



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2014) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Un intolérant aux AINS peut-il prendre de l'aspirine à doses anti-agrégantes ?

Can a patient with hypersensitivity to NSAIDs take platelet-inhibitory doses of aspirin?

A. Vial-Dupuy

Service de dermatologie et d'allergologie, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

Résumé

Le terme « d'intolérance à l'aspirine et aux AINS » regroupe plusieurs phénotypes d'hypersensibilité : l'asthme intolérant à l'aspirine, l'urticaire chronique exacerbée par la prise d'aspirine ou d'AINS et le syndrome d'intolérance multiple aux AINS. Le point commun entre ces différents phénotypes est le mécanisme physiopathologique d'hypersensibilité qui est non immunologique, mais pharmacologique, lié à l'inhibition de COX-1. Cependant, les seuils de réactivité aux doses d'aspirine sont variables selon le phénotype considéré et la prise en charge diagnostique et thérapeutique doivent par conséquent être adaptées à la présentation clinique. Dans la majorité des cas, la réintroduction d'aspirine à doses anti-agrégantes est possible, soit d'emblée lors d'un test de provocation orale, soit sous forme de désensibilisation y compris en situation urgente.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Aspirine ; Intolérance ; Hypersensibilité ; Asthme ; Urticaire

Abstract

The term "NSAIDs and aspirin hypersensitivity" includes different phenotypes of hypersensitivity, namely aspirin-exacerbated respiratory disease, chronic urticaria exacerbated by aspirin or NSAIDs, and NSAID-induced urticaria/angioedema. The common point between these different phenotypes is a pathophysiologic mechanism which is not immunologic but pharmacologic, related to inhibition of COX-1. However, the threshold of reactivity to doses of aspirin varies according to the phenotype of the patient being considered, so the diagnosis and management must be adjusted to the clinical presentation. In the majority of cases, re-introduction of platelet-inhibitory doses of aspirin is possible, either starting with an oral provocation test or using a desensitization protocol, which is possible in emergency situations.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : NSAID; Hypersensitivity; Aspirin; Asthma; Urticaria

1. Introduction

L'aspirine est un des médicaments les plus utilisés dans le monde, pour ses propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Utilisée à doses anti-agrégantes, entre 75 et 325 mg/j, elle a largement démontré son efficacité en prévention secondaire d'affections cardiovasculaires, neurologiques ou obstétricales [1–3]. Ainsi, la notion d'intolérance à l'aspirine si elle devait contre-indiquer la prescription de ce médicament en tant qu'anti-agrégant priverait de nombreux

malades d'un traitement d'importance majeure. Après avoir redéfini ce que regroupe le terme « d'intolérance à l'aspirine », nous verrons comment envisager la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces patients si un traitement par aspirine à doses anti-agrégantes devenait nécessaire.

2. Qu'est ce que l'intolérance à l'aspirine ?

Le syndrome d'« intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) » qui touche 0,5 à 1,9 % de la population générale [4] regroupe en réalité différentes formes cliniques qu'il convient de distinguer : l'asthme

Adresse e-mail : amandine.vialdupuy@gmail.com.

intolérant à l'aspirine, l'urticaire chronique exacerbée par la prise d'aspirine/AINS et le syndrome d'intolérance multiple aux AINS.

2.1. L'asthme intolérant à l'aspirine

L'asthme intolérant à l'aspirine (AIA) correspond à une tétrade clinique associant asthme, polyposse naso-sinusienne, sinusite chronique à éosinophiles et intolérance aux inhibiteurs de COX1, c'est-à-dire aspirine et AINS [5]. Le premier à avoir décrit cette association est F. Widal en 1922. Depuis, plusieurs termes ont été utilisés pour décrire ces manifestations : syndrome de Widal, asthme sensible à l'aspirine, asthme induit par l'aspirine, intolérance à l'aspirine ou exacerbation de maladie respiratoire par l'aspirine (AERD en anglais : *aspirin-exacerbated respiratory disease*) [5]. Dans cette pathologie, « l'intolérance à l'aspirine » et aux AINS se manifeste par des réactions des voies aériennes supérieures et inférieures, incluant rhinite, conjonctivite, laryngospasme et bronchospasme, survenant dans un délai de quelques minutes à 3 heures après la prise [5,6]. L'AIA est retrouvé dans 0,3 à 0,9 % de la population générale, mais sa prévalence atteint 10 à 20 % de la population asthmatique, et jusqu'à 30 à 40 % des asthmatiques avec polyposse naso-sinusienne [5–7]. Il est communément admis que l'hypersensibilité de l'AIA est secondaire à un mécanisme pharmacologique, liée à l'inhibition de la cyclo-oxygénase de type 1 (COX-1), et non à un mécanisme IgE dépendant, ce qui explique des réactions croisées avec les AINS [4–9]. En effet, les patients souffrant d'AIA sécrètent à l'état de base plus de leucotriènes LTC4 et LTE4 dans les urines, en comparaison aux autres asthmatiques et aux sujets sains [10]. Ce taux s'élève après test de provocation nasale à l'aspirine [11]. Ainsi, il est facile de comprendre que l'aspirine ou les AINS, par inhibition de COX1, perturbe le métabolisme de l'acide arachidonique en favorisant la voie de la lipoxycgénase, à l'origine d'une augmentation de la synthèse de leucotriènes bronchoconstricteurs [9] (Fig. 1).

2.2. Exacerbation d'une urticaire chronique

Les manifestations cutanées d'intolérance aux AINS et à l'aspirine (poussées d'urticaire et/ou d'angioedème), touchent jusqu'à 35 % des patients atteints d'urticaire chronique (UC) [4]. Ainsi, on recommande habituellement à ces patients d'éviter la prise d'anti-inflammatoires sous peine de voir exacerber leur pathologie. De la même façon que pour les patients atteints d'AIA, le mécanisme d'hypersensibilité repose sur l'inhibition de COX-1, conduisant à une diminution de synthèse de prostaglandines protectrices et à une augmentation de libération de médiateurs pro-inflammatoires (histamine, notamment) par les cellules cutanées [12] (Fig. 1). Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée par des études rapportant des réactions urticariennes après test de provocation oral à l'aspirine s'accompagnant d'une libération d'eicosanoïdes de façon similaire aux patients atteints d'AIA [4,13]. Les manifestations urticariennes profondes ou superficielles apparaissent généralement 1 à 4 heures après l'ingestion, bien que

des réactions rapides (15 minutes) ou retardées (24 heures) aient été décrites. L'éruption peut durer de quelques heures à plusieurs jours et l'intensité de la réaction varie en fonction de l'activité de l'UC sous-jacente. On peut même observer la disparition de l'hypersensibilité en cas de guérison de l'UC [4].

2.3. Urticaire/angioedème induit par l'aspirine sans UC sous-jacente ou syndrome d'intolérance multiple aux AINS

Les manifestations cutanées d'intolérance aux AINS et à l'aspirine peuvent enfin toucher des individus indemnes de pathologies cutanées ou respiratoires. Environ 0,3 % de la population générale rapporte de telles manifestations [4]. Il s'agit aussi de réactions urticariennes et/ou angioedémateuses de délais de survenue variables (quelques minutes à 24 h), pouvant être observées chez un même individu avec différents types d'AINS, d'où le terme de « syndrome d'intolérance multiple aux AINS » (*Multiple NSAIDs-induced urticaria/angioedema* en anglais) [4]. C'est pour cette raison que le mécanisme physiopathologique suspecté fait lui aussi intervenir l'inhibition de COX-1 [4]. Ainsi, chez les individus ayant présenté des réactions avec différents types d'AINS, la réalisation de tests cutanés n'est pas pertinente, le mécanisme sous-jacent n'étant pas immunologique. En revanche, en cas de réaction immédiate (< 1 heure) à un unique AINS, le test cutané doit être réalisé afin de ne pas méconnaître une réaction IgE médiée, réaction décrite, notamment avec les AINS de la famille des Pyrazolones [4]. Précisons qu'à ce jour, aucune allergie IgE médiée prouvée à l'aspirine n'a été publiée et par conséquent, en cas de réaction unique à l'aspirine le test cutané n'est pas indispensable mais peut être réalisé par mesure de précaution.

3. Comment prouver l'intolérance à l'aspirine ?

Le diagnostic d'hypersensibilité à l'aspirine et aux AINS repose sur le test de provocation oral (TPO). Rappelons en effet, qu'un nombre non négligeable de patients rapportant un antécédent de réaction à l'aspirine ou aux AINS ont des TPO négatifs, qu'ils sont donc classés à tort comme intolérants, et pourraient sans difficulté bénéficier d'un traitement par aspirine quel qu'en soit la dose. Ainsi, 16 % des patients rapportant des symptômes respiratoires et jusqu'à 85 % de ceux décrivant des réactions cutanées urticariennes ont un test de provocation négatif [14,15]. Chez ces « faux intolérants », le TPO à l'aspirine, en dehors de toute situation d'urgence, revêt tout son intérêt, puisqu'il permet d'affirmer l'absence de réaction d'hypersensibilité, même aux doses anti-inflammatoires. Différents protocoles de TPO ont été publiés par différentes équipes : un protocole « consensus » est recommandé par l'EAACI/GA2LEN pour les patients suspects d'asthme induit par l'aspirine ou d'UC exacerbée par les AINS, et propose sur deux jours une augmentation progressive des doses d'aspirine jusqu'à 1000 mg en dose cumulée (4 gélules placebo à j1 et 4 gélules d'aspirine de 71, 117, 312, et 500 mg à j2) [4]. Aucun TPO consensuel n'a été établi pour les patients ayant un syndrome d'intolérance multiple aux AINS.

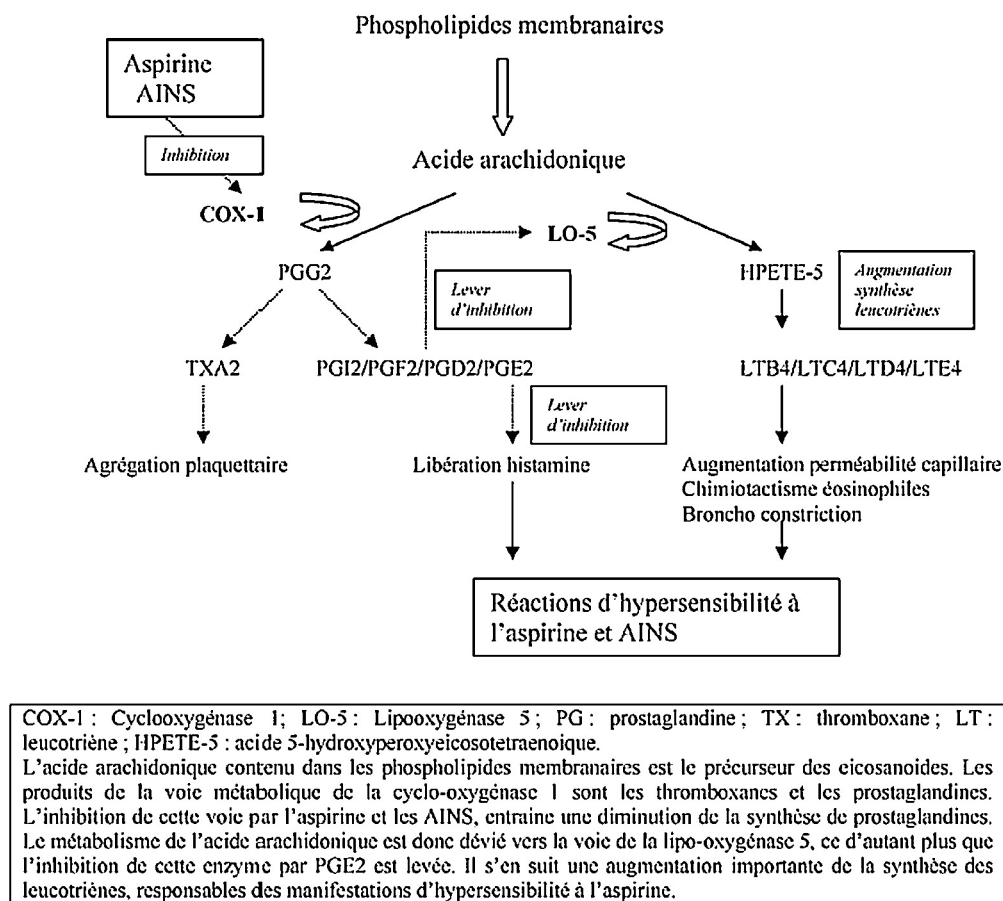


Fig. 1. Mécanisme physiopathologique des réactions d'hypersensibilité à l'aspirine et aux AINS.

4. L'intolérant peut-il prendre de l'aspirine à doses anti-agrégantes ?

Lorsque l'hypersensibilité à l'aspirine est confirmée (soit par une histoire clinique très évocatrice, ou par un TPO positif), la question est de savoir si le patient peut tolérer des doses anti-agrégantes. En effet, le mécanisme d'hypersensibilité étant pharmacologique et non immunologique, basé sur l'inhibition de COX-1, il est aisé de comprendre que la réaction d'intolérance est « dose-dépendante ». Ainsi, des doses faibles d'aspirine (anti-agrégantes) inhibant peu ou pas COX-1 pourraient être en théorie bien tolérées par ces patients. Cela dit nous allons voir que le seuil de tolérance varie selon le phénotype d'hypersensibilité et que tous les intolérants ne sont pas forcément à envisager de façon similaire.

4.1. Manifestations respiratoires d'intolérance à l'aspirine

Les patients présentant un AIA semblent avoir un seuil de tolérance assez bas. En effet, d'après Stevenson, les doses moyennes provoquant une réponse bronchique, c'est à dire une chute de plus de 10 % du VEMS (volume expiratoire maximal seconde), ou une réponse naso-oculaire étaient respectivement de 68 mg et 61 mg dans une population de 420 asthmatiques intolérants à l'aspirine [16]. Seulement 15 % des individus réagissaient pour des doses supérieures à 100 mg [16]. Par

conséquent, ce phénotype d'hypersensibilité ne semble pas tolérer les doses anti-agrégantes. Chez ces individus, en cas de nécessité d'un traitement anti-agrégant, la réintroduction d'aspirine doit se faire selon un protocole de désensibilisation, avec maintien de la dose quotidiennement. En effet, en cas d'arrêt du traitement de plus de 3 jours, la tolérance est perdue [6]. Plusieurs protocoles de désensibilisation à l'aspirine chez l'asthmatique ont été publiés, certains avec une augmentation rapide de doses, notamment en situation d'urgence (syndrome coronarien aigu) [1,3-6,17]. Le principal obstacle à cette pratique reste la crainte de déclencher une réaction grave lors de la réintroduction. Pourtant les réactions graves semblent rares. Stevenson a pu désensibiliser avec succès 1400 patients avec AIA confirmé, et seulement 3 ont présenté des réactions systémiques incluant une hypotension (0,002 %). Tous les trois ont répondu rapidement à un traitement par adrénaline intramusculaire [6].

4.2. Manifestations cutanées d'intolérance à l'aspirine

Les patients présentant une UC exacerbée par la prise d'anti-inflammatoires réagissent habituellement entre 325 et 650 mg [4] d'aspirine, tandis que ceux atteints de syndrome d'intolérance multiple aux AINS voient leurs symptômes apparaître entre 150 mg et 650 mg [3]. Le seuil de tolérance est donc plus élevé que chez les patients asthmatiques. Notre équipe a

d'ailleurs réussi avec succès la réintroduction d'aspirine à doses anti-agrégantes (entre 75 mg à 400 mg en dose cumulée) chez 37 des 38 patients ayant présenté des réactions urticariennes ou angioédémateuses à l'aspirine [18]. Un seul individu qui présentait par ailleurs une urticaire chronique a signalé le lendemain une urticaire diffuse avec œdème du visage, sans signe de gravité clinique, alors qu'il avait reçu une dose cumulée de 200 mg [18]. D'autres auteurs rapportent également des réactions cutanées pour des doses faibles d'aspirine (100 mg) [1]. Chez ces patients avec un seuil de réactivité faible, si le traitement antiagrégant par aspirine est nécessaire, il faut envisager une désensibilisation, dont les modalités varient en fonction des habitudes des équipes [1,17,19]. Il est important néanmoins de noter que si la désensibilisation est habituellement efficace et parfaitement tolérée chez les syndromes d'intolérance multiple, le taux d'échec est en revanche important dans la population d'urticariens chroniques [19,20]. La reprise d'aspirine pourra être envisagée après guérison de l'urticaire [4].

5. Conclusion

Le terme « d'intolérance à l'aspirine » regroupe plusieurs phénotypes d'hypersensibilité. Chez les asthmatiques intolérants à l'aspirine nécessitant un traitement à doses anti-agrégantes, il semble plus raisonnable de proposer la réintroduction sous forme de désensibilisation, les réactions étant le plus souvent observées pour des doses faibles. En revanche, chez les patients présentant des manifestations cutanées, le TPO à doses anti-agrégantes peut être envisagé d'emblée, et sera le plus souvent parfaitement toléré. En cas de TPO positif, un protocole de désensibilisation devra être envisagé. Si le traitement anti-agrégant nécessite une mise en route urgente (syndrome coronarien aigu), quel que soit le phénotype, la désensibilisation est préconisée, le seuil de réactivité du patient n'étant pas connu. Par ailleurs, il apparaît nécessaire d'informer les patients urticariens chroniques du risque non négligeable d'échec du processus de désensibilisation, tout en les rassurant sur l'absence de gravité des réactions engendrées. Enfin, pour garantir la sécurité des patients, la réintroduction doit, quelqu'en soit les modalités, être réalisée par des équipes spécialisées et expérimentées dans la prise en charge de l'allergie médicamenteuse.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Alijotas-Reig J, San Miguel-Moncin M, Cistero-Bahima A. "Aspirin desensitization in the treatment of antiphospholipid syndrome during

pregnancy in ASA-sensitive patients". *Am J Reprod Immunol* 2006; 55:45–50.

[2] Elwood PC. "Aspirin: past, present and future". *Clin Med* 2001;1:132–7.

[3] Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. "Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease". *JAMA* 2004;292:3017–23.

[4] Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. "Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*™". *Allergy* 2011;66: 818–29.

[5] Stevenson DD, Szczeklik A. "Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma". *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773–86 [787–788; quiz].

[6] Lee RU, Stevenson DD. "Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management". *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3: 3–10.

[7] Jenkins C, Costello J, Hodge L. "Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice". *BMJ* 2004;328:434.

[8] Kong JS, Teuber SS, Gershwin ME. "Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity". *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:97–110.

[9] Stevenson DD. "Aspirin and NSAID sensitivity". *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:491–505 [vii].

[10] Micheletto C, Visconti M, Tognella S, Facchini FM, Dal Negro RW. "Aspirin induced asthma (AIA) with nasal polyps has the highest basal LTE4 excretion: a study vs AIA without polyps, mild topic asthma, and normal controls". *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:20–3.

[11] Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Trevisan F, Dal Negro RW. "Changes in urinary LTE4 and nasal functions following nasal provocation test with ASA in ASA-tolerant and -intolerant asthmatics". *Respir Med* 2006;100:2144–50.

[12] Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. "Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients". *Br Med J* 1975;1:67–9.

[13] Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. "Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma". *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:771–5.

[14] Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. "Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis". *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:420–5.

[15] Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Brocker EB, Trautmann A. "Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality?" *Eur J Dermatol* 2005;15:164–7.

[16] Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. "Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease". *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:406–10.

[17] Page NA, Schroeder WS. "Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy". *Ann Pharmacother* 2007;41:61–7.

[18] Vial A, Mathelier-Fusade P, Gaouar H, Leynadier F, Chosidow O, Aractingi S, et al. "[Safety of reintroducing platelet-inhibitory doses of aspirin in patients with urticaria or angioedema induced by anti-inflammatory doses]". *Ann Dermatol Venerol* 2009;136:15–20.

[19] Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. "Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema". *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:997–1001.

[20] Simon RA. "Prevention and treatment of reactions to NSAIDs". *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:189–98.