

Hypersensibilité aux AINS : quelle prise en charge chez l'adulte ?

Hypersensitivity to NSAIDs: What management in adults?

C. Poreaux *, J. Waton, A. Barbaud

Département de dermatologie et allergologie, bâtiment des spécialités médicales, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, 6, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

Reçu le 2 février 2016 ; accepté le 3 février 2016
Disponible sur Internet le 15 mars 2016

Résumé

Après les antibiotiques, les AINS sont les médicaments les plus souvent responsables de réaction d'hypersensibilité (1 à 3 % parmi la population générale et jusqu'à 30 % dans la population présentant un asthme, une rhinosinusite chronique ou une urticaire chronique spontanée). Ces réactions peuvent être allergiques (médiées par les IgE ou par des lymphocytes T) ou non allergiques (liées à la libération de médiateurs par les mastocytes, les basophiles notamment). Les premières réactions (allergiques) sont spécifiques d'un AINS ou d'une famille chimique d'AINS tandis que les secondes (non allergiques) sont induites par des AINS de familles chimiques différentes (réactivité croisée pharmacologique ou « cross-intolérants »). Les différents phénotypes cliniques ont ainsi été redéfinis récemment par le groupe ENDA/EAACI dans l'objectif de préciser les moyens diagnostiques à mettre en œuvre et une prise en charge standardisée pour chaque patient ; la méthodologie est reprise dans cet exposé.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : AINS ; Hypersensibilité ; Cross-intolérance ; Test de provocation orale ; Désensibilisation

Abstract

After antibiotics, NSAIDs are the drugs most often responsible for drug hypersensitivity reactions, involving 1–3% of the general population and up to 30% of people with asthma, chronic rhinosinusitis or spontaneous chronic urticaria. These reactions may be allergic (IgE- or T cell-mediated) or non-allergic (due to the release of mediators from mast cells and basophils). The allergic reactions are specific to an NSAID or to a chemical family of NSAIDs, while the non-allergic reactions are induced by NSAIDs of different chemical families (pharmacological cross-reactivity or “cross-intolerance”). The different clinical phenotypes have been redefined recently by the ENDA/EAACI group aiming to clarify the diagnostic methods and to implement standardized management for each patient; the methodology is included in this presentation.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: NSAIDs; Hypersensitivity; Cross-reactivity; Aspirin; Oral provocation tests; Desensitization

1. Introduction

La prévalence des réactions présumées liées à une hypersensibilité (HS) aux AINS est estimée entre 0,3 et 1 % ; Parmi les réactions d'hypersensibilité, 76 % sont liées à un mécanisme

pharmacologique et 24 % à un mécanisme d'HS allergique selon Dona et al. [1] dans sa cohorte de 650 patients.

Face à un patient consultant pour une suspicion d'HS à un ou plusieurs AINS, l'urgence est de préciser au mieux son phénotype clinique grâce à l'anamnèse et aux tests de provocation et/ou aux tests cutanés afin de préciser les contre-indications et les évictions voire proposer une désensibilisation en fonction du contexte clinique. Dans la majorité des cas, un interrogatoire bien mené permet de déterminer le phénotype clinique ;

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : c.poreaux@chu-nancy.fr (C. Poreaux).

les tests de provocation orale sont nécessaires pour confirmer le diagnostic.

Plusieurs phénotypes ont été individualisés :

- réactions d'HS aux AINS non immunologique (ou pharmacologique ou cross-intolérants) :
 - maladies respiratoires (asthme/rhinite $\pm$ associés à une polyposse nasale) exacerbées par les AINS (NERD en anglais),
 - maladies cutanées (urticaire chronique spontanée) exacerbées par les AINS (NECD en anglais),
 - urticaire/angioedème/anaphylaxie induite par plusieurs AINS non sélectifs de COX2 de classes chimiques différentes (NIUA en anglais) chez des sujets bien-portants (cross-intolérants ou syndrome d'intolérance multiple aux AINS) :
- réactions d'HS immunologiques :
 - HS immédiate IgE médiées (Urticaire/angioedème) induite par un seul AINS ou une même classe chimique d'AINS,
 - HS retardées induites par les AINS (toxidermies potentiellement graves, vascularites, allergies de contact, photo-allergies de contact).

2. Diagnostic et prise en charge [2] [3]

2.1. Données anamnestiques, diagnostic phénotypique et algorithme de prise en charge

La classification des réactions étant basée sur le terrain (atopique, ATCD de pathologie chronique : asthme, polyposse ou UCS), les symptômes cliniques et leur délai de survenue après la prise médicamenteuse ainsi que la notion d'un ou plusieurs AINS responsables : ce sont ces informations qu'il faut récupérer en priorité.

2.1.1. Réactions suspectes d'HS immédiates

Si les informations récupérées sont suggestives d'un mécanisme de « cross-intolérance », le diagnostic sera confirmé par un TPO à l'Aspirine si l'histoire n'est pas récente. Les tests cutanés sont inutiles : il ne s'agit pas d'allergie. Une fois le diagnostic confirmé, l'idéal serait de proposer des tests de substitution orales (TSO) successifs à divers AINS/antipyrétiques du plus spécifique de COX2 au moins spécifique (par exemple : celecoxib, meloxicam, paracétamol, phénylbutazone, acide ménémanique, piroxicam, diclofénac, kétoprofène et ibuprofène) [4].

Dans les autres cas, soit l'histoire est suffisamment récente et explicite d'une UCS exacerbée par les AINS ou d'un asthme exacerbé par les AINS et le TPO n'est pas indispensable, soit le TPO semble nécessaire pour confirmer l'histoire clinique.

Lorsqu'un seul AINS est suspecté associé à une symptomatologie d'anaphylaxie, il peut s'agir soit d'une intolérance (1^{er} événement d'un cross-intolérant) soit d'une HS IgE médiée. Il y a alors 2 cas de figures :

- soit l'AINS est connu et il s'agit soit de l'ibuprofène, du diclofénac, du kétoprofène ou du paracétamol (médicaments les

plus fréquemment rapportés avec un mécanisme d'HS IgE médiée ; biais lié à la fréquence de prescription ?) et on peut d'emblée soit proposer des tests cutanés (prick et IDR) soit un test de substitution avec un AINS d'une classe chimique différente sous surveillance hospitalière ;

- soit l'AINS n'est pas connu et on propose un TPO à l'aspirine (fortement inhibiteur de la COX-1) :
 - si le TPO est négatif, les tests cutanés (prick et IDR) seront intéressants même si les concentrations et leur VPN ne sont pas validées sur le plan international ; Un TSO sera proposé avec un autre AINS utile en routine,
 - si le TPO est positif, le diagnostic de « cross-intolérance » est posé. Il faudra faire un ou plusieurs autres test de substitution orale sous surveillance hospitalière avec des AINS faiblement inhibiteurs de COX-1 ayant un intérêt thérapeutique en pratique clinique pour s'assurer de sa/leur bonne tolérance.

2.1.2. Histoire clinique évocatrice d'une HS retardée

2.1.2.1. *Toxidermie non grave à type d'exanthème maculopapuleux (EMP)*. Les données anamnestiques sont évocatrices d'un exanthème maculopapuleux sans signe de gravité clinico-biologique survenu avec un délai de 24 h à 15 jours après la prise d'un AINS et se résolvant en 1 à 2 semaines. Les tests cutanés sont indiqués : patch-tests, pricks et IDR avec lecture retardée à 24 h. En fonction des résultats des tests et de la fiabilité de l'histoire clinique soit on proposera un test de réintroduction orale homologue (tests cutanés négatifs et histoire ancienne) soit un test de substitution orale avec un AINS d'une classe chimique différente. Parmi 107 cas de toxidermie [5], 25 étaient liés à un AINS (métamizole sodium, diclofénac, aspirine, indométacine, ibuprofène, piroxicam).

2.1.2.2. *Erythème pigmenté fixe*. L'EPF peut prendre des présentations cliniques variées allant de la lésion unique pigmentée à des lésions bulleuses plus étendues, des EPF non pigmentés, voire des tableaux de pseudo-Lyell sans pour autant que la cause ou la physiopathologie soient différentes. Le délai de survenue de cette toxidermie est relativement court allant de quelques jours à 2 semaines. Il est recommandé de réaliser des patch-tests médicamenteux sur le site préalablement touché par l'EPF et ceci paraît plus indiqué quand plusieurs molécules sont imputables. Avec cette méthode, parmi 52 patients testés in situ pour un EPF médicamenteux, 21 (40 %) avaient un patch-test positif. Dans cette série, 47 (90 %) étaient supposés être dus à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) : nimésulide ou piroxicam. En France, les principaux médicaments pourvoyeurs d'EPF sont le paracétamol et les AINS (en particulier les oxicams) [7].

2.1.2.3. *Toxidermies graves*. DRESS syndrome : délai 4 à 6 semaines après la prise du médicament. Les AINS rapportés en cause : celecoxib, salazopyrine. Les Patch-tests peuvent être réalisés mais avec beaucoup de prudence et au moins 6 mois après la résolution du DRESS ; Ils sont habituellement négatifs avec la salazopyrine.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) : parmi 97 cas certains de PEAG publiés, les oxicams étaient le médicament responsable dans 3 cas [6].

Syndrome de Steven-Johnson–Lyell : les SJS/NET se caractérisent par des décollements bulleux cutanéomuqueux secondaires à une apoptose kératinocytaire. La distinction entre SJS et NET se fait en fonction du pourcentage de surface corporelle décollée/décollable : SJS < 10 %, syndrome de chevauchement 10 à 30 %, et NET > 30 %. Le délai de survenue est de 4 à 28 jours après l'introduction de novo du médicament en cause. Les AINS de la famille des oxicams sont de grands pourvoyeurs de ces toxidermies gravissimes.

2.1.2.4. Vascularites médicamenteuses. Elles peuvent se manifester par des lésions urticariennes fixes initialement puis évoluer vers des lésions purpuriques ou d'emblée sous la forme d'un purpura infiltré, voire vésiculo-bulleux. Le délai moyen de survenue est de 3 à 10 jours après la prise de l'AINS. Le risque associé d'atteinte rénale en fait la gravité. Les tests cutanés sont inutiles et les tests de provocation contre-indiqués et dangereux.

2.1.2.5. Dermites de contact allergique. Les intolérances cutanées sont très largement dominées par les (photo) allergies au kétoprofène. Les autres AINS topiques donnent beaucoup plus rarement des accidents allergiques, eczéma de contact surtout, parfois photodéclenché, avec par ordre de fréquence décroissante : étrofénamate, piroxicam, dérivés salicylés, diclofénac, ibuprofène. Les patients allergiques au kétoprofène ont un risque élevé d'allergie croisée ou associée à d'autres molécules (benzophénones, parfums, octocrylène) mais il n'y a pas d'allergie croisée entre les différentes molécules d'AINS [8]. Des tests épicutanés ou photopatch-tests sont nécessaires pour confirmer le diagnostic.

2.2. Tests cutanés : modalités.

2.2.1. Les patch-tests et photopatch-tests

Selon les recommandations de l'European Society of Contact Dermatitis, les patch-tests peuvent être faits avec le médicament sous sa forme commercialisée, dilué à 30 % dans la vaseline et lus à 48 et 96 h. Ils sont indiqués lorsqu'un mécanisme d'HS retardée est suspecté.

Les photopatch-tests : la substance à tester est appliquée grâce à un patch cutané et irradiée. L'irradiation UVA (5 J/cm²) des patchs est classiquement faite après 24 heures de pose ; cependant récemment, il a été montré que l'application pendant 48 heures pourrait avoir une meilleure sensibilité. La lecture des photoépidermotests doit être effectuée dans l'idéal immédiatement, 20 minutes, 24 heures et/ou 48 heures, 72 heures et/ou 96 heures après l'irradiation.

2.2.2. Les pricks et IDR aux AINS

L'intérêt des prick-tests et des IDR aux AINS est de préciser une suspicion d'HS immédiate IgE médiée ou retardée (lecture à 20 minutes et 24 h) et d'étudier les réactions croisées dans les sous classes d'AINS. Il n'a jamais été mis en évidence d'allergie croisée interclasse. La plupart des concentrations de

ces tests ne sont pas validés par les protocoles internationaux. Nous vous ferons part des concentrations utilisées en routine dans l'expérience de notre équipe nancéenne.

2.3. Tests in vitro : intérêt ?

Les TAB ou test d'activation des Basophiles ne sont pas validés pour les AINS et ne remplacent en aucun cas les tests cutanés.

2.4. Tests de provocation orale

Le test de provocation à l'aspirine est le *gold standard* pour les urticaires/angioédèmes exacerbés par les AINS, pour les asthmes exacerbés par les AINS mais surtout pour le diagnostic de « cross-intolérance ». Selon le protocole de l'EAACI/GA2LEN [9], le TPO prend 2 jours. Le premier jour, on administre 4 placebos et le 2d, 4 doses d'Aspirine à doses croissantes avec une dose maximale de 500 mg dans l'asthme et 1000 mg pour les urticaires/angioédèmes (exemple : 71, 117, 312 et 500 mg toutes les 1,5 à 2 h). L'apparition de signes cliniques objectifs (urticaire, angioédème, sibilants, diminution du DEP de plus de 20 %, conjonctivite, rhinite. . .) signe la fin du test. On note le délai et le seuil de réactivité [3].

2.5. Place de l'induction de tolérance à l'aspirine [10]

Déterminer le phénotype clinique de l'hypersensibilité est un prérequis. Elle n'est indiquée que chez les asthmes exacerbés par les AINS dont la maladie chronique est bien contrôlée et chez les urticaire/angioédème et/ou anaphylaxie induites par les AINS chez des sujets bien-portants (cross-intolérants) nécessitant une anti-agrégation plaquettaire au long cours. Pour maintenir la tolérance, le traitement à dose anti-agrégante ne doit pas être interrompu plus de 48 h. Elle ne peut être réalisée qu'en milieu hospitalier, sous monitoring strict et associé à un plateau de réanimation [3]. Les protocoles varient d'une équipe médicale à une autre ; une standardisation serait souhaitable. Elle est souvent imposée dans l'urgence pour des raisons cardiovasculaires.

3. Conclusion

Chaque présentation clinique d'HS aux AINS relève d'une prise en charge spécifique. La prévention des récides passe par l'éviction du médicament responsable et de tous les AINS de sa classe chimique dans les HS allergiques immédiates ou retardées. Dans le cadre des HS non allergiques (syndrome d'intolérance multiple aux AINS ; asthme ou UCS exacerbées par les AINS), l'éviction du médicament responsable et de tous les autres AINS/antipyrétiques inhibiteurs de la COX-1 est indispensable. Le recours à des médicaments peu ou pas inhibiteurs de COX-1 ne sera autorisé qu'après avoir vérifié leur tolérance par des tests de provocation orale sous surveillance hospitalière.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Dona, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to NSAIDs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;66:818–29.
- [2] Kowalski, 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.
- [3] Kowalski, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219–32.
- [4] Asero, et al. Clinical management of patients with an history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs; an expert panel review. In *Arch Allergy immunol* 2013;160:126–33.
- [5] Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol* 2012;166:107–14.
- [6] Sidoroff al. risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – results of a multinational case-control study (EuroSCR). *Br J Dermatol* 2007;157:989–96.
- [7] Valeyrie-Allanore L, et al. Erythème pigmenté fixe : épidémiologie, physiopathologie, clinique, diagnostic différentiel et modalités de prise en charge. *Ann Dermatol Venereol* 2015;142:701–6.
- [8] Avenel-Audran M. Allergies et photo-allergies de contact aux AINS topiques. *Rev Fr Allergol* 2014;54:218–22.
- [9] Nizankowska-Mogilnicka E, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111–8.
- [10] Vial-Dupuy A. Un intolérant aux AINS peut-il prendre de l'aspirine à doses anti-agrégantes ? *Rev Fr Allergol* 2014;54:223–6.