

Syndrome de Fernand-Widal : revue bibliographique

Dr Marion BRAIRE-BOURREL, DESC 2^{ème} année allergologie et immunologie clinique

Introduction

Découverte en 1897 par Hoffmann, l'aspirine est actuellement un des médicaments les plus consommés dans le monde. En 1929, F. Widal, P. Abrami et J. Lermoyez publient le premier cas d'intolérance à l'aspirine à forme respiratoire associant une polypose nasosinusienne, un asthme et une intolérance à l'acide acétylsalicylique. Ce cas fut longtemps considéré comme exceptionnel puis, à partir de 1968, cette association a fait l'objet de nombreuses publications. En 1975, le concept d'intolérance à l'aspirine a été élargi à tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) permettant de rejeter l'hypothèse allergique pour donner le jour à des explications biochimiques. (1) L'asthme intolérant à l'aspirine (AIA) représente une des sous-populations particulières de patients asthmatiques. Il se caractérise par un phénotype associant des symptômes bronchospastiques et rhinitiques dans les minutes ou heures qui suivent l'ingestion d'aspirine ou d'AINS. Associés aux symptômes ORL (anosmie, congestion nasale chronique, rhinorrhée), il existe fréquemment des polypes nasosinusiens qui précèdent le plus souvent les symptômes bronchiques et le diagnostic d'asthme. Cet asthme est volontiers hyperéosinophilique, persistant et connaît des exacerbations graves. Dans cette forme complète et typique, il correspond au Syndrome de Fernand Widal (SFW). La prévalence de la maladie reste incertaine. En effet, d'une étude à l'autre, les données épidémiologiques sont différentes, notamment parce que le SFW semble très largement sous-estimé. Ainsi, le SFW concerne 3 à 5% des asthmatiques sur des données anamnestiques isolées et jusqu'à 19% après test de provocation réaliste utilisant de l'aspirine. Les femmes sont plus concernées que les hommes avec un rapport de 2,5 pour 1. (2)

La présente revue bibliographique a pour but de faire une synthèse concernant le SFW. Ainsi, une première partie sera consacrée à l'étude de la physiopathologie du SFW. Nous poursuivrons dans une seconde partie avec l'approche diagnostique, tant sur le plan ORL que pneumologique et allergologique. Enfin, la dernière partie sera consacrée à la prise en charge thérapeutique du SFW.

I Physiopathologie

Le SFW est une entité nosologique dont la physiopathologie n'est pas encore complètement clarifiée.

(1) Une anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique est connue de longue date, mais insuffisante pour expliquer la multiplicité des présentations cliniques. D'autres voies physiopathologiques émergent et pourraient constituer une explication plus complexe.

1) AINS et métabolisme de l'acide arachidonique

Les phospholipides membranaires sont dégradés en acide arachidonique.

Il est lui-même dégradé :

-soit par la cyclo-oxygénase (COX), ce qui conduit à la synthèse de prostaglandine E2 (PGE2), puis à la synthèse de thromboxane A2 (TXA2), PGI1, PGF2 et PGD2. Le TXA2 active l'agrégation plaquettaire et la PGE2 inhibe la libération d'histamine par les mastocytes.

-soit par la 5-lipoxygénase (5LO) activée par la protéine activatrice de la 5LO (FLAP). La FLAP est inhibée par la PGE2. La dégradation de l'acide arachidonique par la 5LO induit la formation du leucotriène (LT) A4, puis LTB4 et LTC4. Le LTB4 active les neutrophiles. Le LTC4 (dégradé en LTD4 puis LTE4) a un rôle broncho constricteur, vasodilatateur, vasoperméatif, induit la sécrétion de mucus et active les éosinophiles.

Les AINS, en bloquant la COX, induisent un déséquilibre de ce métabolisme en faveur de la production de leucotriènes. (3)

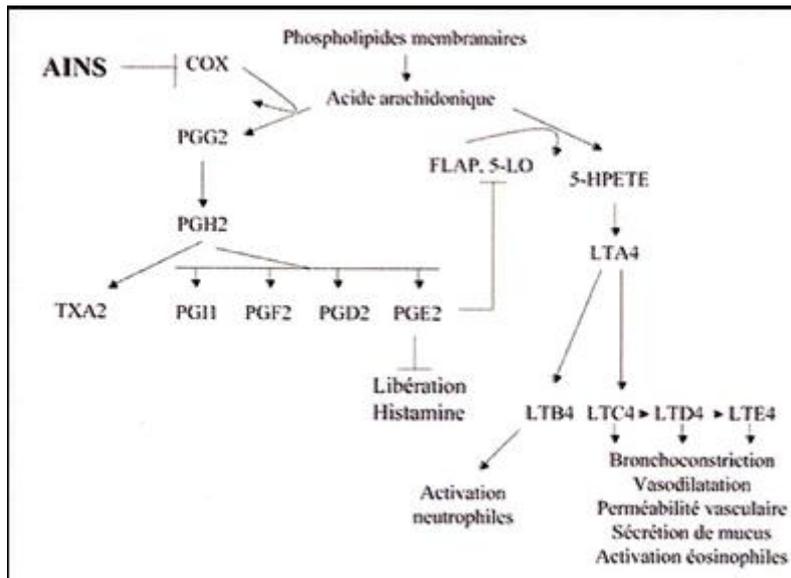


Figure 1

Métabolisme de l'acide arachidonique (3)

2) A l'état basal : inflammation chronique des muqueuses respiratoires

Dans l'AIA, il existe une majoration de l'infiltration d'éosinophiles et de mastocytes activés au niveau des muqueuses respiratoires, en dehors de toute prise d'aspirine. Les cellules épithéliales et les lymphocytes Th2 activés synthétisent de plus grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires.

De même, avant une exposition à l'aspirine ou aux autres AINS, les patients présentant un AIA produisent une quantité excessive de leucotriènes cystéinylés. La synthèse de ces leucotriènes est amplifiée par la prise d'AINS, comme nous le verrons par la suite.

La voie de la 5-lipoxygénase est activée à l'état basal chez les patients présentant un AIA. Cette voie conduit à la synthèse de 2 familles de métabolite : la branche des leucotriènes cystéinylés et celle nouvellement décrite de l'acide 5-hydroxy-eicosatétraénoïque (5-HETE). Ce dernier est ensuite converti en un autre métabolite (5-OXO-ETE) par les leucocytes et les plaquettes. Le stress respiratoire et oxydatif des polynucléaires active la synthèse de l'acide 5-OXO-ETE qui, par sa liaison avec son récepteur OXE, serait chémoattractant pour les macrophages, les neutrophiles et les éosinophiles. (4)

Les lipoxines, qui dérivent également de l'acide arachidonique, inhibent la bronchoconstriction et ont un effet anti-inflammatoire. A l'état basal, il existe une baisse des lipoxines qui pourrait également en partie expliquer l'inflammation chronique de l'AIA.

Enfin, la prostaglandine D2 (PGD₂) synthétisée par la voie des cyclo-oxygénases, est aussi sécrétée en excès à l'état basal dans l'AIA. La plupart de ses effets respiratoires fait intervenir une interaction avec un des récepteurs, le CRTH2. Le polymorphisme de CRTH2, CRTH2-446T>C, diminuerait l'expression de CRTH2 qui serait corrélée à une production plus élevée d'éotaxine-2 plasmatique permettant l'infiltration éosinophilique des muqueuses respiratoires.

3) AIA : approches physiopathologiques

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe donc des anomalies préexistantes à la prise d'aspirine ou d'AINS chez les patients présentant un AIA. La prise de ces médicaments engendre différentes perturbations métaboliques dont les plus connues sont décrites ci-dessous.

a. Perturbations du métabolisme de l'acide arachidonique

La LTC₄ synthase est l'enzyme responsable de la production des sulfido-peptido leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄). Elle semble être surexprimée au niveau des mastocytes et des éosinophiles chez les patients présentant un AIA. Cela pourrait expliquer l'efficacité particulière des antileucotriènes (antagonistes des récepteurs aux sulfido-peptido leucotriènes) observée chez les patients porteurs d'un AIA.

La 5-lipoxygénase (5-LIPOX) est également une enzyme essentielle dans la biosynthèse des leucotriènes. Différentes mutations ont été décrites dans la région promotrice dans la région promotrice du gène codant pour la 5-LIPOX. (2)

Malgré ces anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique plus volontiers associées à l'AIA, la physiopathologie de l'intolérance aux AINS responsable du développement d'une maladie inflammatoire des muqueuses reste incertaine. D'autres voies métaboliques semblent co-exister.

b. Principales nouvelles voies métaboliques

- i. Une récente étude lyonnaise de Devouassoux et al. a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de l'expression du gène de la galectine-10 chez les patients présentant un AIA par rapport aux patients asthmatiques tolérant l'aspirine. La galectine-10 (protéine Charcot-Leyden) appartient à la famille des lectines liant les β -galactosides. Elle est produite par un panel restreint de cellules inflammatoires impliquées dans la

réponse allergique. La galectine-10 apparaît donc comme un nouvel acteur du processus inflammatoire induit par l'aspirine. (5)

- ii. Les protéines du complément ont été très étudiées dans l'asthme. Ainsi, les concentrations des fractions C3 et C4 du complément sont significativement plus élevées dans le sang des patients présentant un AIA. Les fractions C3a et C4a du complément sont des facteurs chimio-attractives pour les cellules inflammatoires et des facteurs déclenchant la dégranulation des éosinophiles, des mastocytes et des basophiles. Ainsi, ces taux élevés de C3a et C4a chez les patients présentant un AIA pourraient expliquer la bronchoconstriction. (2)

- iii. Dans une population coréenne de patients asthmatiques et de sujets contrôles, il existe des polymorphismes génétiques associés à l'AIA concernant les récepteurs A1 et A2A de l'adénosine. Le taux d'adénosine augmente après l'effort en présence d'allergènes et chez les patients asthmatiques. Dans les voies aériennes de patients asthmatiques, l'adénosine est un puissant bronchoconstricteur avec des effets pro- ou anti-inflammatoire en fonction de l'interaction avec ses récepteurs. Ainsi, une surexpression de certains de ses récepteurs chez les patients présentant un AIA pourrait modifier l'équilibre du métabolisme de l'adénosine chez ces patients. (2)

- iv. Une autre étude coréenne a mis en évidence un polymorphisme du gène de l'ECA associé à l'AIA possiblement par down-regulation du gène ECA. L'ECA, synthétisée dans différents types de cellules épithéliales et endothéliales, inactive un certain nombre de peptides dont des kinines, la substance P et des prostaglandines. L'inhibition de l'ECA entraîne l'accumulation de ces substances dans les voies aériennes, ce qui induit une stimulation vagale, une hyperréactivité bronchique et une inflammation des voies respiratoires. Chez les asthmatiques, le faible niveau d'expression de l'ECA est associé à une augmentation de l'infiltrat éosinophilique au sein de l'épithélium respiratoire. (2)

- v. Un polymorphisme du récepteur des IgE FCER1G-237A>G impliquant la chaîne gamma de FCER1 semble être également un facteur de risque de susceptibilité à l'AIA. (2)

Ainsi, plusieurs voies métaboliques inflammatoires sont décrites dans l'intolérance à l'aspirine. Actuellement, la comparaison des profils inflammatoires ne permet pas de séparer les asthmatiques

en 2 groupes distincts, tolérants ou intolérants aux AINS. (2) Le diagnostic reste clinique, et éventuellement confirmé par un test de provocation comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

II Approche diagnostique

1) Clinique : généralités

Le diagnostic de SFW peut être suspecté dès l'interrogatoire lorsqu'il existe, en association avec la polypose, une dyspnée, des symptômes respiratoires ou cutanés lors de la prise d'aspirine ou d'autres AINS ou lors de l'ingestion d'alcool. Ainsi, le diagnostic est en général facile dans les formes complètes et se fait dès l'interrogatoire. Mais, il existe le plus souvent des formes incomplètes surtout au début de l'évolution de la maladie. (1)

2) Aspect chronologique des manifestations cliniques

La triade commence par des symptômes ORL conduisant au diagnostic de rhinite non allergique ou de polypose nasale dans 46% des cas, ou par un asthme dans 54% des cas. Le début par une intolérance à l'aspirine isolée est plus rare (2% des cas). (1)

Le SFW survient le plus souvent entre 40 et 50 ans. Typiquement, aux alentours de la trentaine, survient une rhinite aqueuse associée à une congestion nasale que les patients comparent volontiers à un rhume ou à une infection des voies aériennes supérieures. Ce fait constitue un des éléments qui plaident pour une participation virale dans la genèse de cette hypersensibilité qui initierait un processus inflammatoire aboutissant à la survenue de bronchospasmes lors de la prise ultérieure d'aspirine ou d'autres AINS. L'asthme survient 2 à 3 ans plus tard. Les AINS dont l'aspirine qui étaient jusque-là bien tolérés induisent alors des bronchospasmes plus ou moins sévères. Ces manifestations pulmonaires ne sont habituellement pas isolées mais associées à une importante rhinorrhée ainsi qu'à une congestion nasale. D'autres symptômes d'accompagnement à ces crises, ORL et oculaires peuvent être présents : éternuements, prurit nasal, larmoiement et érythème oculaire, voire un œdème périorbitaire modéré. Quelques patients rapportent parfois la survenue d'un rash érythémateux du visage et du cou. L'intensité de la symptomatologie est très variable pouvant aller de la simple rhinite jusqu'à des manifestations anaphylactoïdes mettant en péril la vie des patients. (6)

3) Approche ORL

L'incidence du SFW est globalement appréciée de 5 à 25% des cas des patients porteurs de polypose nasosinusienne. La rhinite non allergique à éosinophile (NARES) serait un mode d'entrée de la maladie. Il faut noter le caractère particulièrement obstructif et anosmiant de la polypose. Par ailleurs, les signes d'hyperréactivité nasale sont aussi particulièrement marqués. Des infections respiratoires récidivantes ORL et bronchiques sont fréquemment notées. Il n'y a pas d'aspect endoscopique ou radiologique spécifique. Le tissu des polypes se caractérise par un infiltrat non spécifique riche en polynucléaires éosinophiles (25 à 90%). (1)

4) Approche pneumologique

On peut évoquer la survenue de la triade classique devant :

- Un asthme d'apparition tardive (après 40 ans), sévère (25% des malades hospitalisés pour crise d'asthme sévère ont une intolérance à l'aspirine alors que moins de 10% des asthmatiques ont une intolérance à l'aspirine). L'asthme précède la polypose dans 2/3 des cas.
- Une intolérance à l'aspirine surtout si celle-ci est sévère, s'accompagne de gêne respiratoire, œdème et s'il existe des épisodes d'intolérance aux AINS ou à certains aliments (conservateurs, colorants)
- Une polypose nasosinusienne aussi de survenue tardive et même isolée si elle est récidivante, sans allergie retrouvée.

Le diagnostic devient plus facile dès qu'il y a association de 2 symptômes et devient évident lorsque la triade est complète. (1) L'AIA est classiquement sévère et plus difficile à contrôler. Ces asthmes peuvent entraîner le décès ou des intubations dans le cadre de « near-fatal asthma ». (7) Dans une étude réalisée en 1992, 25% des patients asthmatiques intubés pour un asthme aigu grave étaient porteurs d'une intolérance à l'aspirine. (8) Enfin, à noter que la forme complète du SFW semble être un facteur de non-contrôle plus important que la seule intolérance à l'aspirine (9)

5) Approche allergologique

L'intolérance à l'aspirine et aux autres AINS est le trait caractéristique de la maladie (9) Le mécanisme n'est pas allergique, aussi nos moyens diagnostiques usuels, les tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques, ne sont pas adaptés, rendant la prise en charge de ces patients un peu plus complexe qu'habituellement. (6) Les tests cutanés sont inutiles, puisque le plus souvent négatifs. (1)

En l'absence de test biologique diagnostique in vitro de référence, le seul test diagnostique fiable actuel passe par la mise en évidence d'une provocation de symptômes, après prise progressivement croissante d'aspirine. Ces tests réalistes ont été développés suivant 4 modalités différentes principales, avec des stimulations nasales, bronchiques, intraveineuses ou orales. (2) Ces tests doivent être réalisés par un personnel compétent et aguerri à ces techniques et sous la surveillance directe d'un médecin. Un matériel de soins d'urgence et de réanimation doit être à proximité. (5) Le réseau d'excellence GA2LEN a publié des règles de conduite des tests de provocation à l'aspirine qui doivent permettre de dissiper les craintes quant à leur réalisation. (10)

- i. Le test de provocation orale est considéré comme ayant une spécificité (100%) identique et une sensibilité (89% versus 77%) supérieure à celles du test de provocation bronchique. La fonction respiratoire est surveillée toutes les 30 minutes. Une chute d'au moins 20% du VEMS par rapport à la valeur pré-test de provocation permet de considérer le test comme positif. L'apparition de symptômes extrathoraciques (rhinorrhée, érythème, conjonctivite) permet aussi de considérer le test comme positif. Cette association de critères de positivité permet de confirmer le diagnostic chez 89% de patients asthmatiques pour lesquels on suspecte une intolérance à l'aspirine. Il est possible pour chaque patient ayant un test fonctionnel respiratoire positif de connaître la dose d'aspirine déclenchante. (2) Le test de provocation orale est à réserver à des patients présentant un asthme stabilisé, avec une VEMS basale supérieure ou égale à 70% de sa valeur théorique et une voie veineuse doit être au préalable mise en place. Les contre-indications sont les suivantes : symptômes sévères suite à la prise d'AINS, pathologie sous-jacente sévère (cardiaque, digestive, hépatique ou rénale), infection respiratoire dans les 4 semaines précédentes, grossesse en cours et en cas de prise de bêtabloquants. Les médicaments pouvant interférer, corticoïdes, bronchodilatateurs, doivent être autant que possible réduits, voire supprimés. (6)
- ii. En cas de suspicion d'AIA, on préférera donc en première intention le test d'exposition bronchique (qui utilise une inhalation d'acétyl-salicylate de lysine) car moins à risque. En cas de négativité d'un test de provocation bronchique, si la suspicion persiste, on pourra avoir recours au test d'exposition orale. (6)

- iii. Si la fonction respiratoire ne permet pas un test d'exposition bronchique, ce sera l'exposition nasale qui sera privilégiée. Son inconvénient est sa valeur prédictive négative plus faible que les 2 tests précédents. (6)

Ainsi, en cas de suspicion d'un AIA et chaque fois que l'aspirine ou les autres AINS seront indispensables au patient, ces explorations secondaires seront réalisées. (6) En pratique courante, le diagnostic reste avant tout clinique, devant la triade classique complète ou incomplète.

III Prise en charge thérapeutique

1) Traitement de la polypose nasosinusienne dans le cadre d'un SFW

La corticothérapie est toujours indiquée en première intention, en dehors de certaines formes exubérantes où le traitement chirurgical se discute d'emblée. Elle est prescrite en cure courte par voie générale et poursuivie par une corticothérapie locale intra-nasale au long cours. Les poussées évolutives et les poussées de surinfection aiguë nécessitent la répétition des cures courtes de corticothérapie par voie générale, mais sans dépasser 3 à 4 cures par an. Lorsque la symptomatologie clinique reste invalidante malgré une prise en charge bien conduite, ou en cas de contre-indication à la corticothérapie générale, un traitement chirurgical est indiqué. Il consiste en un évidement ethmoïdonasal radical ou fonctionnel. Une collaboration entre ORL, pneumologue et anesthésiste est indispensable en cas d'indication chirurgicale. A noter que plusieurs études montrent une amélioration clinique de l'asthme après traitement chirurgical de la polypose chez les patients porteurs d'un SFW. La chirurgie n'améliore pas les paramètres fonctionnels respiratoires, mais permet une diminution de la fréquence des exacerbations et une diminution des doses de corticoïdes nécessaires. Toutefois, les résultats anatomiques et fonctionnels après traitement chirurgical semblent moins bons chez les patients présentant un SFW. (1)

2) Traitements médicamenteux du SFW

Les traitements médicamenteux sont assez décevants. Les corticoïdes sont le traitement de référence par voie systémique et surtout locale (nasale et inhalée), mais ils doivent être poursuivis à vie et leur dosage réévalué au vu des résultats fonctionnels. (1) Ces asthmes le plus souvent persistants requièrent également l'utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques de longue durée d'action (salmétérol, formotérol). Par ailleurs, l'utilisation des antagonistes des récepteurs aux antileucotriènes est souvent utile, permettant de réduire la posologie de corticoïdes. (2)

3) Eviction des AINS

Il faut proscrire les AINS et l'aspirine, c'est-à-dire les médicaments qui modifient l'équilibre de la dégradation de l'acide arachidonique. (1) Dans les cas où la prise d'aspirine est indispensable (à visée anti-agrégante, par exemple), il est parfois possible d'induire une tolérance par administration de doses croissantes d'aspirine. (11)

A noter que la prise de paracétamol doit être évaluée. Ainsi, même si ce médicament n'est pas un inhibiteur préférentiel de la COX-1, à dose élevée (exceptionnellement dès la dose de 500 mg), il peut induire des symptômes chez certains patients. (7)

Conclusion

L'aspirine et surtout les autres AINS sont des médicaments très utiles pour leurs propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques. Ils sont largement consommés et volontiers en automédication. L'intolérance aux AINS dans le cadre d'un SFW n'est pas une allergie au sens strict du terme, mais un phénomène pharmacologique acquis malgré probablement un déterminisme génétique sous-jacent. Quand le diagnostic de SFW est suspecté, une information quant à ce risque doit donc être transmise au patient, ce qui peut conduire à une éviction de principe. (6)

La question d'un « continuum » entre urticaire médicamenteuse non grave de mécanisme pharmacologie suite à la prise d'AINS et asthme sévère induit par l'aspirine dans le cadre d'un SFW peut se poser. Le facteur discriminant entre ces 2 présentations cliniques semble être le terrain génétique sous-jacent.

Bibliographie

1. Serrano E, Wessel F. La maladie de Fernand-Widal. Diagnostic et traitement. Revue Française d'Allergologie et d'immunologie clinique 43 (2003) 135-137
2. Devouassoux G. Intolérance à l'aspirine et mécanisme de l'hypersensibilité. Revue Française d'Allergologie et d'immunologie clinique 51 (2011) 220-223
3. Magnan. Allergie aux AINS. Rev Mal Respir. 2006 (23) : 10S66-10S69
4. Carsin A, Bienvenu J, Pacheco Y, Devouassoux G. Physiopathologie de l'asthme avec intolérance à l'aspirine. Concepts classiques et nouvelles voies métaboliques d'intérêt. Revue des Maladies Respiratoires 2012 (29) : 118-127
5. Devouassoux G, Pachot A, Laforest L, Diasparra J, Freymond N, Van Ganse E, Mouglin B, Pacheco Y. Galectin-10 mRNA is overexpressed in peripheral blood of aspirin-induced asthma. Allergy 2008 (65) : 125-131
6. Bourrain J.L. Faut-il et comment explorer l'asthme à l'aspirine ? Revue Française d'Allergologie et d'immunologie clinique 51 (2011) 227-229
7. Bonniaud P. Les phénotypes de l'asthme à l'aspirine. Revue Française d'Allergologie et d'immunologie clinique 51 (2011) 224-226
8. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. Am Rev Respir Dis 1992 (146) 76-81
9. Boumezaoued S, Amara B, Serraj M. Asthme avec intolérance à l'aspirine : à propos de 21 cas. Revue Française d'Allergologie et d'immunologie clinique 52 (2012) 293-297
10. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy 2007 (62) 1111-1118
11. Saad N, Guillot I, Nicolas J-F, Bérard F. Prise en charge des urticaires médicamenteuses non allergiques. Revue Française d'Allergologie et d'immunologie clinique 46 (2006) 230-233