La Revue de médecine interne xxx (2018) xxx–xxx

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

Mise au point

Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë

NSAID urticaria: Similar management to acute urticaria

M. Khandzian [a,b], F. Hacard [a,c], M. Braire-Bourrel [a], C. Jaulent [a], F. Bérard [a,b,c], J.-F. Nicolas [a,b,c], A. Nosbaum [a,*,b,c]

[a] *Service d'allergologie et immunologie clinique, hospices civils de Lyon, CHU Lyon-Sud, 69495 Pierre Bénite cedex, France*
[b] *Université Lyon I, 69007 Lyon, France*
[c] *– CIRI, Centre International de Recherche en Infectiologie, équipe 14, Univ Lyon, Inserm, U111, université Claude-Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, ENS de Lyon, 69007 Lyon, France*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Urticaire aiguë
AINS
Hypersensibilité immédiate
Leucotriène

RÉSUMÉ

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les médicaments les plus pourvoyeurs de réactions d'hypersensibilité immédiate. Parmi ces réactions, l'urticaire aiguë isolée est l'atteinte la plus fréquente et d'origine non allergique. Elle correspond à un effet secondaire pharmacologique par déséquilibre du métabolisme de l'acide arachidonique induit par les AINS. Le diagnostic de cette urticaire aiguë est clinique, sans nécessité d'exploration allergologique. Lorsqu'ils sont réintroduits, les AINS anti-COX-1 sont dans la grande majorité bien tolérés. Cette revue effectue une mise au point sur les réactions d'urticaire aux AINS, dont la prise en charge est simple.

© 2019 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords:
Acute urticaria
NSAIDs
Immediate hypersensitivity
Leukotriene

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most common providers of immediate hypersensitivity reactions. Among these reactions, isolated acute urticaria is the most common clinical feature with a non-allergic origin. It is a pharmacological side effect resulting from the alteration of arachidonic acid metabolism induced by NSAIDs. Diagnosis of this acute urticaria is clinical, requiring no allergy testing. Currently, the recommended therapeutic management of NSAID urticaria is the avoidance of all NSAID with COX-1 inhibitor activity (even if when reintroduced, they are most often well tolerated) and the use of selective COX-2 inhibitors. This review focuses on urticaria reactions to NSAIDs, which are simple to manage.

© 2019 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. L'urticaire aiguë est la manifestation la plus fréquente des hypersensibilités aux AINS

1.1. Épidémiologie

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des médicaments les plus prescrits. En France, l'ibuprofène occupe la deuxième place des substances les plus délivrées en ville et appartient aux analgésiques, classe médicamenteuse la plus vendue [1]. Les AINS sont également fréquemment pourvoyeurs de réaction d'hypersensibilité, allant de l'éruption cutanée bénigne sous forme d'urticaire à l'anaphylaxie comme l'avait décrit Hirschberg dès 1902 [2]. Ainsi, l'hypersensibilité à l'aspirine et aux AINS touche 1 % de la population générale [3] et représente la deuxième cause d'hypersensibilité médicamenteuse derrière les antibiotiques [4]. Des réactions à presque tous les AINS ont été observées bien que les dérivés de l'acide propionique, dont l'ibuprofène, soient les plus incriminés [5]. La fréquence des réactions cutanées aux AINS est estimée à 0,3 % de la population générale [6].

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : audrey.nosbaum@chu-lyon.fr (A. Nosbaum).

https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.008
0248-8663/© 2019 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Khandzian M, et al. Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë. Rev Med Interne (2018), https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.008

Tableau 1
Classification actuelle des réactions d'hypersensibilité aux AINS (d'après [7]).

	Délai d'apparition	Maladie sous-jacente	Réactivité croisée	Mécanisme imputable
Maladie respiratoire exacerbée par les AINS	Aigu[a]	Asthme/rhinosinusite	Oui	Non allergique
Maladie cutanée exacerbée par les AINS	Aigu[a]	Urticaire chronique	Oui	Non allergique
Urticaire/angio-œdème induit par les AINS	Aigu[a]	Aucune	Oui	Non connu
Urticaire/angio-œdème ou anaphylaxie induit par un seul AINS	Aigu[a]	Aucune	Non	Allergique : IgE dépendant
Réaction d'hypersensibilité retardée induite par un seul AINS	Retardé[b]	Aucune	Non	Allergique : médié par les cellules T

[a] Immédiat à quelques heures après expositions.
[b] Plus de 24 h après l'exposition.

1.2. Classification des hypersensibilités aux AINS

Une classification des hypersensibilités aux AINS a été établie en 2013 en fonction du délai d'apparition de la réaction, de la présence ou non d'un terrain favorisant, de la notion d'une réactivité croisée et de l'imputabilité d'un mécanisme immunologique (Tableau 1) [7]. Il s'agit d'une approche par étapes permettant de faire le lien entre des éléments cliniques et leur mécanisme pour orienter la prise en charge thérapeutique de l'hypersensibilité aux AINS. Cette classification nous paraît trop complexe et mérite d'être simplifiée pour prendre en compte la fréquence et la bénignité des urticaires induites par les AINS.

Au sein de cette classification, on distingue des réactions d'expression exclusivement cutanée ou respiratoire (syndrome de Fernand Vidal), et d'autres d'expression systémique. Les réactions allergiques vraies sont exceptionnelles : la plupart des réactions aux AINS sont le plus souvent non allergiques. L'urticaire isolée (superficielle et/ou angio-œdème) est la manifestation clinique la plus fréquente au sein des réactions d'hypersensibilité aux AINS [6,8]. Elle est représentée dans trois des cinq types d'hypersensibilité aux AINS et concerne plus de 93 % des adultes hypersensibles aux AINS [9]. Enfin, il est notable que cette classification ne fait pas appel à la nature des AINS, en particulier leur sélectivité d'action sur la cyclo-oxygénase (COX).

1.3. Définition de l'urticaire isolée aux AINS

Une urticaire induite par la prise d'AINS correspond à des symptômes cutanés purs qui surviennent quelques minutes ou plusieurs heures après le début d'un traitement. Par urticaire isolée, nous entendons l'absence de toute atteinte extracutanée, en particulier respiratoire ou systémique.

L'objectif de cette revue est de réaliser une mise au point sur l'urticaire aux AINS qui est de loin la plus fréquente au sein des hypersensibilités aux AINS. Du fait de son mécanisme et de sa prise en charge spécifique, elle devrait être considérée comme une urticaire aiguë. Nous détaillerons ses aspects physiopathologiques, cliniques et sa prise en charge.

2. Physiopathologie de l'urticaire aux AINS

L'Organisation mondiale de l'allergie (WAO) a défini deux entités bien distinctes d'hypersensibilité médicamenteuse : l'hypersensibilité allergique et l'hypersensibilité non allergique [10]. L'hypersensibilité allergique est liée à un mécanisme immunologique impliquant l'immunité adaptative avec synthèse d'immunoglobulines E (réaction immédiate) ou activation des lymphocytes T (réaction retardée) spécifiques du médicament. À l'inverse, l'hypersensibilité non allergique implique différents mécanismes comme l'effet pharmacologique des AINS qui agissent sur le métabolisme de l'acide arachidonique (AA) et indirectement sur les mastocytes, favorisant ainsi le développement d'une urticaire [11].

2.1. Métabolisme de l'acide arachidonique

Dans les conditions physiologiques, la libération de l'acide arachidonique (AA), un dérivé des phospholipides membranaires cellulaires, initie le processus inflammatoire [12]. L'AA est métabolisé en eicosanoïdes (Fig. 1), puissants médiateurs inflammatoires, par deux voies enzymatiques : la voie de la cyclo-oxygénase (COX) et la voie de la 5-lipo-oxygénase (5-LO).

2.1.1. La voie de la COX convertit l'AA en prostaglandines (PG) et en thromboxane

Il existe deux formes de la COX :

- la COX-1 est une isoenzyme constitutionnelle et ubiquitaire (présente dans toutes les cellules) qui induit la formation de PG (PGE2 et PGI2) impliquées dans des processus physiologiques comme la protection de la muqueuse gastrique, le maintien du débit sanguin rénal ou encore l'hémostase par production de thromboxane A2 par les plaquettes (activité pro-agrégante). Ses actions sont inhibées par l'aspirine et tous les AINS classiques mais ne sont pas inhibées par les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ;
- la COX-2 est une isoenzyme présente dans les cellules de l'inflammation et induite sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF, IL-6), de facteurs de croissance ou de lipopolysaccharides bactériens. Elle conduit à la libération de PG (notamment PGD2 et PGF2) ayant un rôle physiologique (cicatrisation, fonction rénale, ovulation) et pro-inflammatoire (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire). Elle permet également la synthèse de prostacyclines par les cellules endothéliales aux propriétés vasodilatatrices et anti-agrégantes. Ses actions sont inhibées par l'aspirine, tous les AINS classiques et par les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

2.1.2. En conditions physiologiques

En conditions physiologiques, PGE2 joue un rôle spécialisé dans la conservation des tissus en contrôlant l'activation de l'immunité innée [16,17] par un rétrocontrôle entre la voie de la COX et la voie de la 5-LO. Hors stimuli inflammatoire, PGE2 est capable de bloquer indirectement :

- la libération de LTB4 et de Cys-LT en inhibant la 5-LO ;
- l'activation mastocytaire (Fig. 1) [18].

2.1.3. En cas de stimuli inflammatoire

En cas de stimuli inflammatoire, la voie de la 5-LO conduit à la conversion de l'AA en leucotriènes (LT), dont on distingue le LTB4 des cystéinyl-leucotriènes (Cys-LT) LTC4, LTD4 et LTE4. Les LT sont de puissants médiateurs de l'inflammation capables

Pour citer cet article : Khandzian M, et al. Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë. Rev Med Interne (2018), https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.008

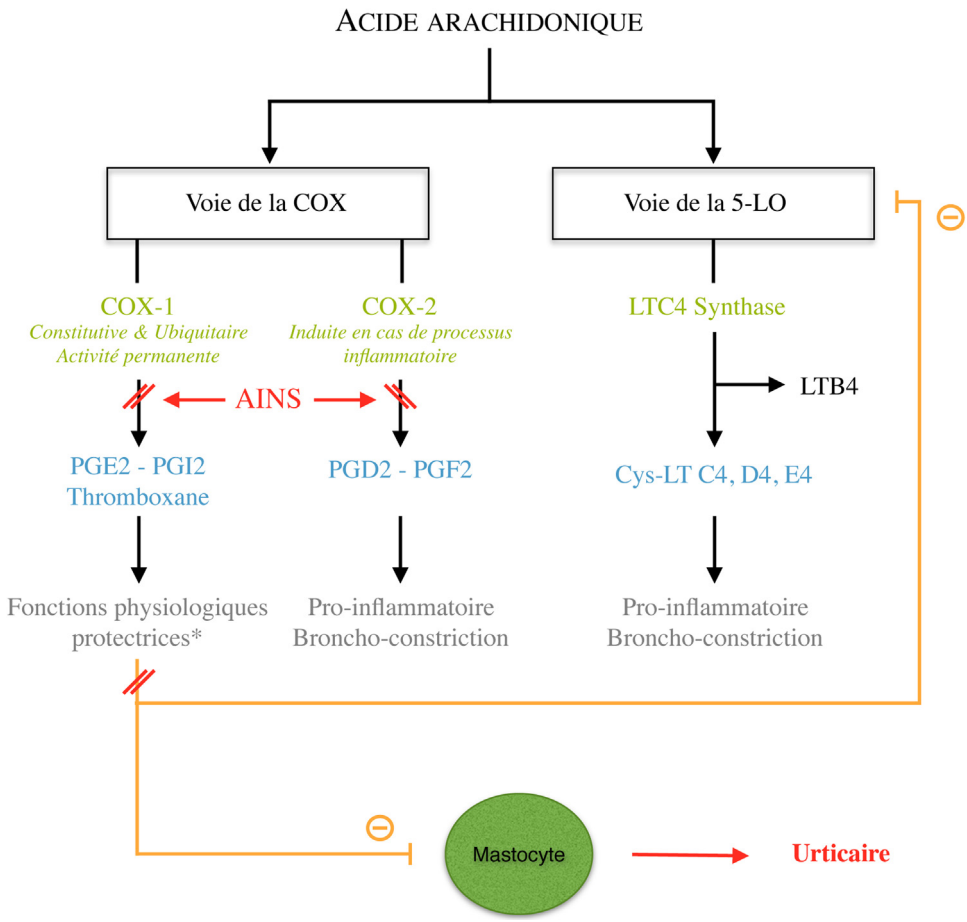

Fig. 1. Métabolisme de l'acide arachidonique et effets des AINS.

de recruter des leucocytes et impliqués dans la bronchoconstriction [12]. De plus, les LT augmentent la perméabilité vasculaire au même titre que l'histamine [13]. Dès 1983, il a été montré que les Cys-LT entraînent un érythème et une papule persistants 2 heures lorsqu'ils sont injectés par voie intra dermique. Ces réponses cutanées sont amplifiées par l'administration d'un inhibiteur de COX [14,15].

2.2. Effets pharmacologiques des AINS

Comme l'ont montré John Vane et Priscilla Piper en 1971, les AINS inhibent la COX [19]. La majorité des AINS bloque les deux isoenzymes de la COX (Fig. 1). Ainsi, l'inhibition de la COX-2 rend compte de l'efficacité des AINS sur les symptômes de l'inflammation alors que l'inhibition de la COX-1 est à l'origine des effets indésirables habituels comme l'ulcère gastrique, l'insuffisance rénale, les saignements ou encore les réactions d'hypersensibilité. La plupart des sujets hypersensibles aux AINS présentent des symptômes récurrents avec différentes classes chimiques d'AINS car ils présentent tous la propriété commune d'inhibition de l'enzyme COX-1. Ceci explique pourquoi les inhibiteurs faibles de COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de COX-2 sont bien tolérés chez les patients présentant une hypersensibilité aux AINS [20,21]. Il est donc utile de classer les AINS selon leur sélectivité pour la COX (Tableau 2).

La cible et le mécanisme de l'urticaire aux AINS sont encore incomplètement compris. Il est néanmoins établi que des altérations du métabolisme de l'AA induisent un déséquilibre entre les substances pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, avec une surproduction de Cys-LT et une sous production de PGE2.

En inhibant la COX (Fig. 1), les AINS sont responsables d'une production accrue de Cys-LT [22] et d'une suppression du rôle protecteur de PGE2 [23]. Il est actuellement supposé que la réduction en PGE2 lèverait l'inhibition de la 5-LO et abaisserait le contrôle de l'activité du mastocyte et des polynucléaires éosinophiles [24]. Ces altérations permettraient la libération de médiateurs mastocytaires ainsi qu'une synthèse non restreinte de Cys-LT [22]. Ainsi, chez les sujets présentant une urticaire aux AINS, une augmentation du taux de LTE4 est retrouvée dans les urines [22,25], corrélée à l'intensité de la réaction cutanée [23].

L'activité protectrice de la PGE2 est à l'origine de nombreuses études dans la maladie asthmatique exacerbée par les AINS tandis qu'il n'existe encore que peu d'études évaluant la PGE2 dans l'urticaire aux AINS [26].

Enfin, le paracétamol est également un inhibiteur de la COX. Cependant, cette inhibition est partielle et ne bloque pas la synthèse de prostaglandines [27]. De plus, il est admis que le paracétamol inhibe préférentiellement la COX-2. Ainsi, le paracétamol peut être considéré comme un inhibiteur faible de la COX.

2.3. Hypersensibilité aux AINS et urticaire

L'urticaire est une éruption cutanée fugace prurigineuse caractérisée par des papules entourées d'un halo érythémateux induite par la vasodilatation et l'hyperperméabilité vasculaire avec irritation des fibres nerveuses sensitives. Elle est secondaire à la libération d'histamine et d'autres médiateurs solubles par les mastocytes cutanés [12]. L'histamine est le premier médiateur préformé libéré par dégranulation mastocytaire, suivie par la sécrétion de PG et de LT.

Pour citer cet article : Khandzian M, et al. Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë. Rev Med Interne (2018), https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.008

Tableau 2
Classification des AINS.

Sélectivité des molécules	Famille chimique	Dénomination commune internationale
Inhibiteurs sélectifs de COX-1	Salicylés	Acide acétylsalicylique
		Acétylsalicylate de lysine
		Carbasalate calcique
Inhibiteurs non sélectifs des COX	Pyrazolé	Phénylbutazone
	Indoliques	Indométacine
		Sulindac
	Dérivés de l'oxicam	Piroxicam
		Ténoxicam
	Acide arylcarboxylique	Acéclofénac
		Acide tiaprofénique
		Alminoprofène
		Diclofénac
		Étodolac
		Fénoprofène
		Flurbiprofène
		Ibuprofène
		Kétoprofène
		Kétorolac
		Naproxène
Inhibiteurs préférentiels de la COX-2	Dérivés de l'oxicam	Meloxicam
	Acide arylcarboxylique	Nabumétone
	Acide anthranilique (fénamates)	Acide méfénamique
		Acide niflumique
Inhibiteurs spécifiques de la COX-2	Coxibs	Célécoxib
		Parécoxib
		Étoricoxib
Inhibiteur faible de la COX	Acétaminophène	Paracetamol

L'urticaire chronique spontanée (UCS) est une maladie inflammatoire cutanée non allergique caractérisée par un seuil de dégranulation mastocytaire abaissé à l'origine de crises itératives d'urticaire et d'angio-œdème [28]. Environ 30 % des patients atteint d'UCS présentent une aggravation de leurs symptômes par la prise d'AINS [29,30]. Les AINS jouent un rôle additionnel favorisant la dégranulation de ces mastocytes « pré-activés » [22]. Chez ces patients, les inhibiteurs sélectifs de COX-2 sont bien tolérés [20,21]. Toutes ces observations témoignent de similitudes physiopathologiques fondamentales entre l'urticaire aux AINS et l'exacerbation de l'UCS par les AINS [22].

L'urticaire aux AINS est donc une réaction pharmacologique, non allergique, dans laquelle une déplétion rapide de PGE2 suite à l'inhibition de la COX déclenche l'éruption cutanée en favorisant la biosynthèse de Cys-LT ainsi que l'activation des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles [31]. Les réactions d'urticaire aux AINS peuvent donc survenir sous forme d'exacerbation d'UCS ou comme urticaire aiguë induite par les AINS chez des sujets sans pathologie cutanée chronique sous-jacente.

2.4. *Prédispositions génétiques*

Des allèles codant pour des PG et des LT sont considérés comme des facteurs de risque d'urticaire induite par les AINS comme le promoteur de la LTC4 synthase [32–34]. De plus, il existe une prédisposition génétique à la surproduction de Cys-LT dans les réactions d'hypersensibilité aux AINS chez les patients porteurs de l'allèle −444C du gène codant pour la LTC4 synthase [22,26]. Cet allèle −444C est fréquemment retrouvé chez les sujets atteints d'UCS [35].

D'autres prédispositions génétiques ont été associées à une augmentation de la prévalence de l'urticaire aux AINS comme le gène du récepteur de thromboxane A2 [36], les allèles HLA DRB11302 et DQB10609 [37] ou encore le polymorphisme des gènes de la 5-LO [34] et du récepteur mastocytaire FcεRIα [38].

3. L'urticaire induite par les AINS : une urticaire aiguë non allergique

3.1. *Aspects cliniques : urticaire et/ou angio-œdème aux AINS*

L'urticaire aiguë est la manifestation clinique la plus fréquente au cours de l'hypersensibilité immédiate aux AINS [6]. Il s'agit d'un œdème dermique (urticaire superficielle) ou dermo-hypodermique (urticaire profonde) dû à une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire [28]. L'urticaire superficielle et l'urticaire profonde peuvent survenir simultanément. Dans la forme superficielle (Fig. 2), l'éruption comprend des papules érythémato-oedémateuses très prurigineuses, migratrices et fugaces. La forme profonde (aussi appelée angio-œdème) touche habituellement le visage et les extrémités et se caractérise par un oedème sous-cutané ou sous-muqueux, responsable d'une tuméfaction ferme et peu prurigineuse (Fig. 3). La peau en regard est de couleur rosée en lien avec la vasodilatation et l'inflammation à la différence de l'angiœdème bradykinique de type I ou II qui est blanc. L'urticaire superficielle comme profonde ne sont jamais graves lorsqu'elles sont isolées et n'engagent pas le pronostic vital.

3.2. *Urticaire chronique spontanée : facteur de risque d'urticaire aux AINS*

Une augmentation de la prévalence de l'urticaire aux AINS est retrouvée en cas d'UCS [29]. En effet, de 27 à 35 % des patients porteurs d'urticaire chronique développent une urticaire aux AINS. Cependant, quel que soit le terrain sous-jacent, les manifestations cliniques sont les mêmes, il s'agit d'une urticaire aiguë. L'intensité des symptômes dépend de la dose et est plus importante lorsque l'UCS est active. Parmi ces patients, de nombreux tolèreront les AINS lorsque l'UCS est en rémission ou sous contrôle [29]. Il avait été proposé que l'urticaire induite par les AINS pouvait évoluer vers une UCS [39]. En 2014, cette proposition a été infirmée : il n'existe pas de lien de cause à effet [29].

Pour citer cet article : Khandzian M, et al. Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë. Rev Med Interne (2018), https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.008

Fig. 2. Urticaire superficielle aiguë.

Fig. 3. Angioedème du visage (urticaire profonde).

3.3. *L'urticaire isolée aux AINS n'est pas allergique*

Le diagnostic d'urticaire aux AINS est clinique, c'est une urticaire aiguë [40,41]. Cette urticaire par hypersensibilité non allergique est plus volontiers à grosses plaques et survient dans les 6 heures suivant la prise médicamenteuse, rarement dans les minutes qui suivent la prise. Une conjonctivite peut être associée. Souvent, elle ne persiste pas plus de 72 heures. L'urticaire isolée superficielle ou profonde est plus fréquente que l'association des deux [42]. L'intensité de l'urticaire dépend de la posologie de l'AINS en cause et de sa capacité d'inhibition de la COX-1, indépendamment de sa structure chimique [43].

4. Des explorations allergologiques à limiter

Due à l'absence de consensus sur leur valeur diagnostique, les tests cutanés ne sont pas recommandés dans l'urticaire aux AINS [7,41]. Si l'urticaire/angio-œdème est isolé, il n'y a pas lieu de réaliser des tests cutanés car l'urticaire aux AINS n'est pas allergique mais issue d'un mécanisme pharmacologique. Cependant, il est primordial de recueillir un récit anamnestique précis. La réaction doit être clairement décrite notamment en ce qui concerne le délai de survenue, les symptômes et la durée. Il est également essentiel de rechercher une urticaire chronique sous-jacente évolutive ou un terrain atopique.

Les tests cutanés seront réalisés si l'urticaire n'est pas isolée, c'est-à-dire en cas de réaction anaphylactique associée à l'urticaire suggérant une réaction de mécanisme allergique. Des manifestations respiratoires, cardiovasculaires et/ou digestives sont alors présentes en plus de l'atteinte cutanée. Les tests cutanés seront également à réaliser devant une anamnèse imprécise.

Concernant le test de provocation oral (TPO), malgré une bonne sensibilité rapportée [44], il ne semble pas utile en pratique car plus de 90 % des patients tolèrent une dose normale d'AINS lorsqu'elle est ré-administrée. Nous avons rapporté en 2013 une étude où seuls 6 patients sur 65 présentaient un TPO positif à l'AINS ayant déclenché auparavant une urticaire aiguë [42]. De plus, plusieurs études suggèrent qu'il existe des facteurs présents au moment de la réaction initiale qui agissent comme des cofacteurs de dégranulation du mastocyte (asthénie, douleur, stress physique ou psychique, médicaments) [45–47]. Dans les cas douteux, le TPO reste néanmoins l'examen de référence [7,48]. Il présente un intérêt pour évaluer le seuil réactogène d'un patient aux AINS notamment en cas d'indication de traitement antiagrégant. Un TPO à l'aspirine est alors utile.

En cas d'UCS sous-jacente, le diagnostic est également clinique et le TPO n'a que peu d'intérêt [8]. La répétition de crises d'urticaire aiguë après la prise d'AINS doit surtout faire rechercher un diagnostic d'UCS.

5. La prise en charge en pratique : celle d'une urticaire aiguë

Actuellement, les mesures thérapeutiques recommandées dans l'urticaire aux AINS sont l'éviction des AINS classiques anti COX-1 ou le recours aux inhibiteurs sélectifs de COX-2 [7]. Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 représentent une alternative sûre lorsqu'un traitement anti inflammatoire est nécessaire [20]. Leur prescription doit être précédée d'un test de réintroduction [6,7]. La place de l'induction de tolérance aux AINS ou de la prémédication par antihistaminique n'est pas encore précisée dans les recommandations de prise en charge des hypersensibilités cutanées aux AINS.

Le traitement d'une urticaire aiguë aux AINS repose sur les antihistaminiques, tout comme le traitement d'une urticaire aiguë [40,41,49]. Leur posologie peut être augmentée jusqu'à quatre fois la dose AMM en cas d'UCS sous-jacente afin d'améliorer les

Pour citer cet article : Khandzian M, et al. Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë. Rev Med Interne (2018), https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.008

Tableau 3
Simplification de la classification des hypersensibilités aux AINS.

Délai de la réaction	Manifestations cliniques	Mécanisme imputable	Conduite à tenir	Prise en charge thérapeutique
Aiguë	Atteinte cutanée isolée : urticaire superficielle ; angio-œdème. Atteinte cutanée et systémique	Pharmacologique (Inhibition COX-1). Allergique possible (IgE dépendant)	Pas d'exploration	Traitement d'une urticaire aiguë Pas d'éviction des AINS Si un AINS est nécessaire : traitement par anti COX-2 sélectifs ; ou ajouter une prémédication par antihistaminique
			Bilan allergologique	Dépend des résultats du bilan allergologique
Retardé (> 24 h)	Atteinte cutanée et/ou systémique	Allergique possible (médié par les cellules T)	Bilan allergologique	Dépend des résultats du bilan allergologique

symptômes [50]. Des antagonistes des récepteurs des LT (montelukast) peuvent être associés aux antihistaminiques [51].

De façon préventive, la prémédication par antihistaminique avant la prise d'un AINS est souvent suffisante [52,53]. En effet, il a été montré que les antihistaminiques, notamment la cétirizine, sont capables d'inhiber la production de LT [54–56]. Cette prémédication doit être envisagée lorsque l'anamnèse est précise et que le diagnostic d'urticaire aux AINS est certain. De la mêe manière, la prémédication par antagoniste des récepteurs des LT peut s'avérer utile [57].

6. Une simplification de la classification des réactions d'hypersensibilité aux AINS est souhaitable

En conclusion, l'urticaire aux AINS est une réaction d'hypersensibilité cutanée non allergique, liée au mécanisme pharmacologique des AINS. Les AINS inhibent la COX et entraînent une déplétion rapide de PG protectrices (PGE2) favorisant la biosynthèse de Cys-LT ainsi que l'activation des mastocytes. Cette urticaire aiguë aux AINS survient souvent sur un terrain d'hyperréactivité mastocytaire comme l'UCS. L'histoire clinique est suffisante pour établir le diagnostic [40]. L'urticaire aiguë aux AINS peut récidiver lors de prises ultérieures d'AINS sans qu'il n'existe de facteurs prédictifs de récidive [58].

La classification actuelle des hypersensibilités aiguës aux AINS (Tableau 1) apparaît ainsi trop complexe [9,59,60]. Une approche séparant les réactions cutanées isolées bénignes des autres manifestations cliniques permettrait d'avoir seulement deux items au sein des hypersensibilités aiguës aux AINS (Tableau 3). Cette simplification faciliterait la prise en charge des urticaires aux AINS en évitant une éviction des AINS de façon abusive, alors qu'un traitement antihistaminique préventif des réactions pourrait être utilisé.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. ANSM; 2014.
[2] Hirschberg N. Anaphylactoid reaction to aspirin (1902). Allergy Proc 1990;11(5):249–52.
[3] Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. Clin Exp Allergy 2004;34(10):1597–601.
[4] Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5(4):309–16.
[5] Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. Clin Exp Allergy 2011;41(1):86–95.
[6] 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(7):818–29.
[7] Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2013;68(10):1219–32.
[8] Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker E-B, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? Eur J Dermatol 2005;15(3):164–7.
[9] Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. Allergy 2015;70(11):1461–7.
[10] Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004;113(5):832–6.
[11] Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30(1):19–23.
[12] Nicolas JF, Thivolet J, Goujon C. Les urticaires de la clinique à la thérapeutique. Paris: John Libbey Eurotext, Book Series; 2001.
[13] Cornejo-García JA, Perkins JR, Jurado-Escobar R, García-Martín E, Agúndez JA, Viguera E, et al. Pharmacogenomics of prostaglandin and leukotriene receptors. Front Pharmacol 2016;7:316.
[14] Soter NA, Lewis RA, Corey EJ, Austen KF. Local effects of synthetic leukotrienes (LTC4, LTD4, LTE4, and LTB4) in human skin. J Invest Dermatol 1983;80(2):115–9.
[15] Maxwell DL, Atkinson BA, Spur BW, Lessof MH, Lee TH. Skin responses to intradermal histamine and leukotrienes C4, D4, and E4 in patients with chronic idiopathic urticaria and in normal subjects. J Allergy Clin Immunol 1990;86(5):759–65.
[16] Goulet JL, Pace AJ, Key ML, Byrum RS, Nguyen M, Tilley SL, et al. E-Prostanoid-3 receptors mediate the proinflammatory actions of prostaglandin E2 in acute cutaneous inflammation. J Immunol 2004;173(2):1321–6.
[17] Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. J Immunol 2012;188(1):21–8.
[18] Celik G, Bavbek S, Misirligil Z, Melli M. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and the effect of prostaglandin E(2) on this release from peripheral blood leucocytes in aspirin-induced asthmatic patients. Clin Exp Allergy 2001;31(10):1615–22.
[19] Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998;104(3A):2S–8S, discussion 21S–22S.
[20] Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D, Barbagallo M, Corrocher R. Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Allergy 2002;32(3):397–400.
[21] Prieto A, De Barrio M, Martín E, Fernández-Bohórquez M, de Castro FJ, Ruiz FJ, et al. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. J Allergy Clin Immunol 2007;119(4):960–4.
[22] Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;113(4):771–5.
[23] Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, Sanak M, Szczeklik A. Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. J Allergy Clin Immunol 2009;123(1):174–8.
[24] Steinke JW, Negri J, Liu L, Payne SC, Borish L. Aspirin activation of eosinophils and mast cells: implications in the pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease. J Immunol 2014;193(1):41–7.
[25] Setkowicz M, Zembowicz A, Mastalerz L, Radziszwski W, Szczeklik A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) sensitivity in chronic idiopathic urticaria (CIU): selective involvement of cyclooxygenase 1 (COX-1) and overproduction of cysteinyl-leukotrienes (cys-LTs). J Allergy Clin Immunol 2003;111(2):S272.
[26] Picado C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced urticaria and angioedema: more research on mechanisms needed. Clin Exp Allergy 2005;35(6):698–9.

Pour citer cet article : Khandzian M, et al. Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë. Rev Med Interne (2018), https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.008

[27] Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacology 2013;21(3):232.
[28] Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas J-F. Pathophysiology of urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30(1):3–11.
[29] Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, Gómez F, Fernández J, Zambonino MA, et al. NSAID-induced urticaria/angioedema does not evolve into chronic urticaria: a 12-year follow-up study. Allergy 2014;69(4):438–44.
[30] Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29(4):698–701.
[31] Mastalerz L, Setkowicz M, Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin. Curr Allergy Asthma Rep 2005;5(4):277–83.
[32] Cornejo-García JA, Jagemann LR, Blanca-López N, Doña I, Flores C, Guéant-Rodríguez RM, et al. Genetic variants of the arachidonic acid pathway in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria. Clin Exp Allergy 2012;42(12):1772–81.
[33] Hizawa N. The search for genetic links in NSAID-induced acute urticaria and the arachidonic acid pathway. Clin Exp Allergy 2012;42(12):1660–3.
[34] Kim S-H, Ye Y-M, Lee S-K, Park H-S. Genetic mechanism of aspirin-induced urticaria/angioedema. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6(4):266–70.
[35] Sánchez-Borges M, Acevedo N, Vergara C, Jiménez S, Zabner-Oziel P, Monzón A, et al. The A-444C polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene is associated with aspirin-induced urticaria. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(5):375–82.
[36] Palikhe NS, Kim S-H, Lee H-Y, Kim J-S, et al. Association of thromboxane A2 receptor (TBXA2R) gene polymorphism in patients with aspirin-intolerant acute urticaria. Clin Exp Allergy 2011;41(2):179–85.
[37] Kim S-H, Choi J-H, Lee K-W, Kim S-H, Shin E-S, Oh H-B, et al. The human leucocyte antigen-DRB1*1302-DQB1*0609-DPB1*0201 haplotype may be a strong genetic marker for aspirin-induced urticaria. Clin Exp Allergy 2005;35(3):339–44.
[38] Bae J-S, Kim S-H, Ye Y-M, et al. Significant association of FcepsilonRIalpha promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2007;119(2):449–56.
[39] Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2003;111(5):1095–8.
[40] Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy 2018 73(7), 2018, 1393-1414.
[41] Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol 2015;136(2):245–51.
[42] Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, Faudel A, Parat S, Nicolas J-F, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110(4):263–6.
[43] Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Cortellini G, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. Int Arch Allergy Immunol 2013;160(2):126–33.
[44] Defrance C, Bousquet P-J, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2011;66(11):1410–4.
[45] Zisa G, Riccobono F, Bommarito L, D'Antonio C, Calamari AM, Poppa M, et al. Provocation tests with the offending nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with urticaria/angioedema reactions. Allergy Asthma Proc 2012;33(5):421–6.
[46] Blanca-Lopez N, Torres J, Doña M, Campo I, Rondón P, Seoane Reula C, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. Clin Exp Allergy 2013;43(1):85–91.
[47] Blanca-López N, Pérez-Alzate D, Andreu I, Doña I, Agúndez JA, García-Martín E, et al. Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives. Allergy 2016;71(7):1048–56.
[48] Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy 2007;62(10):1111–8.
[49] Nosbaum A, Augey F, Nicolas J-F, Bérard F. Pathophysiology of urticaria and therapeutic approaches. Rev Med Interne 2010;31(Suppl 1):S18–22.
[50] Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. J Allergy Clin Immunol 2010;125(3):676–82.
[51] Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria. Allergy 2001;56(5):456–7.
[52] Trautmann A, Anders D, Stoevesandt J. H1-Antihistamine Premedication in NSAID-Associated Urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4(6):1205–12.
[53] Asero R. Cetirizine premedication prevents acute urticaria induced by weak COX-1 inhibitors in multiple NSAID reactors. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2010;42(5):174–7.
[54] Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. Allergy 2000;55(Suppl 64):17–27.
[55] Cheria-Sammari S, Aloui R, Gormand F, Chabannes B, Gallet H, Grosclaude M, et al. Leukotriene B4 production by blood neutrophils in allergic rhinitis – effects of cetirizine. Clin Exp Allergy 1995;25(8):729–36.
[56] Köller M, Hilger RA, Rihoux JP, König W. Cetirizine exerts anti-inflammatory effects on human neutrophils. Int Arch Allergy Immunol 1996;110(1):52–6.
[57] Pérez C, Sánchez-Borges M, Capriles E. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol 2001;108(6):1060–1.
[58] Doña I, Barrionuevo E, Salas M, Cornejo-García JA, Perkins JR, Bogas G, et al. Natural evolution in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema. Allergy 2017;72(9):1346–55.
[59] Caimmi S, Caimmi D, Bousquet P-J, Demoly P. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? – validation from a large database. Int Arch Allergy Immunol 2012;159(3):306–12.
[60] Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. Pediatr Allergy Immunol 2016;27(7):743–8.

Pour citer cet article : Khandzian M, et al. Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë. Rev Med Interne (2018), https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.008