

**HYPERSENSIBILITES AUX AINS:
Anciens et nouveaux concepts.
Quelles explorations ?**

Pr Pascal DEMOLY

**Exploration des Allergies
Maladies Respiratoires - INSERM U657
Hôpital Arnaud de Villeneuve
CHU de Montpellier**

Acide salicylique et dérivés : acide acétylsalicylique, salicylamide, sulfasalazine, mesalazine, olsalazine, aspirine, diflunisal, bénomilate

Acides acétiques :

1- acides indolacétiques ou indoliques et dérivés : indométacine, sulindac, tolmétine*, ténidap*

2- Acides phénylacétiques et apparentés^a : diclofénac, aclofénac*, fenclofénac*, étodolac, nabumétone

Acides propioniques et apparentés^a : ibuprofène, flurbiprofène, kétoprofène, naproxène, alminoprofène, fénoprofène, fenbufène, acide tiaprofénique, indoprofène*, suprofène*, pirprofène*, carprofène*, oxaprozine*

Acides anthraliniques ou fénamates : acide niflumique, acide flufénamique*, acide méclofénamique*, acide tolfénamique*

Pyrazolones : phénylbutazone, oxyphenbutazone, feprazone*, azapropazone*, sulfinpyrazone*

Oxicams (carboxamiques du benzothiazine-dioxyde) : piroxicam, ténoxiam, meloxicam, sudoxicam*, isoxicam

Coxibs : rofécoxib*, célécoxib, valdecoxib*, etoricoxib*

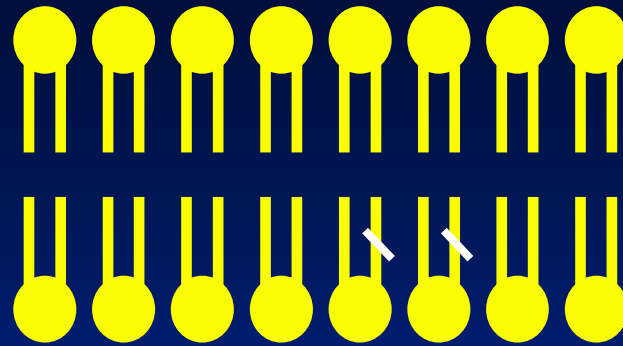
Autres : nimésulide, paracétamol_____

**non commercialisés en France, ^aarylcarboxyliques*

Formes physiopathologiques d'hypersensibilité à l'aspirine et aux AINS

- ✓ Hypersensibilité non allergique ou « intolérance » surtout : *effet indésirable inattendu, non pharmacologique, probablement pharmaco-génétique, non immuno-allergique (bien que des données immunogénétiques soient troublantes)*

*phospholipides
membranaires*



PLA2

**lysophosphatidyl
choline**

**acide
arachidonique**

acétyl-
transférase

paf-acéther

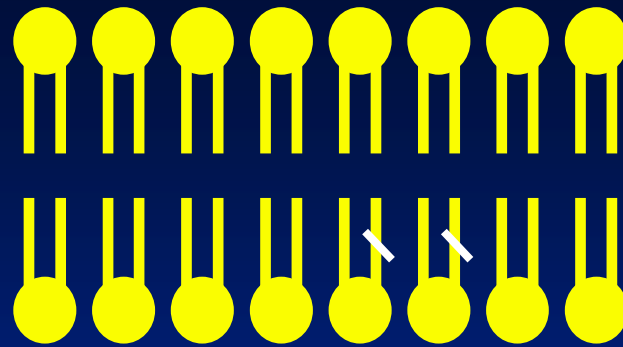
Lipo-
oxygénases

Cyclo-
oxygénases

**Leucotriènes
HETE**

**Prostaglandines
Thromboxanes**

*phospholipides
membranaires*



PLA2

**lysophosphatidyl
choline**

**acide
arachidonique**

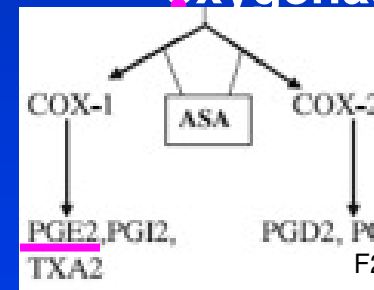
acétyl-
transférase

paf-acéther

Lipo-
oxygénases

**Leucotriènes
HETE**

Cyclo-
oxygénases



**Prostaglandines
Thromboxanes**

Aspirine
AINS



Asthme induit par l'aspirine :

Plusieurs hypothèses physiopathologiques

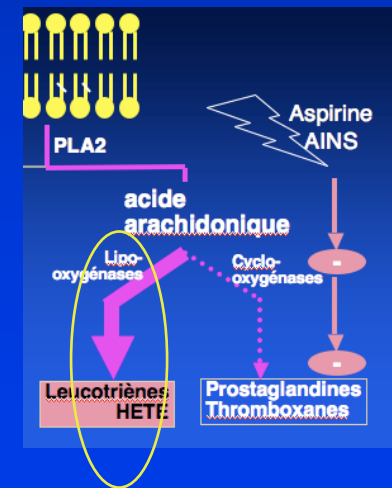
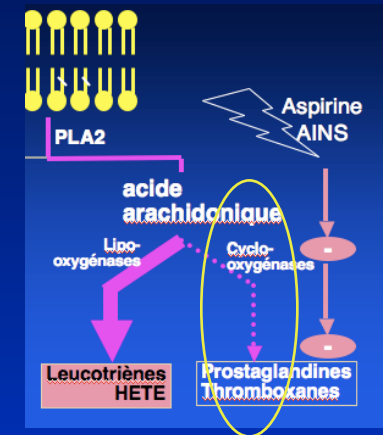
✓ **Diminution de la synthèse des PG :**
par les anti-Cox1 et pas par les anti-Cox2

[Szczeklik AJRCCM 1996, Szczeklik CEA 2001]

✓ **Synthèse accrue des LT :**

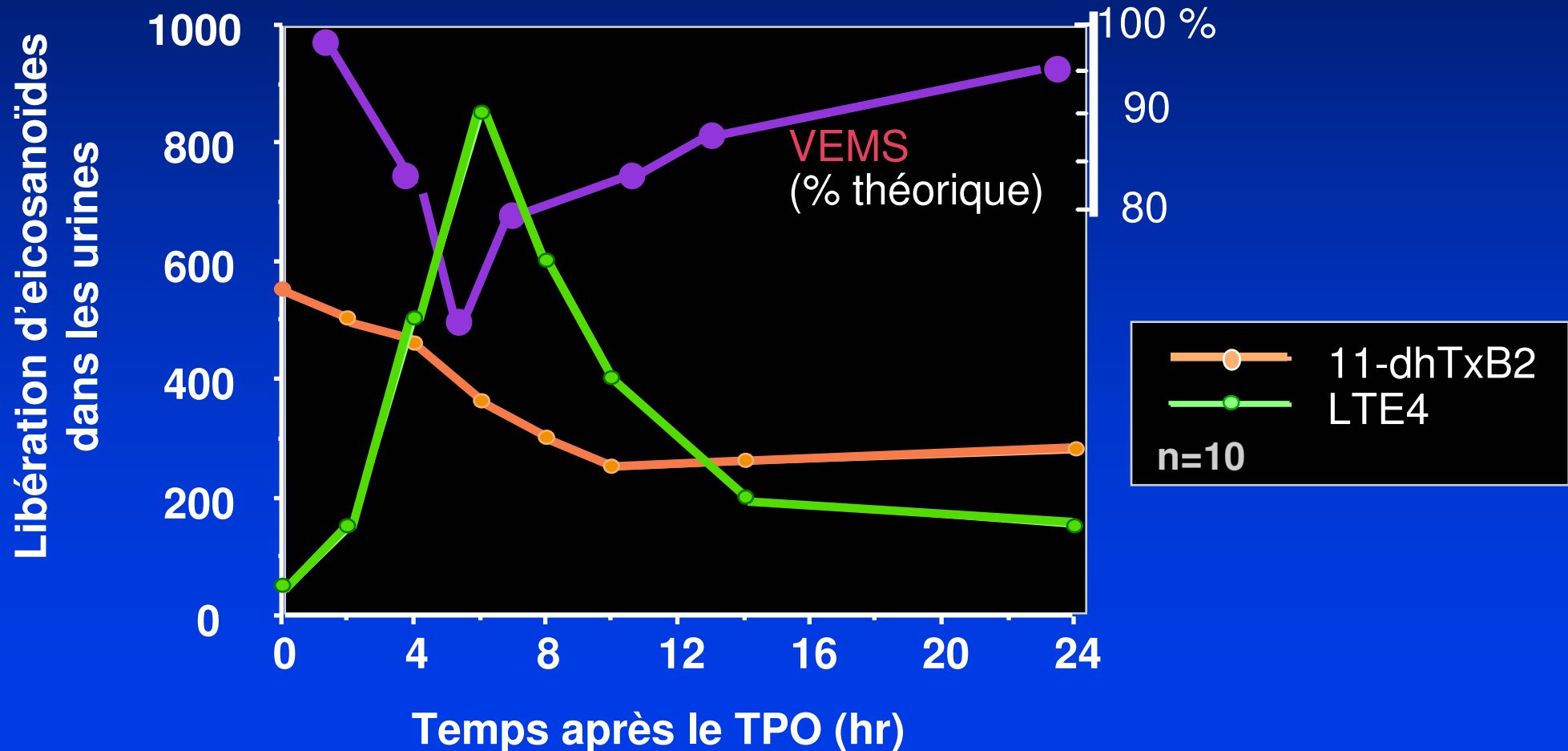
- excrétion urinaire accrue de LTE4 :

[Sladek ERJ 1993]



Libération de LTE4 urinaire après test à l'aspirine

Sladek, Eur Respir J 1993



Asthme induit par l'aspirine :

Plusieurs hypothèses physiopathologiques

✓ Diminution de la synthèse des PG :

[Szczeklik AJRCCM 1996, Szczeklik CEA 2001]

✓ Synthèse accrue des LT :

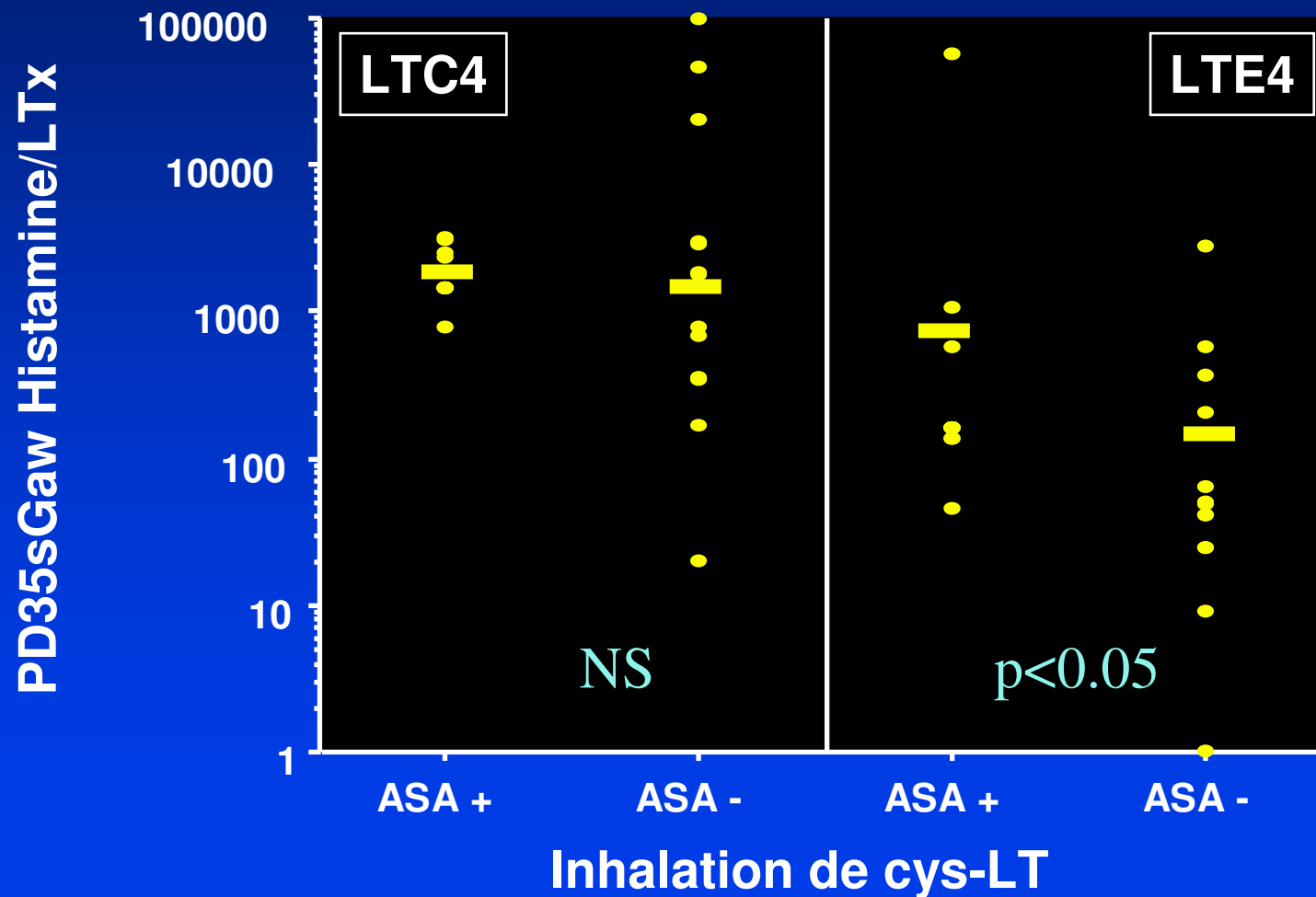
[Sladek ERJ 1993]

✓ **Sensibilité accrue au LTE4 inhalé :**

[Christie ERJ 1993]

Hyperréactivité bronchique au LTE4 dans l'asthme induit par l'aspirine

Christie, Eur Respir J 1993



Asthme induit par l'aspirine :

Plusieurs hypothèses physiopathologiques

✓ Diminution de la synthèse des PG :
[Szczeklik AJRCCM 1996, Szczeklik CEA 2001]

✓ Synthèse accrue des LT :
[Sladek ERJ 1993]

✓ Sensibilité accrue au LTE4 inhalé :
[Christie ERJ 1993]

✓ **Polymorphismes génétiques :**

- 444C LTC4S [Sanak Lancet 1997 +, USA-Espagne -]

- 1993T>C TBX21 [Akahoshi Hum Genet 2005]

- variants CysLTR1 [Kim CEA 2006]

- ALOX5 Sp1 repeat [Kim Allergy 2005]

Aspects génétiques

Table 1. Gene markers for aspirin intolerance

Gene	SNPs	Aspirin intolerance	Risk
<i>HLA</i>	DPBI*0301	AIA	Higher
<i>HLA</i>	DB1*0609	AIU	Higher
<i>HLA</i>	DRB1*1302	AIU	Higher
<i>LTC4S</i>	-444A>C	AIA	Higher
<i>ALOX5</i>	-1708G>A	AIA and AIU	Higher
<i>CYSLTR1</i>	-634C>T	AIA	Higher
<i>CYSLTR2</i>	-819T>C	AIA	Higher
<i>TBXA2R</i>	+795T>C	AIA	Higher
<i>FCER1A</i>	-344C>T	AICU	Higher
<i>MS4A2</i>	E237G	AIA	Higher
<i>FCER1G</i>	-237T>C	AIA and AICU	Lower
<i>HNMT</i>	939A>G	AICU	Higher

Hypersensibilité aux AINS et atopie

Sanchez-Borges M *et al.*, Ann Allergy 2000

Questionnaires et tests cutanés chez 98 sujets

Aspirine (72%) > pyrazolone (10%) > ibuprofène (4%),
diclofenac (2%)...

	AINS+	Contrôles
n	48	50
âge	29,7 ± 12,7	36,6 ± 11,2
Rhinite	78,7%	8,3%
Asthme	38,0%	6,2%
Aliments	24,0%	6,2%
Pénicillines	10,0%	2,0%
tests cut.+*	86,6%	29,1%

* *Dp* >> Blatte > Chat > Chien > Graminées > Moisissures

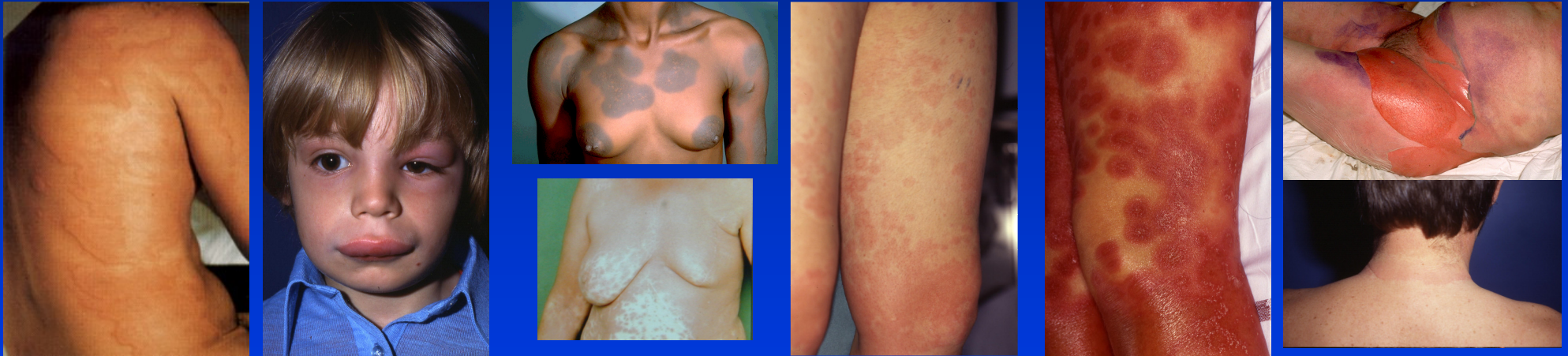
“ single reactors 1/3 - cross-reactors 2/3 ”

Formes physiopathologiques d'hypersensibilité à l'aspirine et aux AINS

- ✓ Hypersensibilité non allergique ou « intolérance » surtout : *effet indésirable inattendu, non pharmacologique, probablement pharmaco-génétique, non immuno-allergique (bien que des données immunogénétiques soient troublantes)*
- ✓ Allergie parfois :
 - **Type I** (IgE-dépendante) : pyrazolones, autres
 - **Type IV** : EPF, photoallergies, Lyell-Stevens Johnson (+cytotoxicité++)

Formes cliniques d'hypersensibilité à l'aspirine et aux AINS

- ✓ Cutanéo-muqueux : urticaire / angioœdème, érythème pigmenté fixe, EMP, vascularite, Stevens Johnson, Lyell, photoallergie



- ✓ Respiratoires : rhino-conjonctivite et polyposse naso-sinusienne, asthme à aspirine
- ✓ Autres : choc, hépatite, néphropathie TI

Hypersensibilité à l'aspirine

Tableaux cliniques

Type	Réaction	Facteur de risque	Réactions à plusieurs AINS	Réaction à la première exposition	Mécanisme	Accoutumance possible
I	Rhinite et asthme	Asthme et polypose nasosinusienne	OUI	OUI	PHARMACOLOGIQUE	OUI
II	Urticaire et angio-oedème	Urticaire chronique idiopathique	OUI	OUI	PHARMACOLOGIQUE	NON
III	Urticaire et angio-oedème	Aucun	OUI	OUI	PHARMACOLOGIQUE	OUI
IV	Urticaire et angio-oedème	Aucun	NON	NON	IMMUNOLOGIQUE	OUI
V	Anaphylaxie	Aucun	NON	NON	IMMUNOLOGIQUE	OUI

Allergie immédiate aux AINS

Quand y penser et que faire ?

- ✓ Réaction rapide après prise d'un AINS (pyrazolés surtout) - *exceptionnelle* -
- ✓ Evocatrice d'une allergie dépendante des IgE
- ✓ Limitée à une classe d'AINS avec bonne tolérance d'autres classes
- ✓ Dont les tests cutanés à lecture immédiate sont positifs (noramidopyrine surtout)

Allergie cutanée non immédiate aux AINS

Que faire ?

- ✓ **Vérifier la sévérité de la réaction**
- ✓ **Traiter à part les formes respiratoires associées**
- ✓ **En l'absence de contrindications, TPO sous surveillance hospitalière :**
 - **1/1000 à 1/100 de la dose thérapeutique**
 - **Pouls, TA, état cutané, VEMS si besoin**
 - **Paliers de 30 min à 24hr selon les équipes**
- ✓ **Photo-tests si évocatrice de photo-allergies**

Formes respiratoires d'HS aux AINS

- ✓ **Rhinosinusite** : isolée ou avec AIA, précédant l'AIA de quelques mois à années, à début brutal (virus ?), très sécrétante, obstructive, une anosmie doit faire rechercher une polypose, bilan ORL et radiologique ++
- ✓ **Polypose naso-sinusienne** : +AIA = maladie de Fernand Widal (rhinosinusite->asthme->HS AINS->PNS)
- ✓ **Asthme** : 4-11% des asthmes, volontiers sévère et corticodépendant, écoulement nasal rapide, puis bronchospasme (qq min à 2-3 h), parfois sévère ±urticaire ±œdème laryngé ±choc après prise d'AINS, évolue en fait en dehors de toute prise d'aspirine

Valeur prédictive positive de l'interrogatoire

- ✓ Bonne pour l'asthme induit par l'aspirine
65% pour DD Stevenson
- ✓ Mauvaise pour les urticaires/angio-œdèmes
14,3% [5,1-23,5] pour Benhamed Arch Intern Med 2005
- ✓ Bonne pour certaines autres formes : EPF
notamment

Place des tests de provocation

- Dans les formes respiratoires :
 - Voie orale
 - Bronchique
 - Nasale

Nizankowska E et coll. Allergy 2007 (EAACI guidelines)

- Dans les formes non respiratoires : TPO sauf CI
- Indications :
 - Doute diagnostic : éviter les évictions inutiles
 - Indication formelle de traitement par AINS (cardiopathie ischémique)

Place de la biologie

- ✓ CAST[®] ELISA : Se=34% (19 patients), Sp=86% (17 témoins) pour Lebel Allergy 2000
- ✓ 15 HETE ASPIT[®] : Se=80% (35 AIA), Sp=80% (31 asthmes sans AIA) pour Kowalski Allergy 2002
- ✓ CD63 BAT[®] : Se=76% (140 patients), Sp=92% (163 témoins) pour de Weck IAAI 2008

Hypersensibilités aux AINS

Conclusion

- ✓ **Séparer les formes respiratoires des formes cutanées isolées**
- ✓ **Rechercher une maladie de fond associée (urticaire chronique, asthme, polypose nasosinusienne)**
- ✓ **Réserver les TC aux formes supposées immunologiques (anaphylactiques, EPF...)**
- ✓ **Proposer souvent un TPO (à visée diagnostic et en recherche d'alternatives)**