



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Médicaments antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Réactions immédiates : allergiques ou non ?

Non-opioid analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Immediate reactions: Allergic or non-allergic?

C. Ponvert*, G. Lezmi

Service de pneumo-allergologie pédiatrique, hôpital Necker–Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 20 janvier 2018 ; accepté le 23 janvier 2018

Mots clés : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; Réactions immédiates ; Réactions accélérées ; Hypersensibilité allergique ; Hypersensibilité non-allergique ; Diagnostic ; Prévention

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Immediate reactions; Accelerated reactions; Allergic hypersensitivity; Non-allergic hypersensitivity; Diagnosis; Prevention

En termes de fréquence, les antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent la seconde cause d'hypersensibilité (HS) médicamenteuse suspectée et prouvée, après les médicaments anti-infectieux, bêta-lactamines notamment [1–3], et la première cause des réactions anaphylactiques graves induites par les médicaments [4].

Les réactions les plus fréquemment rapportées sont des urticaires et/ou œdèmes (du visage notamment, tout particulièrement chez l'enfant : Fig. 1). Les manifestations oculaires et respiratoires, sont plus rares, même si leur fréquence est significativement augmentée chez les patients atteints de rhinite et/ou d'asthme (4–35 % vs 0,3–2 % dans la population générale). Enfin, les réactions anaphylactiques graves et les toxidermies potentiellement sévères sont très rares, même si, compte tenu de leur gravité (biais de sélection), elles représentent environ 10 % des réactions explorées dans les services spécialisés dans les bilans d'HS médicamenteuse.

Les réactions aux antalgiques-antipyrétiques-AINS seraient moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte ($\approx 0,5$ % vs 0,2–3 %), mais, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, une importante proportion (15–50 %) des patients consultant pour des réactions de type allergique aux AINS est atteinte d'une HS prouvée à ces médicaments.

Selon la nouvelle nomenclature internationale [5], les réactions d'HS médicamenteuse peuvent être allergiques, liées à des anticorps (IgE ou, plus rarement, IgM/IgG) ou des lymphocytes T spécifiques d'allergènes, ou non allergiques (« intolérances » liées aux propriétés pharmacologiques ou physico-chimiques des substances administrées aux patients), et, sur la base de leur chronologie, elles peuvent être immédiates (survenant dans l'heure suivant le début du traitement ou la dernière administration du médicament), ou non immédiates (≥ 1 heure). D'autres classifications chronologiques existent, qui identifient aussi des réactions « accélérées » ($\leq$ quelques heures après l'administration du médicament ou de la substance biologique), qui peuvent résulter d'une réaction d'HS immédiate (HSI, IgE-médiée) de survenue tardive, d'une réaction par complexes immuns à IgM/IgG (phénomène d'Arthus local, maladie sérique généralisée), d'une réaction d'HS retardée (HSR, médiée par des lymphocytes T) de survenue précoce, ou d'une réaction d'HS non allergique [6].

Si la majorité des études effectuées essentiellement chez des adultes indique que les réactions immédiates et accélérées aux antalgiques-antipyrétiques-AINS résultent majoritairement d'une réaction d'HS non allergique (« intolérance » pharmacologique, liée aux propriétés inhibitrices des antalgiques-antipyrétiques-AINS sur la cyclo-oxygénase-1/COX-1 et à leur rapport d'inhibition COX-1/COX-2) [7], certaines études récentes, qui concordent avec notre expérience

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : claud.ponvert@orange.fr (C. Ponvert).



Fig. 1. Œdème du visage (+rhinoconjonctivite) de chronologie accélérée lors d'un test de provocation orale à l'ibuprofène chez un enfant atteint d'une HS allergique à cet AINS et tolérant les autres AINS, y compris les autres profènes (kétoprofène).

pédiatrique [Ponvert et al : in prep], indiquent que, chez l'enfant, 40–75 % de ces réactions résulteraient d'une HS allergique immédiate [8,9].

Selon le consensus international, le diagnostic des réactions immédiates aux antalgiques-antipyrétiques-AINS repose sur une histoire clinique évocatrice et, en cas de doute, sur les tests de réintroduction/provocation (TP), compte-tenu de la faible valeur diagnostique des tests cutanés (TC) à lecture immédiate (prick-tests et IDR) et des tests in vitro (tests de la libération d'histamine et des leucotriènes, test d'activation des basophiles) [10,11]. Pour autant, sous réserve d'être effectués avec des concentrations non irritantes, les TC à lecture immédiate ne sont pas à négliger car, malgré leur faible sensibilité (≈ 38 %, tous AINS confondus, dans notre expérience pédiatrique), ils permettent, lorsqu'ils sont positifs, de diagnostiquer une HS allergique à un AINS suspect, voire de rechercher une possible allergénicité croisée avec d'autres médicaments de la même famille chimique, et, ainsi, de limiter les risques liés à des TP potentiellement dangereux.

Dans une étude prospective ayant porté sur plus de 200 enfants rapportant plus de 300 réactions à un ou plusieurs antalgiques-antipyrétiques-AINS, dont le tiers de chronologie immédiate ou accélérée, un diagnostic d'HS aux AINS a été porté chez 35 % des enfants, allergique et non allergique dans respectivement 60 % et 40 % des cas. Le diagnostic a été porté sur les résultats des TP dans 60 % des cas, sur une HC hautement évocatrice dans 28,6 % des cas, et sur la positivité des TC dans 11,4 % des cas. Les TC effectués à des concentrations

Tableau 1

Rapport d'activité inhibitrice COX-1/COX-2 des antalgiques-antipyrétiques-AINS les plus couramment utilisés (DCI et dénominations commerciales les plus courantes en France), de la plus faible vers la plus forte (d'après Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J 2004; 18: 790-804).

Coxibs (Celebrex [®])
Méloxicam (Mobic [®])
Paracétamol
Diclofénac (Voltaren [®])
Sulindac (Arthroline [®])
Acide méfénamique (Ponstyl [®])
Piroxicam (Feldène [®])
Acide niflurique (Nifluril [®])
Fénoprophène (Nalgescic [®])
Métamisole/noramidopyrine (Viscéralgine [®] , arrêt de commercialisation)
Ibuprofène (Advil [®] , Antaren [®])
Naproxène (Apranax [®] , Naprosyne [®])
Aspirine
Indométacine (Indocid [®])
Kétoprofène (Profénid [®] , Toprec [®] , Ketum [®])
Flurbiprofène (Antadys [®] , Cébutid [®] , Strefen [®])
Kétorolac (formes locales seules disponibles)

non irritantes ont eu une bonne spécificité (≈ 100 %), mais leur sensibilité a été faible (≈ 38 %, tous AINS confondus, pour les TC à lecture immédiate, et 25 % pour les TC à lecture retardée). Les principaux facteurs de risque d'HS ont été un âge plus avancé et des réactions immédiates et/ou graves (anaphylaxie notamment). Les facteurs de risque additionnels d'HS non allergique ont été une atopie personnelle, une urticaire chronique et des réactions à des AINS fortement inhibiteurs de la COX-1 [Ponvert et al : in prep].

Une fois le diagnostic d'HS établi, la prévention des récurrences repose sur [11] :

- en cas d'HSI allergique : la contre-indication du médicament suspect et des médicaments de la même famille chimique si une allergénicité croisée avec ces derniers est prouvée ou hautement probable, au profit des autres antalgiques-antipyrétiques-AINS des autres familles chimiques ;
- en cas d'HS non allergique, impliquant plusieurs familles chimiques différentes : la contre-indication des antalgiques-antipyrétiques-AINS en cause et des médicaments fortement inhibiteurs de la COX-1, au profit de médicaments moins inhibiteurs (Tableau 1), après avoir fait la preuve qu'ils sont bien tolérés par le patient. Le problème avec ces HS non allergiques est que le risque de réaction dépend non seulement des propriétés inhibitrices des médicaments sur la COX-1, mais aussi de la dose cumulée administrée (effet pharmacologique cumulatif), et que les patients doivent être informés du fait qu'un médicament toléré à doses faibles pendant une courte durée de temps peut ne plus être toléré s'il est administré à plus fortes doses et/ou pendant une durée plus prolongée. Chez ces patients, il convient donc de prescrire une « trousse d'urgence » contenant au minimum des antihistaminiques, voire des corticoïdes orodispersibles, au cas où

ils présenteraient une réaction. Certains auteurs ont préconisé les antagonistes des leucotriènes, mais les résultats obtenus chez des patients intolérants aux AINS sont contradictoires. D'autres médicaments, comme les opiacés, l'azopropazone et la benzidamine peuvent représenter une alternative chez les patients intolérants à tous les antalgiques non opiacés-antipyrétiques-AINS, mais l'activité anti-inflammatoire de ces médicaments est faible et ils ne sont pas tous commercialisés dans tous les pays. Enfin, l'efficacité des méthodes d'accoutumance, jugée correcte chez les adultes atteints de manifestations respiratoires induites/exacerbées par les AINS, est controversée dans les urticaires/oedèmes et les réactions anaphylactiques, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références

- [1] Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Marino E, Demoly P, et al. Self-reported drug allergy in a general adult population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597–601.
- [2] Rebelo-Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191–8.
- [3] Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2011;42:123–30.
- [4] Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:414–20.
- [5] Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420–37.
- [6] Bircher AJ, Scherer-Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: inconsistency in the use of the classification of immediate and non-immediate reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:263–4.
- [7] Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2005;35:713–6.
- [8] Zambonino MA, Torres MJ, Munoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:151–9.
- [9] Guvenir H, Dibek-Misirlioglu E, Vezir E, Toyran M, Ginis T, Civelek E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity among children. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:386–93.
- [10] Ortega N, Dona I, Moreno E, Audicana MT, Barasona MJ, Berges-Gimeno MP, et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:308–23.
- [11] Walters KM, Woessner KM. An overview of non-steroidal anti-inflammatory drug reactions. *Immunol Allergy Clin N Am* 2016;36:625–41.