

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
- Spécificités de la classification pédiatrique de l'HS aux AINS
- Conclusion : les 7 étapes du diagnostic d'une HS aux AINS

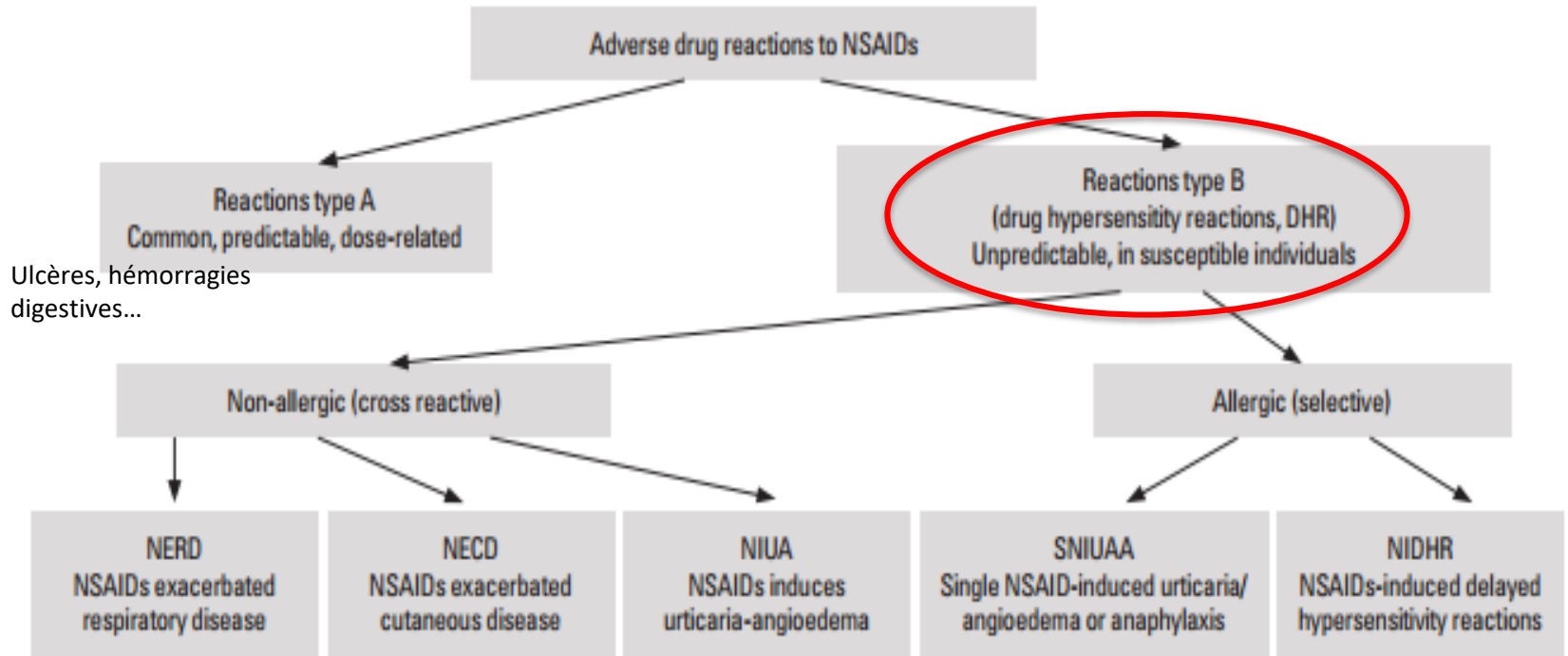
Introduction (1) : les AINS

- = 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



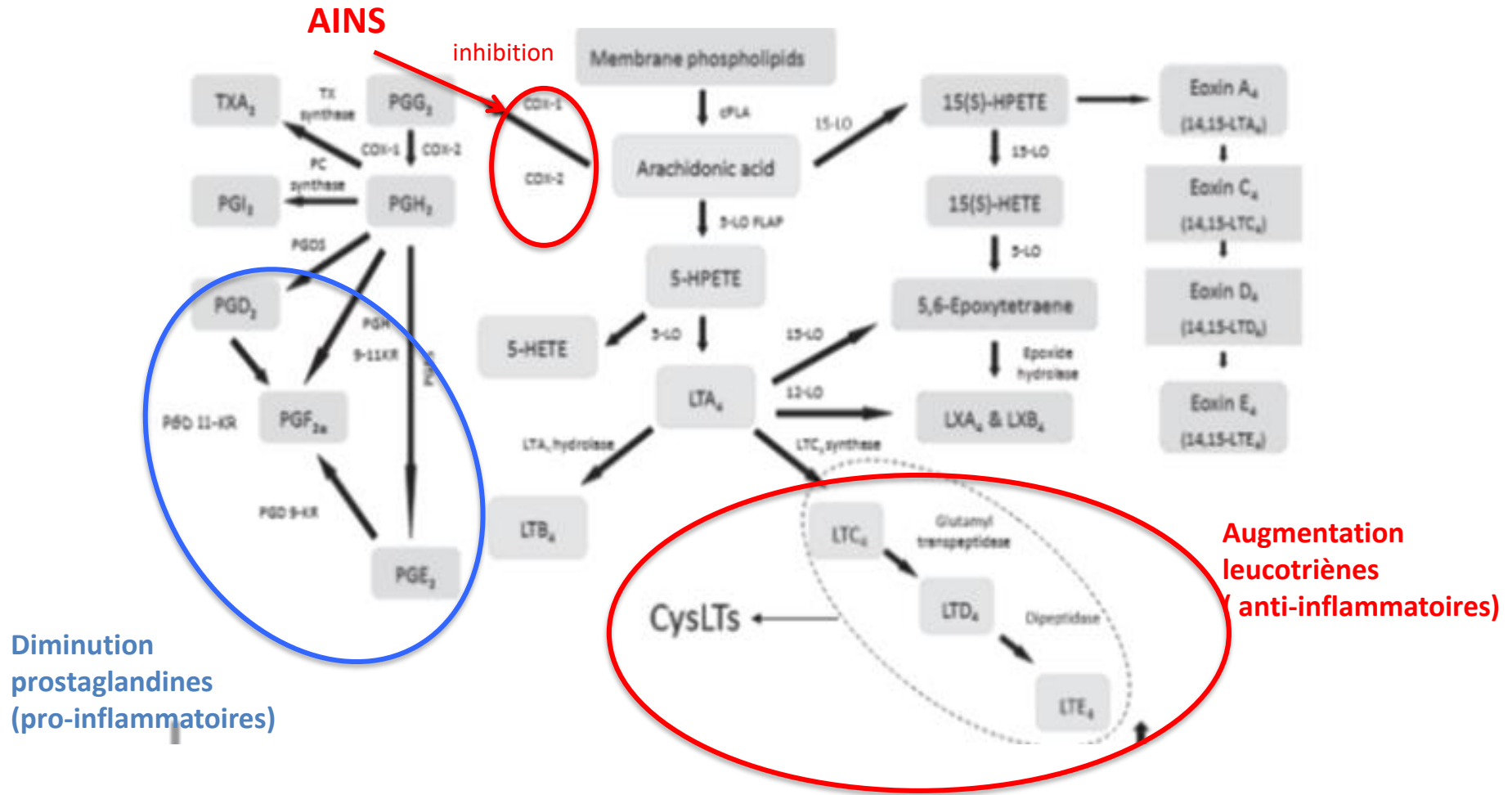
Introduction (2) : effets indésirables des AINS



RAPPELS (1) : MÉTABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE

Phénotype des hypersensibilités aux AINS

Effet pharmacologique des AINS



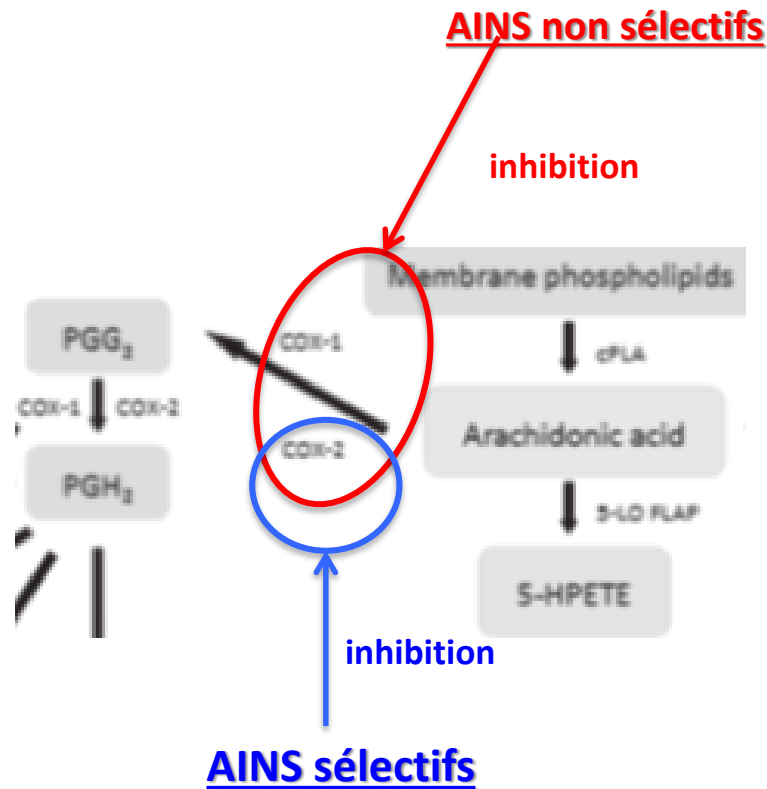
Diminution
prostaglandines
(pro-inflammatoires)

Augmentation
leucotriènes
(anti-inflammatoires)

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



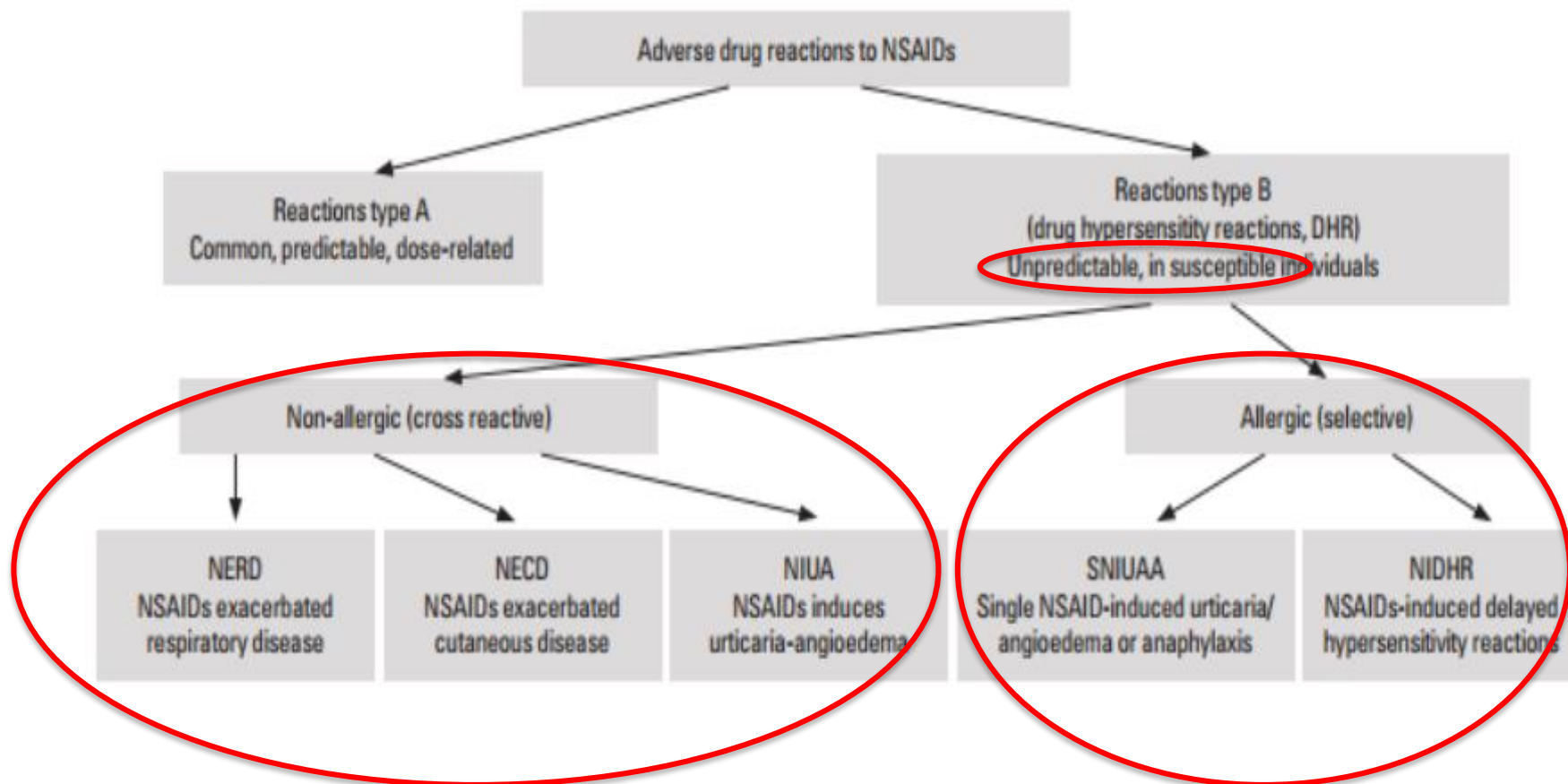
- Diminution PG inflammatoires (COX2) ET protectrices (COX1)
- Effets indésirables gastriques

- 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

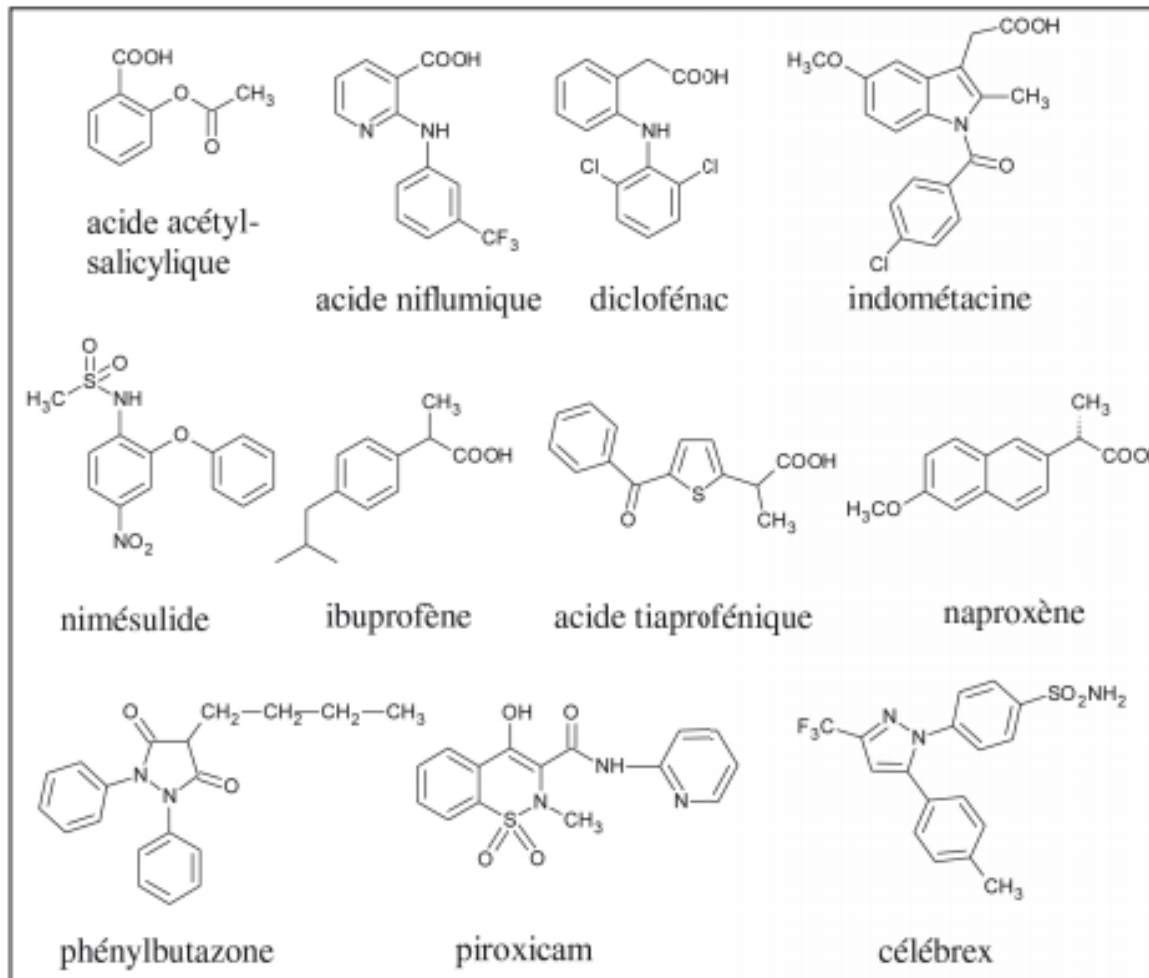
- Moins pourvoyeur HS non immunologique
 - + impliqués dans HSR

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

- = Urticaire/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)

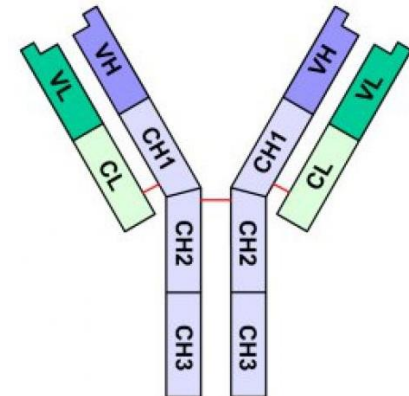
- Age de survenue tardif (++ 40-50 ans)
- Femmes ++?
- Prévalence? (rare, mais probablement sous-évalué)
- Rhino-sinusite virale traînante inaugurale, puis asthme 2-3 ans après, parfois induit par l'aspirine
- Déséquilibre de base du métabolisme des LT, majoré par la prise d'AINS
- Traitement :
 - **Eviction 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 +/- IgE spécifiques? +/- TPO si tout est négatif
 - 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, 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)



Particularités de la classifications pédiatrique

Table 4 New possible classification for NSAID hypersensitivity in the pediatric population, adapted from the current ENDA classification

Group number	Type of reaction	A Clinical manifestation	B Delay of reaction	C Impact of risk factors	D Cross-reactivity	Putative mechanism
I	Non-allergic NSAID hypersensitivity (ENDA 1,2,3)	Urticaria, angioedema, dyspnea, rhinitis, conjunctivitis, anaphylaxis	Acute (usually immediate to several hours after exposure)	Strong	Yes	COX-1 inhibition
II	Single NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (ENDA 4)	Urticaria, angioedema, anaphylaxis	Immediate (<1 h)	Unknown	No	IgE-mediated
III	Single NSAID-induced delayed reactions (ENDA 5)	Various symptoms and organs involved (e.g., fixed drug eruption, SJS/TEN, nephritis)	Delayed onset (usually more than 24 h after exposure)	Unknown	No	T-cell-mediated

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; COX-1, cyclooxygenase 1; SJS, Stevens–Johnson Syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

C- Facteurs de risque : atopie, urticaire, âge précoce de survenue

Cousin et al., Ped Allergic and Immunology, 2016

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, autres AINS tolérés)
 - 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

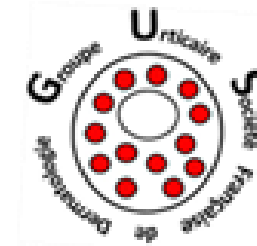
Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity

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) Tolérance des 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++



Hospices Civils de Lyon

■
votre santé,
notre engagement



PREVENTION DE L'URTICAIRE INDUITE PAR LES AINS PAR UNE PREMEDICATION ANTI-HISTAMINIQUE

**Marion BRAIRE-BOURREL – Michaël KHANDZIAN - Florence HACARD - Audrey NOSBAUM –
Pauline PRALONG - Jean-François NICOLAS - Frédéric BERARD**

Service d'Allergologie et Immunologie Clinique - Centre Hospitalier Lyon Sud

Service de Dermatologie et d'Allergologie – CHU de Grenoble

INTRODUCTION (1) : classification actuelle des réactions d'hypersensibilité (HS) aux AINS

Tableau 1. Classification actuelle des réactions d'hypersensibilité aux AINS (d'après (8))

	Délai d'apparition	Maladie sous jacente	Réactivité croisée	Mécanisme imputable
Maladie respiratoire exacerbée par les AINS	Aigu ¹	Asthme / Rhinosinusite	Oui	Non allergique
Maladie cutanée exacerbée par les AINS	Aigu ¹	Urticaire chronique	Oui	Non allergique
Urticaire/angio-œdème induit par les AINS	Aigu ¹	Aucune	Oui	Non connu
Urticaire/angioedème ou anaphylaxie induit par un seul AINS	Aigu ¹	Aucune	Non	Allergique : IgE médié
Réaction d'hypersensibilité retardée induite par un seul AINS	Retardé ²	Aucune	Non	Allergique : médié par les cellules T

1. Immédiat à quelques heures après expositions
2. Plus de 24h après l'exposition

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 Jun;15(3):164–7.

INTRODUCTION (2) : prise en charge actuelle de l'U/AO induite par les AINS

- Bilan allergologique?
 - Pas de tests cutanés recommandés pour des réactions de grade 1
- Prise en charge thérapeutique
 - Eviction des AINS « classiques » antiCox1
 - Inhibiteurs sélectifs de la Cox2

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 Oct;68(10):1219–32.

RATIONNEL

- Problème de la prise en charge de l'urticaire induite par les AINS **qui s'apparente à la prise en charge d'une urticaire aiguë**, ainsi la co-prescription d'un antihistaminique avec l'AINS prévient la survenue de l'urticaire et peut être proposée comme thérapeutique alternative dans l'urticaire induite par les AINS

OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE

- Démontrer que la co-prescription d'un antihistaminique lors d'un ATCD d'urticaire induite par les AINS est une alternative sûre pour permettre au patient de reprendre les AINS sans récurrence de l'urticaire

METHODE

- Etude prospective non interventionnelle multi-centrique :
 - CHU de Lyon et de Grenoble
- Réalisée de février 2016 à août 2017
- Critères d'inclusion:
 - Age \geq 18 ans
 - Réaction d'urticaire ou d'angioedème (U/AO) sans signes systémique (grade 1)
 - Suite à la prise d'AINS non-sélectifs Cox2
- Critères d'exclusion :
 - Autre réaction d'HS que l'U/AO
 - Syndrome de Fernand-Widal
 - Mastocytose
 - Grossesse, allaitement
 - Pathologie chronique non stabilisée sous traitement
- Réintroduction hospitalière de **l'AINS incriminé à dose complète** précédé d'une **prémédication 30 minutes avant par cétirizine 10 mg**
- Au total: **142 patients inclus**

RESULTATS (1) : EPIDEMIOLOGIE DE LA COHORTE

Table 1. Epidemiology and clinical data of the 142 patients studied	
Caractéristiques	No. (%) of patients
Age, mean (range), years	50 (18 - 81)
Sex ratio M/F	39/103
Atopic diseases	81 (57)
Chronic urticaria*	26 (22)
Symptoms **	
Urticaria	41 (30)
Angioedema	55 (40)
Urticaria and angioedema	40 (30)
Reaction time < 2h	82 (58)
Indication for NSAID therapy	
Analgesic	111 (78)
Infectious	26 (18)
Other	5 (4)
Hypersensitivity to several NSAID	48 (34)
Culprit drugs	
Ibuprofen	58 (41)
Aspirin	37 (26)
Ketoprofen	23 (16)
Diclofenac	13 (9)
Others	11 (8)
* Analysis of 117 patients	
** Analysis of 136 patients	

RESULTATS (2) : TOLERANCE DU TPO HOSPITALIER

Table 2.
Hospital reintroduction after premedication with antihistamines in 142 patients

Characteristics	No. (%) of patients
Good tolerance of reintroduction	128 (90,1)
Grade of reaction if poor tolerance*	
I	14 (100)
Reintroduced molecules	
Ibuprofen	63 (44)
Aspirin	35 (24)
Kétoprofen	21 (15)
Diclofenac	13 (9)
Others	11 (8)

* According to Ring & Messmer classification

DISCUSSION :

Tableau 2. Simplification de la classification des hypersensibilités aux AINS

Délai de la réaction	Manifestations cliniques	Conduite à tenir	Prise en charge thérapeutique
Aiguë	Atteinte cutanée isolée : •Urticaire superficielle •Angioedème	Pas d'exploration	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement d'une urticaire • Pas d'éviction des AINS • Prémédication par antihistaminique en cas de reprise d'un AINS ou traitement par anti COX-2 sélectifs
	Atteinte cutanée et systémique	Bilan allergologique	<ul style="list-style-type: none"> • Dépend des résultats du bilan allergologique
Retardé (> 24h)	Atteinte cutanée et/ou systémique	Bilan allergologique	<ul style="list-style-type: none"> • Dépend des résultats du bilan allergologique

CONCLUSION

- Dans la littérature:
 - Prémédication par antiH1 absente des recommandations pour la prise en charge de l'urticaire induite par les AINS isolée.
- Dans notre étude :
 - 90% patients : Absence de récurrence de l'U/AO suite à la reprise d'AINS sous antiH1
 - Alternative sûre et sans risque (si récurrence = U/AO)
 - Même prise en charge qu'il y ait ou non un ATCD d'urticaire chronique
 - Simplification classification actuelle
 - Réintroduction sous antiH1 en milieu hospitalier :
 - Réassurance patient
 - Réassurance médecin prescripteur pour une prescription ultérieure d'AINS (si traitement nécessaire)