

Obstruction pulmonaire et sinusites

Réaction inflammatoire due à un anti-inflammatoire?

Rafael Pereira Marques, médecin diplômé; Dr méd. Carl F. Capellen; Prof. Dr méd. Robert Thurnheer

Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Münsterlingen, Spital Thurgau AG, Münsterlingen

Description du cas

Une patiente de 36 ans s'est présentée aux urgences en raison d'une toux, d'un rhume, de douleurs thoraciques et d'une perte de force. Lors de l'inspiration profonde, elle se plaignait de fortes douleurs thoraciques. Depuis environ six semaines, elle souffrait en outre de céphalées persistantes, contre lesquelles elle avait régulièrement pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou de l'ibuprofène. Au cours des deux dernières semaines, elle s'était aussi vu prescrire une antibiothérapie empirique par azithromycine pendant trois jours en raison d'une toux légèrement productive. À son admission, la patiente était dans un état général réduit, afébrile et hémodynamiquement stable. L'auscultation pulmonaire a révélé une expiration prolongée avec des sibilants et ronchi expiratoires. Le reste de l'examen clinique, la gazométrie artérielle et la radiographie du thorax étaient sans particularité.

Au cours des quatre années précédentes, la patiente avait souffert de sinusites à répétition. Dans les mois précédant la consultation d'urgence, une rhinosinusite persistant malgré une corticothérapie topique nasale et systémique avait conduit à une consultation oto-rhino-laryngologique, lors de laquelle une polypose nasale, une éosinophilie sanguine de 1,7 G/l et une protéine C réactive (CRP) de 27 mg/l avaient été constatées. La biopsie avait montré une inflammation ulcéreuse aiguë avec une proportion élevée de granulocytes éosinophiles.

Question 1

Quel diagnostic différentiel semble le plus probable à ce stade?

- a) Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)
- b) «Aspirin-exacerbated respiratory disease» (AERD)
- c) Rhinosinusite chronique avec polypose nasale (RSC-PN)
- d) Granulomatose avec polyangéite (GPA)
- e) Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)

En raison de l'obstruction détectée à l'auscultation pulmonaire, de la polypose nasale avec rhinosinusite progressive affectant les voies respiratoires inférieures révélée par l'anamnèse et de l'intolérance présumée à l'AAS, nous avons considéré que le diagnostic le plus probable était celui d'une maladie respiratoire exacerbée par l'AAS / les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au sens d'une AERD. Le complexe de symptômes associant rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSC-PN), asthme bronchique et réactions d'intolérance déclenchées par les AINS est appelé asthme analgésique, maladie respiratoire exacerbée par l'Aspirine (AERD) ou, anciennement, maladie de Widal (triade de Samter) [1].

La détérioration de l'état général, l'asthme et l'éosinophilie faisaient également évoquer une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) comme diagnostic différentiel (DD) possible. En l'absence d'autres caractéristiques

neurologiques, cutanées, cardiaques et rénales de la GEPA, ce DD était plutôt relégué au second plan. Il en allait de même pour la granulomatose avec polyangéite (GPA), lors de laquelle des altérations du parenchyme pulmonaire et d'autres atteintes d'organes, le plus souvent des reins, peuvent survenir, mais avec laquelle l'asthme n'aurait pas été compatible. L'asthme et l'éosinophilie sanguine sont aussi des critères majeurs dans l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). Dans cette maladie, il faut néanmoins s'attendre à des infiltrats et à des altérations radiologiques dus à des bronchectasies centrales et à des «mucus plugs», et les symptômes nasaux n'auraient pas été compatibles. La RSC-PN peut être associée ou non à de l'asthme; dans le cas présent, les trois éléments de l'AERD, également appelée maladie de Widal (triade de Samter), étaient présents. L'AERD, la NERD («NSAR-exacerbated respiratory disease») et la triade de Samter, ou maladie de Widal, désignent la même maladie.

Question 2

Lequel de ces mécanismes ne fait *pas* partie de l'AERD?

- a) Dérèglement du métabolisme de l'acide arachidonique
- b) Surproduction de leucotriènes
- c) Réaction muqueuse médiée par les immunoglobulines A
- d) Éosinophilie sanguine et tissulaire
- e) Activation des mastocytes

La physiopathologie du syndrome d'intolérance à l'AAS repose sur un trouble acquis du métabolisme de l'acide arachidonique et sur une perturbation consécutive du rapport entre les médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, ce qui entraîne une inflammation chronique des voies respiratoires [2]. L'action pharmacologique des AINS, qui inhibent la cyclooxygénase 1 (COX-1), aggrave ce déséquilibre de manière aiguë et induit également une activation des mastocytes [3]. Les immunoglobulines (Ig) A interviennent dans la défense locale des muqueuses contre les agents pathogènes et ne jouent aucun rôle dans l'intolérance à l'AAS. La tryptase joue un rôle dans l'activation des mastocytes et est souvent élevée dans les réactions respiratoires induites par l'AAS.

Question 3

Laquelle des mesures suivantes n'est *pas* indiquée?

- a) Traitement par inhalation de l'asthme (par ex. bêtamimétique de longue durée d'action [LABA] plus corticostéroïde inhalé [CSI])
- b) Corticothérapie topique de la RSC-PN
- c) Traitement par anti-IgE monoclonal
- d) Traitement par perfusion au moyen d'antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF)- α
- e) Désensibilisation à l'AAS

Pendant l'hospitalisation, une corticothérapie systémique a été initiée et la corticothérapie topique nasale a été poursuivie. Tous les traitements analgésiques de type AINS ont été arrêtés. En outre, un traitement par inhalation au moyen d'un bêtamimétique de longue durée d'action et d'un corticostéroïde inhalé (LABA-CSI) a été introduit, accompagné d'une physiothérapie respiratoire. Un traitement par antagonistes des récepteurs des leucotriènes semblait également judicieux [4], mais cette option a été abandonnée au vu de l'amélioration rapide obtenue avec la corticothérapie. Si les conditions sont remplies, un traitement anti-IgE peut être indiqué à la fois contre l'asthme et la RSC-PN. Les antagonistes du TNF- α n'ont pas leur place ici.

Question 4

Lequel des anticorps monoclonaux suivants est utilisé comme traitement de la RSC-PN et de l'asthme analgésique?

- a) Dupilumab
- b) Bévacizumab
- c) Infliximab
- d) Natalizumab
- e) Tocilizumab

Pour les personnes souffrant d'une AERD ou d'une RSC-PN, dont les symptômes persistent malgré les traitements mentionnés ci-dessus, il est recommandé soit d'administrer un médicament biologique, soit de procéder à une désensibilisation à l'AAS. En cas d'asthme associé à une polyposse nasale, un traitement par dupilumab (anticorps monoclonal) est particulièrement indiqué pour bloquer les récepteurs de l'interleukine (IL)-4 et de l'IL-13 et réduire ainsi l'inflammation [4] (fig. 1).

Les autres médicaments biologiques autorisés en Suisse pour l'asthme et la RSC-PN sont le mepolizumab, un anticorps anti-IL-5, et l'omalizumab, un anticorps monoclonal anti-IgE.

Par la suite, la patiente a présenté une nouvelle détérioration clinique avec une augmentation de la dyspnée; les analyses de laboratoire ont révélé une augmentation persistante de la vitesse de sédimentation, une éosinophilie et une leucocytose. À la tomodensitométrie, plusieurs opacités en verre dépoli en mosaïque, compatibles avec une pneumonie atypique –

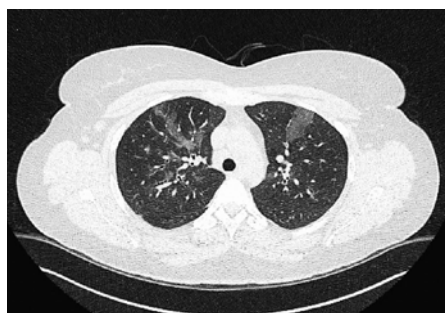


Figure 2: Tomodensitométrie thoracique (fenêtre pulmonaire, coupe axiale): plusieurs opacités en verre dépoli en mosaïque des deux côtés, compatibles avec des infiltrats pneumoniques ou éosinophiliques.

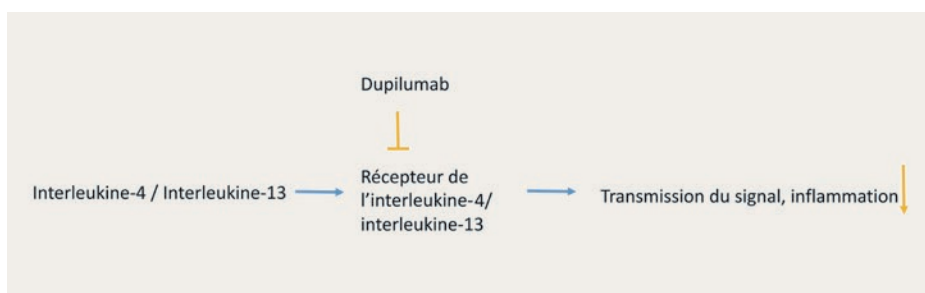


Figure 1: Mode d'action du dupilumab. Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui bloque les récepteurs de l'interleukine (IL)-4 et de l'IL-13, atténuant ainsi la réaction inflammatoire.

DD: infiltrats pulmonaires éosinophiliques – ont été mises en évidence (fig. 2).

Un traitement empirique par lévofloxacine intraveineuse et prednisone 50 mg pendant cinq jours a été initié. Après la prise en charge des coûts par la caisse-maladie, un traitement par anticorps au moyen du dupilumab a finalement été prescrit. Plus tard, un test de la fonction pulmonaire a été effectué et a révélé un trouble respiratoire obstructif avec une réversibilité partielle significative.

Question 5

Quelle affirmation relative à l'AERD est la plus pertinente?

- a) Sans traitement, une rémission spontanée est souvent obtenue en quelques années.
- b) L'AERD peut dans la majorité des cas être guérie par le dupilumab, un inhibiteur sélectif des récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13.
- c) L'AAS et les AINS doivent être durablement évités, sauf après une désensibilisation.
- d) Sous dupilumab, les traitements inhalés de l'asthme (par ex. LABA-CSI) peuvent généralement être arrêtés.
- e) Des effets indésirables limitant le traitement surviennent dans jusqu'à 20% des cas sous dupilumab.

Le syndrome d'intolérance à l'AAS est une affection persistante qui, en règle générale, ne guérit pas spontanément. Même les médicaments biologiques n'entraînent pas la guérison de la maladie. Si un traitement efficace est trouvé et toléré, il doit être poursuivi indéfiniment. Après une désensibilisation à l'AAS, l'utilisation continue d'AAS permet de réduire la formation de polypes nasaux. En principe, les traitements inhalés restent indiqués pour tous les médicaments biologiques utilisés contre l'asthme bronchique. Ces derniers sont chers, mais généralement bien tolérés.

Discussion

Le diagnostic d'une maladie respiratoire induite par l'AAS ou les AINS (AERD, NERD ou triade de Samter / maladie de Widal) est posé chez les personnes souffrant d'asthme, de RSC-PN et d'intolérance à l'AAS ou aux autres AINS [5, 6]. Celle-ci se manifeste par des symptômes aigus des voies respiratoires supérieures et/ou inférieures après la prise de ces inhibiteurs de la COX-1. Les réactions aux AINS sont considérées comme «pseudo-allergiques», car elles ne sont pas médiées par les immunoglobulines E (IgE) [6]. Les principaux symptômes de l'AERD se développent en général progressivement sur une période de plusieurs années [7].

La prévalence de l'asthme analgésique est d'environ 7% chez les adultes asthmatiques,

Quel est votre diagnostic?

d'environ 14% chez les asthmatiques sévères, et d'environ 16% chez les personnes souffrant de RSC-PN [8]. L'asthme et la sinusite chronique peuvent s'aggraver même si les inhibiteurs de la COX-1 sont évités [5]. La physiopathologie de l'AERD implique un trouble acquis du métabolisme de l'acide arachidonique et une perturbation consécutive du rapport entre les médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, ce qui entraîne une inflammation chronique des voies respiratoires supérieures et inférieures. L'action pharmacologique des inhibiteurs de COX-1 aggrave ce déséquilibre de manière aiguë et induit en outre une activation des mastocytes [3]. Le diagnostic est posé sur la base de la présence des trois composantes cliniques décrites ci-dessus et peut être confirmé par un test de provocation orale. Les personnes atteintes d'AERD doivent d'abord arrêter les inhibiteurs de la COX-1 et recevoir un traitement approprié de l'asthme conforme aux lignes directrices, ainsi qu'un traitement topique et éventuellement chirurgical de la RSC-PN [8]. Les corticoïdes systémiques sont efficaces, mais doivent être évités autant que possible en raison de leur profil d'effets indésirables. Pour les patientes et patients qui restent symptomatiques malgré les traitements susmentionnés, il est recommandé d'administrer en plus un médicament biologique contre l'asthme ou de procéder à une désensibilisation à l'AAS suivie d'un traitement quotidien par AAS. La désensibilisation à l'AAS et la prise quotidienne d'AAS améliorent les symptômes de l'asthme et de la rhinosinusite chronique chez 80–90% des personnes traitées [9]. La désensibilisation est particulièrement recommandée aux personnes qui souhaitent ou doivent prendre de l'AAS ou un autre AINS, soit quotidiennement, soit de manière intermittente, pour d'autres raisons (par ex. en cas de maladie rhumatismale ou de maladie coronarienne) [8]. Le dupilumab est avant tout recommandé pour les personnes souffrant d'asthme sévère ou instable, pour celles qui ne tolèrent pas l'AAS ou qui présentent des contre-indications potentielles, et/ou pour celles chez qui le traitement par inhalation de l'asthme a préalablement échoué [4]. La dose doit être adaptée en fonction de l'indication et du poids, et les différentes doses initiales et d'entretien doivent être prises en compte.

L'asthme analgésique avec RSC-PN est une maladie persistante qui ne régresse pas spontanément. Un traitement efficace et bien toléré est poursuivi indéfiniment. Toutefois, d'autres médicaments, tels que le paracétamol, le métamizole ou les inhibiteurs de la COX-2, peuvent être utilisés sans risque comme analgésiques [10].

Réponses

Question 1: b. Question 2: c. Question 3: d.

Question 4: a. Question 5: c.

Correspondance

Prof. Dr. med. Robert Thurnheer
Kantonsspital Münsterlingen
Spitalcampus 1
CH-8596 Münsterlingen
robert.thurnheer[at]stgag.ch

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Widal F, Abrami P, Lermoyez J. First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)--1922 (with a note on aspirin desensitization). *J Asthma*. 1987;24(5):297–300.
- 2 Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(4):847–54.
- 3 Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, et al. Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(6Pt1):1046–56.
- 4 Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–96.
- 5 Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):913–21.
- 6 Simon RA. NSAIDs (including aspirin): allergic and pseudoallergic reactions [Internet]. Teheran, Iran: UpToDate; 2022 (consulté le 31.10.2022). Disponible sur: <https://medilib.ir/uptodate/show/2082>
- 7 Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16(3):432–6.
- 8 Laidlaw TM, Israel E. Aspirin-exacerbated respiratory disease [Internet]. Alphen aan den Rijn, Nederland: UpToDate; 2023 (consulté le 31.10.2022). Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/aspirin-exacerbated-respiratory-disease>
- 9 Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):180–6.
- 10 West PM, Fernández C. Safety of COX-2 inhibitors in asthma patients with aspirin hypersensitivity. *Ann Pharmacother*. 2003;37(10):1497–501.



Rafael Pereira Marques,
médecin diplômé

Klinik für Innere Medizin,
Kantonsspital Münsterlingen,
Spital Thurgau AG, Münsterlingen