taux moyen de cellules marquées par l'anticorps BB10, EG1 et EG2 par champ microscopique (grossissement 400) en fonction de l'aspect de la muqueuse pituitaire : normal (N), œdémateuse (O) ou prépolypoïde (P).

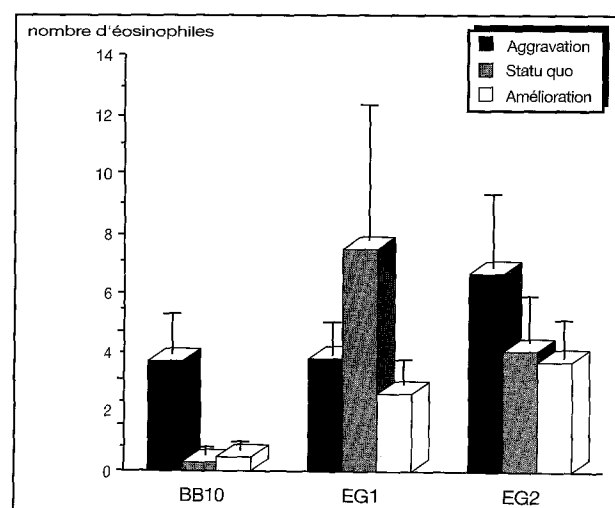


Fig. 4. – Variation du taux moyen d'éosinophiles marqués par les anticorps BB10, EG1 et EG2 par champ microscopique selon que le NARES évolue vers l'amélioration, la stabilisation ou l'aggravation.

DISCUSSION

Le NARES est une pathologie du sujet jeune entre 20 et 40 ans avec une prédominance féminine (sex-ratio: 2/3). Son évolution peut être longue pouvant aller jusqu'à une durée d'évolution de 26 ans dans notre étude. Le NARES se caractérise par l'intensité de la symptomatologie clinique ORL. La symptomatologie est dominée par les éternuements souvent en salves matinales. La fréquence des symptômes oculaires rapportés à type de larmolement mérite d'être soulignée. On est en droit de s'interroger sur la signification de ce signe: s'agit-il d'un épiphénomène ou de l'extension de la pathologie à éosinophiles au niveau de la sphère oculaire [6]? Pour répondre à cette question, l'analyse cytologique des sécrétions lacrymales par la réalisation de frottis conjonctivaux est nécessaire.

Le NARES est une rhinite à ne pas méconnaître en raison du potentiel évolutif propre de cette rhinite. L'atteinte de l'appareil respiratoire bas est retrouvé avec une fréquence non-négligeable. Le diagnostic d'asthme est associé à celui de NARES chez 18 % des patients de cette étude. Il peut précéder, accompagner ou suivre le début de la rhinite. En ce sens, le test à la carbamylcholine doit être réalisé systématiquement chez les patients porteurs de NARES à la recherche d'une hyperréactivité bronchique infra-clinique. Il est positif chez 23 % des patients inclus dans cette étude et témoigne de la fréquence de l'atteinte infra-clinique de l'arbre respiratoire bronchique qui pourra ultérieurement s'extérioriser sous forme d'asthme. La fréquence élevée d'une hyperréactivité bronchique chez les patients porteurs de NARES a été soulignée récemment par Leone et coll. qui la retrouvent chez 46 % d'un groupe de 39 patients porteurs de NARES [9]. Ces mêmes auteurs démontrent la corrélation entre la présence de cette hyperréactivité bronchique et l'éosinophilie des crachats mais pas des sécrétions nasales.

La rhinite non allergique à éosinophiles est une pathologie qui n'est pas exclusive de la muqueuse nasale. La réalisation de radiographies ou de scanners des sinus permet de mettre en évidence la fréquence importante de l'atteinte de la muqueuse sinusienne retrouvée chez 73 % des patients. Cette étude confirme l'atteinte privilégiée des sinus maxillaires et des cellules ethmoïdales.

L'intolérance à l'aspirine n'est pas rare. Elle est retrouvée dans 19 % des cas, ce qui est supérieur au chiffre antérieurement publié concernant les polyposes nasosinusiennes isolées [13]. Cette fréquence justifie la pratique systématique de tests

de provocation orale à l'aspirine en milieu hospitalier et selon des protocoles bien standardisés pour éviter la survenue d'accidents sévères afin d'apprécier l'extension de la maladie. L'intolérance à l'aspirine pourrait être le marqueur de l'intensité de l'inflammation à éosinophiles. Cette substance agit en inhibant la cyclo-oxygénase et en favorisant ainsi la synthèse de leucotriènes au niveau du site inflammatoire responsables des effets cliniques observés après test de provocation.

La gravité du NARES tient en son potentiel évolutif et sa relative résistance au traitement. Les antihistaminiques peuvent être efficaces à un stade très précoce de la maladie, mais la nécessité d'un recours rapide à la corticothérapie locale ou orale s'explique probablement par la mise en jeu d'éosinophiles activés [5]. Il n'est certainement pas prudent de laisser évoluer cette pathologie, concourant à l'activation progressive des éosinophiles. On peut craindre que l'état d'activation s'accompagne de la disparition des récepteurs aux corticoïdes, rendant les éosinophiles insensibles à ces traitements. Sous cet angle, des traitements insuffisants pourraient être nocifs, laissant le NARES évoluer vers une polypose naso-sinusienne, un asthme ou une triade.

Le pourcentage moyen de l'éosinophilie nasale est élevé ($57 \pm 27\%$) comparable à celui rapporté par Leone et coll. [9]. Ce taux est supérieur aux taux retrouvés dans les rhinites allergiques (41,4 %), dans les polyposes naso-sinusiennes (18,8 %) et dans le syndrome de Fernand Widall (24,2 %). Certains patients présentent une différence marquée de l'éosinophilie nasale selon la narine considérée. Phillips et coll. [17] ont attiré l'attention sur l'absence d'homogénéité de la distribution des éosinophiles selon la narine considérée et selon le site de prélèvement au niveau d'une même narine. La pratique actuelle du lavage nasal diminue le risque d'erreur du frottis en permettant une approche plus globale des sécrétions nasales. La différence de l'éosinophilie nasale retrouvée chez certains patients invite à s'interroger sur le rôle d'un facteur mécanique associé dans le déclenchement de cette rhinite. Le fait que la différence se maintienne avec le temps rend peu probable le rôle du cycle nasal évoqué par Phillips et coll. [17].

L'éosinophilie sanguine retrouvée chez 7 patients dans notre étude signe la dissémination systémique de la pathologie. Cette association a été antérieurement rapportée par Settupane et coll. [19] qui avaient proposé de la reconnaître sous le terme de BENARS (Blood Eosinophilia

Non-Allergic Rhinitis Syndrom). Elle n'est pas corrélée à l'importance de l'éosinophilie nasale [9].

La cellularité de l'infiltrat inflammatoire au niveau des prélèvements biopsiques est variable en fonction du temps et du site de biopsie, témoignant de la facilité de mobilisation des cellules de l'immunité au niveau de la muqueuse pituitaire. Elle ne semble pas constituer un élément du diagnostic de NARES. Le marquage par l'anti-fibrine est de faible intensité: l'œdème ne semble pas être le mécanisme principal de l'inflammation et de l'hyperplasie tissulaire. L'immunomarquage par les anticorps monoclonaux EG1 et EG2 montre que 67% des patients présentent les stigmates d'une éosinophilie tissulaire nasale. Le nombre d'éosinophiles moyens identifiés au grossissement 400 (5 éosinophiles/champ) est inférieur à celui précédemment rapporté par Spector et coll. qui était de $8 \pm 2,5$ sur une série de 15 patients porteurs de NARES. Le nombre de mastocytes est similaire alors que le taux de plasmocytes est plus élevé dans notre étude [20]. La présence occasionnelle de mastocytes est également rapportée au niveau de la muqueuse pituitaire normale [11].

Les éosinophiles sont identifiés par le marquage EG1 qui révèle la présence d'ECP dans les granules. Le nombre d'éosinophiles activés, identifiés par le marquage BB10 est plus faible. EG2 révèle la présence ou le passage récent d'éosinophiles évoqués par certains aspects particuliers recouvrant en flaque d'autres cellules ou sous forme de traînées. Cet aspect particulier reflète le fait que les anticorps EG2 reconnaissent la forme sécrétée d'ECP. Le marquage BB10 est plus marqué dans les états prépolypoïdes, il signe l'activation des éosinophiles et leur cytotoxicité.

L'enquête vasomotrice cutanée montre une réactivité cutanée à l'histamine moindre chez les patients porteurs de NARES que chez ceux porteurs d'une rhinite allergique. Si l'histamine joue un rôle important dans les rhinites allergiques, son rôle est probablement modeste dans le NARES. Ces constatations peuvent expliquer la relative inefficacité des antihistaminiques dans ce type de pathologie.

Les perturbations du système neurovégétatif apparaissent complexes. Le rôle d'une anormale excitabilité du système β -adrénergique semble important. La réalisation du test à l'isoprénaline induit chez 2 patients l'apparition de réactions ORL syndromiques, témoignant du rôle potentiellement inducteur des stimulations β -adrénergiques. L'existence de récepteurs β_1 et β_2 au

niveau de la muqueuse pituitaire est démontrée et l'on peut postuler que les anomalies mises en évidence au niveau de la circulation systémique reflètent un état similaire au niveau de la muqueuse nasale. La cause de cette hyper- β -adrénergie est probablement l'état de stress. Une situation conflictuelle est rapportée spontanément par 27 patients à l'origine de la rhinite. A distance, 5 patients sur 16 signalent que les situations de stress et d'énervement sont des facteurs déclenchants des crises de rhinite. On sait que, parmi les multiples réponses neuro-endocriniennes du stress, on note une production accrue de catécholamines et une excitabilité sympathique. L'existence d'un stress important (deuil, chômage, divorce, conflit professionnel, etc.) est constatée dans plus de la moitié des cas de syndrome de Fernand-Widal [13]. Les conséquences de l'hyper- β -adrénergie au niveau de la muqueuse naso-sinusienne sont des troubles de la vascularisation, à type de congestion, favorisant l'apparition d'un œdème ou d'une anoxie tissulaire. Celle-ci fragilise les mastocytes locaux plus aptes à libérer leurs médiateurs pro-inflammatoires capables d'exercer un pouvoir chimiotactique sur les éosinophiles. Le rôle des neuropeptides est suspecté dans l'activation des éosinophiles. En effet, les neuropeptides agissent soit directement par modification de la perméabilité capillaire et de la sécrétion glandulaire, soit indirectement par activation de la dégranulation mastocytaire. Ces propriétés des neuropeptides sont à l'origine de la théorie de l'inflammation dite neurogène. L'innervation de la muqueuse nasale est triple: parasymphatique, sympathique et sensitive. Dans cette étude, nous nous sommes principalement intéressés au système sympathique. D'importantes perturbations ont été mises en évidence au niveau des récepteurs β . Il ne semble pas exister des perturbations alpha-adrénergiques différentes de celles observées au cours des rhinites allergiques.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement β -adrénergique n'explique pas la totalité des cas. On est en droit de s'interroger sur le rôle d'un facteur mécanique ajouté expliquant dans certains cas, l'asymétrie de l'éosinophilie des sécrétions nasales. Dans 2 cas où l'on ne retrouve pas de dysautonomie neurovégétative, le rôle d'une irritation non spécifique de l'épithélium nasal est évoqué: chimiste, pilote de chasse. Il est envisageable qu'un épithélium irrité chroniquement puisse générer des facteurs actifs sur les éosinophiles. Il a été montré que l'épithélium nasal de polypes mis en culture en association

avec des lymphocytes T est capable de générer une activité de croissance et de différenciation vis-à-vis des éosinophiles [16]. Les altérations de l'épithélium peuvent exposer les terminaisons des fibres nerveuses amyéliniques et aboutir par réflexe antidromique à la libération de substance P. La peroxydase et la MBP (Major Basic Protein) sécrétées par les éosinophiles peuvent aggraver les lésions épithéliales.

Les variations de température et les courants d'air sont reconnus comme facteurs déclenchants par cinq patients sur seize. Togias et coll. [22] ont montré que ces stimuli non spécifiques étaient capables d'induire une réaction précoce et tardive, une libération des médiateurs de l'inflammation (LTC₄, Histamine, PGD₂, kinines) comme les stimuli allergéniques.

Le rôle joué par les fibres sensibles de type C reste à évaluer. Ces fibres mettent en jeu des récepteurs épithéliaux polymodaux qui réagissent aux stimulations mécaniques, thermiques et chimiques (« irritant receptors »). La stimulation de ces récepteurs est responsable de la sensation de brûlure nasale. Les neuropeptides libérés au cours de la stimulation de ce système sont au nombre de trois : substance P, neurokinine A et CGRP. Ces neuromédiateurs libérés par réflexe d'axone ont une puissante action vasodilatatrice (substance P). Ils agissent également par activation de la dégranulation mastocytaire libérant histamine, PAF acether... Ces substances pro-inflammatoires sont également chimiotactiques pour les polynucléaires éosinophiles. De plus, la substance P peut activer les éosinophiles et augmenter leur cytotoxicité [3]. Par ailleurs, les éosinophiles activés sont eux-mêmes capables de produire de la substance P et ainsi entretenir une boucle d'auto-activation [1, 24]. L'EDN (Eosinophil-Derived Neurotoxin) libéré par les éosinophiles est quant-à-lui susceptible d'induire

une démyélinisation des fibres nerveuses [21]. Le rôle de tels neuromédiateurs dans la genèse du NARES reste à définir. Les études préliminaires concernant la capsaïcine qui induit une déplétion des neuromédiateurs des fibres nerveuses sensibles de type C ont montré que l'application au long cours de cette substance améliorerait les symptômes d'hyperréactivité nasale. Cet effet bénéfique pourrait refléter la baisse du nombre et de l'activation des cellules inflammatoires induites par les neuropeptides [8].

CONCLUSION

Le risque potentiel d'évolution vers une polyposé nasosinusienne, un asthme, une intolérance à l'aspirine ou une véritable triade de Fernand-Widal fait toute la gravité du NARES et justifie la poursuite des études immunocliniques pour tenter d'en déterminer les mécanismes physiopathologiques intimes afin de pouvoir adopter les attitudes thérapeutiques les mieux adaptées. La rhinite non allergique à éosinophiles ne répond probablement pas à un mécanisme unique d'activation des éosinophiles. Les facteurs déclenchants apparaissent multiples : une dysautonomie adrénergique conduisant à des phénomènes de congestion et d'anoxie tissulaire ; une irritation primaire de l'épithélium ; un conflit mécanique de ventilation narinaire ; une anormale réactivité aux stimuli thermiques. La transmission du signal d'appel et d'activation des éosinophiles pourrait être assurée par les agents de communication que sont les neuromédiateurs et dont certains sont produits par les éosinophiles eux-mêmes. Ils enclencheraient une boucle d'auto-activation des éosinophiles. Il apparaît essentiel de déterminer quels facteurs gouvernent la différenciation de l'éosinophile qui se métamorphose, d'une cellule migrante en une cellule élisant résidence dans la muqueuse pituitaire...

RÉFÉRENCES

1. Aliakbari J., Sreedharan S.P., Turck C.W., Goetzl E.J. – Selective localization of vasoactive intestinal peptide and substance P in human eosinophils. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1987, 148, 1440-1445.
2. Capron M., Jouault T., Prin L. *et al.* – Functional study of a monoclonal antibody to IgE Fc receptor (FcεRII) of eosinophils, platelets and macrophages. *J. Exp. Med.*, 1986, 164, 72.
3. De Simone C., Ferrari M., Ferrerelli G., Rumi C., Pugnali L., Sorice F. – The effects of substance P on human eosinophil receptors and functions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 496, 226-233.
4. Jacobs R.L., Freedman P.M., Boswell R.N. – Non-allergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 27, 253-262.
5. Kanny G., Jankowski R., Wayoff M., Moneret-Vautrin D.A. – Intérêt de la cétirizine dans le traitement de la rhinite non-allergique à éosinophiles. *Rev. Fr. Allergol.*, 1992, 32, 31-35.
6. Kari O., Haahtela T. – Conjunctival eosinophilia in atopic and non-atopic external eye symptoms. *Acta Ophthalmol.*, 1992, 70, 335-340.
7. Kohler C., Stringini R., Moneret-Vautrin D.A., Grignon G. – Étude des cellules recueillies dans les sécrétions nasales après lavage. Mise au point de la technique cytologique et application aux pathologies ORL et bronchiques. *Bull. Assoc. Anal.*, 1992, 76, 43-46.
8. Lacroix J.S., Buvelot J.M., Polla B.S., Lundberg J.M. – Improvement of symptoms of non-allergic chronic rhinitis by local treatment with capsaicin. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21, 595-600.
9. Leone C., Teodoro C., Pelucchi A. *et al.* – Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with non allergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 100, 775-780.

10. Mayeux D., Levan D., Pitois M., Rivasseau J., Kohler C., Grilliat J.P. – Autonomic dysfunction in perennial vasomotor rhinitis and the effect of mequitazine. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1986, 10, 330-338.
11. McKenna E.L. – Nasal mastocytosis. *Laryngoscope*, 1974, 84, 112.
12. Moneret-Vautrin D.A., Hsieh V., Wayoff M., Guyot J.L., Mouton C., Maria Y. – Non allergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: a nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann. Allergy*, 1990, 64, 513-518.
13. Moneret-Vautrin D.A., Wayoff M., Bonne C. – Les mécanismes de l'intolérance à l'aspirine. *Ann. Oto-Laryngol.*, 1985, 23, 145-160.
14. Moneret-Vautrin D.A., Wayoff M., Hsieh V., Wirte, Maria Y., Jankowski R. – Le NARES, maillon évolutif de la triade de Fernand-Widal. *Ann. Oto-Laryngol.*, 1989, 106, 47-50.
15. Mullarkey M.F., Hills J.S., Webb D.R. – Allergic- and non-allergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 65, 122-126.
16. Oshini M., Ruhno J., Bienenstock J., Milner R., Dolovich J., Denburg J.A. – Human nasal polyp epithelial basophil/mast cell and eosinophil colony-stimulating activity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 138, 560-564.
17. Phillips D.E., Jones A.S., Hoffman J., Gilles J. – Distribution of eosinophils in the nose in patients with perennial rhinitis. *Clin. Otolaryngol.*, 1992, 17, 478-481.
18. Randolph T.G., Stanton C. – A comparison of differential counts from the stained film and counting chamber, using propylene aqueous stain. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1945, 15, 17-22.
19. Settipane G.A., Klein D.E. – Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels. *Allergy Proc.*, 1985, 6, 363-366.
20. Spector S.L., English G., Jones L. – Clinical and nasal biopsy response to treatment of perennial rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 66, 129-137.
21. Sunohara N., Furukawa S., Nishio T., Mukoyama M., Satoyoshi E. – Neurotoxicity of human eosinophils towards peripheral nerves. *J. Neurol. Sci.*, 1989, 92, 1-7.
22. Togias A., Naclerio R.M., Proud D. *et al.* – Studies on the allergic and non allergic nasal inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 81, 782-790.
23. Wayoff M., Moneret-Vautrin D.A. – Le syndrome d'hyperréactivité nasale (rhinite allergique et vasomotrice). *Encycl. Med Chir., Oto-rhino-laryngologie*, 1988, 16p.
24. Weinstock J.V., Blum A., Walder J., Walder R. – Eosinophils from granulomas in murine Schistomiasis Mansonii produce substance P. *J. Immunol.*, 1988, 141, 961-966.



LA SEMAINE DES HÔPITAUX

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS 1998

(bi-mensuel)

	France	Étranger
— Individuel	525 F	840 FF
— Collectivités et Institutions	1 940 F	2 490 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au compte :

Crédit du Nord, place Catalogne, Paris – Code banque: 30076 – Code guichet : 02147 – Numéro de compte : 10028300200 – Clé rib : 05.

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account :

Crédit du Nord, place Catalogne, Paris – Code banque: 30076 – Code guichet : 02147 – Numéro de compte : 10028300200 – Clé rib : 05.