



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Article original

Hypersensibilités aux AINS : phénotypes cliniques et arbre décisionnel

NSAIDs hypersensitivity: Clinical phenotypes and decision tree

M. Pontac^{a,*}, T. Bourrier^b, C. Le Heron^a, F. Rocher^c, C.-H. Marquette^a, S. Leroy^a

^a Service de pneumologie, hôpital Pasteur, CHU de Nice, 30, voie Romaine, 06000 Nice, France

^b Service de pédiatrie, hôpital CHU Lenval, 57, avenue de la Californie, 06000 Nice, France

^c Service de pharmacovigilance, hôpital de Cimiez, CHU de Nice, 4, avenue Victoria, 06000 Nice, France

Reçu le 4 février 2015 ; accepté le 25 août 2015

Résumé

Objectifs. – Déterminer la fréquence de l'hypersensibilité dans une population initialement suspecte, préciser les mécanismes immunologiques ou pharmacologiques et proposer un arbre décisionnel utile en consultation.

Patients et méthodes. – Étude rétrospective observationnelle comparative bicentrique. Sur 3 années consécutives, ont été inclus au CHU de Nice tous les patients explorés (tests cutanés ou test de provocation oral) pour une suspicion d'HS aux AINS. Au total 23 enfants et 100 adultes ont été inclus.

Résultats. – Le diagnostic d'hypersensibilité aux AINS a été posé chez 30 patients, soit 24 % de la cohorte. Le sex-ratio était de 1,2 en faveur des femmes. Les facteurs cliniques d'atopie ($p=0,032$), d'asthme ($p=0,042$), de gravité de la réaction initiale ($p=0,00017$) ou de son délai < 1 h ($p=0,010$) sont associés à une augmentation d'hypersensibilité prouvée aux AINS dans notre travail.

Conclusion. – Notre étude a permis d'identifier 30 cas d'hypersensibilités vraies classés selon 5 phénotypes qui sont par ordre de fréquence : l'urticaire et angioedème exacerbé par plusieurs AINS, l'asthme exacerbé par au moins un AINS, l'hypersensibilité IgE médiée par un AINS, la dermatose exacerbée par au moins un AINS et l'hypersensibilité de type IV. Un arbre décisionnel a ainsi pu être élaboré de façon à simplifier la pratique clinique.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Hypersensibilité ; AINS ; Phénotypes cliniques ; Asthme

Abstract

Objectives. – To determine the frequency of hypersensitivity reaction to NSAIDs in an initially suspected population, to identify immunological or pharmacological mechanisms and to provide a useful decision tree during medical consultation.

Patients and methods. – Bicenter retrospective comparative study. Analysis of 100 adults and 23 children suspected to be hypersensitive to NSAIDs. All patients suspected after skin testing or oral provocation test have been included from January 2011 to December 2013 at the Nice University Hospital, France.

Results. – The diagnosis of hypersensitivity reaction to NSAIDs was made in 30 patients, 24% of the cohort. The sex-ratio was 1,2 for women. Clinical factors as atopy ($P=0.032$), asthma ($P=0.042$), severity of the initial reaction ($P=0.00017$), or immediate delay within 1 h ($P=0.010$) were associated with a higher rate of hypersensitivity reaction to NSAIDs.

* Auteur correspondant. 6, rue Gioffredo, 06000 Nice, France.
Adresse e-mail : pontacm@gmail.com (M. Pontac).

Conclusion. – In our study, we identified 30 cases of confirmed hypersensitivities reaction to NSAIDs divided into 5 phenotypes: multiple NSAIDs-induced urticaria and angioedema, asthma exacerbated by at least one NSAID, single NSAIDs-IgE-allergy, cutaneous disease exacerbated and single NSAIDs-T cell reaction. A decision tree has been developed to simplify clinical practice.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Hypersensitivity; NSAIDs; Clinical phenotypes; Asthma

1. Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des molécules les plus consommées en France. Leurs propriétés antalgiques et antipyrétiques en font un traitement symptomatique de premier recours. Mais de même que pour les antibiotiques, des réactions adverses sont fréquentes.

L'hypersensibilité (HS) aux AINS est souvent sous-estimée par le corps médical. À la différence des β -lactamines, les réactions immuno-allergiques IgE médiées sont plus exceptionnelles mais l'intolérance pharmacologique reste un vrai problème. Le degré de sévérité de la réaction est directement corrélé à certains facteurs prédisposant.

L'HS non allergique aux AINS est la principale cause de réaction adverse. Son mécanisme repose sur la voie des cyclooxygénases (COX-1), notamment l'inhibition de la cyclooxygénase 1. L'inhibition de la COX-1 entraînerait ainsi indirectement une majoration de la production des leucotriènes, par les basophiles, les mastocytes et les éosinophiles. Les AINS stimulent également la production de certaines cytokines pro-inflammatoires et histaminolibératrices comme l'interleukine 1. Des cas plus rares de réactions immédiates (anaphylaxie, urticaire et/ou angioedème, exacerbation d'asthme) spécifiques d'un AINS ou d'une famille d'AINS, associés à une tolérance aux autres AINS ont déjà été rapportés [1].

Des travaux récents mettent en lumière l'importance de distinguer différents phénotypes cliniques indispensables à la bonne démarche diagnostique et thérapeutique [2]. Il semble ainsi primordial de savoir identifier les cas d'HS graves, de proposer une alternative médicamenteuse et d'éduquer nos patients.

Forts d'une cohorte importante de patients suspects d'HS aux AINS, nous avons voulu confronter nos résultats avec les dernières avancées dans ce domaine et ainsi évaluer la fréquence des HS aux AINS dans une population initialement suspecte, déterminer les facteurs associés à l'HS aux AINS et ainsi proposer un arbre décisionnel utile en consultation pour tout médecin confronté à ce problème.

2. Patients et méthodes

2.1. Protocole

Cette étude observationnelle comparative, bicentrique et rétrospective avec recueils prospectifs des données a été menée du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2013 au sein des hôpitaux de jour (HDJ) de pneumologie adulte du CHU Pasteur et de pédiatrie du CHU et de la Fondation Lenval à Nice. Sur cette période

de trois ans, ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'un bilan allergologique à la suite d'une réaction suspecte d'HS aux AINS et/ou au paracétamol. L'exploration allergologique était standardisée dans les deux centres grâce à un dossier type reprenant les grands axes du questionnaire ENDA. Notre objectif principal était d'évaluer la fréquence des hypersensibilités aux AINS. Nos objectifs secondaires étaient de déterminer leurs mécanismes immunologiques ou pharmacologiques, définir les facteurs associés à HS aux AINS en les classant selon les différents phénotypes cliniques de ces hypersensibilités. Proposer un arbre de décision utile en consultation.

2.2. Critères d'inclusion

Étaient éligibles tous les enfants et adultes venus en hôpitaux de jour pendant la période précisée pour des explorations allergologiques concernant un ou plusieurs AINS incluant le paracétamol au CHU Pasteur ou aux hôpitaux pédiatriques du CHU Lenval de Nice.

Les critères de non-inclusion de l'étude étaient tout dossier clinique incomplet ou non conclu empêchant de poser un diagnostic, ainsi que les patients n'ayant pu finaliser les explorations allergologiques pour des raisons techniques ou personnelles.

2.3. Les explorations allergologiques

Les données utiles à l'étude ont été recueillies grâce aux agendas et au fichier informatisé des tests de provocation (TPO) et des tests cutanés (TC) des différents centres de 2011 à 2013. Les données sélectionnées dans les dossiers cliniques étaient : les données démographiques ; les antécédents d'atopie, d'asthme, de rhinite allergique, de conjonctivite allergique, d'urticaire chronique (UC), de polyposse, d'allergie alimentaire, d'eczéma, d'allergie à un autre médicament, ainsi que les antécédents familiaux ; les autres antécédents non allergiques ; les pathologies co-existantes justifiant l'utilisation d'AINS ; les co-facteurs retrouvés lors de l'HS : co-antalgie, fièvre, sport, alcool, règles ; le motif initial de la prise de l'AINS ; le ou les médicaments suspects (AINS, aspirine, paracétamol) et sa classe pharmacologique ; l'antériorité d'une réaction d'hypersensibilité aux AINS ; les molécules tolérées ; la voie d'administration ; le délai d'apparition de symptômes : immédiat (< 1 heure) ou retardé ; les manifestations cliniques suspectées comme allergiques ; le type de prise en charge médicale de la réaction (aucune, simple consultation, hospitalisation) ; les résultats des TC, du TPO, dosage biologique éventuel à la suite des explorations allergologiques ; le seuil et le délai de réactivité lors d'un TPO positif ;

les manifestations cliniques au décours du TPO positif ; le diagnostic conclu par le médecin allergologue.

Tous les patients ont été testés par au minimum un TPO en hospitalisation de jour. Le jour des explorations, un consentement était signé par le patient expliquant les tests et les risques encourus.

Les explorations comprenaient un TPO à la molécule suspecte d'HS ou bien à son alternative. Les TC étaient réalisés selon les recommandations émises par K. Brockow et al. en 2002 [3], lorsque la réaction initiale était décrite comme sévère. Lors d'une forte suspicion d'HS IgE médiée, un test d'activation des basophiles (TAB) était réalisé [4]. Ce test cherchait à reproduire in vitro le déclenchement de cette réaction d'hypersensibilité IgE médiée en mettant directement en contact la cellule avec les allergènes suspects. L'objectif était de mesurer l'expression des basophiles activés exprimant à leur surface les récepteurs de fortes affinités pour les IgE après pontage de ces récepteurs par l'allergène. Cette activité était mesurée en cytométrie de flux avec un témoin négatif qui servait de contrôle. Un TAB était considéré comme positif si au moins 10 % des basophiles s'activaient.

2.4. Synthèse des explorations et diagnostic

À la fin des explorations allergologiques, un diagnostic positif ou négatif était retenu selon les résultats du TPO (*gold standard*) et/ou des tests cutanés. Le diagnostic positif d'hypersensibilité était retenu quand l'histoire clinique initiale décrite par le patient était compatible avec une réaction d'HS médicamenteuse associée au minimum à un TPO positif lors de l'HDJ. L'hypersensibilité était également définie par des TC positifs associés à une réaction anaphylactique initiale grave ne permettant pas d'effectuer un TPO homologue [5].

Les différents phénotypes :

- le phénotype d'urticaire et angioedème induit par plusieurs AINS (HSMA) était suspecté quand l'histoire clinique initiale évoquait une réaction d'HS à au moins deux AINS de classe différente comprenant ou non le paracétamol. Le diagnostic était confirmé par un TPO homologue positif lors de l'HDJ et un second TPO hétérologue positif lors d'un nouvel HDJ. L'exploration pouvait être complétée par un bilan biologique et des TC ;
- le phénotype d'asthme exacerbé par au moins un AINS était évoqué quand l'histoire clinique initiale était compatible avec une réaction d'HS à au moins un AINS dominée par une exacerbation d'asthme préexistant. Le diagnostic était confirmé par un TPO homologue ou hétérologue positif lors de l'HDJ avec des signes cliniques respiratoires objectivables ;
- le phénotype d'HS IgE médiée était retenu quand le TPO homologue était positif avec une réaction anaphylactique systémique objectivée lors de l'HDJ et un TPO hétérologue négatif lors d'un second HDJ. Soit à la suite de TC positifs associés à une réaction anaphylactique initiale grave pour laquelle il n'était pas envisageable d'effectuer un TPO homologue et un TPO hétérologue négatif lors d'un second HDJ ;

- le phénotype de dermatose exacerbée par au moins un AINS était évoqué quand l'histoire clinique initiale était compatible avec une réaction d'HS à au moins un AINS dominée par une poussée d'urticaire chronique préexistante. Le diagnostic était confirmé par un TPO homologue ou hétérologue positif lors de l'HDJ avec des signes cliniques cutanés objectivables dominés par la réaction urticarienne. L'exploration pouvait être complétée par un bilan biologique et des TC ;
- le phénotype d'HS cellulaire type IV était retenu quand l'histoire clinique initiale était compatible avec une réaction d'HS retardée sévère cutanée, hématologique ou rénale au décours d'une prise médicamenteuse documentée, puis complétée par un TPO hétérologue négatif en HDJ ;
- les phénotypes cliniques IgE médiée et cellulaire étaient regroupés en HS dites allergiques médiées par un mécanisme immunologique. Les phénotypes cliniques d'HSMA, d'asthme exacerbé par au moins un AINS ou de dermatose exacerbée par au moins un AINS étaient regroupés en HS dites non allergiques (pharmacologiques) liées à l'inhibition des COX.

2.5. Analyses statistiques

La comparaison des données qualitatives binaires a été analysée avec le test exact de Fischer. La comparaison des données quantitatives a été analysée avec le test *t* de Student. Les données quantitatives sont exprimées en moyenne $\pm$ écart-type. Les résultats étaient considérés comme significatifs pour un intervalle de confiance de 95 % ($p < 0,05$).

3. Résultats

Sur une période de 3 ans, de janvier 2011 à décembre 2013, 108 adultes et 28 enfants étaient éligibles à l'inclusion. Parmi eux, 8 adultes et 5 enfants ont été exclus par le caractère incomplet des explorations allergologiques. Au total, 100 adultes et 23 enfants suspects d'HS aux AINS ont été inclus dans l'étude. Le diagnostic d'HS tout type confondu a été posé chez 30 patients (26 adultes et 4 enfants), soit 24 % de la population étudiée. Le mécanisme pharmacologique via l'inhibition des COX était en cause dans 24 des 30 diagnostics d'HS, ce qui représentait 80 % des cas.

Parmi les 30 patients hypersensibles, la répartition selon les 5 phénotypes cliniques est présentée dans la Fig. 1.

3.1. Méthodes diagnostiques

Sur 123 patients, 41 % ont bénéficié de TC (*prick test* et IDR). Seulement 2 TC ont été positifs, il s'agissait de 2 IDR fortement positives l'une au paracétamol et l'autre au diclofénac. Le diagnostic d'HS IgE médiée corrélée à une réaction initiale sévère et un TPO hétérologue négatif a ainsi pu être retenu. Par ailleurs, 5 *patch-tests* ont été réalisés lorsque l'histoire clinique était en faveur d'une réaction cutanée eczématiforme très retardée, soit chez 4 % des patients. Aucun de ces tests n'est revenu positif.

Un dosage de la tryptase sérique a été effectué chez 7 % des patients tous adultes, les résultats étaient normaux. Par ailleurs,

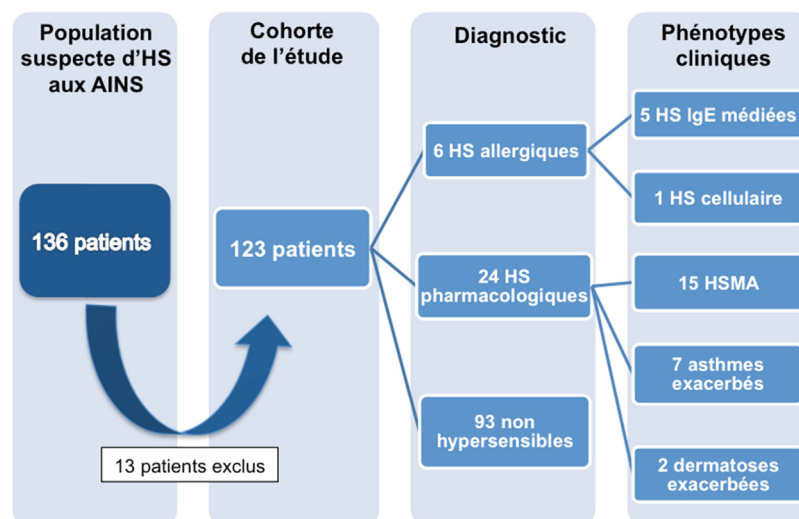


Fig. 1. Résumé des explorations et classification des patients selon 5 phénotypes.

24 % de la population étudiée a bénéficié d'un TAB pour étayer les cas suspects d'anaphylaxie IgE. Seulement 10 % des TAB sont revenus positifs et 7 % étaient discordants avec le résultat du TPO (faux positif). Seuls 3 % des TAB étaient en adéquation avec le TPO, permettant d'appuyer le diagnostic d'HS IgE médiée pour le paracétamol dans le cas de notre étude.

Les 123 patients ont bénéficié d'au moins un TPO homologue et/ou hétérologue. Parmi eux, 27 étaient positifs, permettant ainsi de conclure à 27 des 30 HS diagnostiquées au cours de l'étude, ce qui représentait 90 % des diagnostics d'HS.

Les caractéristiques démographiques des patientes hypersensibles aux AINS comparées à celles des patients non hypersensibles sont représentées dans le [Tableau 1](#).

Au sein des deux groupes, les populations étaient comparables en termes d'âge et de sexe. L'âge et le sexe n'étaient pas associés à l'HS aux AINS. Dans le groupe hypersensible, 77 % des patients déclaraient être atopiques vs 54 % chez les non-hypersensibles ($p=0,032$). L'atopie était donc associée à l'HS aux AINS dans notre étude. Si on s'intéresse spécifiquement à l'antécédent d'asthme, une différence significative apparaît entre les deux groupes avec 30 % de patients asthmatiques chez

les HS vs 12 % chez les non-HS ($p=0,042$). L'asthme apparaît donc également comme un facteur associé à l'HS aux AINS dans notre travail, comme la polyposse nasale ($p=0,013$). Dans le groupe HS, 7 % des patients étaient atteints d'urticaire chronique vs 4 % chez les non-HS. Aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes ($p=0,63$). Dans notre étude, aucun des cofacteurs recherchés n'était associé de façon significative à l'HS aux AINS.

Un diagnostic préexistant d'HS aux AINS déclaré dans les antécédents du patient est significativement associé au risque d'HS à un autre AINS dans notre étude (17 % des patients HS vs 2 % des non-HS ; $p=0,009$). De même qu'une réaction clinique suspecte d'HS (cutanée, respiratoire, digestive, anaphylactique) au décours d'une prise d'AINS antérieure à la dernière prise (73 % des patients HS vs 30 % des non-HS ; $p=0,00016$). Une réaction initiale suspecte d'HS à la suite d'une prise d'AINS appartenant à la classe des hétéroarylacétiques (famille du diclofénac) était également un facteur associé à l'HS aux AINS (33 % des patients dans le groupe HS vs 7 % des patients dans le groupe non HS ; $p=0,001$). Cette association n'était pas retrouvée pour les autres classes pharmacologiques

Tableau 1
Caractéristiques démographiques et antécédents des patients hypersensibles vs non hypersensibles.

	Nb patients HS <i>n</i> = 30	Nb patients non HS <i>n</i> = 93	<i>P</i> -value
Homme	14 (47 %)	37 (40 %)	NS
Femme	16 (53 %)	56 (60 %)	NS
Âge (années)	41,1 ± 20,5	40,9 ± 21,4	NS
Atopie	23 (77 %)	50 (54 %)	0,032
Asthme	9 (30 %)	11 (12 %)	0,042
Polypose nasale	3 (10 %)	0 (0 %)	0,013
Urticaire chronique	2 (7 %)	4 (4 %)	NS
Cofacteurs	17 (57 %)	46 (50 %)	NS
Prise médicamenteuse associée	6 (6 %)	20 (21 %)	NS
HS connue aux AINS ou déjà suspectée	22 (73 %)	28 (30 %)	0,00016
Consommation hétéroarylacétique lors de la réaction suspecte d'HS	10 (33 %)	7 (7 %)	0,001
Intolérance au paracétamol	9 (30 %)	9 (10 %)	0,014

Tableau 2
Symptômes cliniques et degré de gravité de la réaction initiale.

Symptômes cliniques et degré de gravité	Nb patients hypersensibles <i>n</i> = 30 (%)	Nb patients non hypersensibles <i>n</i> = 93 (%)	Total (%)	<i>P</i> -value
Symptômes cutanés	22 (73)	75 (81)	79	NS
Symptômes respiratoires	14 (47)	12 (13)	21	0,0002
Symptômes ORL	15 (50)	18 (19)	27	0,001
Symptômes digestifs	2 (7)	4 (4)	5	NS
Grade d'anaphylaxie $\geq$ II	16 (53)	12 (13)	23	0,00017
Recours à un SAU	11 (37)	17 (18)	28	0,046
Délai de survenue des symptômes $\leq$ 1 h	20 (67)	36 (39)	45	0,010

hormis le paracétamol. L'intolérance au paracétamol s'est avérée être un facteur associé à l'HS dans notre étude (30 % des patients déclaraient une réaction clinique préexistante suspecte d'hypersensibilité au paracétamol dans le groupe HS vs 10 % chez les non-HS ; $p=0,014$).

Il semble pertinent d'étudier la relation entre la réaction clinique initiale suspecte d'HS, son degré de gravité et la confirmation ou non de l'hypersensibilité aux AINS. Les caractéristiques cliniques de la réaction suspecte d'HS aux AINS chez les hypersensibles et les non-hypersensibles sont représentées dans le [Tableau 2](#).

3.2. Symptômes cliniques

Au moins un symptôme cutané était retrouvé chez plus de 79 % des 123 patients. Les plus fréquents étaient une urticaire ou un œdème localisé (essentiellement facial), un érythème maculo-papuleux localisé ou généralisé et plus rarement un œdème de Quincke. Dans le groupe HS, 73 % des patients décrivaient au moins un symptôme cutané lors de la réaction initiale vs 81 % dans le groupe non HS ($p=0,443$). Les symptômes cutanés n'étaient pas discriminants d'une hypersensibilité prouvée aux AINS dans notre étude. Au moins un symptôme respiratoire (toux, bronchospasme, dyspnée, exacerbation d'asthme) était rapporté chez 21 % de la population étudiée. Dans le groupe HS, 47 % des patients décrivaient une symptomatologie respiratoire vs 13 % des patients dans non HS ($p=0,0002$). Au moins un symptôme ORL (conjonctivite, rhinite, obstruction nasale persistante) était rapporté chez 27 % de la cohorte. Soit 50 % des patients dans le groupe HS vs 19 % dans le groupe non HS ($p=0,001$). La symptomatologie respiratoire et/ou ORL lors de la réaction initiale était un signe associé au risque à l'hypersensibilité aux AINS selon nos résultats. Au moins un symptôme digestif était rapporté dans 5 % des cas. Soit 7 % des patients dans le groupe hypersensible vs 4 % des patients dans le groupe non hypersensible ($p=0,633$). Les symptômes digestifs n'étaient pas dans cette étude discriminant pour identifier les cas d'HS aux AINS.

3.3. Degré de gravité de la réaction initiale

Dans notre étude, 23 % de la cohorte déclarait avoir présenté une réaction anaphylactique initiale pouvant être considérée de grade $\geq$ II selon la classification de Ring et Messmer (53 %

des patients chez les HS vs 13 % dans le groupe non HS ; $p=0,00017$). Le recours à un service d'urgence (SAU) a concerné 28 % des patients étudiés (36 % des patients chez les HS vs 18 % dans le groupe non HS ; $p=0,046$). Ainsi, le grade d'anaphylaxie modéré à sévère (grade $\geq$ II) et le recours à un SAU sont associés à un surrisque d'HS aux AINS dans notre travail. Une réaction d'hypersensibilité est considérée comme immédiate lorsqu'elle survient dans la première heure suivant la prise médicamenteuse. Les symptômes cliniques étaient décrits dans la première heure chez 45 % des patients (66 % patients chez les HS vs 38 % des non-HS ; $p=0,010$). Selon nos résultats, une réaction clinique initiale immédiate au décours de la consommation d'un AINS était donc un facteur associé à l'HS aux AINS.

Les caractéristiques cliniques que nous retrouvons en partie dans notre étude ont fait proposer à certaines équipes une répartition des patients par phénotypes cliniques. C'est à partir de ces nouveaux phénotypes que nous avons mieux défini notre population d'hypersensibles aux AINS [2]. L'ensemble de nos résultats sont représentés phénotypes par phénotypes dans le [Tableau 3](#).

4. Discussion

À travers notre étude, le diagnostic d'hypersensibilité aux AINS au sein d'une population suspecte a été confirmé dans 24 % des cas, avec 80 % de diagnostic de forme pharmacologique et 20 % allergique. Ces données sont en accord avec la littérature, notamment l'étude de Dona et al. qui retrouvait 76 % d'HS pharmacologique et 24 % d'HS allergique dans une cohorte plus large de 650 patients [6]. Le diagnostic dépend à la fois de l'implication des médecins (déclaration de pharmacovigilance) et de la volonté des patients d'être explorés sur le plan allergologique.

Dans notre étude, nous avons confirmé 27 des 30 diagnostics d'HS par au moins un TPO, conformément aux recommandations émises par l'ENDA en 2011 [5]. Deux diagnostics d'HS ont été confirmés par des TC positifs dans notre étude. La sensibilité des tests cutanés à lecture immédiate varie entre 16,6 % et 73 % [7]. Ces deux diagnostics d'HS ont été posés à la fois par l'anamnèse qui décrivait une réaction anaphylactique initiale grave, par des TC positifs et par un TPO hétérologue négatif. Cette réaction clinique initiale ne permettait pas d'effectuer un TPO homologue avec un rapport bénéfice/risque acceptable. En ce qui concerne l'unique diagnostic d'HS de type IV,

Tableau 3

Résumé des caractéristiques phénotypiques des HS aux AINS.

	Mécanisme pharmacologique			Mécanisme immunologique	
	HSMA n = 15	Asthme exacerbé n = 7	Dermatose exacerbée n = 2	IgE médiée n = 5	Type IV n = 1
ATCD asthme	–	7 100 %	–	2 40 %	–
ATCD urticaire chronique	–	–	2 100 %	–	–
Tolérance paracétamol	12 80 %	6 86 %	2 100 %	1 20 %	–
ASA + post-TPO	2 13 %	3 43 %	1 50 %	–	–
Arylpropionique + post-TPO	3 20 %	2 29 %	–	–	–
Hétéroarylacétique + post-TPO	7 47 %	1 14 %	1 50 %	1 1 %	–
Paracétamol + post-TPO	3 20 %	1 14 %	–	4 80 %	1 100 %
Grade anaphylaxie > I post-TPO	3 20 %	7 100 %	–	5 100 %	1 100 %
Réaction immédiate post-TPO	11 73 %	7 100 %	1 50 %	5 100 %	–
Réaction retardée post-TPO	4 27 %	–	1 50 %	–	1 100 %

l'histoire clinique fortement évocatrice ainsi qu'un TPO hétérologue négatif permet d'avoir suffisamment d'élément pour conclure à ce diagnostic. Par ailleurs, la technique du TAB, bien qu'intéressante, est peu satisfaisante en ce qui concerne les AINS. Il n'a été contributif et concordant que pour un seul diagnostic d'HS IgE médiée au paracétamol dans notre étude. Plusieurs explications peuvent être avancées. Tout d'abord cette méthode techniquement complexe doit faire l'objet d'une manipulation rigoureuse et un délai d'acheminement au laboratoire trop long peut fausser le résultat. De plus le choix de l'AINS mis en contact avec le basophile n'est pas consensuel, il est à l'heure actuelle très difficile de mettre en évidence des IgE spécifiques aux AINS [4]. Le TAB est donc très souvent peu contributif car il n'explore pas la voie d'inhibition des COX. Il est à réserver lors d'une forte suspicion d'HS allergique et chez des patients dont l'AINS imputable est certain. Il faut également que ce test soit proche en termes de délai de la réaction initiale (< 1 an).

4.1. Facteurs associés

L'un de nos objectifs était de rechercher si un lien pouvait exister entre certaines caractéristiques des patients et le fait d'être HS aux AINS. En ce qui concerne le sexe et l'âge, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes. Nous n'avons donc pas pu conclure à un risque plus élevé chez la femme bien que le sex-ratio soit en faveur du sexe féminin et ce en accord avec la littérature actuelle [8,9].

L'HS aux AINS est retrouvée chez 4,3 à 20 % de la population asthmatique et de 20 à 40 % parmi les patients souffrant d'urticaire idiopathique chronique [9]. Dans notre étude, nous avons mis en évidence une association significative entre asthme et HS aux AINS. Dona et al. obtiennent des résultats similaires

dans une cohorte portant sur 650 patients [6]. Le pourcentage d'asthmatiques dans notre cohorte est bien supérieur à la population générale. Cet antécédent est sans doute surreprésenté par le fait que le diagnostic n'ait été posé que sur le seul interrogatoire du malade. L'association entre polyposse nasale et HS aux AINS est aussi significative selon nos résultats et elle était toujours associée à un asthme. L'association entre atopie et réaction d'HS aux AINS pourrait résulter d'une sensibilité plus élevée des basophiles, mastocytes et éosinophiles des patients atopiques. Ont également été rapportées des associations avec certains antigènes d'histocompatibilité comme par exemple, HLA-D11, HLA-DQw7 et HLA-DQw2. Les études sur le polymorphisme génétique permettent d'identifier des gènes comme le gène *LTC4S* qui rentre en jeu dans la cascade de dégradation de l'acide arachidonique et qui se trouve être dans la même région chromosomique que certains des gènes impliqués dans l'atopie et dans la réponse IgE [10,11]. D'autres auteurs ont aussi rapporté différents polymorphismes associés à l'HS aux AINS notamment localisés dans les gènes *ALOX5* et *ALOX5AP* codant pour la 5 lipoxy-oxygénase qui entrent aussi en jeu dans la dégradation de l'acide arachidonique [12,13].

Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence dans notre étude de lien entre les cofacteurs précédemment décrits et l'HS. La fièvre par exemple n'est pas plus décrite dans le groupe non hypersensible que dans le groupe hypersensible. Il est certain qu'un état fébrile associé à une prise médicamenteuse potentialise son effet mais notre cohorte ne permet pas d'en établir un lien significatif. Il serait intéressant d'inclure plus de patients notamment pédiatriques pour affiner ce résultat.

Les signes cutanés sont les symptômes les plus fréquemment rencontrés en accord avec la littérature, on ne retrouvait pas d'association entre la présence de ces symptômes et l'HS

aux AINS [14,15]. Pour le seul diagnostic retenu d'HS cutané type IV, nous avons mis en évidence une réaction cutanée sévère de type DRESS syndrome. Les symptômes digestifs très peu décrits (5 %) dans notre étude ne sont pas discriminants entre les 2 groupes mais le faible échantillon explique peut-être ce résultat. Nous pouvons aussi suggérer que le mécanisme pharmacologique aboutit à des expressions cliniques dominées par d'autres organes (cutané, respiratoire) en adéquation avec les constations des cliniciens. Les symptômes respiratoires et ORL respectivement présents chez 21 % et 27 % des patients étudiés sont significativement liés au groupe hypersensible. Ces symptômes présents chez 1 patient HS sur 2 témoignent de l'importance de la symptomatologie respiratoire lors des réactions d'HS aux AINS. Il est donc indispensable et pertinent de bien rechercher ce tableau clinique. Il domine d'autant plus quand le patient a un antécédent d'asthme, de polypose nasale ou quand la réaction initiale est sévère (grade d'anaphylaxie $\geq$ II). Cette association entre symptôme respiratoire et HS aux AINS peut s'expliquer sur le plan physiopathologique. En effet l'inhibition de la voie des COX par l'AINS produit de nombreux métabolites (leucotriènes) qui ont une action bronchoconstrictive et pourvoyeuse d'hyperactivité bronchique [16].

Le degré de gravité initiale de la réaction suspecte d'HS aux AINS a été comparé entre les groupes. Dans le cas d'une réaction anaphylactique considérée de grade II ou plus sur la classification de Ring et Messmer, nous avons mis en évidence un lien fort avec le diagnostic réel d'HS. De même un lien significatif entre recours à un service d'urgence et diagnostic d'HS aux AINS, qui atteste que la gravité de la réaction est un facteur associé à une vraie HS aux AINS. Si les premiers symptômes apparaissent dans l'heure qui suit la prise médicamenteuse le risque que cette réaction soit une vraie HS aux AINS est statistiquement significatif. Cette notion de temps dans l'apparition des symptômes est un élément supplémentaire à rechercher et doit orienter le praticien vers une HS vraie aux AINS. Des résultats similaires avaient déjà été retrouvés dans une étude de 75 patients tous suspects d'HS aux AINS et confirmé par un TPO à l'aspirine. Dans cette étude la survenue d'une réaction clinique dans la première heure était associée à une HS de façon significative [17], les auteurs retrouvaient aussi une association entre la survenue d'au moins 2 épisodes équivoques de réaction adverse aux AINS et sa confirmation allergologique. Cette association est aussi confirmée par nos résultats, en effet une hypersensibilité connue dans les antécédents du patient ou bien déjà suspectée antérieurement est un facteur associé à l'HS aux AINS. Dans cette étude, 77 % des patients déclaraient plusieurs réactions suspectes d'HS aux AINS dans leur vie. Nous avons retrouvé que 73 % de nos patients hypersensibles déclaraient aussi aux moins deux réactions suspectes dans leur vie. En termes de molécules incriminées, il existe dans notre étude une relation significative dès lors que la molécule incriminée est de la classe des hétéroarylacétiques (famille du diclofénac).

Cette association n'est pas retrouvée pour les autres classes d'AINS hormis le paracétamol. Sur le plan physiopathologique, il n'est pas surprenant de retrouver ces résultats, cela confirme le rôle central de l'inhibition des COX-1. Ce mécanisme

pharmacologique est responsable de la majorité des HS aux AINS. Le degré d'inhibition des hétéroarylacétiques étant parmi le plus faible de tous les AINS, une réaction à cette classe témoigne d'une sensibilité individuelle plus grande médiée par un mécanisme pharmacologique. En ce qui concerne le paracétamol, il a une action inhibitrice sur la COX-1, il peut donc induire une HS pharmacologique au même titre que les autres classes conventionnelles d'AINS en plus du risque d'anaphylaxie IgE médiée. Il est impliqué dans 4 des 5 réactions d'HS IgE médiée de notre étude.

4.2. Particularités phénotypiques

Cette étude a permis de déterminer la fréquence de l'HS aux AINS dans une population initialement suspecte, les proportions étaient comparables à celles des autres études menées sur ce sujet. Nous avons aussi pu affiner le diagnostic de l'hypersensibilité au travers des antécédents des patients et des caractéristiques pharmacologiques ou cliniques de la réaction initiale. En s'appuyant sur la littérature récente, nous avons mieux caractérisé notre population hypersensible pour aboutir à des sous-groupes de population HS aux AINS dont la prise en charge est spécifique. Sur le plan physiopathologique, ce rapprochement entre pharmacologie et génétique nous permet d'envisager des pistes de recherches nouvelles, notamment sur les polymorphismes et les gènes de susceptibilités.

La population hypersensible multiple aux AINS (HSMA) présente le plus souvent des symptômes cutanés peu graves. Ce phénotype reste le plus fréquent et le moins problématique en termes de prise en charge. Il s'agit d'un diagnostic bien décrit dans l'étude de Dona et al. sur une cohorte très large [6]. Les patients sont majoritairement sans antécédents dermatologique ou respiratoire. Ils présentent ou non une atopie. Le paracétamol est globalement bien toléré et les réactions surviennent le plus souvent pour des classes AINS à forte inhibition de la COX-1. L'existence sur le marché d'AINS anti-COX-2 est utile lors d'intolérance au paracétamol. Les patients avec un antécédent d'asthme qui développent une HS aux AINS sont 4,3 % à 11 % et environ 25 % dans le cas d'une polypose nasale associée. Ces chiffres sont retrouvés dans plusieurs études [18,19]. La réaction clinique est la plupart du temps induite après un court délai (de 30 à 60 min), débutant par une congestion nasale et une rhinorrhée, suivie par une dyspnée sifflante, voire une bronchoconstriction [20]. L'asthme sous-jacent est généralement sévère. L'exacerbation est souvent liée à un AINS avec une forte inhibition de la COX-1, elle est dose-dépendante. Néanmoins, des réactions au paracétamol sont décrites [21]. Les réactions d'HS à un seul AINS médiées par les IgE sont rares, elles sont immédiates et souvent sévères. Le paracétamol est le premier de notre liste suivi du diclofénac. Sa rareté ne doit pas faire oublier ce diagnostic en cas de réaction initiale sévère. Les symptômes sont similaires à ceux induits par les β -lactamines. Quelques études ont identifié des IgE spécifiques à un AINS [22,23]. Une urticaire exacerbée par un AINS est définie par une poussée d'urticaire sur un terrain d'urticaire chronique. La prise d'aspirine ou de tout autre AINS peut aggraver ou réactiver la dermatose sous-jacente. Les symptômes apparaissent habituellement 1 à 4 h

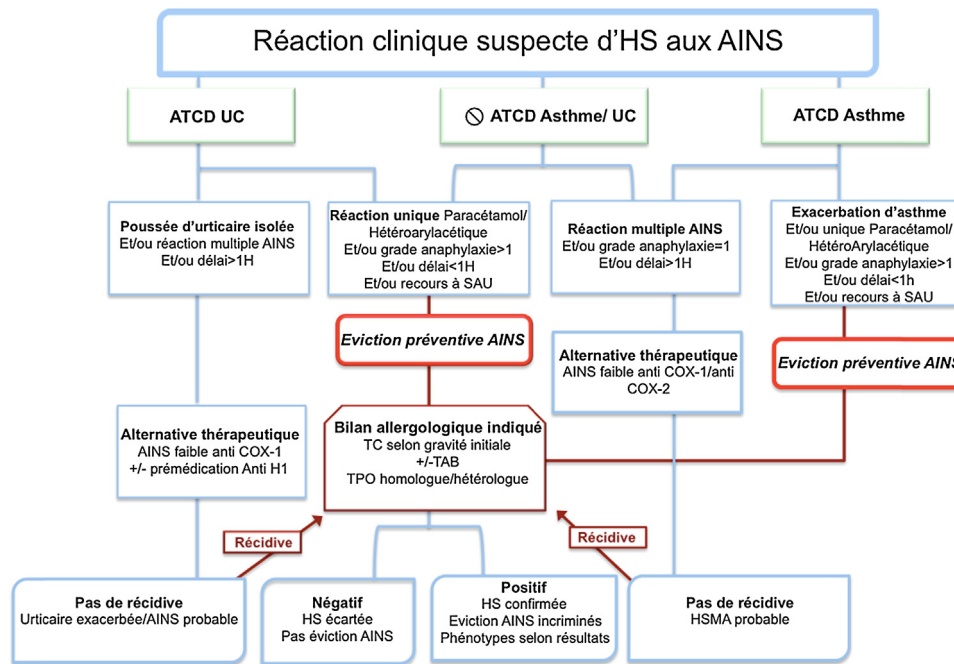


Fig. 2. Proposition d'arbre décisionnel devant une suspicion d'HS aux AINS.

après l'ingestion du médicament, même si cela peut prendre jusqu'à 24 h [24]. La réactivité aux AINS peut montrer des fluctuations dans le temps en fonction de l'activité de la maladie chronique sous-jacente et peut même se calmer chez certains patients. L'urticaire chronique est une maladie hétérogène dans laquelle les réactions auto-immunes peuvent être impliquées. Il reste à établir si ces réactions d'HS aux AINS caractérisent un sous-ensemble des patients atteints d'urticaire chronique. Il a été démontré récemment sur une cohorte de 190 patients atteints d'UC suivis pendant 12 ans, que l'hypersensibilité aux AINS n'est pas un facteur de risque de développer secondairement une UC [25]. Ce message doit être transmis à nos patients. La réaction d'HS cellulaire de type IV regroupe des entités cliniques hétérogènes, allant de légères à sévères, voire potentiellement mortelles. La réaction la plus fréquente est le DRESS syndrome, avec une proportion plus faible de réactions spécifiques d'organes. La prévalence de ces réactions est rare mais considérée comme sous-estimée [26].

5. Conclusion

Nous avons mené une étude bicentrique rétrospective sur trois années analysant les caractéristiques d'une population de 123 patients, enfants et adultes, suspects d'être hypersensibles aux AINS. Dans cette cohorte, le diagnostic a été confirmé dans 24 % des cas. Les HS pharmacologiques dominent (80 %) par rapport aux formes allergiques (20 %).

Notre étude a permis de définir des facteurs associés à l'HS aux AINS :

- dans les antécédents, il est indispensable de rechercher une atopie, un asthme, une polyposse nasale, une réaction antérieure suspecte à un ou plusieurs AINS ;

- dans l'anamnèse de la réaction initiale, il est indispensable de rechercher une symptomatologie respiratoire et/ou ORL, anaphylactique > grade I, un délai de survenue ≤ 1 h ou le recours à un service d'urgence ;
- sur le plan pharmacologique il doit être précisé si la réaction clinique est survenue au décours d'une prise de paracétamol ou du diclofénac.

Ces critères anamnestiques et cliniques permettront ainsi au médecin de discriminer les patients à risque d'HS et de proposer des alternatives thérapeutiques dès la première consultation. Afin d'aider le praticien, nous pouvons proposer un arbre d'aide à la décision devant une suspicion d'hypersensibilité aux AINS qui s'inspire des dernières avancées de la littérature et des résultats de notre étude (Fig. 2).

Déclaration de liens d'intérêts

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

Remerciements

À l'ensemble des équipes ayant participé activement à ce travail.

Références

- [1] Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:576–83.
- [2] Ayuso P, Blanca-Lopez N, Dona I, Torres MJ, Gueant-Rodriguez RM, Canto G, et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1097–109.

- [3] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [4] Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1217–24.
- [5] 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.
- [6] Dona L, Blanca-Lopez N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to NSAIDs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;41:86–95.
- [7] Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1153–8.
- [8] Chalabianloo F, Berstad A, Schojtt J, Riedel B, Irgens A, Florvaag E. Clinical characteristics of patients with drug hypersensitivity in Norway: a single-centre study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:506–13.
- [9] Mullarkey MF, Thomas PS, Hansen JA, Webb DR, Nisperos B. Association of aspirin-sensitive asthma with HLA-DQw2. *Am Rev Respir* 1986;133:261–3.
- [10] Acevedo N, Vergara C, Mercado D, Jiménez S, Caraballo L. The A-444C polymorphism of leukotriene C4 synthase gene is associated with IgE antibodies to *Dermatophagoides pteronyssinus* in a Colombian population. *J Allergy Clin Immunol* 2007;2:505–7.
- [11] Kim DC, Hsu FI, Barrett N, Friend DS, Grenningloh R, Ho IC, et al. Cysteinyl leukotrienes regulate Th2 cell-dependent pulmonary inflammation. *J Immunol* 2006;176:4440–8.
- [12] Choi JH, Park HS, Oh H, Yu HL, Suh CH, Nahm DH, et al. Lack of an association between a newly identified promoter polymorphism of the leukotriene C4 synthase gene and aspirin-intolerant asthma in a Korean population. *J Exp Med* 2006;208:49–56.
- [13] Bae JS, Park J, Chang HS, Lee JH, Lee YM, Choi JH, et al. Association analysis of cysteinyl-leukotriene receptor 2 (CYSLTR2) polymorphisms with aspirin intolerance in asthmatics. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:483–92.
- [14] Schubert B, Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Brocker EB, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005;15:164–7.
- [15] Warrington R, Bostwick JM, Chaudhary S, et al. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:12–6.
- [16] Stevenson D, MacSween M, Drover D, Johnston DM, Tutt A, Stevenson G, et al. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:773–98.
- [17] Blanca-Lopez N, Torres MJ, Dona I, Seoane E, Campo P, Blanca M, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013;43:85–91.
- [18] Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:3–10.
- [19] Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
- [20] Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M, et al. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. *Eur Respir J* 2000;16:432–6.
- [21] Sanchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *Med Clin North Am* 2010;94:853–64.
- [22] Blanca M, Perez E, Garcia JJ, Miranda A, Terrados S, Vega JM, et al. Angioedema and IgE antibodies to aspirin: a case report. *Ann Allergy* 1989:295.
- [23] Harrer A, Lang R, Grims R, Braitsch M, Hawranek T, Aberer, et al. Diclofenac hypersensitivity: antibody responses to the parent drug and relevant metabolites. *PLOS ONE* 2010:5.
- [24] Kaplan AP, Allen P. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175–9.
- [25] Dona I, Blanca-Lopez 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;69:438–44.
- [26] Cornejo-García JA, Blanca-López N, Dona I, Andreu I, Agundez JA, Carballo M, et al. Hypersensitivity reactions to non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab* 2009;10:971–80.