



Les phénotypes de l'asthme à l'aspirine

Aspirin-induced asthma phenotypes

P. Bonniaud^{a,b,c,*}

^a Service de pneumologie et réanimation respiratoire, CHU du Bocage, Dijon, France

^b UFR médecine, université de Bourgogne, Dijon, France

^c INSERM U866, 21079 Dijon, France

Résumé

L'asthme à l'aspirine est souvent un asthme sévère et la prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibant la COX-1 est potentiellement dangereuse. Il est donc important de reconnaître les patients souffrant de cette intolérance. La triade de Widal permet encore de décrire sur le plan phénotypique un grand nombre de ces patients. Un antécédent raconté d'accident après prise d'aspirine est l'argument le plus fort. Cependant, parmi les asthmatiques et notamment les plus sévères il n'est pas toujours aussi aisé de prédire lesquels auront un asthme à l'aspirine et seul le test de provocation pourra trancher.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Aspirine ; AINS ; Effet secondaire ; Sensibilité ; Intolérance

Abstract

Aspirin-induced asthma is classically severe and aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that inhibit COX-1 may be dangerous. Thus, the distinction between aspirin-induced asthma and aspirin-tolerant asthma is a necessity. The association of nasal polyposis (and rhinitis), asthma and aspirin sensitivity described by Widal in 1922 is still valid. A prior asthmatic reaction associated with aspirin or NSAIDs is the best predictor of aspirin-induced asthma. However, among asthmatic patients and in particular those suffering from severe disease, the diagnosis is difficult to predict without aspirin provocation test.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Asthma; Aspirin; NSAI; Adverse effect; Sensitivity; Intolerance

L'acide acétylsalicylique a été introduit en médecine en 1899. Trois ans plus tard une réaction anaphylactique après la prise de ce médicament était décrite. En 1922, Fernand Widal publiait sa fameuse triade à l'aspirine [1]. Celle-ci a été « découverte » à nouveau à la fin des années 60 par Samter et Beers [2]. Il est important de reconnaître les patients souffrant d'un asthme à l'aspirine tant cette intolérance est potentiellement dangereuse. À l'inverse il ne faudrait pas contre-indiquer l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments dont les indications sont larges, chez l'ensemble des patients asthmatiques. Seuls les tests de provocations permettent de

définitivement confirmer ou infirmer l'intolérance mais ne peuvent pas être pratiqués chez l'ensemble des asthmatiques. Il est donc important de pouvoir dépister ces patients. Cela est il toujours facile ?

Pour une recherche bibliographique anglophone sur le sujet, les mots clés les plus utiles sont « *aspirin-induced asthma* », « *aspirin intolerance* » « *aspirin sensitivity* » et pour le paracétamol, « *acetaminophen* ». Le mot clé « Widal » est utilisé par les francophones et ne permettra pas de retrouver d'autres références que celle de Fernand Widal lui même.

La prévalence de l'asthme induit par l'aspirine est encore discutée. Elle est probablement rare dans la population générale mais est évaluée, parmi les asthmatiques, à 3 % et jusqu'à 21 % dans certaines études avec une nette prédominance chez l'adulte par rapport à l'adolescent [3–5]. Elle est beaucoup plus rare chez l'enfant. Dans l'étude Tenor (The epidemiology and

* 13, rue Gaffarel, 21079 Dijon, France.

Adresse e-mail : philippe.bonniaud@chu-dijon.fr.

natural history of asthma outcome and treatment regimens), étude américaine multicentrique observationnelle de patients porteurs d'un asthme sévère ou difficile à contrôler, un pour cent des moins de 13 ans, deux pour cents des adolescents et 14 % des plus de 18 ans (parmi 770, 497 et 3307 patients respectivement) avaient une intolérance à l'aspirine [6].

Les éléments de la triade de Widal restent toujours d'actualité pour décrire une majorité de ces patients sur le plan phénotypique. Les éléments de cette triade ont été retrouvés dans plusieurs études observationnelles rétrospectives [7,8]. Ainsi, chez la plupart, la rhinite, qui est souvent le premier symptôme, apparaît en moyenne vers l'âge de 30 ans. Celle-ci peut débiter à l'occasion d'un épisode infectieux ou peut succéder à une rhinite allergique préexistante [5]. Les symptômes prédominants associés sont une obstruction nasale et des douleurs sinusiennes per-annuelles. La perte de l'odorat est fréquente et est retrouvée chez plus de la moitié des patients. L'examen ORL mettra en évidence, dans pratiquement deux tiers des cas, la présence de polypes nasaux. Il est devenu rare avec l'amélioration des thérapeutiques de pouvoir observer ces polypes lors de l'examen clinique simple sans rhinoscopie. L'asthme apparaît secondairement dans les deux à quatre années qui vont suivre. Il peut survenir de manière brutale avec d'emblée une crise sévère lors de l'ingestion d'aspirine ou d'un AINS mais il peut également débiter plus progressivement. Il devient généralement rapidement sévère avec un contrôle difficile malgré un traitement bien conduit. Enfin, l'intolérance à l'aspirine se révèle classiquement encore quelques années après la rhino-sinusite et l'asthme ; cependant elle peut survenir à n'importe quel moment dans l'histoire évolutive de la maladie. Elle se manifeste par des signes respiratoires à type d'asthme pouvant être extrêmement rapides (quelques minutes) et sévères, des signes ORL avec une obstruction brutale ou aussi une rhinite, une atteinte cutanée avec de l'urticaire, des signes conjonctivaux, des angio-œdèmes et parfois un choc anaphylactique avec une hypotension sévère [7].

Si un antécédent raconté d'asthme aigu après prise d'AINS ou d'aspirine est retrouvé à l'interrogatoire, les tests de provocation sont positifs dans 66 à 97 % des cas. Dursun et al. [9] ont récemment montré que l'âge de moins de 40 ans, une perte ou une diminution de l'odorat et surtout des antécédents d'asthme aigu grave après ingestion d'aspirine ou d'AINS étaient des arguments importants pour prédire la positivité du test de provocation. L'enquête médicamenteuse doit donc bien sûr être rigoureuse. Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens et en particulier l'aspirine peuvent induire ces symptômes et les doses peuvent être minimales puisque la dose moyenne d'aspirine déclenchant des symptômes lors de tests de provocations dans une étude récente était de 6 mg. Toutes les voies d'administration peuvent être incriminées, il ne faut pas omettre à l'interrogatoire la recherche de topique cutané à type de pommade anti-inflammatoire ou de gel comme par exemple le synthol[®] contenant de l'acide salicylique. Les doses d'aspirine peuvent être infimes. Il a été décrit, chez un homme, des crises sévères d'asthme survenant immédiatement après les rapports sexuels avec sa femme qui prenait de l'aspirine. Le lien avec la présence d'acide salicylique dans la glaire cervicale de

la femme a été mis en évidence [10]. La consommation d'AINS, de plus en plus fréquemment pris de manière spontanée par les patients et souvent sans prescription médicale comme l'ibuprofène, doit être minutieusement recherchée. Enfin, la prise de paracétamol doit être évaluée. Même si ce médicament n'est pas un inhibiteur préférentiel de la COX-1, à dose élevée (exceptionnellement dès la dose de 500 mg), il peut induire des symptômes chez certains patients. Certains asthmatiques prennent de l'aspirine, des AINS ou de fortes doses de paracétamol et n'ont jamais fait le lien avec une aggravation de leur pathologie alors que leur test de provocation pourra être positif. Une étude multicentrique européenne a montré que 15 % des asthmatiques ayant un test de provocation positif à l'aspirine ne se savaient pas intolérants à l'aspirine à l'interrogatoire [7]. Plus souvent encore, le patient asthmatique, dit ne jamais prendre d'aspirine sans qu'un passé d'intolérance ne soit retrouvé. Cette éviction injustifiée de l'aspirine a alors été induite par un conseil médical non spécialisé ou par une information grand public mal interprétée. Il est alors difficile de faire la part des choses en l'absence de symptôme évocateur ; il n'est pas facile non plus de lever cette interdiction même si initialement elle était injustifiée.

Les choses sont complexes quand il n'y a aucune histoire clinique d'asthme racontée après la prise d'aspirine ou d'AINS chez des patients associant symptômes d'asthme, sinusite chronique et polyposse nasale. Dans ce cas, les tests de provocation à l'aspirine sont positifs dans 30 à 40 % [5]. Cela signifie donc que 60 à 70 % de ces patients malgré la présentation clinique évocatrice n'ont pas d'intolérance à l'aspirine ! Dans une étude récente, Devouassoux et al. [11] ont comparé une population de patients intolérants à l'aspirine avec d'autres asthmatiques adultes. Dans cette étude prospective chez 100 asthmatiques (58 intolérants contre 42 non-intolérants à l'aspirine), il n'y avait pas de différence significative concernant l'histoire de l'asthme des patients et la présence d'une atopie. De même, aucun caractère familial n'était retrouvé. Seule la présence d'une polyposse nasale était plus significativement en faveur d'un asthme induit par l'aspirine. Il n'y avait pas de différence sur le plan biologique en termes d'éosinophilie sanguine, de taux d'IgE totales et de doses de corticoïdes inhalés ou de corticoïdes pris par voie systémique. Cette étude souligne, le caractère difficile du diagnostic de l'intolérance à l'aspirine chez l'asthmatique sévère avec parfois l'absence de signe discriminatif et l'importance de réaliser un test de provocation.

Selon certaines études, l'asthme à l'aspirine surviendrait plus volontiers chez les femmes avec un sex-ratio d'environ 2/1 et un début plus précoce des symptômes (en moyenne trois ans plus tôt) [7]. Cette prédominance féminine n'est pas toujours retrouvée [11,12]. L'atopie serait également plus fréquente chez ces patients mais cela n'est pas très discriminant. La notion d'une histoire familiale est aussi discutable, retrouvée parfois dans certaines études. La présence d'une symptomatologie familiale a été associée à une apparition plus précoce des symptômes d'intolérance à l'aspirine. L'obésité qui est maintenant reconnue comme un

facteur favorisant de l'apparition d'un asthme ne semble pas favoriser l'asthme à l'aspirine [13]. Le caractère génétique est quasi certain et plusieurs polymorphismes ont été étudiés [14]. Il ne semble pas qu'il y ait des présentations différentes selon les pays et les races [6,12]. Dans une étude européenne réalisée par Szczeklik, il n'a pas été montré de différence de présentation clinique de la maladie entre plusieurs pays européens [7]. Enfin, il existe un lien entre anaphylaxie induite par l'exercice qu'elle soit d'origine alimentaire ou non et prise d'aspirine. Cependant, le mécanisme de la responsabilité de l'aspirine est différent et semble plutôt en rapport avec une modification de la perméabilité intestinale induite par l'aspirine [15].

L'asthme à l'aspirine est classiquement sévère et plus difficile à contrôler. Un pourcentage non négligeable de patients doit recevoir une corticothérapie orale. Ces asthmes peuvent entraîner le décès ou des intubations dans le cadre de *near fatal asthma*. Dans une étude réalisée en 1992, 25 % des patients asthmatiques intubés pour un asthme aigu grave étaient porteurs d'une intolérance à l'aspirine [16]. Mascia et al. ont recherché si l'asthme à l'aspirine était un facteur de risque de non réversibilité de l'obstruction des voies aériennes. Parmi 3307 adultes asthmatiques sévères non-fumeurs, les 459 (14 %) patients porteurs d'un asthme à l'aspirine avaient un asthme plus sévère avec un VEMS post-bronchodilatation à 75 % de la valeur prédite contre 80 %, un asthme plus sévère selon la classification de GINA, plus d'antécédents d'intubation (20 % contre 11 %), le besoin d'avoir eu un recours récent à des corticoïdes par voie générale et également des doses plus importantes de corticoïdes inhalés. Cette étude confirme le caractère plus sévère des patients ayant un asthme à l'aspirine. La difficulté du contrôle de l'asthme est en partie liée aussi au fait qu'il y a une atteinte ORL associée qui, elle-même, n'est pas toujours facile à contrôler, mais cela n'est probablement pas le seul facteur. Selon l'hypothèse physiopathologique la plus établie, il est logique de penser que les anti-leucotriènes pourraient avoir un effet bénéfique chez les patients avec un asthme induit par l'aspirine. Ils pourraient diminuer l'importance des symptômes lors de tests de provocation à l'aspirine [17]. À l'inverse, le fait qu'un traitement anti-leucotriène soit efficace n'est pas un argument permettant de suspecter et encore moins d'affirmer une intolérance à l'aspirine.

En conclusion, de nombreux patients porteurs d'un asthme induit par l'aspirine ont un asthme plus sévère, plus difficile à contrôler. L'interrogatoire doit être extrêmement rigoureux afin de dépister de repérer des signes en faveur d'une intolérance à l'aspirine. L'analyse du phénotype n'est cependant pas toujours suffisante, et notamment parmi les asthmatiques sévères, afin de dépister ou d'éliminer la présence d'une intolérance à l'aspirine. Le test de provocation sera alors utile.

Conflit d'intérêt

Pas de conflit d'intérêts.

Remerciement

Nous remercions Mme Goiset, secrétariat TICE, UFR de médecine Dijon pour son aide.

Références

- [1] Widall MF, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. Presse Med 1922;30:189-92.
- [2] Samter M, Beers Jr RF. Concerning the nature of intolerance to aspirin. J Allergy 1967;40:281-93.
- [3] Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *Bmj* 2004;328: 434.
- [4] Knox AJ. How prevalent is aspirin induced asthma? *Thorax* 2002;57: 565-6.
- [5] Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86 [quiz 87-88].
- [6] Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:970-5.
- [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;16:432-6.
- [8] Varghese M, Lockett RF. Aspirin-exacerbated asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2008;4:75-83.
- [9] 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.
- [10] Kuna P, Kupczyk M, Bochenska-Marciniak M. Severe asthma attacks after sexual intercourse. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:344-5.
- [11] 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.
- [12] Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.
- [13] Jang AS, Park JS, Park SW, Kim DJ, Uh ST, Seo KH, et al. Obesity in aspirin-tolerant and aspirin-intolerant asthmatics. *Respirology* 2008;13: 1034-8.
- [14] Palikhe NS, Kim SH, Park HS. What do we know about the genetics of aspirin intolerance? *J Clin Pharm Ther* 2008;33:465-72.
- [15] Beaudouin E. Anaphylaxie alimentaire induite par l'effort : épidémiologie et aspects cliniques. *Rev Fr Allergol* 2010;50:184-7.
- [16] 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.
- [17] Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1491-6.