

## 2. La triade de Widal (asthme-polypose nasale-intolérance à l'aspirine): une anomalie du métabolisme inflammatoire

Rev Med Suisse 2005; 1: 15-8

### A. Leimgruber

Dr Annette Leimgruber, ME  
Service d'immunologie et d'allergie  
CHUV, 1011 Lausanne  
annette.leimgruber@hospvd.ch

#### Widal triad (Asthma-Nasal polyposis-Aspirin Intolerance): an inflammatory metabolism abnormality

Widal disease is characterized by symptomatic triad of aspirin intolerance, nasal polyposis and asthma. This disease is closely linked to abnormalities of the arachidonic acid metabolism. Partly of genetic origin, these anomalies are also related to the immune system function and probably to age. These factors induce an increase of cysleukotriene synthetase enzyme, and consequently an overproduction of cysleukotrienes that have both proinflammatory and bronchoconstrictive effects. In recent years, encouraging results were obtained with anti-leukotrienes, especially when they are associated with topic corticosteroids. Finally, numerous research that attempt to reach a better understanding of arachidonic acid metabolism are underway, which enables us to hope for future therapeutic advances.

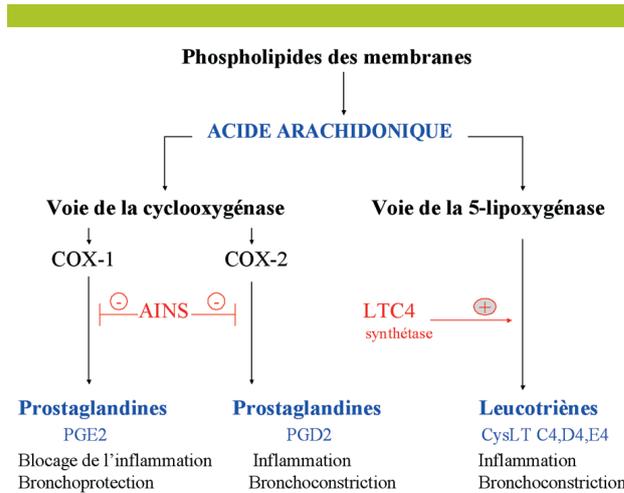
La maladie de Widal qui comporte une triade asthme-intolérance à l'aspirine-polypose nasale, avec en général sinusite hyperplasique, est étroitement liée à des anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique, en partie génétiques, probablement aussi liées à l'âge et faisant intervenir le système immunitaire. Ces anomalies sont responsables d'une augmentation de la cysleucotriène synthétase, d'où une sécrétion accrue de cysleucotriènes qui ont un effet pro-inflammatoire et bronchoconstricteur. Ces dernières années, l'utilisation d'antileucotriènes a donné des résultats encourageants, surtout lorsqu'ils sont associés aux corticoïdes topiques. Enfin, les nombreuses recherches en cours pour tenter de mieux comprendre les perturbations du métabolisme de l'acide arachidonique permettent d'espérer des progrès thérapeutiques.

#### INTRODUCTION

L'aspirine, un des médicaments les plus célèbres en raison de son efficacité et ses indications multiples, a été découverte en 1853 par Gerhardt. Ce médicament sera d'emblée en vente libre, donc particulièrement utilisé. Il faudra cependant attendre une soixantaine d'années pour que Reed signale un effet secondaire assez fréquemment rencontré lors de prise d'aspirine: l'asthme. En 1922, Widal<sup>1</sup> décrira pour la première fois l'association d'une intolérance à l'aspirine avec asthme et polypose nasale (AIAP), et en 1968, Samter<sup>2</sup> précisera ce tableau clinique, en particulier pour ce qui concerne la gravité de l'asthme. Dès lors, une allergie vraie à l'aspirine sera activement recherchée, sans succès, l'étiologie du Widal étant tout autre: une anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique, décrite en 1975 par Szczeklik.<sup>3</sup>

#### MÉTABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE ET SYNTHÈSE DES LEUCOTRIÈNES

Lors des processus inflammatoires, l'acide arachidonique, issu des phospholipides des membranes cellulaires, est métabolisé selon deux voies (tableau 1), la voie de la cyclooxygénase et celle la 5-lipoxygénase. Chez l'individu sain, il existe un bon équilibre entre ces deux voies métaboliques qui aboutissent la première à la synthèse de prostaglandines notamment, et la seconde à la synthèse de leucotriènes. L'aspirine, de même que les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sont responsables d'un blocage de la voie de la cyclooxygénase par inhibition des COX-1 et COX-2, enzymes permettant la synthèse des prostaglandines. Dans cette situation, le métabolisme de l'acide arachidonique est dévié préférentiellement vers la voie de la lipoxygénase. Ce phénomène reste parfaitement bien toléré par les individus sains; il aboutit par contre à une formation exagérée de leucotriènes chez les patients souffrant d'une intolérance à l'aspirine et aux autres AINS, en raison d'une augmentation de l'activité de la leucotriène synthétase. L'augmentation de cette enzyme est en partie génétique, et, ces dix dernières années, plusieurs mutations du gène codant pour la leucotriène synthétase ont été citées.<sup>4</sup> Il est probable que le métabolisme de l'acide



**Tableau 1. Métabolisme de l'acide arachidonique**

Le métabolisme de l'acide arachidonique se déroule selon deux voies : celle de la cyclooxygénase qui aboutit, grâce aux enzymes COX-1 et COX-2, à la formation de prostaglandines, et celle de la 5-lipoxygénase permettant, grâce à la présence de l'enzyme leucotriène synthétase (LTC4 synthétase), la formation de leucotriènes (cysleucotriènes en particulier). Dans la maladie de Widal, la LTC4 synthétase est augmentée, d'où la libération accrue de cysleucotriènes. Ce phénomène est encore accentué lors d'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui bloquent la voie de la cyclooxygénase.

arachidonique subisse également des modifications liées à l'âge, ce qui permettrait d'expliquer l'apparition souvent tardive de l'intolérance à l'aspirine (après l'âge de 40 ans).

Ce sont les cysleucotriènes C4, D4 et E4 (CysLT) qui interviennent dans le Widal. Ils sont responsables d'une bronchoconstriction et d'une inflammation des muqueuses respiratoires, avec notamment œdème, sécrétion accrue de mucus, stimulation du chimiotactisme des éosinophiles et activation des myofibroblastes (d'où une participation au « remodeling » bronchique). Les éosinophiles favorisent l'angiogenèse et sont également responsables d'une augmentation de l'activité des fibroblastes. Au niveau des polypes, ils sont très nombreux et apparaissent sous forme activée, à survie accrue (diminution de l'apoptose), favorisant ainsi la prolifération et la croissance des polypes. Les éosinophiles et les fibroblastes peuvent également favoriser la dégranulation des mastocytes d'où une aggravation de l'asthme. On peut ainsi réaliser combien l'interaction des cysleucotriènes avec les éosinophiles est néfaste pour le patient.<sup>5,6</sup>

## HISTOIRE NATURELLE DU WIDAL

Une étude européenne<sup>7</sup> comportant 500 patients a montré, dans les dix pays qui participaient à l'étude, une même séquence concernant cette maladie : les symptômes débutent vers l'âge de 30 à 40 ans avec une rhinite ou rhinosinusite chronique, puis l'intolérance à l'aspirine apparaît, suivie par la polyposse qui est souvent responsable d'une hyposmie, voire d'une anosmie. Les femmes sont plus souvent atteintes, et chez elles, les symptômes sont plus précoces et plus sévères que chez les hommes. L'asthme

de la triade de Widal est presque toujours important et il s'accroît avec les années, nécessitant chez 51% des patients des cures itératives de cortisone per os. L'atopie n'est pas un facteur de risque pour le développement d'une triade de Widal, mais peut représenter naturellement un facteur aggravant pour l'asthme et la rhinite.

Parmi les asthmatiques adultes (toutes étiologies confondues), 5 à 6% présentent une maladie de Widal ; néanmoins, si l'asthme est sévère, la prévalence augmente (20 à 40%). L'intolérance à l'aspirine est rencontrée chez 10 à 20% de tous les adultes asthmatiques et chez plus de 30% de ceux qui présentent une triade asthme-rhinosinusite-polyposse nasale. Enfin, 50% des patients souffrant de polyposse nasale ont la chance de ne pas développer d'asthme.

## TABLEAU CLINIQUE

Les symptômes (tableau 2) peuvent comporter un asthme, une rhinite obstructive et fluide, un larmoiement, un érythème facial, plus rarement des troubles digestifs, et enfin une urticaire ou un angioœdème.

L'asthme apparaît en général une demi-heure à deux heures après la prise d'aspirine ou d'un AINS non sélectif. Il dure parfois plusieurs jours, rendant le diagnostic difficile. Quant à l'urticaire et à l'angioœdème, ces symptômes sont souvent isolés, leur association à l'asthme n'étant rencontrée que dans 0,3% des cas. Ces symptômes cutanés surviennent plus tardivement, en moyenne quatre heures après la prise d'aspirine (une demi-heure à 24 heures). Contrairement aux troubles respiratoires qui surviennent en général quel que soit l'AINS non sélectif utilisé, lors d'urticaire, seuls 30 à 60% des patients voient leurs symptômes cutanés récidiver quand on leur prescrit une autre classe d'AINS non sélectifs. Ainsi, dans les cas où un AINS est vraiment souhaitable, et pour autant que l'atteinte cutanée n'ait pas été trop sévère ni de très longue durée, il est justifié de tenter la prescription d'un AINS d'une autre classe.

## DIAGNOSTIC DE L'INTOLÉRANCE À L'ASPIRINE ET AUX AINS

Pour l'instant, le « gold standard » reste le test de provo-

**Tableau 2. Symptômes de l'intolérance à l'aspirine et aux AINS**

**Asthme** : survenant en général 1/2 heure à 2 heures après prise d'aspirine ou d'un AINS non sélectif et persistant souvent plusieurs jours

**Rhinite** : obstructive et fluide

**Larmoiement**

**Erythème facial**

**Troubles digestifs** : plus rarement observés

**Urticaire, angioœdème** : en général isolés (associés à l'asthme dans 0,3% des cas seulement et survenant une demi-heure à 24 heures après prise d'aspirine ou AINS ; l'intolérance ne touche parfois qu'une classe d'AINS, ce qui est rarement le cas pour les symptômes respiratoires)



cation orale qui consiste à administrer des quantités croissantes d'aspirine sur plusieurs heures. Il faut être conscient que ce test n'est pas sans danger et qu'il requiert une surveillance hospitalière. Des tests de provocation nasale utilisant la rhinomanométrie ou la rhinométrie acoustique ont été proposés chez certains patients dont l'asthme sévère ne permet pas une provocation orale. Leur sensibilité et leur spécificité sont moins bonnes.

L'idéal serait naturellement de pouvoir effectuer un diagnostic «in vitro», et des études sont actuellement en cours concernant le dosage des cysleucotriènes exhalés ou excrétés dans l'urine.<sup>8</sup> La concentration des leucotriènes urinaires (U-LTC4) est variable d'un individu à l'autre, aussi l'interprétation des résultats doit être prudente. On peut dire toutefois qu'en général, chez un sujet sain, le taux des U-LTC4 est inférieur à 150 pg/mg de créatinine (mesure effectuée avec un spot urinaire). Ce taux augmente en cas d'exacerbation de l'asthme et il existe une bonne corrélation entre le taux des leucotriènes urinaires et ceux qui sont détectés par lavage broncho-alvéolaire. Récemment, Higashi<sup>9</sup> a étudié la concentration urinaire de leucotriènes (U-LTC4) chez 137 asthmatiques (73 tolérant l'aspirine, 64 présentant une intolérance à l'aspirine). Il a pu montrer que le taux de U-LTC4 était beaucoup plus élevé chez les patients avec intolérance à l'aspirine, et qu'il augmentait de façon tout à fait significative lorsqu'il y avait une rhinosinusite chronique hyperplasique avec polypose nasale, qu'il y ait intolérance à l'aspirine ou non. Higashi a en outre montré que plus l'asthme s'aggrave, plus la concentration de U-LTC4 augmente. Enfin, l'ablation chirurgicale des polypes est suivie d'une diminution des U-LTC4, que les patients soient tolérants ou non à l'aspirine. Il serait intéressant de savoir si, en période postopératoire, une nouvelle augmentation de la concentration des U-LTC4 correspond à une récurrence des polypes. Cette étude nous montre que l'augmentation des leucotriènes n'est pas strictement associée à une intolérance à l'aspirine, mais également à la sinusite polypeuse. Pour l'instant, le dosage des U-LTC4 n'est pas encore effectué de routine par les laboratoires, il pourrait le devenir si les études en cours montrent que sa sensibilité et sa spécificité sont suffisantes. Quant au CAST (*cellular allergen stimulation test* ou test de stimulation leucocytaire par l'aspirine), on ne peut le proposer, sa spécificité étant clairement insuffisante.

### QUELS ANTI-INFLAMMATOIRES PROPOSER AU PATIENT SOUFFRANT D'UNE MALADIE DE WIDAL ?

Ces dernières années, il avait pu être démontré que la grande majorité des patients souffrant d'une intolérance à l'aspirine supportaient les anti-COX-2 sélectifs (seuls 2% des patients étant intolérants). Avec le retrait du rofécoxibe il y a quelques mois, et la polémique concernant la sécurité de tous les autres anti-COX-2 sélectifs, ces patients se voient donc privés de cette classe de médicaments.

Les anti-COX-2 partiellement sélectifs (méloxicam, nabumétone, nimésulide) sont parfois supportés chez les patients avec intolérance à l'aspirine, mais uniquement s'ils sont prescrits à doses faibles. En effet, ils perdent leur sélecti-

tivité lorsque la dose est augmentée.<sup>10</sup> Ainsi, ils n'offrent pas une bonne sécurité à ces patients.

La plupart des patients intolérants à l'aspirine et aux AINS supportent le paracétamol qui a très peu d'action sur les enzymes COX-1 et COX-2; néanmoins, des réactions anaphylactoïdes, mêmes sévères, peuvent survenir. Leur étiologie n'est pas claire, mais pourrait impliquer le rôle inhibiteur du paracétamol sur le glutathion, phénomène aboutissant à la production de radicaux O<sub>2</sub> (action irritante sur le tissu pulmonaire notamment).

### QUELS MÉDICAMENTS PROPOSER POUR LES SYMPTÔMES DU WIDAL ?

L'efficacité des corticoïdes, administrés autant que possible sous forme topique, n'est plus à démontrer, et ils restent incontournables, aussi bien pour l'asthme que la polyposse nasale.

Il est logique de penser que les antileucotriènes (qui inhibent les récepteurs des leucotriènes), doivent également être prescrits aux patients souffrant de Widal, non seulement pour l'asthme, indication qui est bien établie,<sup>11</sup> mais également pour les polypes, puisque la pathogenèse du Widal est étroitement liée à la production de leucotriènes.<sup>12</sup> Deux études italiennes méritent d'être citées. La première<sup>13</sup> montre une amélioration objective (vérifiée par endoscopie) ou au minimum une stabilisation de la polyposse naso-sinusienne chez 50% des trente-six patients traités avec des antileucotriènes, sans que leur traitement de base ait été modifié, et alors que la polyposse progressait avant adjonction d'antileucotriènes. Une amélioration subjective (amélioration des symptômes) était observée chez 72% de ces patients. La seconde étude<sup>14</sup> a été réalisée chez 80 patients venant de subir une polypectomie au niveau des sinus ethmoïdaux et maxillaires. Ils ont été divisés en deux groupes homogènes et traités durant six mois. Ainsi, quarante patients ont reçu, comme seul traitement, un antileucotriène (montelukast 10 mg/j), et quarante patients, un corticoïde topique nasal (furoate de mométasone 100 µg/narine/j) associé à un antihistaminique (loratadine 10 mg/j). Pour les polypes, l'efficacité du traitement s'est avérée comparable dans les deux groupes: aucune récurrence locale n'a été observée (vérification notamment par rhinoscopie et scanner). Chez les patients ayant reçu l'antileucotriène seul, on a observé en outre une diminution des épisodes d'asthme et une utilisation moindre de bronchodilatateurs et de stéroïdes topiques par voie buccale. Ces résultats sont encourageants, mais on souhaiterait disposer de médicaments encore plus efficaces, ce qui nécessite certainement une meilleure compréhension du métabolisme inflammatoire.

En conclusion, la triade de Widal, avec asthme-intolérance à l'aspirine-polyposse nasale est étroitement liée à des perturbations du métabolisme de l'acide arachidonique qui sont certainement complexes, faisant intervenir des particularités génétiques, le système immunitaire, et probablement des modifications métaboliques liées à l'âge. Il est actuellement certain qu'il existe une relation étroite entre l'augmentation des cysleucotriènes, la polyposse nasale, la sinusite hyperplasique et l'asthme sévère.



On peut espérer qu'une meilleure connaissance des cyclo-oxygénases, grâce au clonage de leurs récepteurs, ainsi que des enzymes COX-1, COX-2, et COX-3 dont la découverte est récente, aboutissent à des progrès thérapeutiques pour ces patients qui sont bien souvent invalidés par leur maladie de Widal. ■

### Implications pratiques

- > Chez les patients avec triade de Widal, l'intolérance à l'aspirine s'accompagne en principe d'une intolérance aux autres AINS non sélectifs ou semi-sélectifs
- > Plus de 30% des patients avec asthme, polyposis nasale et sinusite développeront une intolérance à l'aspirine et aux autres AINS; ainsi la prudence s'impose dans la prescription de ces médicaments
- > L'association thérapeutique corticoïdes topiques-antileucotriènes mérite d'être testée systématiquement chez les patients dont la maladie progresse

### Bibliographie

- 1 Widal FAP, Lermoyez J. Anaphylaxie et Idiosyncrasie. *Presse Med* 1922; 30: 189.
- 2 Samter M, Beers RF, Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-83.
- 3 Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *BMJ* 1975; 1: 67-9.
- 4 Choi JH, Lee KW, Oh HB, et al. HLA association in aspirin-intolerant asthma: DPB1\*0301 as a strong marker in a Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 562-4.
- 5 Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 160-3.
- 6 Zirolì NENH, Chow JM, et al. Aspirin-sensitive versus non-aspirin sensitive nasal polyp patients: Analysis of leukotrienes/Fas and Fas-ligand expression. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2002; 126: 141-6.
- 7 Szczeklik ANE, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6.
- 8 \*\* Szczeklik ASM, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 51-6.
- 9 \*\* Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Kawagishi Y, Ishii T, Higashi A, et al. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion (hyperleukotrienuria): Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 277-83.
- 10 Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: Comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma* 2004; 41: 67-75.
- 11 \* Riccioni G, Santilli F, D'Orazio N, et al. The role of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002; 15: 171-82.
- 12 \* Haberal I, Corey JP. The role of leukotrienes in nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 274-9.
- 13 Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2000; 79: 18-20.
- 14 Di Rienzo L, Artuso A, Cerqua N. Antileukotrienes in the prevention of postoperative recurrence of nasal polyposis in ASA syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000; 20: 336-42.