



Intolérance à l'aspirine et mécanismes de l'hypersensibilité

Physiopathology of aspirin intolerance

G. Devouassoux

*Service de pneumologie, centre hospitalier Lyon sud, pavillon médical, A1-3008, 165, chemin du Grand-Revoyet,
69495 Pierre-Bénite cedex, France*

Résumé

Les perturbations cliniques associées à l'intolérance à l'aspirine sont bien connues. De même les procédures diagnostiques de l'intolérance (test de provocation) sont elles aussi bien précisées. Cependant, la physiopathologie de l'intolérance à l'aspirine et aux AINS reste mal comprise. Les premières pistes physiopathologiques ont surtout recherché des anomalies portant sur la voie métabolique de l'acide arachidonique. Dans ce contexte, un déséquilibre de la production des prostaglandines pro-inflammatoires et une surproduction des leucotriènes cystéinés ont été décrits de longue date. Ces anomalies restent aujourd'hui les principales perturbations biochimiques reconnues comme associées à l'intolérance à l'aspirine. Elles ne semblent pourtant pas capables à elles seules de pouvoir rendre compte de l'ensemble de cette physiopathologie. En complément, de nouvelles pistes sont proposées. La recherche d'une anomalie de la galectine-10, impliquée dans l'inflammation a été proposée. Après test de provocation orale à l'aspirine, son expression est diminuée dans le sang périphérique chez les intolérants à l'aspirine uniquement. Des perturbations de CRTH2, le récepteur de la prostaglandine D2, responsable d'une activité chimiotactique sur les éosinophiles semblent aussi impliquées. D'autres acteurs de l'inflammation, de l'apoptose pourraient être également en cause (complément, caspase). Leurs rôles respectifs sont mal compris, mais la multiplicité des nouvelles hypothèses suggère des mécanismes physiopathologiques intriqués, bien différents des seules anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Acide arachidonique ; Leucotriène ; Prostaglandine ; Galectine ; CRTH2 ; Complément

Abstract

Clinical phenotypes and manifestations linked to aspirin exacerbated respiratory diseases are well-known. Similarly, diagnosis procedures (provocative tests) are available and well detailed, facilitating the diagnosis of aspirin intolerance. However, physiopathology of aspirin or NSAID intolerance remains poorly understood. The initial physiopathological ways to explain aspirin intolerance referred to abnormalities of arachidonic acid metabolism pathway. In context, an imbalance of pro-inflammatory prostaglandins production and an overproduction of inflammatory leucotrienes were supposed to be the major or unique hallmarks of the aspirin intolerance physiopathology. Both leucotrienes and prostaglandin abnormalities seem to be insufficient to explain the totality of aspirin intolerance physiopathology. Alternatively, new inflammatory pathways or original molecules have been shown to be potentially engaged in those processes. Galectin-10, the Charcot-Leyden protein has been shown to be implicated in aspirin intolerance. Following aspirin provocative test, galectin-10 expression is significantly decreased solely in aspirin intolerant patient. Modifications of CRTH2 expression, the prostaglandin D2 receptor, have been described in aspirin intolerant patient. Because the engagement of CRTH2 is known to be responsible for eosinophil chemotaxis, the dysregulation of this receptor appears to be of interest in aspirin exacerbated respiratory diseases. Others mediators of inflammation or apoptosis (complement, caspase) have been suggested to be involved in aspirin intolerance. Respective and or additional roles of these potential actors of aspirin intolerance are not known. However, these new pathways suggest a more complex physiopathology of aspirin intolerance than the unique perturbations of acid arachidonic metabolism.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Arachidonic acid; Leucotriene; Prostaglandin; Galectin; CRTH2; Complement

Adresse e-mail : gilles.devouassoux@chu-lyon.fr.

1877-0320/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.reval.2011.01.043

Pour citer cet article : Devouassoux G. Intolérance à l'aspirine et mécanismes de l'hypersensibilité. Rev Fr Allergol (2011), doi:10.1016/j.reval.2011.01.043

La prévalence de la maladie asthmatique n'a cessé de croître au cours des dernières décennies. Actuellement, elle est estimée entre 5 à 10 % en Europe et dans l'ensemble des autres pays industrialisés occidentaux. L'asthme est habituellement défini à partir de critères cliniques et fonctionnels respiratoires très stéréotypés, qui ont longtemps conduit à le considérer comme une pathologie unique. En fait, nous sommes confrontés à une grande hétérogénéité physiopathologique, étiologique, clinique, pronostique de la maladie asthmatique. Il est par exemple classique de différencier les asthmes extrinsèques et intrinsèques en fonction de la responsabilité ou non d'une allergie dans leur développement et/ou leur pérennité [1].

La découverte de l'aspirine a plus de 100 ans (F. Hoffmann, 1897). Cette molécule est actuellement très largement utilisée, pour ses propriétés antiaggrégantes plaquettaires, antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques, avec 80×10^9 comprimés par an aux États-Unis, 100 tonnes annuelles au Royaume-Uni. L'asthme intolérant à l'aspirine 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. L'étude European Network on Aspirin Induced Asthma (AIANE) a permis de démontrer sur une cohorte de 500 asthmatiques intolérants, la présence d'une atopie chez un tiers d'entre-eux [2]. La prévalence de la maladie est diversement appréciée : 3–5 % des asthmatiques sur des données anamnestiques isolées et jusqu'à 19 % après test de provocation réaliste utilisant de l'aspirine. En l'absence d'antécédent d'intolérance, cette prévalence est de 9 % chez les asthmatiques et de 34 % chez des patients porteurs d'une rhinite isolée, après test de provocation réaliste à l'aspirine [3]. Il existe aussi des formes familiales, comptant pour 6 % des patients de la cohorte AIANE [4]. Associés aux symptômes ORL (anosmie, congestion nasale chronique, rhinorrhée), il existe fréquemment des polypes nasosinusiens récidivants, qui précèdent le plus souvent les symptômes bronchiques et le diagnostic d'asthme. Cet asthme est volontiers hyperéosinophilique, persistant (un tiers de corticodépendance) et connaît des exacerbations graves. Dans cette forme complète et typique, il correspond au syndrome de Fernand Widal [4], plus fréquent chez la femme (ratio de 2,5). Il a été démontré que 25 % des asthmes admis en réanimation étaient intolérants à l'aspirine [5]. La polyposse nasosinusienne et la pathologie asthmatique restent souvent sévères malgré l'éviction de l'aspirine et des molécules d'AINS.

La physiopathologie de l'asthme intolérant à l'aspirine fait intervenir, au moins en partie, une inhibition de la cyclo-oxygénase par l'aspirine et les molécules apparentées, avec excès de production de leucotriènes cystéinés [6]. Depuis quelques années, des approches pharmacologiques nouvelles se sont développées pour traiter cette pathologie, faisant suite aux progrès obtenus dans la connaissance de sa physiopathologie. Ainsi, le blocage du métabolisme de l'acide arachidonique et l'interaction avec des facteurs de transcriptions spécifiques ou avec leur voie d'activation viennent compléter l'arsenal thérapeutique actuel [1,7,8]. Parmi ces nouvelles cibles thérapeutiques, la LTC₄ synthase, enzyme responsable de la production des sulfido-peptido leucotriènes (LTC₄, LTD₄,

LTE₄), semble être sur-exprimée au niveau des mastocytes et des éosinophiles chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine [9]. Cela pourrait expliquer l'efficacité toute particulière des antagonistes des récepteurs aux sulfido-peptido leucotriènes (montelukast par exemple), observée chez ces patients porteurs d'un asthme dans le cadre d'un syndrome de Fernand Widal [9–11]. Un polymorphisme en position 444 du promoteur de la LTC₄ synthase a d'ailleurs été rapporté comme pouvant être associé au phénotype d'asthme intolérant à l'aspirine [12]. La 5-lipoxygénase (5-LIPOX) est également une enzyme essentielle dans la biosynthèse des leucotriènes. Différentes mutations ont été décrites dans la région promotrice du gène codant pour la 5-LIPOX. Il a été démontré dans un collectif de patients asthmatiques que seuls certains allèles de la 5-LIPOX présentaient une résistance aux traitements inhibiteurs de cette même enzyme [13,14]. Malgré ces anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique plus volontiers associées à l'asthme intolérant à l'aspirine, la physiopathologie de l'intolérance à l'aspirine responsable du développement d'une maladie inflammatoire des muqueuses reste incertaine.

Grâce aux avancées technologiques, de nouvelles voies métaboliques semblent intervenir également dans les mécanismes physiopathologiques de l'asthme à l'aspirine.

L'analyse par technique microarray de l'expression des ARN messagers sur sang périphérique de patients asthme tolérant à l'aspirine (ATA) versus asthme tolérant à l'aspirine (AIA), a permis d'identifier des combinaisons successives de 17 et de 19 gènes, au sein desquelles un cluster commun de dix gènes est mis en évidence. Leur expression est significativement différente entre les deux groupes de patients asthmatiques tolérants et intolérants à l'aspirine. Ces résultats ont été confirmés par analyse en RT-PCR quantitative pour l'expression de quatre gènes. Parmi ceux-ci, c'est la surexpression du gène codant pour la galectine-10 au sein de la population asthmatique intolérante à l'aspirine qui apparaît la plus discriminative [15].

Afin de mieux comprendre les bases moléculaires de la physiopathologie de l'AIA, une équipe coréenne a opté pour une approche protéomique sur les protéines sériques. Cet outil de dépistage a permis de mettre en évidence quatre groupes de protéines surexprimées chez les patients AIA à l'état de base et après test de provocation. Il s'agit des protéines du complément, de l'albumine, des apolipoprotéines et de protéines dont les fonctions sont encore inconnues. Szczeklik a montré l'importance des propriétés de liaison à l'albumine pour les AINS dans le déclenchement de l'asthme sans que le mécanisme ne soit réellement expliqué. L'AIA étant en partie lié à un désordre du métabolisme de l'acide arachidonique, les apolipoprotéines semblent être de bons candidats comme protéines dans l'AIA. Parmi les quatre groupes de protéines, les protéines du complément sont celles qui ont été les plus étudiées dans l'asthme. Les concentrations des fractions C3 et C4 du complément sont significativement plus élevées dans le sang des patients AIA que dans celui des patients ATA. Les fractions C3a et C4a du complément sont considérés comme ayant des facteurs chimio-attractives pour les cellules inflammatoires et comme des facteurs déclenchant la

dégranulation des éosinophiles, des mastocytes et des basophiles. Pour ces raisons, des taux élevés de C3a et C4a chez les AIA pourraient expliquer la bronchoconstriction. L'intolérance à l'aspirine pourrait être liée à une altération du complément [16].

Le nucléoside adénosine est présent dans les tissus à de faibles concentrations mais s'accumule notablement dans l'espace extracellulaire lors d'hypoxie ou d'inflammation. 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-inflammatoires en fonction des interactions avec ses récepteurs. Par ailleurs, l'aspirine intervient dans la voie de l'adénosine via le métabolisme de l'adénosine et les récepteurs à l'adénosine. Les récepteurs connus de l'adénosine sont les récepteurs A₁, A_{2A}, A_{2B} et A₃ identifiés, notamment sur un certain nombre de cellules inflammatoires comme les mastocytes, les éosinophiles, les lymphocytes, les neutrophiles et les macrophages [17]. Chez une population coréenne de patients asthmatiques et de sujets contrôles, la fréquence des génotypes des différents récepteurs a été comparés entre des patients AIA, ATA et des sujets contrôles. Les récepteurs A₁ et A_{2A} de l'adénosine présenteraient des polymorphismes génétiques associés à l'AIA suggérant un rôle particulier de l'adénosine dans l'AIA [18].

La NLRP3 appartenant à la famille NLR contrôle l'activité de la caspase-1 par la formation de complexes appelés inflammasomes. Ces inflammasomes permettent le clivage des procytokines d'IL-1 β et IL-18. Des études récentes ont montré l'association de polymorphismes du gène *NLRP3* avec différentes maladies inflammatoires. Une étude japonaise a mis en évidence qu'un haplotype de *NLRP3* est associé à l'AIA [19]. Cependant, les rôles de l'aspirine et des AINS dans la réponse inflammatoire via l'inflammasome restent à étudier.

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 est corrélée à la suppression de l'activité de la kinase II entraînant l'accumulation de ces substances dans les voies aériennes. Cette accumulation 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'infiltration éosinophilique au sein de l'épithélium respiratoire. Une étude portant sur le sang périphérique d'une population coréenne asthmatique s'intéresse à la région promotrice du gène de l'ECA situé en région 17q23. L'étude retrouve le polymorphisme -262A > T du promoteur du gène de l'ECA associé à l'AIA possiblement par down-régulation de l'expression du gène *ECA* [20].

Les IgE jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de l'asthme. Dans l'asthme, des polymorphismes du récepteur des IgE (Fc ϵ R1) ont été décrits comme facteur de susceptibilité génétique notamment le polymorphisme *FC ϵ R1B-109 TT* portant sur la chaîne β du récepteur 36. Six polymorphismes génétiques de *FCERIA*, *MS4A2* et *FCER1G* ont été étudiés dans une population de patients AIA, ATA et sujets contrôles.

Le polymorphisme *FCER1G-237A > G* impliquant la chaîne γ de Fc ϵ R1 semble être un facteur de risque de susceptibilité à l'AIA [21].

L'infiltration d'éosinophiles des voies respiratoires est majeure dans l'AIA. Les éotaxines sont des chimiokines impliquées dans le recrutement des éosinophiles dans les tissus. S'appuyant sur le constat d'une plus grande infiltration éosinophilique chez les patients AIA par rapport aux patients ATA, une hypothèse émise par une équipe était l'augmentation conjointe des éotaxines chez les AIA responsable de cette infiltration. Les résultats de cette étude ont à l'inverse montré un taux plus élevé d'éotaxine-2 chez les patients ATA [22]. Une étude plus récente a des résultats opposés avec une élévation du taux d'éotaxine-2 chez les AIA par rapport aux patients ATA [23].

Le diagnostic d'asthme ou d'intolérance à l'aspirine reste difficile. Il est souvent suspecté devant une présentation clinique évocatrice (syndrome de F. Widal) et surtout en présence d'une anamnèse évocatrice, comportant une forte relation de cause à effet entre la prise médicamenteuse et le déclenchement des symptômes ORL, cutanés et bronchiques dans les 10–15 minutes à deux à trois heures suivantes. 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 des symptômes, après prise progressivement croissante d'aspirine. Ces tests réalistes ont été développés suivant quatre modalités différentes principales, avec des stimulations nasales, bronchiques, intraveineuses ou orales. Le test de provocation orale [24] est considéré comme ayant une spécificité (100 %) identique et une sensibilité (89 % versus 77 %) supérieure à celles du test de provocation bronchique qui utilise une inhalation d'acétyl-salicylate de lysine. 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 [24]. Il est possible pour chaque patient ayant un test fonctionnel respiratoire positif de connaître la dose d'aspirine déclenchante (PD₂₀ aspirine).

L'éviction des molécules suspectées ou incriminées est indispensable, mais ne permet pas de se dispenser d'un traitement de fond de la maladie asthmatique. Ces asthmes le plus souvent persistants requiert effectivement l'utilisation quotidienne d'une corticothérapie inhalée, parfois systémique, associée à des bêta-2 mimétiques de longue durée d'action (salmétérol, formotérol). L'utilisation des antagonistes des récepteurs aux antileucotriènes est souvent utile, permettant de réduire la posologie de corticoïdes. En cas d'indication absolue d'aspirine, une tolérance peut être obtenue, en utilisant des doses progressivement croissantes d'aspirine qu'il faut ensuite maintenir en permanence. Cette tolérance est alors le plus souvent croisée vis-à-vis d'autres molécules d'AINS.

En conclusion, plusieurs voies métaboliques inflammatoires sont décrites dans l'intolérance à l'aspirine. Cependant, la plupart des études se concentrent sur le dosage de cytokines, des médiateurs eicosanoïdes (LTE4 urinaire, PGD2) et la voie des leucotriènes et de leurs récepteurs. Actuellement, la comparaison des profils inflammatoires ne permet pas de séparer les asthmatiques en deux groupes distincts, les AIA et les ATA du fait d'un chevauchement entre les deux groupes. Le diagnostic reste clinique et confirmé par un test de provocation. La physiopathologie s'oriente vers une stimulation des voies pro-inflammatoires et une inhibition des voies anti-inflammatoires principalement autour de la famille des eicosanoïdes. Il n'y a pas actuellement de polymorphisme génétique qui soit exclusivement relié à l'intolérance à l'aspirine, que ce soit par exemple pour la LTC4 synthase ou encore pour les récepteurs des LT. Les études convergent vers la théorie selon laquelle les patients peuvent être ainsi atteints d'un AIA par différentes altérations des voies inflammatoires.

Conflit d'intérêt

Pas de conflits d'intérêts avec ce sujet d'intolérance à l'aspirine.

Références

- [1] Bousquet J, Demoly P, Vignola AM, Godard P, Michel FB. Comprendre la maladie asthmatique. *Med Sci* 1999;15:823–32.
- [2] Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin induced asthma. AIANE investigators. European Network on aspirin induced asthma. *Eur Respir J* 2000;16:423–6.
- [3] Sampson AP. Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers, and ACE inhibitors. In: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM, editors. *Difficult asthma*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 127–46.
- [4] Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest* 2000;118:1470–6.
- [5] 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.
- [6] Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3(5):588–93.
- [7] Marone G. Asthma: recent advances. *Immunol Today* 1998;19:5–9.
- [8] Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors and asthma. *Eur Respir J* 1998;12:221–34.
- [9] Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998;101: 834–46.
- [10] Holgate ST, Bradding P, Sampson AP. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1–13.
- [11] Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197–206.
- [12] Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350: 1599–600.
- [13] In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997;99:1130–7.
- [14] Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999;22:168–70.
- [15] Devouassoux G, Pachot A, Laforest L, Diasparra J, Freymond N, Van Ganse E, et al. Galectin -10 mRNA is overexpressed in peripheral blood of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2008;63:125–31.
- [16] Lee SH, Rhim T, Choi YS, Min JW, Kim SH, Cho SY, et al. Complement C3a and C4a increased in plasma of patients with aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:370–8.
- [17] Polosa R. Adenosine-receptor subtypes: their relevance to adenosine-mediated responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20:488–96.
- [18] Kim SH, Kim YK, Park HW, Kim SH, Kim SH, Ye YM, et al. Adenosine deaminase and adenosine receptor polymorphisms in aspirin-intolerant asthma. *Respir Med* 2009;103:356–63.
- [19] Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, et al. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:779–85.
- [20] Kim TH, Chang HS, Park SM, Nam BY, Park JS, Rhim T, et al. Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphisms with aspirin intolerance in asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1727–37.
- [21] Palikhe NS, Kim SH, Cho BY, Ye YM, Hur GY, Park HS. Association of three sets of high-affinity IgE receptor (Fcεpsilon R1) polymorphisms with aspirin-intolerant asthma. *Respir Med* 2008;102:1132–9.
- [22] Min JW, Jang AS, Park SM, Lee SH, Lee JH, Pak SW, et al. Comparison of plasma eotaxin family level in aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma patients. *Chest* 2005;128:3127–223.
- [23] Palikhe NS, Kim SH, Cho BY, Ye YM, Choi GS, Park HS. Genetic variability in CRTH2 polymorphism increases eotaxin-2 levels in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2010;65:338–46.
- [24] Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863–9.