

Clinique O. R. L. (Prof. A. Ledoux) et Laboratoire de Biochimie
(Prof. M. Florkin). Université de Liège, Belgique.

MODIFICATIONS DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DE LA SECRETION NASALE AU COURS DE LA REACTION ANAPHYLACTIQUE LOCALE

Par

J. MELON & E. SCHOFFENIELS

La crise d'allergie nasale présente une évolution clinique bien connue. Quelques secondes après le contact local de l'allergène le patient éprouve une sensation de prurit endonasal souvent intense. Des éternuements en salves suivent immédiatement et durent pendant une à deux minutes tandis qu'apparaît une rhinorrhée d'aspect séromuqueux. Celle-ci augmente progressivement et atteint un maximum après 15 à 30 minutes. L'obstruction des fosses nasales se manifeste en dernier lieu, habituellement vers la dixième minute. L'hypersécrétion ainsi que la turgescence de la muqueuse ne régressent qu'après un temps variable qui dépend de la durée du contact antigénique.

Rhinorrhée et obstruction du nez sont donc les deux signes majeurs de la crise anaphylactique nasale. L'obstruction des fosses nasales s'explique aisément par l'intense vaso-dilatation et par l'oedème intersticiel dont la muqueuse est le siège. Par contre, la rhinorrhée présente une pathogénie encore imprécise. Il est habituel d'expliquer l'hypersécrétion principalement par le passage au travers de l'épithélium, d'un ultra-filtrat d'origine plasmatique. Cependant, aucune démonstration objective de ce mécanisme n'a été rapportée jusqu'à présent. C'est dans le but d'essayer de préciser la pathogénie de l'hypersécrétion d'origine allergique que nous avons étudié la

composition de la sécrétion au cours de la crise anaphylactique locale.

TECHNIQUE

La réaction anaphylactique de la muqueuse nasale a été provoquée chez onze sujets sensibilisés aux pollens de graminées et présentant chaque année les manifestations cliniques du rhume des foins.

La sécrétion nasale prélevée chez cinq d'entre eux a servi à la mesure de la pression osmotique et à la détermination des concentrations en Na, K, Ca, Cl et protéines. La sécrétion prélevée chez six autres sujets a servi au dosage de la mucine. L'antigène utilisé est un extrait de pollens de graminées préparé par l'Institut Pasteur à partir d'un mélange de pollens desséchés et dégraissés de *Dactyle aggloméré*, de *Phléole des prés*, et de *Ivraie vivace*. L'extrait est mis en solution à la concentration de 0,5 pour mille dans un liquide ayant la même composition inorganique que la sécrétion nasale normale — (130 mEq. de Na, 18 mEq. de K, 5 mEq. de Ca et 140 mEq. de Cl) (Mélon et Schoffeniels 1965). La solution antigénique est chauffée à 37° C puis pulvérisée contre la muqueuse du septum et des cornets au moyen d'un appareil de Vilbiss.

Des prélèvements successifs de sécrétion sont réalisés au niveau de la muqueuse septale saine, puis cinq minutes après la pulvérisation d'une solution témoin ne contenant pas de pollen et enfin, à plusieurs reprises, après l'application de l'allergène.

Les prélèvements sont effectués au moyen de fragments rectangulaires de papier d'acétate de cellulose pure. D'une superficie de 325 millimètres carrés, ces papiers collecteurs sont introduits dans le nez en évitant tout frottement de la muqueuse; ils sont appliqués au contact du septum. Ils sont laissés en place contre la muqueuse saine pendant 10 minutes. Au cours de la réaction anaphylactique, ce temps est ramené à trois minutes en raison de l'hypersécrétion. Pendant la durée du prélèvement, le sujet adopte une respiration buccale; le vestibule nasal est obturé de manière à éviter tout phénomène d'évaporation.

Les papiers collecteurs retirés de chaque fosse nasale au cours d'une phase d'apnée volontaire sont placés rapidement dans un pèse-filtre. Ce dernier dont la tare est connue est entreposé dans un exsiccateur puis pesé de manière à connaître le poids exact de sécrétion nasale ainsi prélevée. Deux millilitres d'eau sont ensuite introduits dans le pèse-filtre. Les papiers collecteurs sont malaxés au moyen d'une tige de verre à extrémité plate afin de diluer la sécrétion dans l'eau. Le surnageant est ensuite soumis à la mesure de la pression osmotique et au dosage du Na, du K, du Ca, du Cl et des protéines.

La pression osmotique est déterminée à l'aide d'un appareil Mechrolab par mesure de la tension de vapeur.

Le Na, le K et le Ca sont dosés par spectrophotométrie de flamme (Eppendorf), le Cl par potentiométrie (*Sanderson* 1952) et les protéines par la méthode au réactif du biuret.

La concentration en mucoprotéines est estimée par turbidimétrie (*Prazic & Weber* 1964). On sait, en effet, que la solubilité de ces substances varie avec le pH de la solution. En milieu alcalin, elles sont parfaitement solubles. A 50 ou 100 mgr. de sécrétion, on ajoute 1 mL de KOH 1M. Après adjonction d'un volume constant (150 λ) d'acide acétique 4 M, on réalise un pH tel qu'un trouble apparaît. Ce trouble est directement proportionnel à la concentration en mucoprotéines, ce qui permet de déterminer dans un échantillon donné la concentration en mucoprotéines par mesure de la densité optique à 600 m μ (spectrophotomètre Zeiss). Nos résultats sont exprimés en unités de densité optique pour 100 mgr de sécrétion (poids frais).

RESULTS

1. *Le poids de la sécrétion.* Le poids de sécrétion nasale recueillie en 10 minutes au contact de 6,5 cm² de muqueuse saine varie entre 100 et 200 mgr soit 15 à 30 mgr par cm².

Ces valeurs ne sont pas modifiées de façon significative lorsque le prélèvement a lieu cinq minutes après pulvérisation d'une solution témoin ne contenant pas de pollen.

Le flux de sécrétion augmente fortement dès le début de la réaction anaphylactique et atteint sa valeur maximale dans les 30 premières minutes.

Les différents prélèvements réalisés après le contact antigénique permettent de recueillir, pour des temps de prélèvement comparables, des quantités de sécrétion environ 10 fois supérieures à la valeur initiale. Ces poids ne peuvent cependant donner qu'une appréciation très approximative de l'hyper-sécrétion pour les raisons suivantes :

a) Le temps de 3 minutes fixé arbitrairement pour le prélèvement de la sécrétion allergique n'est pas nécessairement le temps optimum. En effet, en cas d'hyper-sécrétion abondante, le poids de sécrétion imbibant complètement le papier collecteur peut être recueilli en beaucoup moins de temps.

b) Par contre, à la période d'acmé de la réaction allergique, les cornets gonflés par la vasodilatation et l'oedème arrivent au contact du septum nasal et le papier collecteur recueille, en fait, la sécrétion d'une surface double de muqueuse.

c) De plus, la sécrétion venant de la partie supérieure du nez s'écoule vers le plancher et rencontre au passage le papier placé au contact de la partie moyenne du septum.

Une forte hyper-sécrétion se maintient plus de 60 minutes après le début de la réaction.

2. *La pression osmotique* de la sécrétion nasale normale se situe entre 310 et 325 milliosmoles ou 9 et 9,4 pour mille de NaCl. Dès les premières minutes qui suivent le contact antigénique, la pression osmotique de la sécrétion diminue pour atteindre la valeur la plus basse soit 250 à 275 milliosmoles ou 7 à 8 pour mille de NaCl vers la 30ème minute.

3. *Les éléments inorganiques* de la sécrétion allergique subissent une évolution parallèle à celle de la pression osmotique. La concentration en Na, en K, en Ca, en Cl diminue de façon importante.

La concentration en Na passe de 122-132 mEq/litre à 108-118 mEq/litre soit une baisse d'environ 14 mEq/litre ou $\pm 11,5$ pour cent.

La concentration en K passe de 13,5-16,5 mEq/litre à 9,5-

12 mEq/litre soit une baisse d'environ 4 à 4,5 mEq/litre ou ± 30 pour cent.

La concentration en Ca passe de 5,25-7 mEq/litre à 2,75-4 mEq/litre soit une baisse d'environ 2,50-3 mEq/litre, ou ± 45 pour cent.

La concentration en Cl passe de 133-148 mEq/litre à 101-116 mEq/litre soit une baisse de 32 mEq/litre ou ± 24 pour cent.

4. *Les éléments organiques.* Avant le contact antigénique, la concentration en *protéines* varie de 6 à 11 gr/litre suivant les sujets. Cette concentration augmente rapidement au cours des premières minutes de la réaction allergique et atteint une valeur deux à trois fois supérieure à la normale. Elle revient à la valeur initiale aux environs de la trentième minute puis continue à baisser modérément au cours de la période qui suit.

La concentration en *mucine* subit une évolution différente suivant son niveau avant le contact antigénique. Ce niveau dépend du volume de la sécrétion normale. Plus le poids de sécrétion recueillie au contact de la muqueuse saine est important, plus la concentration en mucine est faible et inversement.

Lorsque la concentration initiale en mucine est inférieure à 0,8 unité de densité optique (D. O.), elle présente une brusque augmentation dès le début de la réaction anaphylactique et atteint une valeur 4 à 5 fois supérieure à celle de départ. Elle revient ensuite au niveau initial vers la trentième minute.

Lorsque la concentration initiale en mucine est supérieure à 0,8 D. O., elle subit, au contraire, une brusque diminution au cours des minutes qui suivent le contact antigénique puis reprend la valeur de départ vers la 60ème minute après l'avoir éventuellement dépassée au cours des minutes précédentes.

DISCUSSION

La sécrétion nasale dont le flux augmente considérablement au cours de la réaction anaphylactique locale présente du point de vue chimique deux caractéristiques essentielles:

a) une diminution de la concentration en éléments inor-

ganiques qui atteint son intensité maximale vers la 30ème minute de la réaction et s'accompagne d'une chute parallèle de la pression osmotique.

b) Une augmentation rapide et transitoire de la concentration en protéines et dans un certain nombre de cas, de la concentration en mucine au cours des premières minutes de la réaction, le maximum de concentration atteint se situant aux environs de la 10ème minute suivant l'application de l'allergène.

Ces deux types de modifications intervenant en sens contraire et intéressant des matériaux différents évoluent suivant une chronologie propre. Elles ne peuvent donc s'expliquer en invoquant un phénomène unique.

Envisageons maintenant plus en détail l'évolution des différents constituants de la sécrétion au cours de la réaction allergique.

A. Nos résultats démontrent que la concentration de la sécrétion nasale allergique en Na, K, Ca et Cl est plus basse que dans la sécrétion recueillie avant le déclenchement de la crise. On a coutume d'interpréter l'hypersécrétion d'origine allergique comme étant le résultat d'une réaction vaso-motrice importante suivie d'oedème de la muqueuse. Cet oedème forcerait la barrière épithéliale et l'ultrafiltrat plasmatique ainsi constitué deviendrait l'élément essentiel de la sécrétion nasale. Nos résultats ne sont évidemment pas en accord avec cette interprétation. En effet, cette hypothèse de l'ultrafiltrat implique que les concentrations de la sécrétion nasale en ions inorganiques se rapprochent, au cours de la réaction allergique, de celles du plasma sanguin. On devrait donc observer non seulement une diminution des concentrations en K et en Cl mais aussi une augmentation de la concentration en Na du mucus récolté. Or, s'il en est bien ainsi pour le K et le Cl, nos résultats indiquent que la concentration en Na diminue également. Il est donc évident qu'un mécanisme plus complexe que la simple ultrafiltration doit être invoqué pour expliquer la composition de la sécrétion nasale allergique.

Puisque nous avons mis en évidence un transport actif de

Na de la face externe vers la face interne de l'épithélium respiratoire en général, (Mélou & Schoffeniels 1964) et que d'autre part les résultats présentés ci-dessus démontrent une atteinte différente selon le caractère de perméabilité envisagé, il est raisonnable de postuler que la composition de la sécrétion allergique est la conséquence d'une modification de certains caractères de perméabilité de l'épithélium à l'exclusion de certains autres. En considérant nos résultats, il est possible de calculer la composition que devrait avoir la sécrétion allergique si elle était essentiellement formée d'un ultrafiltrat plasmatique et de comparer les valeurs obtenues à celles observées effectivement.

TABLEAU 1

Comparaison entre les variations de concentration en éléments inorganiques observées au cours de la crise anaphylactique et les variations calculées dans l'éventualité d'un accroissement de la sécrétion normale par l'apport d'un ultrafiltrat d'origine plasmatique.

Eléments inorganiques	Valeurs calculées en %	Valeurs observées en %	Mécanismes invoqués
Na	+10	-11,5	Augmentation du transport actif de Na vers le chorion ou diminution du flux sortant de Na
Cl	-25	-24	Ultrafiltration ou variation égale des flux entrant et sortant
K	-61	+30	Transport actif de K vers la lumière ou augmentation du flux sortant de K (passif)
Ca	-23,5	-45	Transport actif de Ca vers le chorion ou diminution du flux sortant de Ca

Le Tableau 1 donne les résultats d'un tel calcul. Dans ce tableau, nous avons postulé un accroissement du volume de sécrétion égal à 10. Nous supposons donc qu'un millilitre

d'ultrafiltrat plasmatique s'ajoute à 0,1 millilitre de sécrétion normale. Les différences calculées et observées sont exprimées en pour cent des valeurs déterminées pour la sécrétion normale. On peut voir que les résultats obtenus ne peuvent être conciliés, sauf en ce qui concerne le Cl, avec l'hypothèse d'une ultrafiltration. Dans la dernière colonne du tableau, nous donnons le ou les mécanismes devant être invoqués pour expliquer le résultat observé. Il est intéressant de remarquer que 90 minutes après le contact allergénique la composition inorganique du mucus est toujours différente des valeurs normales.

Puisque l'évolution de la pression osmotique est parallèle à celle des éléments inorganiques, on peut supposer que l'établissement de la pression osmotique du mucus nasal tant normal qu'allergique est essentiellement déterminée par les constituants inorganiques. Le calcul confirme d'ailleurs cette hypothèse puisque le déficit osmotique exprimé en milliosmoles est voisin de 30 et ne varie pas au cours de la réaction anaphylactique.

B. En ce qui concerne les variations de la concentration en protéines, nos résultats indiquent qu'il y a toujours une augmentation dont le maximum se situe 10 minutes environ après l'application de l'allergène. La concentration revient à la valeur normale vers la trentième minute. Cette constatation est en contradiction avec ce qui est observé pour les constituants inorganiques.

Il est bien entendu que la méthode de dosage utilisée met en évidence toutes les protéines de la sécrétion et inclut les mucoprotéines.

La réaction allergique se caractérise donc par une augmentation du flux sortant de protéines au niveau de l'épithélium nasal.

S'agit-il d'une augmentation non spécifique de la perméabilité de l'épithélium à toutes les protéines plasmatiques? Nos résultats ne permettent pas de tirer de conclusion à ce sujet puisque nous n'avons pas déterminé la nature et la concentration des espèces protéiniques intervenant dans la com-

position du mucus. En tout état de cause, elle est 5 à 10 fois inférieure à celle qu'on devrait observer si le mucus était en équilibre de concentration avec le plasma.

C. Quant à la mucine, nous avons montré qu'en dehors de toute manifestation allergique il existe une relation inverse entre la concentration en mucine et le volume de sécrétion, c'est-à-dire qu'à un volume important correspond une concentration en mucine faible et réciproquement.

Cette relation est logarithmique et il s'agit d'une fonction exponentielle simple liant la concentration au volume (*Mélon & Schoffeniels* 1965).

Au cours de la réaction allergique, l'évolution de la concentration en mucine est différente suivant la concentration mesurée avant l'application de l'allergène. Si cette concentration est basse c'est-à-dire en-dessous de 0,8 D. O. et correspond donc à un volume déjà élevé de sécrétion, le choc anaphylactique se manifeste par une augmentation de la concentration en mucine. Par contre, si la concentration en mucine du contrôle est supérieure à 0,8 D. O., donc correspondant à un faible volume de sécrétion, le choc s'accompagne d'une diminution de la concentration en mucine du liquide sécrété.

Dans tous les cas, la concentration en mucine reprend une valeur normale trente minutes environ après l'application de l'allergène. A nouveau, cette constatation est en contradiction avec les observations concernant les éléments inorganiques et la pression osmotique.

Cette influence du volume contrôle de la sécrétion sur l'évolution de la concentration en mucine est intéressante. Elle indique qu'il n'y a pas de relation directe entre volume du mucus (c'est à-dire, en fait, la perméabilité de l'eau) et la sécrétion de mucine.

Si la réaction allergique a pour effet de modifier la perméabilité à l'eau dans le sens d'une augmentation, il est clair que lorsque cette perméabilité est déjà élevée avant l'application de l'allergène, l'augmentation maximum obtenue au cours du choc sera moins éloignée de la valeur contrôle que dans le cas contraire. Si nous postulons que le choc se caractérise par

un accroissement temporaire de la sécrétion en mucine, l'évolution de la concentration en mucine de la sécrétion sera donc différente selon la variation de volume observée. Pour un volume contrôle élevé, le volume mesuré après le contact antigénique augmentera moins que pour un volume contrôle faible. Pour un même accroissement de la sécrétion de mucine en valeur absolue la concentration en mucine dans le liquide recueilli au cours de la réaction allergique sera soit augmentée, soit diminuée selon que la variation de volume sera petite ou élevée.

Nos résultats concernant la mucine indiquent donc que la sécrétion de mucoprotéine n'est pas liée au volume total de la sécrétion.

CONCLUSION

L'étude de la composition chimique de la sécrétion nasale au cours de la réaction anaphylactique locale nous permet de rejeter la théorie de l'ultrafiltration et de postuler que différents mécanismes indépendants contribuent à la formation de la sécrétion, et sont différemment affectés par le contact antigénique.

BIBLIOGRAPHIE

- Mélon, J. & Schoffeniels, E.*: Les caractères de perméabilité de l'épithélium nasal de type épidermoïde. Comptes-rendus du XV Congrès de la Société O. R. L. latine, p. 30, 1964, Bologne.
- Mélon, J. & Schoffeniels, E.*: Etude de la composition en éléments inorganiques de la sécrétion nasale normale (en préparation).
- Mélon, J. & Schoffeniels, E.*: Etude de la composition en mucine de la sécrétion nasale normale (en préparation).
- Prazic, M. & Weber, K.*: The quantitative value of mucin in Respiratory tract in normal and pathological conditions. Acta oto-laryngologica (Stockholm) 57, 377, 1964.
- Sanderson, P. H.*: Potentiometric determination of Chloride in Biological fluids. Biochemical Journal 52, 502, 1952.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.