

Polypes nasales, infections respiratoires et asthme

E. SERRANO¹, J. PERCODANI¹, A. DIDIER², J.J. PESSEY¹

RÉSUMÉ

L'atteinte concomitante des voies respiratoires hautes et basses est une réalité clinique quotidienne. Cependant, les mécanismes physiopathologiques sont encore mal élucidés. L'association polype nasale et asthme est fréquente. Les surinfections rhino-sinusiennes sont des facteurs d'aggravation de la polype mais aussi sont source de décompensation de l'asthme. Le terrain modifie également la susceptibilité et le pronostic des patients vis-à-vis des infections respiratoires hautes et basses. Ceci plaide en faveur d'une prise en charge ORL et bronchique globale, tant d'un point de vue diagnostique que thérapeutique, de ces affections qui intéressent souvent l'ensemble des voies respiratoires.

MOTS-CLÉS: Polypes nasales – Infections respiratoires – Asthme.

SUMMARY

Nasal polyposis, respiratory infections and asthma. – Concomitant involvement of the upper and lower respiratory tracts is an everyday clinical reality. However, the pathophysiological mechanisms are still poorly elucidated. Nasal polyposis and asthma are frequently associated. Nasal and sinus superinfections are factors of deterioration of polyposis, but are also responsible for decompensation of asthma. The clinical context also modifies the susceptibility and prognosis of patients in relation to upper and lower respiratory tract infections, arguing in favour of global ENT and bronchial diagnostic and therapeutic management ENT of these diseases which often affect the entire respiratory tract.

KEY-WORDS: Nasal polyposis – Respiratory infections – Asthma.

INTRODUCTION

Si les voies respiratoires hautes et basses sont anatomiquement distinctes, il apparaît que dans de nombreuses situations pathologiques leur atteinte est concomitante. En effet, rhinites et rhino-sinusites coexistent souvent avec asthme. La fréquence de l'association polype naso-sinusiennne et asthme varie de 25 % à 55 % en fonction des séries publiées [9, 37]. Ceci suggère que la muqueuse respiratoire doit être considérée dans

sa globalité tant du point de vue du diagnostic des maladies inflammatoires chroniques que du point de vue de l'abord thérapeutique. En 1929, Quinn et Myers [28] avaient déjà observé une aggravation du bronchospasme chez des patients asthmatiques souffrant de sinusite chronique. L'atteinte infectieuse des voies respiratoires basses a, pendant longtemps, été considérée comme la conséquence d'une contamination microbienne à partir des voies hautes par jetage nasal postérieur, micro-inhalation ou micro-aspiration. Un tel

1. Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale,
2. Service de Pneumologie et Allergologie,
Centre Hospitalier de Rangueil, 31403 TOULOUSE Cedex.

Tirés à part: Pr E. Serrano, adresse ci-dessus.

SERRANO E., PERCODANI J., DIDIER A., PESSEY J.J. – Polypes nasales, infections respiratoires et asthme. **Rev. fr. Allergol.**, 1998, **38** (4), 339-344.

« syndrome descendant » n'a cependant jamais pu être démontré clairement, même si la sagesse populaire l'a fait sien « le rhume m'est tombé sur la poitrine ».

En matière de sinusites chroniques et notamment de polyposes, deux questions se posent au clinicien :

– l'atteinte infectieuse des voies respiratoires basses est-elle bien due à une contamination à partir des voies hautes ?

– quelles relations existent entre la polypose naso-sinusienne et l'asthme d'un point de vue diagnostique et thérapeutique ?

VOIES RESPIRATOIRES HAUTES ET BASSES : SIMILITUDES ET DIFFÉRENCES.

La muqueuse nasale et la muqueuse bronchique sont constituées d'un épithélium et d'un chorion globalement similaires. L'épithélium associe des cellules ciliées et des cellules glandulaires caliciformes ; l'ensemble assure l'épuration de particules et micro-organismes inhalés, grâce à la sécrétion continue de mucus et au mouvement des cellules ciliées. Dans le chorion se trouvent des cellules immunitaires qui font partie du système immunitaire muqueux commun. Dans les deux organes, le système de défense contre les agressions extérieures associe une défense mécanique liée à l'intégrité de l'épithélium, une défense locale (escalator mucociliaire) et une protection immunitaire liée à la sécrétion d'IgA sécrétoires. L'innervation des deux muqueuses est identique.

Du nez aux bronches, il existe des similitudes, mais aussi des différences. Une différence physiologique notable est l'existence au niveau bronchique d'un système de protection faisant appel aux macrophages alvéolaires et aux cellules dendritiques.

Sur le plan histologique, la différence la plus notable, outre la présence de récepteurs olfactifs dans le nez et de muscle lisse au seul niveau bronchique, est l'importance du réseau vasculaire nasal, conditionnant les réactions nasales aux agressions.

Du point de vue microbiologique, les muqueuses des voies respiratoires peuvent être divisées en deux zones bien distinctes : la zone naso-oropharyngée est un haut lieu de colonisation bactérienne où se côtoient de nombreuses espèces [27]. Les principales espèces bactériennes rencontrées sont : les streptocoques

alpha, les streptocoques pyogènes, les pneumocoques, les staphylocoques, *Moraxella catarrhalis*, les corynébactéries, les bacilles Gram négatif et les anaérobies, ces derniers étant essentiellement présents au niveau de la cavité buccale. L'autre zone est constituée par les cavités de la sphère ORL (sinus, oreille moyenne, trompe d'Eustache) et les voies respiratoires basses sous-glottiques [15] ; cette zone est normalement stérile, protégée par divers moyens de défense efficaces.

FACTEURS DE MODIFICATION DE LA FLORE BACTÉRIENNE

L'ensemble des bactéries habituellement rencontrées chez l'individu sain constitue la flore normale. Pour chaque individu, il est possible que cette flore normale, résidante, puisse être accompagnée ou non de la colonisation par des espèces potentiellement pathogènes qui, au cours de l'évolution, peuvent disparaître, persister sous une forme asymptomatique, voire entraîner la survenue d'une infection. La colonisation et l'infection dépendent non seulement des déficiences des moyens de défense bronchiques, mais aussi de l'adhérence des germes à la muqueuse.

L'arbre bronchique dispose de divers moyens de défense particulièrement efficaces, assurant l'élimination des bactéries inhalées, et s'oppose ainsi à l'envahissement du tractus respiratoire sous-glottique par la flore microbienne pharyngée [7]. Parmi les mécanismes de défense, on distingue des mécanismes non spécifiques, comme le tapis mucociliaire, certains constituants antibactériens du mucus, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, mais également des mécanismes de défense spécifiques, soit à médiation humorale, soit à médiation cellulaire. Ces moyens de défense peuvent être dépassés par différents facteurs externes comme la fréquence des antibiothérapies, les infections virales intercurrentes, le tabagisme, les pics de pollution [26].

La pression de sélection par les antibiotiques est un fait reconnu pour les bacilles à Gram négatif. Il a été parfaitement démontré pour de nombreuses espèces. Les enquêtes épidémiologiques consacrées au risque d'apparition de souches de pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline G font apparaître trois facteurs de risque : le terrain, une hospitalisation récente et surtout une administration préalable d'aminopénicillines dans les trois mois précédant l'isolement de souches résistantes [3]. Ceci est surtout vrai dans le cadre des otites.

Classiquement, l'infection virale facilite la colonisation bactérienne des voies respiratoires. Il semblerait que l'infection virale crée des conditions tissulaires ou métaboliques propices au développement accru de certaines bactéries [33]. Plusieurs facteurs sont évoqués pour expliquer la surinfection bactérienne des infections virales respiratoires : exsudat inflammatoire créé par l'infection virale jouant le rôle de milieu de culture favorable à la croissance bactérienne, suppression de l'activité ciliaire par le virus responsable d'une réduction de l'élimination des bactéries, diminution de l'activité bactéricide des macrophages alvéolaires, facilitation de l'adhérence bactérienne à des cellules infectées par un virus.

Diverses études expérimentales ont montré l'effet délétère de certains polluants sur la clairance mucociliaire et sur les mécanismes de défense immunitaire de la muqueuse respiratoire. Néanmoins, ces études épidémiologiques et expérimentales se heurtent à de nombreux biais qui ne permettent pas de conclure de façon pertinente sur les liens directs entre la pollution et l'augmentation significative des pathologies rhino-sinusiennes et bronchiques inflammatoires [11].

Le terrain, c'est-à-dire l'ensemble des facteurs endogènes qui différencient un individu par rapport à un groupe de référence, modifie aussi la susceptibilité et le pronostic des patients vis-à-vis des infections respiratoires [19, 31]. Parmi les facteurs de terrain, le rôle de l'âge est bien démontré par l'enquête épidémiologique de prévalence effectuée par Bergogne-Berezin et coll., à partir de prélèvements pharyngés réalisés chez 645 patients. Chez l'enfant, la présence d'*Haemophilus influenzae* et le portage de staphylocoques dorés sont significativement plus fréquents que chez l'adulte. Les sujets âgés (après 65 ans) sont plus souvent porteurs d'entérobactéries [4].

La prévalence des bacilles à Gram négatif au niveau de la flore pharyngée est élevée chez les sujets diabétiques ou éthyliques chroniques [21].

L'état nutritionnel du patient joue un rôle important dans le risque infectieux, en fonction de la gravité de cet état, en particulier chez l'enfant et le sujet âgé. On a montré que l'adhérence à la muqueuse trachéobronchique de certains micro-organismes à Gram négatif est d'autant plus importante que l'état nutritionnel est altéré [19].

Un état bucco-dentaire déficient et, en particulier, les infections apicales dentaires modifient la flore commensale locale et favorisent la proliféra-

tion de germes anaérobies retrouvés le plus souvent dans les sinusites d'origine dentaire [34].

Les modifications de la flore commensale sont particulièrement fréquentes dans la polypose nasale. En effet, œdème et hypersécrétion aboutissent à un véritable syndrome obstructif responsable du blocage des voies de drainage des sinus de la face. La stase des sécrétions qui résulte de ce confinement favorise la prolifération des germes et les surinfections. Une étude prospective portant sur 115 patients atteints de polypose nasale a montré qu'il existait une colonisation microbienne des sinus maxillaires dans 65 % des cas, essentiellement à *H. influenzae* et *S. pneumoniae* [22].

La prédominance des germes anaérobies dans les sinusites chroniques a été mise en évidence dans de nombreuses études [10].

Chez les patients présentant un asthme ou une bronchite chronique en état stable, une colonisation de l'oropharynx par des entérobactéries a été observée [29]. En revanche, chez ces patients, la présence au niveau de l'oropharynx de *S. pneumoniae*, d'*H. influenzae* ou de *M. catarrhalis*, germes classiquement responsables des poussées d'exacerbation, n'est qu'inconstamment retrouvée [29].

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES ATTEINTES CONJOINTES HAUTES ET BASSES

Il est souvent tentant d'assimiler réponse bronchique et réponse nasale aux agressions allergiques non spécifiques et d'établir un parallèle entre hyper réactivité nasale et hyper réactivité bronchique. Cependant, sur le plan physiopathologique, nez et bronches s'individualisent. L'hyper réactivité nasale est surtout dépendante du tonus vasomoteur, alors que l'hyper réactivité bronchique est fonction du tonus musculaire lisse bronchique. Au niveau de la muqueuse nasale, l'absence de muscle lisse, l'hypertrophie du système sécrétoire et de la vascularisation sous muqueuse permettent de comprendre que la réponse nasale, chez le sujet allergique, soit parfois à l'opposé de la réponse bronchique pour certains stimuli non spécifiques comme l'exercice physique [30].

L'inflammation est un point commun à l'hyper réactivité nasale et bronchique. Le polynucléaire éosinophile représente souvent plus de 70 % des éléments cytologiques et peut être considéré comme un véritable acteur de la réaction inflam-

matoire avec libération de médiateurs chimio-tactiques, d'enzymes et de protéines toxiques pour l'épithélium.

Bien que déjà évoqués en 1925 par Gottlieb, les mécanismes par lesquels l'inflammation rhino-sinusienne favorise l'hyper réactivité bronchique restent très controversés: drainage postérieur du mucus contenant des cellules ou des médiateurs pro-inflammatoires, diffusion par voie sanguine de ces médiateurs à la faveur de l'hypervascularisation de la muqueuse nasale, mise en jeu du réflexe naso-bronchique par l'intermédiaire du nerf trijumeau et du nerf vague [14].

La réalité d'une contamination pulmonaire par les sécrétions nasales est probable chez l'animal, mais elle n'est pas confirmée chez l'homme. Le drainage nasal postérieur du mucus et des médiateurs pro-inflammatoires a longtemps été incriminé dans l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie bronchique. Cependant, il n'a jamais été démontré que l'atteinte infectieuse des voies respiratoires basses était bien due à une contamination à partir des voies hautes. Il n'y a d'ailleurs aucune corrélation entre la gravité de l'asthme et le degré de l'atteinte sinusienne.

De plus, à l'exclusion des patients immunodéprimés ou placés en réanimation, l'identification des germes isolés dans les voies aéro-digestives supérieures ne possède qu'une faible valeur prédictive en faveur d'une infection pulmonaire basse. Ainsi, chez 25 enfants présentant une pneumonie d'allure bactérienne, dont 19 présentaient des sécrétions nasales muco-purulentes, Wang et coll. observent 24 fois des cultures nasales positives, 14 fois des cultures du lavage bronchiolo-alvéolaire positives: par conséquent, 10 patients ayant eu des germes identifiés dans les fosses nasales présentaient un LBA négatif [36].

En 1978, Huxley montre une contamination pulmonaire par un traceur radioactif instillé dans les fosses nasales, chez 70 % d'un groupe d'adultes ayant une diminution de la conscience et chez 45 % de témoins normaux [16]. En revanche, Bardin, après injection de technétium 99m, dans les sinus maxillaires de patients présentant une sinusite maxillaire isolée ou associée à un asthme ne montre pas de contamination pulmonaire [1].

Chez le lapin, Brugman [6] et Irvin [17] ont provoqué des sinusites expérimentales en injectant dans les sinus maxillaires des fractions du complément. Ils ont observé une hyper réactivité bronchique non spécifique à l'histamine; ce

résultat n'est pas obtenu s'ils injectent les sinus uniquement avec du sérum physiologique. L'apparition de cette hyper réactivité bronchique non spécifique pouvant être prévenue par une intubation trachéale, ou par le maintien du lapin tête en bas, fait évoquer aux auteurs le rôle de la rhinorrhée postérieure dans le développement de l'hyper réactivité bronchique. Cependant, le mécanisme par lequel la rhinorrhée postérieure entraîne l'hyper réactivité bronchique n'est pas éclairci dans ce modèle. En effet, le lavage bronchiolo-alvéolaire et les études histo-pathologiques ne retrouvent pas de processus inflammatoire des voies respiratoires basses chez ces lapins.

L'existence du réflexe naso-bronchique est mise en avant par certains devant l'importance du système nerveux autonome au sein de la muqueuse nasale [25]. Dans cette théorie, le bronchospasme résulte d'une réaction réflexe ayant pour point de départ une irritation des récepteurs trigéminalés de la muqueuse nasale ou sinusienne. Des fibres nerveuses sympathiques, parasympathiques et sensibles semblent impliquées et sont capables d'induire une inflammation neurogène dans les voies respiratoires. Barnes, dès 1986, montrait qu'une réaction inflammatoire allergique pouvait entraîner la libération de médiateurs capables de stimuler les fibres sensibles [2]. Par une suite de réflexes axonaux, la dépolarisation ainsi induite se transmet tout le long de l'arbre respiratoire, permettant de libérer à distance divers neuropeptides [35]. Ces mécanismes neurogènes semblent jouer un rôle essentiel dans l'entretien de la réaction inflammatoire [24].

D'autres mécanismes ont été évoqués:

- obstruction nasale chronique favorisant la respiration buccale et augmentant ainsi la déperdition en eau et en chaleur des voies aériennes inférieures;
- susceptibilité aux agressions virales favorisées par la surexpression au niveau de l'épithélium nasal, de certaines molécules d'adhésion;
- augmentation de l'inhalation d'irritants ou d'allergènes secondaire à l'obstruction nasale.

Toutes ces hypothèses physio-pathologiques demandent à être vérifiées et certaines sont sûrement complémentaires. Il ne semble donc pas évident que la pathologie respiratoire haute soit responsable du développement de la pathologie respiratoire basse, mais il semble que la pathologie rhino-sinusienne représente un facteur de risque pour les patients prédisposés à l'asthme.

INFLUENCE DU TRAITEMENT DE LA POLYPOSE SUR L'ÉVOLUTION DE L'ASTHME

La polypose est diagnostiquée après le début de la maladie asthmatique dans deux tiers des cas environ, elle précède l'asthme dans le tiers restant [12]. Sur le plan thérapeutique, il est actuellement démontré que le traitement de l'atteinte nasale améliore l'hyper réactivité bronchique, qu'elle soit patente ou infraclinique [12, 18].

Peu de publications, souvent avec des résultats contradictoires, rapportent les conséquences de la chirurgie de la polypose sur l'évolution de l'asthme. Certaines publications font état de l'apparition d'un asthme après chirurgie de la polypose [23]. D'autres études montrent, soit l'inefficacité du traitement chirurgical de la polypose sur l'asthme, soit l'aggravation de l'asthme après chirurgie [5].

Dans ces publications relativement anciennes, il est à noter que la chirurgie faisait essentiellement appel à la polypectomie et à l'intervention de Caldwell-Luc. Une évolution plus favorable de l'asthme après chirurgie est rapportée par des publications plus récentes. Ces auteurs insistent sur la nécessité d'une prise en charge médicale pré-, per- et post-opératoire et sur le caractère large de l'intervention chirurgicale sinusienne: évidemment ethmoïdo-sphénoïdal complet ou nasalisation. Slavin a étudié l'évolution de l'asthme avec un suivi de cinq ans, chez des patients asthmatiques présentant une sinusite chronique

opérée par ethmoïdectomie. A cinq ans, l'asthme était toujours amélioré [32]. De même, pour Jankowski, 91% des patients voient leur asthme s'améliorer après chirurgie. Aucun cas d'aggravation de l'asthme n'a été noté dans cette étude [18].

Pour Friedman, il est possible de diminuer la corticothérapie par voie générale chez 80 % des patients étudiés [13]. Des résultats similaires sont rapportés par Didier et Mac Fadden chez des patients présentant un asthme, une polypose nasale et une intolérance médicamenteuse à l'acide acétylsalicylique [8, 20].

Ces données récentes plaident donc en faveur du traitement chirurgical de la polypose chez les patients asthmatiques.

CONCLUSION

La muqueuse respiratoire doit être considérée dans sa globalité, tant d'un point de vue diagnostique que thérapeutique. En effet, la prise en charge de la double atteinte, ORI et bronchique, est généralement possible sans alourdir la prescription et le traitement de l'atteinte sinusienne améliore l'hyper réactivité bronchique. La collaboration étroite entre l'ORI et le pneumologue, permet d'adopter une stratégie globale concertée de traitement face à une maladie inflammatoire qui intéresse souvent l'ensemble des voies respiratoires.

RÉFÉRENCES

1. Bardin P.G., Van Heerden B.B., Joubert Jr. – Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 82-88.
2. Barnes P.J. – Asthma as an axon reflex. *Lancet*, 1986, 1, 242-244.
3. Barry B., Gebanno P., Lenoir G. – Définition d'une population à risque d'otites à pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline G. *Lettre Infect.*, 1994, IX, 30-33.
4. Bergogne-Berezin E., Mariani-Kurdjian P., Doit C., Saint-Martin C., Bingen E., Lambert-Zechovsky N. – Flores oropharyngées. Enquête épidémiologique de prévalence. *Presse Med.*, 1994, 23, 1376-1380.
5. Brown B.L., Harner S.G., Van Dellen R.G. – Nasal polypectomy in patients with asthma plus sensitivity to aspirin. *Arch. Otolaryngol.*, 1979, 105, 43-46.
6. Brugman S., Larsen G., Henson P., Honor J., Irvin G. – Increased lower airways responsiveness associated with sinusitis in rabbit model. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 314-320.
7. Chrétien J., Huchon G., Marsac J. – Mécanismes de défense de l'arbre aérien. *Mes. Hyg.*, 1980, 38, 1458-1473.
8. Didier A., Serrano E., Perez T., Carre P., Pessey J.J., Leophonte P. – Effect of endonasal ethmoidectomy on respiratory symptoms of asthmatic patients with nasal polyposis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, A26.
9. Drake-Lee A.B., Lowe D., Swanson A., Grace A. – Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *Laryngol. Otol.*, 1984, 98, 783-793.
10. Erkan M., Aslan T., Özcan M., Koc N. – Bacteriology of antrum in adults with chronic maxillary sinusitis. *Laryngoscope*, 1994, 104, 321-324.
11. Feden D.B. – Effect of air pollution in asthma and respiratory allergy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1996, 114, 242-247.
12. Freche C., Fontanel J.P. – L'obstruction nasale. Rapport de la Société Française d'ORI et de Chirurgie Cervico-Faciale. Arnette Blackwell, 1996, 297 p.
13. Friedman W.H., Katsantonis G.P., Cooper G., Rosenblum B., Slavin G.R. – Spheno-ethmoidectomy, the case for ethmoid marsupialization. *Laryngoscope*, 1986, 96, 473-479.
14. Gottlieb M. – Relation of intranasal disease in the production of bronchial asthma. *JAMA*, 1925, 85, 105-107.
15. Hass M., Morris J.F., Samson S. *et al.* – Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis, comparison of transtracheal, fiberbronchoscopic and oropharyngeal sampling methods. *Am. J. Respir. Dis.*, 1977, 116, 41-47.
16. Huxley E., Viroslav J., Gray W., Pierce A. – Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am. J. Med.*, 1978, 64, 564-568.

17. Irvin C. – Sinusitis and asthma: an animal model. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 521-523.
18. Jankowski R., Moneret-Vautrin D.A., Goetz R., Wayoff M. – Incidence of medico-surgical treatment for nasal polyps on the development of associated asthma. *Rhinology*, 1992, 30, 249-258.
19. Leophonte P., Modai J. – Le poids du terrain. In: *Repères sur les infections broncho-pulmonaires*, vol. 1, Pil Eds, pp. 27-31, 1992.
20. Mac Fadden E.A., Kanny R.S., Fink J.N., Tootill R.J. – Surgery for sinusitis and aspirin triad. *Laryngoscope*, 1990, 100, 1043-1046.
21. Mackowiak P.A., Martin R.M., Smith J.W. – The role of bacteria in alcoholics and diabetics. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, 120, 589-593.
22. Majumdar B., Bull P.D. – The incidence and bacteriology of maxillary sinusitis in nasal polyposis. *J. Laryngol. Otol.*, 1992, 96, 937-941.
23. Moloney J.T., Collins J. – Nasal polyps and bronchial asthma. *Br. J. Dis. Chest*, 1977, 71, 1-6.
24. Mosimann B. – Les neuropeptides: une nouvelle approche de la pathogénèse de l'asthme. *Med. Hyg.*, 1994, 52, 1687-1691.
25. Mosimann B. – Rhino-sinusite et asthme. *Med. Hyg.*, 1994, 52, 1687-1691.
26. Niederman M.S. – The pathogenesis of airway colonization: lessons learned from the study of bacterial adherence. *Eur. Respir. J.*, 1994, 7, 1737-1740.
27. Pessey J.J., Caillaud D. – La contamination microbienne voie haute - voie basse, mythe ou réalité? In: *La colonisation microbienne des voies respiratoires*, pp. 37-40. John Libbey, Reespir, 1995.
28. Quinn L.H., Meyer O.O. – The relationship of sinusitis and bronchiectasis and asthma. *Arch. Otolaryngol.*, 1929, 10, 152-155.
29. Sachs A.P.E., Van Der Waaij D., Groenier K.H., Koeter G.H., Schiphuis J. – Oropharyngeal flora in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 1302-1307.
30. Serra-Batles J., Montserrat J.M., Mulla J., Ballester E., Xaubet A., Picado C. – Response of the nose to exercise in healthy subjects and in patients with rhinitis and asthma. *Thorax*, 1994, 49, 128-132.
31. Serrano E, Didier A. – Facteurs de modification de la flore commensale: rôle du terrain. In: *La colonisation microbienne des voies respiratoires*, pp. 37-40. John Libbey, Reespir, 1995.
32. Slavin G.R. – Asthma and sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 374-377.
33. Smith C.B., Golden C., Klauber M.R., Kanner R., Renzetti A. – Interactions between viruses and bacteria in patients with chronic bronchitis. *J. Infect. Dis.*, 1976, 154, 552-561.
34. Sundqvist G. – Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol. Immunol.*, 1992, 7, 257-262.
35. Undem B.J. – Neural-immunologic interactions in asthma. *Hosp. Practice*, 1994, 29, 59-70.
36. Wang D., Clément P., Lauwers S. – Comparison of bacterial culture results in bronchoalveolar lavage and nasal lavage fluid in children with pulmonary infection. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 1994, 28, 149-155.
37. Wayoff M., Freche C. – Immunologie et allergie en ORL. Paris, Arnette, 1986.



L'écume des pages



Librairie

- 174, boulevard Saint-Germain, 75 006 Paris
- Tél. : 01.45.48.54.48 ; Fax : 01.45.48.84.40

- 15, rue Saint-Benoît, 75 006 Paris
- Tél. : 01.42.22.75.57 ; Fax : 01.45.44.81.55