



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



ASTHME DE PHÉNOTYPE PARTICULIER

Asthme et intolérance à l'aspirine

Aspirin induced asthma

Article rédigé par S. Clerc*,
d'après la communication de P. Bonniaud¹

¹ Service de service Pneumologie Soins Intensifs, Appareillage et Troubles du Sommeil, CHU de Dijon, 4, rue Paul Gaffarel, 21079 Dijon, France

MOTS CLÉS

Asthme induit
par l'aspirine ;
Syndrome de Widal ;
Leucotriènes ;
Induction
de tolérance

Résumé

L'asthme induit par l'aspirine (AIA) touche jusqu'à 15 % des asthmatiques adultes avec des crises plus sévères. Ce phénotype résulte d'un déséquilibre entre les prostaglandines E2 (PGE2) bronchodilatatrices et les prostaglandines D2 (PGD2) bronchoconstrictrices avec une inhibition de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) et une synthèse importante de leucotriènes. Le diagnostic est clinique et repose sur la triade de Widal : l'identification de réactions d'intolérance à l'aspirine, l'existence fréquente d'une atteinte naso-sinusienne et un asthme de contrôle difficile. En cas de doute diagnostique, un test de provocation orale avec des doses croissantes d'aspirine peut être réalisé en milieu spécialisé à proximité d'une unité de soins intensifs. Il n'existe pas de tests biologiques utilisables en pratique courante. Les médicaments les plus impliqués dans l'AIA sont l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). On peut retrouver de rares réactions d'intolérance au paracétamol mais de sévérité moindre. L'innocuité des coxibs chez les intolérants à l'aspirine a été testée par des essais cliniques concluants mais plusieurs cas cliniques rapportent des réactions depuis leur mise sur le marché. Le traitement symptomatique repose sur un bon contrôle de l'asthme associé à une prise en charge de l'atteinte naso-sinusienne. L'éviction médicamenteuse est indispensable. Les traitements spécifiques font intervenir les anti-leucotriènes avec une efficacité variable selon les patients et les anti-IgE même s'ils n'ont pas été évalués dans cette indication. La désensibilisation est intéressante pour permettre la prise d'aspirine chez certains patients le nécessitant. Elle pourrait permettre, mais cela reste à évaluer, un meilleur contrôle de l'asthme sévère.

© 2015 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : seb.clerc23@gmail.com (S. Clerc).

KEYWORDS

Aspirin induced asthma;
Widal Syndrome;
Leucotriens;
Aspirin desensitization

Abstract

15% of the adult asthmatic population has aspirin induced asthma (AIA). Their exacerbations are severe and sometimes fatal. AIA results from an imbalance of prostaglandins PGD2 (bronchoconstriction) and PGE2 (bronchodilator), with an inhibition of COX-1, leading to an increased synthesis of leucotrienes. The clinical diagnosis is based on Widal's triad: aspirin intolerance reactions, nasal and sinus symptoms (polyposis, chronic nasal obstruction) and poorly controlled asthma. In case of diagnostic uncertainty, an oral provocation test with increasing doses of aspirin can be undertaken near an intensive care unit. There is no biological test available in clinical practice. The drugs mainly involved in AIA are aspirin and NSA. Occasionally reactions occur to paracetamol but they are less severe. No allergic reactions were found when coxibs were tested in clinical trials in aspirin intolerant subjects but some recent case reports describe asthma and allergic reactions with these medications. Symptomatic treatment of AIA is based on effective asthma control with management of the nasal/sinus involvement and avoidance of aspirin and NSA. Specific treatment involves anti-leucotrienes in spite of varying effectiveness. Anti-IgE agents are often used even though they have not been evaluated for this indication. Aspirin desensitization can be tried for certain patients but this needs to be evaluated. © 2015 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'aspirine est une molécule introduite en médecine depuis 1899 et utilisée à large échelle notamment en cardiologie. Des réactions d'anaphylaxie et de bronchospasme ont été rapidement observées notamment par Fernand Widal qui décrit sa triade en 1922. Dans la population asthmatique, certains patients allergiques s'exposent à des réactions anaphylactiques graves, alors que d'autres réalisent une éviction spontanée à tort. Le pneumologue devrait donc rechercher une allergie à l'aspirine chez tout patient asthmatique.

Définition et prévalence de l'asthme induit par l'aspirine (AIA) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les éléments de la triade de Widal restent toujours d'actualité pour décrire l'asthme induit par l'aspirine (AIA). Dans 90 % des cas, la rhino-sinusite chronique est présente. Une polypose naso-sinusienne est présente à l'examen ORL dans 2/3 des cas [1]. Dans un second temps, l'asthme apparaît en moyenne 2 à 4 ans après la rhino-sinusite et devient rapidement autonome, et per annuel. L'antécédent d'atopie n'est présent que dans un tiers des cas chez ces patients. L'intolérance à l'aspirine apparaît classiquement après quelques années d'évolution mais peut survenir à distance. Elle est caractérisée par l'apparition d'une rhino-conjonctivite aiguë avec urticaire, associée à un asthme en général de gravité importante et peut aller jusqu'à l'apparition d'un angio-œdème et/ou d'un choc anaphylactique. Ces symptômes surviennent en général très rapidement dans la première heure suivant la prise d'aspirine mais peuvent apparaître jusqu'à 4 h après.

Une revue récente de la survenue d'AIA chez des populations d'asthmatiques [2] montre une prévalence de seulement 2,7 % à l'interrogatoire et qui s'élève entre 14 % et 29 % après

test de provocation. L'AIA touche surtout les asthmatiques adultes (prévalence de 14 %) alors que les adolescents et les enfants semblent moins touchés (prévalence ≤ 2 %).

Sévérité de l'asthme

L'AIA est classiquement décrit comme sévère et plus difficile à contrôler qu'un asthme classique. Plusieurs études prouvent que les AIA ont significativement plus de décompensations avec hospitalisation et intubation, consomment des doses plus importantes de corticostéroïdes inhalés et utiliseraient plus fréquemment les anti-leucotriènes. Leurs EFR sont significativement plus altérées avec en moyenne un VEMS de 5 % inférieur à celui d'un asthmatique non intolérant à l'aspirine et une CVF en moyenne 4 % en dessous (Tableau 1). Cependant une étude prospective récente sur un échantillon d'une centaine d'asthmatiques comparant les caractéristiques des AIA et des asthmes classiques ne retrouvait aucune différence sur tous les critères de contrôle de l'asthme comprenant notamment les classes GINA, les valeurs de VEMS la consommation de corticostéroïdes et les hospitalisations.

La sévérité des décompensations est plus importante en cas d'intolérance à l'aspirine avec une prévalence de près de 25 % d'AIA chez les patients hospitalisés en soins intensifs pour « *near fatal asthma* » [3]. Plusieurs études montrent également des hospitalisations plus fréquentes en soins intensifs dans les populations d'AIA par rapport aux asthmatiques classiques.

Physiopathologie

Le phénotype d'AIA résulte d'un déséquilibre entre la voie des prostaglandines PGE2 activée par COX-1 et PGD2 activée par COX-2. La prise d'aspirine entraîne une inhibition

préférentielle de COX-1 avec un défaut synthèse des PGE2 bronchodilatatrices et une levée d'inhibition de la voie de la lipo-oxygénase responsable de la synthèse de leucotriènes broncho-constricteurs et pro-inflammatoires (Fig. 1).

Médicaments impliqués

Les inhibiteurs préférentiels de COX-1 que sont l'aspirine et les AINS classiques déclenchent le plus fréquemment et le plus rapidement des AIA dans un délai de moins de quatre heures. Souvent, les réactions sont sévères et surviennent pour des doses minimales, *via* toutes les voies d'administration

(asthme aigu grave suite à l'application cutanée d'AINS par exemple). Des réactions croisées sont constamment présentes en théorie.

Les faibles inhibiteurs de COX-1 et COX-2 comme le paracétamol ou les inhibiteurs préférentiels de COX-2 comme le méloxicam sont rarement associés à des symptômes d'intolérance et d'AIA. L'intolérance est en général dose-dépendante avec très peu de réactions décrites pour de faibles doses. Des manifestations d'intolérances peuvent être observées pour des doses plus élevées. Ces molécules ne posent habituellement pas de problème chez les intolérants à l'aspirine à condition de repérer les doses à ne pas dépasser.

Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 ou coxibs ont fait l'objet d'études prospectives contrôlées en double aveugle

Tableau 1. Comparaison du contrôle de l'asthme entre les intolérants à l'aspirine (AERD) et les non intolérants : mise en évidence d'une prévalence significativement plus importante d'asthmes sévères chez les AERD sur les critères cliniques de contrôle (*physician assessment*), les antécédents d'intubation (*history of intubation*), les visites en urgences imprévues (*unsheduled visit*), la consommation de corticostéroïdes per os (*corticosteroid burst*) et inhalés forte dose (*high dose inhaled corticosteroids*) et des anti-leucotriènes (*leukotriene modifier*) - traduit de l'anglais d'après[4].

	Asthme sans allergie à l'aspirine (n = 2848)	AERD n = 459	p
Critères cliniques d'asthme sévères, % (n)	49 (1378)	66 (304)	< 0,001
Antécédent d'intubation, % (n)	11 (322)	20 (92)	< 0,001
Consultations non prévues dans les 3 derniers mois, % (n)	44 (1264)	54 (249)	0,001
Consultations aux urgences dans les 3 derniers mois, % (n)	13 (372)	18 (81)	0,17
Hospitalisations dans les 3 derniers mois, % (n)	5 (131)	6 (29)	0,68
Majoration des corticoïdes dans les 3 derniers mois, % (n)	46 (1319)	56 (258)	< 0,001
Utilisation de corticostéroïdes inhalés à forte dose, % (n)	26 (727)	34 (157)	< 0,001
Utilisation d'anti-leucotriènes, % (n)	57 (1615)	67 (308)	< 0,001

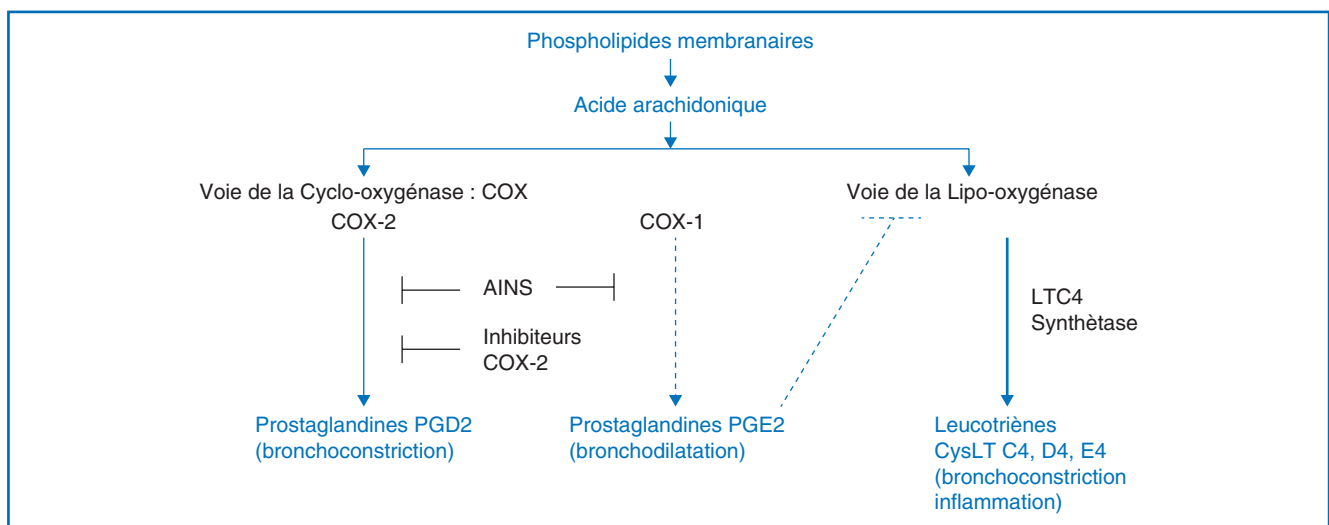


Figure 1. Anomalies de la voie de l'acide arachidonique dans l'AIA responsables d'un déficit en PGE2 et d'un excès de leucotriènes (figure originale).

sur des petits effectifs qui prouvaient leur innocuité dans l'AIA. Depuis leur mise sur le marché, plusieurs cas cliniques ont été publiés montrant des tableaux d'asthme de sévérité variable et d'obstruction nasale. Leur introduction sera préférentiellement réalisée sous surveillance médicale chez AIA connus.

Diagnostic

Le diagnostic d'AIA est clinique. Il n'existe pas de test *in vitro* validé utilisable en pratique clinique. Un interrogatoire rigoureux est primordial à la recherche de symptômes évocateurs lors de prise d'aspirine, d'AINS ou de paracétamol. On cherchera également l'existence des symptômes ORL fréquemment associés.

En cas de doute après un interrogatoire et un examen clinique minutieux, la confirmation diagnostique se fait par un test de provocation par la prise orale d'aspirine [5]. Les recommandations GINA insistent sur le caractère potentiellement dangereux de ce test qui doit être réalisé chez un patient avec un asthme stabilisé, avec un VEMS > 70 % et à proximité d'une réanimation. La quasi-totalité des réactions occulo-nasales ou bronchiques apparaissant avec des prises faibles d'aspirine inférieures ou égales à 100 mg. Du fait de l'évolutivité de la maladie, un test négatif n'exclut pas la survenue d'une intolérance à l'aspirine dans les années à venir.

Traitement symptomatique

Le contrôle de l'asthme se fait avant tout par un traitement de fond efficace avec un traitement de la rhinite et de la polyposse nasale. Une éviction de l'aspirine et des AINS est indispensable. Elle nécessite une éducation renforcée du patient et le port d'une carte d'allergique. Les anti-leucotriènes, par la physiopathologie de la maladie, ont une place logique dans l'arsenal thérapeutique de l'AIA mais les résultats sont variables dans les différentes études évaluant leur efficacité. En cas de réponse partielle on observe tout de même une augmentation de la dose d'aspirine administrable avec les anti-leucotriènes, ce qui justifie en pratique un essai de cette classe avec une efficacité à réévaluer régulièrement. Les anti-IgE n'ont pas été évalués dans l'AIA dans des études prospectives.

Désensibilisation

La désensibilisation peut être proposée pour permettre la prise d'aspirine ou d'AINS, notamment dans les indications cardio-vasculaires. On réalisera alors une induction de tolérance (IT) à doses faibles progressivement croissantes

jusqu'à obtenir la posologie souhaitée (75 mg/j d'aspirine par exemple). L'IT ne permet alors pas la prise de fortes doses d'AINS et nécessite une prise quotidienne de la dose cible. En cas d'arrêt du traitement, l'IT devra être réitérée à partir de faibles doses.

On peut également proposer une désensibilisation selon des schémas proches mais avec des doses quotidiennes d'aspirine beaucoup plus importante pour améliorer les symptômes d'asthme et ORL. Plusieurs études suggèrent son efficacité sur les questionnaires de contrôle de l'asthme mais doivent être confirmées sur de plus grands effectifs

Conclusion

L'AIA n'est pas rare chez l'asthmatique et sa sévérité est plus importante. Un test de provocation pourra être réalisé en milieu spécialisé en cas de doute persistant après un interrogatoire minutieux et un examen clinique. Enfin la désensibilisation est très utile pour permettre la prise d'aspirine et d'AINS chez ces patients et probablement, mais cela reste à évaluer, pour améliorer le contrôle de l'asthme.

Liens d'intérêts

P. Bonniaud : subvention et avantages à titre collectif : Novartis, Ammirall, InterMune. Rémunération, avantages à titre personnel et invitation à des congrès : Novartis, Chiesi, GSK, InterMune, MundiPharma, Boehringer Ingelheim.

S. Clerc : rémunération, avantages à titre personnel et invitation à des congrès : Boehringer Ingelheim.

Références

- [1] Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
- [2] Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:676-81.
- [3] Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:76-81.
- [4] Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L; TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:970-5.
- [5] 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;62:1111-8.