

Phénotypes des hypersensibilités aux AINS

Dr Marion BRAIRE-BOURREL

Allergologue

Centre Hospitalier Lyon Sud



Hôpitaux de Lyon

Sommaire

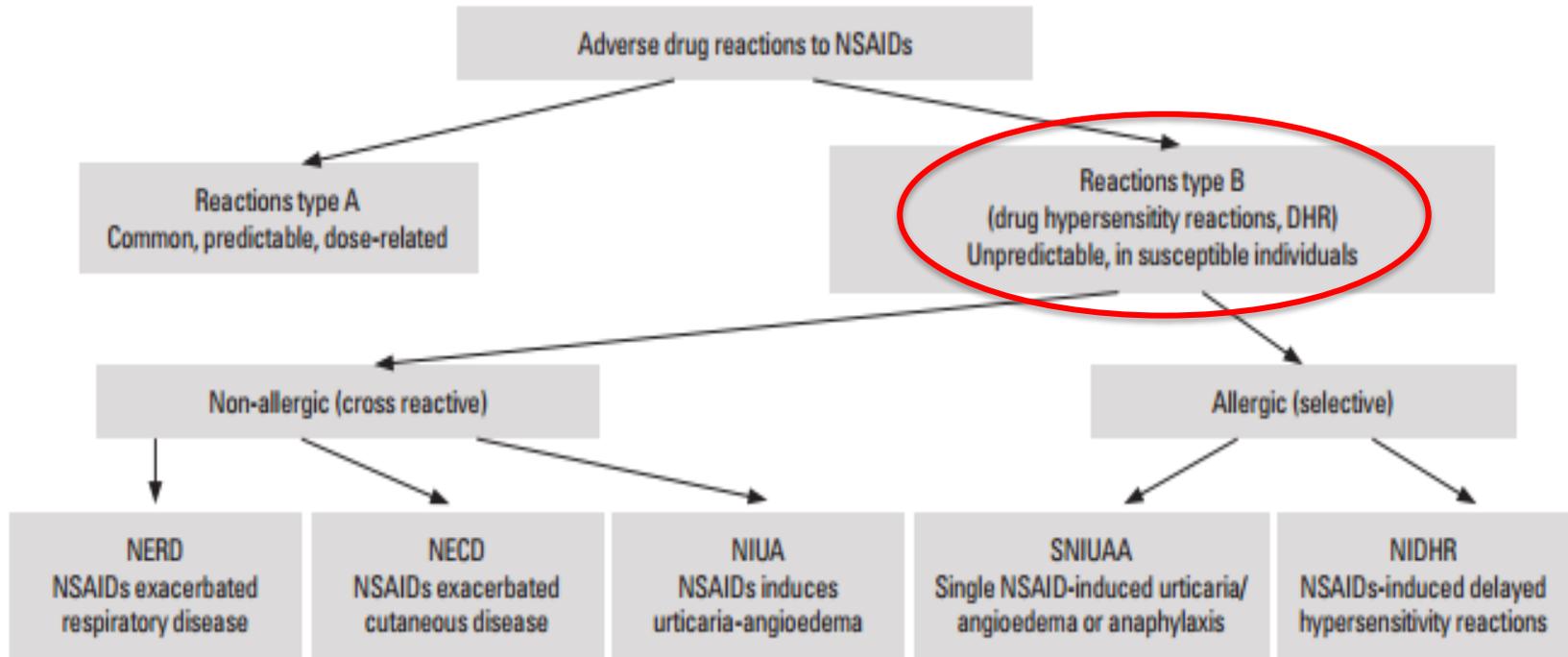
- Introduction : les effets indésirables des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)
- Rappels
 - Métabolisme de l'acide arachidonique
 - Classification des molécules d'AINS
- Présentation de la classification des hypersensibilités (HS) aux AINS
- Les 5 types d'HS aux AINS
 - Epidémiologie
 - Clinique
 - Mécanisme
 - Diagnostic
- Conclusion : les 7 étapes du diagnostic d'une HS aux AINS

Introduction (1) : les AINS

- = Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
- Une des classes thérapeutiques les plus prescrites
- Nombreuses molécules
- Différentes classifications selon :
 - Sélectivité vis-à-vis des cyclo-oxygénases (COX)
 - Structure chimique
- Antalgique, antipyrétique, anti-agrégant plaquettaire
- Nombreux effets indésirables Ayuso, Clin Exp Allergy, 2013



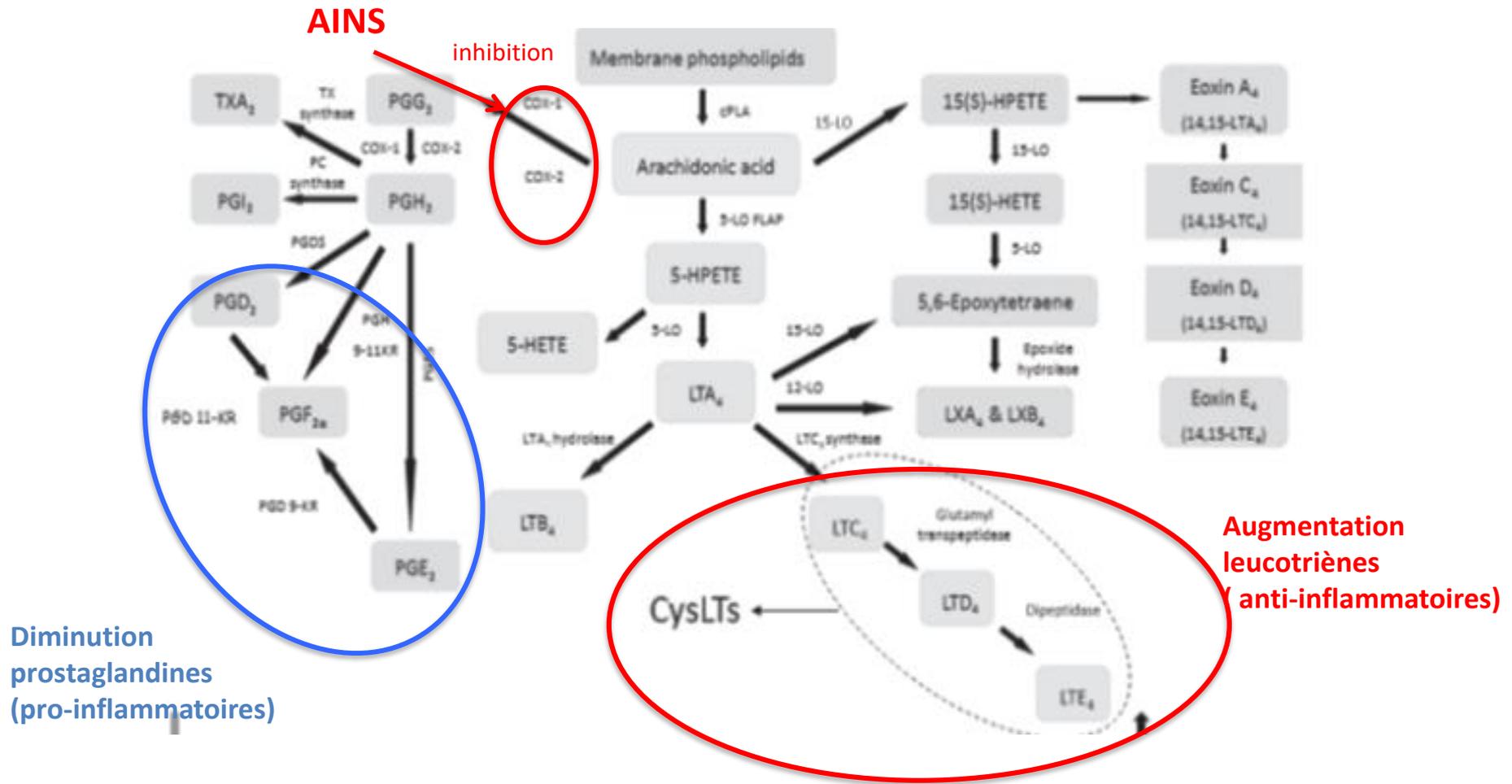
Introduction (2) : effets indésirables des AINS



RAPPELS (1) : MÉTABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE

Phénotype des hypersensibilités aux AINS

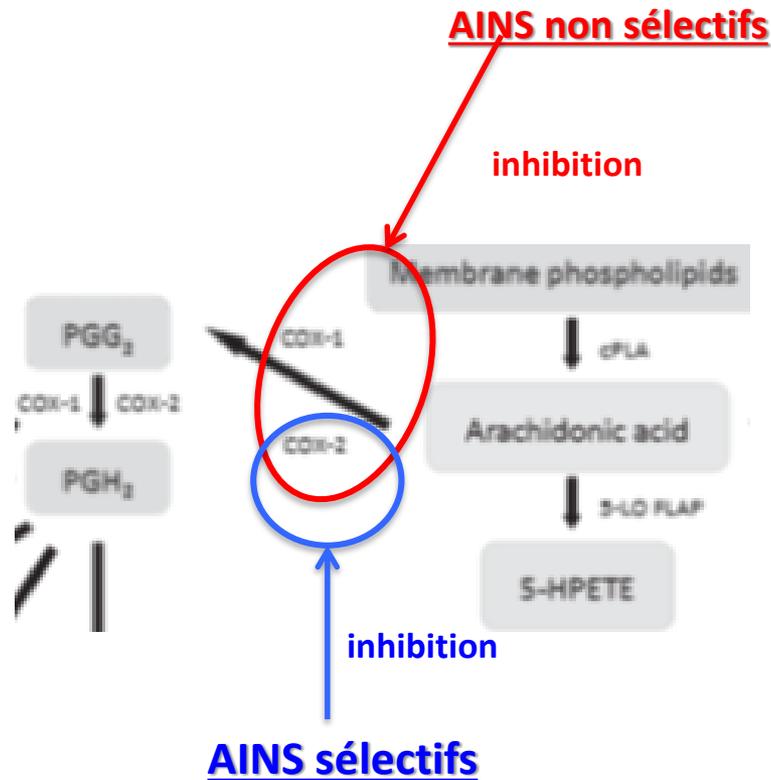
Effet pharmacologique des AINS



Voie métabolique des COX

- Acide arachidonique > COX > synthèse prostaglandines (PG)
- 2 isoformes des Cyclo-Oxygénases : COX1 et 2
- COX1
 - Expression constitutive
 - PG protectrices > Maintien fonction rénale, agrégation plaquettaire, intégrité muqueuse gastrique
- COX2
 - Expression constitutive **et induite par inflammation** (taux bas hors inflammation)
 - PG inflammatoires
- **AINS > inhibition des COX >> effet anti-inflammatoire**

AINS et effets indésirables gastriques



- Diminution PG inflammatoires (COX2) ET protectrices (COX1)
- Effets indésirables gastriques

- Diminution PG inflammatoires
- Efficacité supérieure?
- Moins d'effets indésirables gastriques

HS AINS : les 2 mécanismes

- **Inhibition COX > majoration leucotriènes** (basophiles, mastocytes, éosinophiles)

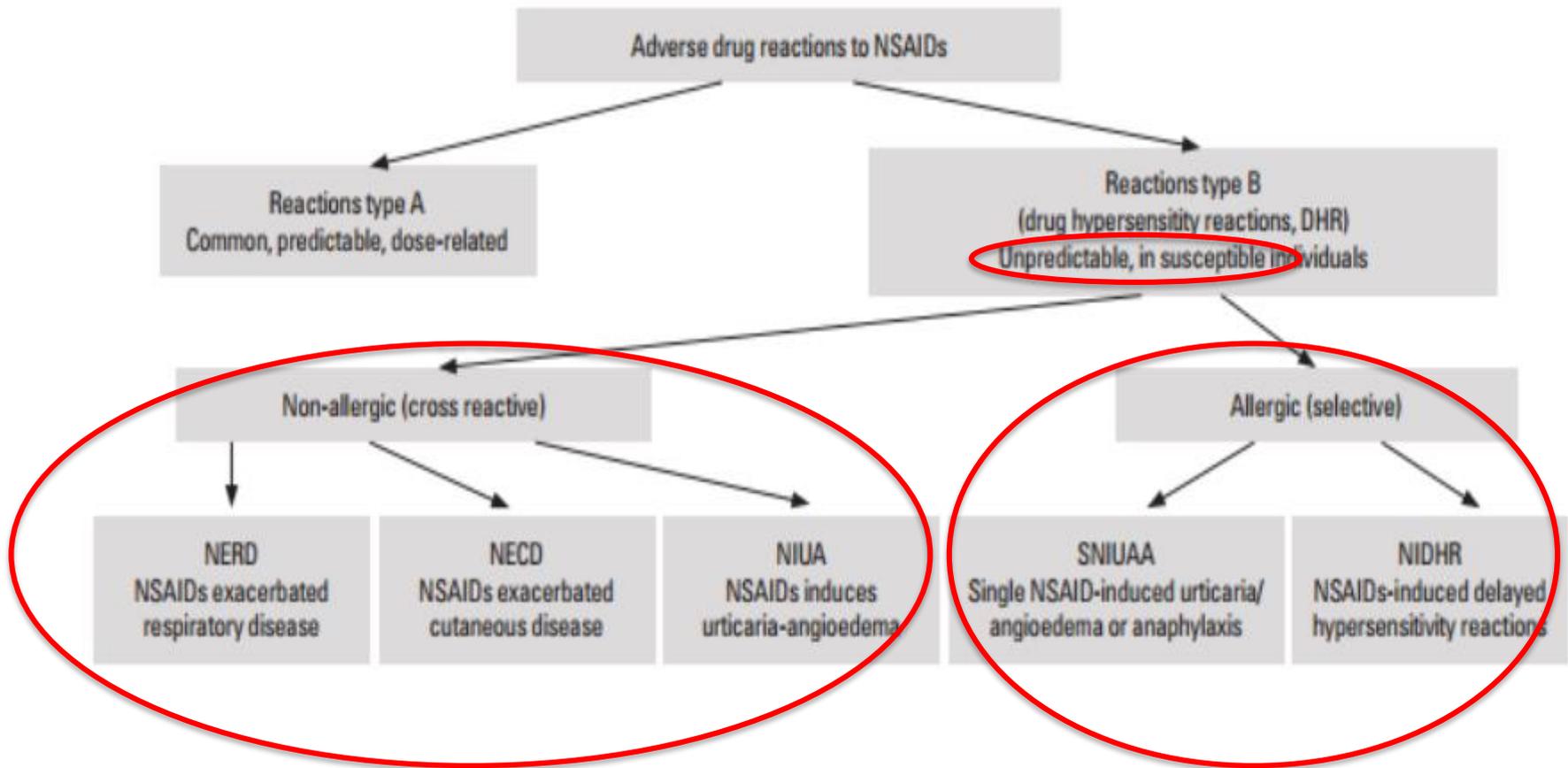
- Sécrétion histamine
- + sécrétions cytokines pro-inflammatoires et histaminolibératrices (IL-1)

> manifestations cliniques HS AINS + réactions croisées HS entre différents AINS (**mécanisme non immunologique**)

- **AINS : différentes structures chimiques**

> AINS = antigènes, capables déclencher réactions IgE médiées ou HS retardée (**mécanisme immunologique**)

Effet pharmacologique ou immunologique?



**Effet pharmacologique des AINS
(non immunologique)**

**AINS = allergène
(immunologique)**

RAPPELS (2) : CLASSIFICATIONS DES MOLECULES D'AINS

Phénotypes des HS aux AINS

Selon sélectivité vis-à-vis des COX

Nouvelle classification (sélectivité des molécules)	Principales familles (structure chimique du noyau)	Dénomination commune internationale
Inhibiteurs sélectifs de la COX1 (<i>aspirine à faible dose</i>)	Salicylés	acide acétylsalicylique
Inhibiteurs non-sélectifs des COX (<i>la plupart des AINS classiques</i>)	Pyrazolés Indoliques Oxicams Arylcarboxyliques Fénamates	Phénylbutazone Indométacine Sulindac Ténoxicam Piroxicam Kétoprofène Diclofénac Etodolac Acide tiaprofénique Alminoprofène Flurbiprofène Naproxène Ibuprofène Acide niflumique
Inhibiteurs préférentiels de la COX2	Arylcarboxyliques Oxicams	Nimésulide Nabumétone Méloxicam
Inhibiteurs spécifiques de la COX2	Coxib	Célécoxib Rofécoxib

HS non immunologique

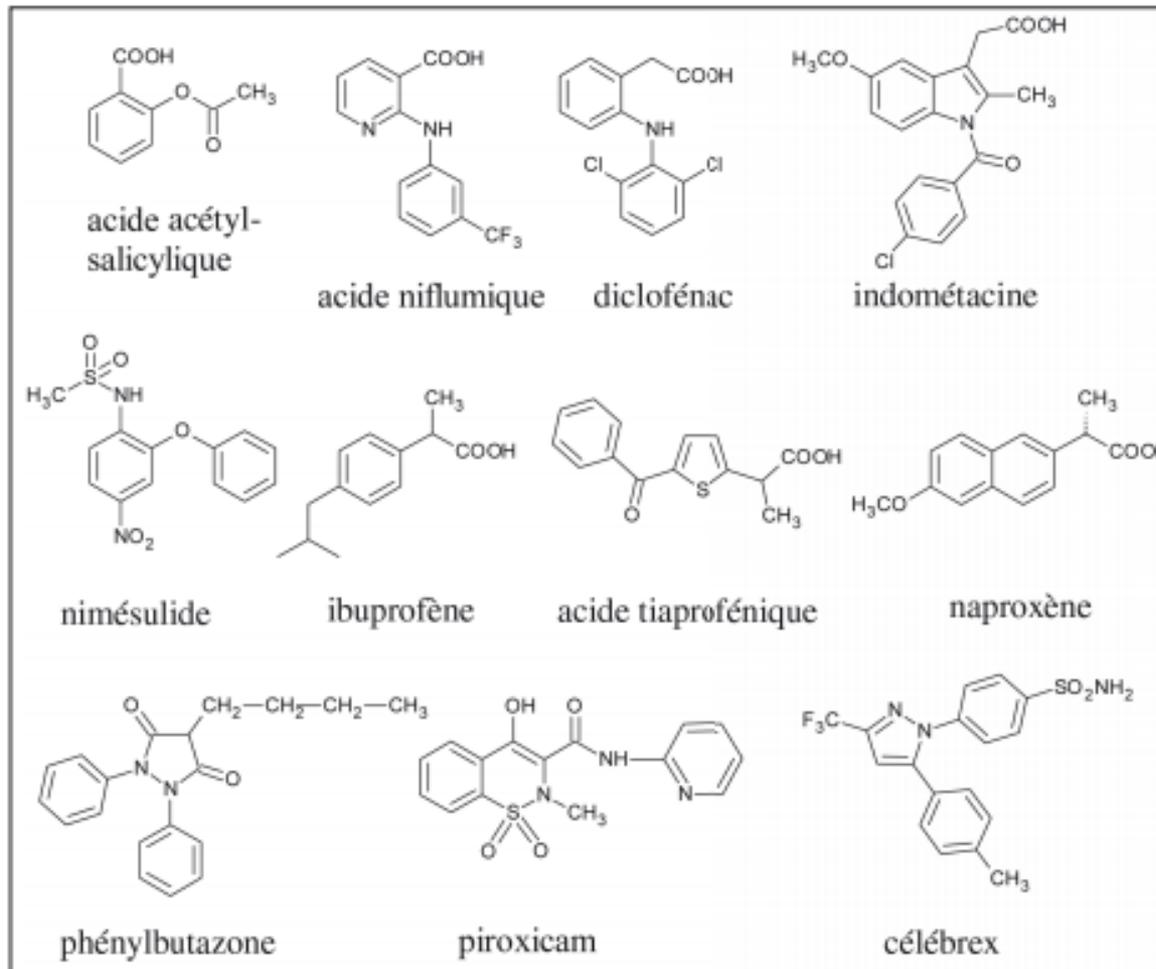
- Moins pourvoyeur HS non immunologique
 - + impliqués dans HSR

Selon structure chimique (1)

Group	Drugs
Salicylic acid derivates	Acetylsalicylic acid (Aspirin) Sodium salicylate Diflunisal Salicylsalicylic acid Sulfasalazine Olsalazine
Para-aminophenol derivatives	Acetaminophen
Indol and indene acetic acid	Indomethacin Sulindac Etodolac
Heteroaryl acetic acid	Ibuprofen Neproxen Flurbiprofen Ketoprofen Fenoprofen Oxaprozin
Anthranilic acid (fenemates)	Mefenamic acid Meclofenamic acid
Enolic acid derivatives (oxicams)	Piroxicam Tenoxicam Meloxicam

AINS = allergène
(mécanisme immunologique)

Selon structure chimique (2)



PRESENTATION DE LA CLASSIFICATION DES HYPERSENSIBILITES AUX AINS

Phénotype des HS aux AINS

Intérêt d'une classification des HS aux AINS

- AINS : > 50% des réactions d'HS médicamenteuses (Dona et al, JACI, 2012)
- HS AINS : 1 à 3% population générale
- Ibuprofène = molécule + fréquemment impliquée (la + prescrite)
- Diversité des manifestations cliniques, sévérité variable (cutané ++)
- **Classification**
 - > **mécanisme incriminé**
 - >> **prise en charge adaptée**

HS AINS : recommandations 2013

Critères anamnestiques > classification :

- Délai prise d'AINS - survenue symptômes
- Type de manifestations cliniques
- Réactions croisées entre différentes classes d'AINS



Allergy

POSITION PAPER

Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs

M. L. Kowalski¹, R. Asero², S. Bavbek³, M. Blanca⁴, N. Blanca-Lopez⁵, G. Bochenek⁶, K. Brockow⁷, P. Campo⁴, G. Celik³, J. Cernadas⁸, G. Cortellini⁹, E. Gomes¹⁰, E. Nizankowska-Mogilnicka⁶, A. Romano^{11,12}, A. Szczeklik¹³, S. Testi¹⁴, M. J. Torres⁴, S. Wohrl¹⁵ & J. Makowska¹

Les 5 types d'HS aux AINS

- **Non immunologique (80%)**
 - Urticaire chronique exacerbée par AINS
 - Urticaire/angioedème (U/AO) induits par plusieurs AINS
 - Pathologie respiratoire exacerbée par AINS
- **Immunologique (20%)**
 - U/AO ou anaphylaxie induits par 1 seul type d'AINS
 - Manifestations d'HS retardée induites par la prise d'1 seul type d' AINS

LES 5 TYPES D' HS AUX AINS

Phénotypes des HS aux AINS

NSAID-exacerbated cutaneous disease

- = **Urticaire chronique (UC) exacerbée par les AINS**
- **Epidémiologie**
 - 12 à 30% des patients UC
 - Certains patients : HS AINS précède UC (Asero, JACI, 2003)
- **Clinique**
 - Urticaire et/ou angioedème (U/AO) (grade 1)
 - Quelques minutes à 4 heures après prise AINS
 - Réactions croisées différents AINS
 - ++ inhib COX1, inhib COX2 souvent mieux tolérés
- **Mécanisme**
 - Effet pharmacologique AINS
 - + prédisposition génétique (taux élevés leucotriènes urinaires)
- **Diagnostic**
 - Histoire clinique
 - +/- Test de Provocation Orale molécule incriminée



NSAID-induced Urticaria/Angioedema

- = Urticatoire/Angioedème induits par plusieurs AINS
- Epidémiologie : **le plus fréquent**
- Clinique
 - U/AO (grade 1) 1 à 6 heures après la prise d'AINS
 - Réactions croisées différents AINS
 - Terrain atopique (acariens, graminées ++)
- Mécanisme
 - Effet pharmacologique des AINS
(inhibition COX1 ++)
- Diagnostic
 - U/AO à > 2 AINS différents
 - Pas ATCD UC
 - TPO aspirine recommandé si réaction à 1 seul AINS : U/AO?
 - **Grade 1 : Tests cutanés et IgE spécifiques NON indiqués**



NSAID-exacerbated Respiratory Disease

- = Pathologies Respiratoires exacerbées par les AINS
- Epidémiologie
 - 4,3 à 20% selon population étudiée et méthode diagnostique (Kowalski, Allergy, 2013)
 - Femmes ++
 - France : syndrome de Fernand Vidal
- Clinique
 - Bronchoconstriction
 - 30 minutes à 3 heures après la prise d'AINS
 - +/- rhinorrhée, conjonctivite, U/AO
 - ATCD polypose naso-sinusienne et/ou asthme
 - Terrain atopique ++
- Mécanisme
 - Effet pharmacologique des AINS (inhib COX1)
- Diagnostic
 - Anamnèse ++
 - TPO aspirine? Test de provocation par inhalation lysine aspirine (L-ASA)?

HS aspirine
= facteur de risque asthme
sévère



Syndrome de Fernand-Vidal : précisions (1)

- Triade :
 - Hypersensibilité **SEVERE** à l'aspirine : grade II ou III fréquent, asthme induit par l'aspirine
 - Polypose naso-sinusienne **SEVERE**, souvent chirurgicale
 - Asthme intrinsèque (non allergique) **SEVERE**
- Diagnostic
 - Anamnèse ++
 - Tests de provocation controversés

Syndrome de Fernand-Vidal :

précisions (2)

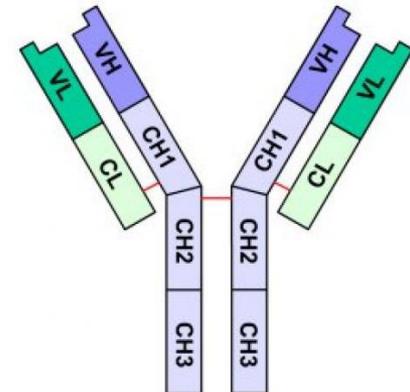
- Age de survenue tardif (++ 40-50 ans)
- Femmes ++?
- Prévalence? (rare, mais probablement sous-évalué)
- Rhino-sinusite virale traînante inaugurale, puis asthme 2-3 ans après, parfois induit par l'aspirine
- Déséquilibre de base du métabolisme des LT, majoré par la prise d'AINS
- Traitement :
 - **Eviction des AINS** (paracétamol souvent toléré < 600 mg/jour)
 - IDT aspirine? Biothérapies +++
- **Avis spécialisé Centre Expert Asthme Sévère +++**

Syndrome de Fernand-Vidal : précisions (3)

- **Ne pas contre-indiquer les AINS à tous les patients asthmatiques!!!**

Single NSAID-induced U/AO or anaphylaxis (SNIUAA)

- = U/AO ou anaphylaxie induits par un seul type d'AINS
- Epidémiologie
 - Rare
 - Toutes molécules AINS
 - ++ (pyrazolone), diclofénac
- Clinique
 - U/AO ou anaphylaxie ≤ 30 minutes après prise d'AINS
 - AINS de structure chimique similaire (même classe)
 - Tolérance AINS structures chimiques différentes (même les inhibiteurs sélectifs des COX1)
- Mécanisme
 - IgE-médié (immunologique)
- Diagnostic
 - Anamnèse ++
 - Tests cutanés (max 1 an après réaction) +/- IgE spécifiques?
 - TPO pas fiable
 - TPO aspirine : tolérance (si pas classe AINS incriminée...)



U/AO induits par les AINS : IgE ou pas IgE?

Spectrum of symptoms	Urticaria/ angioedema		Urticaria/ angioedema and/or anaphylaxis
Onset of reaction	1hour to 6 hours		Minutes to 1 hour
History of cross-reactivity	Reactions to several Cox-1 inhibitors		Reactions to single NSAID
Underlying chronic disorder	Chronic urticaria	Usually no or atopy	Usually No
Type of reaction	NECD	NIUA	SNIUAA
Putative mechanisms	Non-immunological		Immunological
Skin testing or serum IgE	Not relevant		May be diagnostic
Oral challenge with aspirin	To confirm cross-reactive type		To exlude cross-reactive type
Oral challenge with culprit NSAID	Yes		Not recommended

Urticaire exacerbée (UC) ou induite par les AINS : même entité clinique?

Kowalski, JACI, 2015

Single NSAID-Induced Delayed Reaction

- = Manifestations d'HS retardée induites par la prise d'1 AINS
- Epidémiologie : inconnue (rare), peu de données
- Clinique
 - Délai depuis prise AINS > 24h
 - Symptômes cutanés +++
 - Exanthème maculo-papuleux, érythème pigmenté fixe, photosensibilité, urticaire retardée, eczéma de contact
 - Toxidermies sévères (DRESS, SJS/Lyell, PEAG) très rares
 - AINS topiques > photoallergie
- Mécanisme
 - Immunologique = HS retardée (LT CD4+, LT CD8+)
- Diagnostic
 - Anamnèse +++
 - IDR, Patch-tests, photopatch-tests selon clinique
 - Pas de protocole standardisé pour TPO (CI si toxidermie sévère)



Conclusion (1) : synthèse

- AINS : nombreux effets indésirables, dont HS
- HS : 2 types :
 - Non immunologique : effet pharmacologique
 - Immunologique : IgE ou HSR
- 5 phénotypes d'HS AINS :
 - Non immunologique (réactions croisées entre différents AINS)
 - UC exacerbée par les AINS : ATCD UC
 - U/AO induits pas plusieurs AINS (sans ATCD UC) : **le plus fréquent**
 - Pathologies respiratoires exacerbées par les AINS : ATCD asthme
 - Immunologique (1 seul AINS impliqué)
 - U/AO/anaphylaxie induite par 1 seul AINS : IgE
 - Manifestations retardées : LTCD4+ ou LT CD8+

Conclusion (2) :

les 7 étapes du diagnostic de l'HS aux AINS

Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity

Based on the history	Step 1. Assess if this is a predictable (type A) or unpredictable (type B) adverse reaction	1) Réaction type A ou B
	Step 2. Ask for timing of the reaction	2) Délai
	Step 3. Analyze clinical pattern of drug-induced symptoms and underlying chronic diseases	3) Symptômes
	Step 4. Ask about history of tolerance/intolerance to other NSAIDs	4) Autres AINS?
Based on <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> procedures	Step 5. Confirm/exclude cross-reactivity to other NSAIDs by oral challenge	5) Réactions croisées ? > TPO autres AINS
	Step 6. Consider skin testing or <i>in vitro</i> testing in case of single reactions	6) IgE médiée? > tests cutanés +/- IgE spécifiques
	Step 7. Consider oral provocation challenge with the culprit drug	7) TPO avec AINS incriminé?