

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

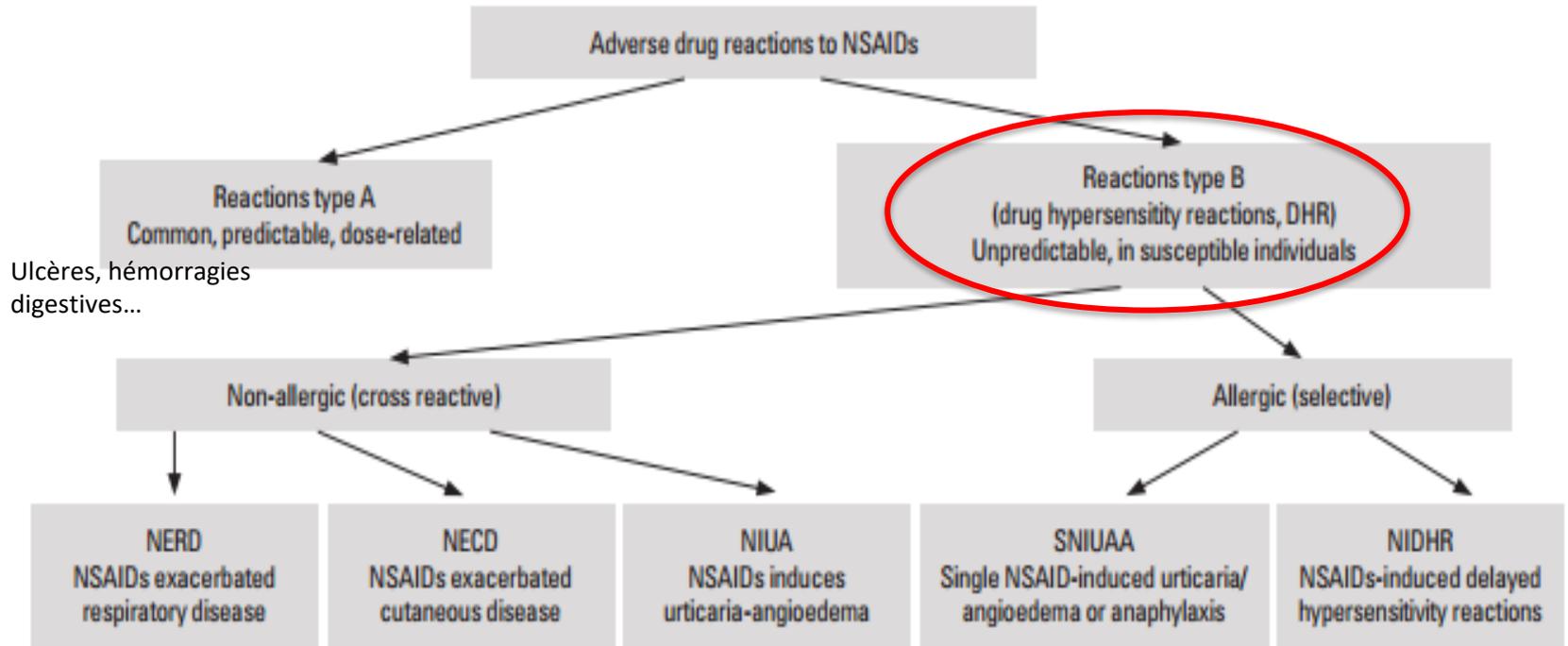
Introduction (1) : les AINS

- = 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



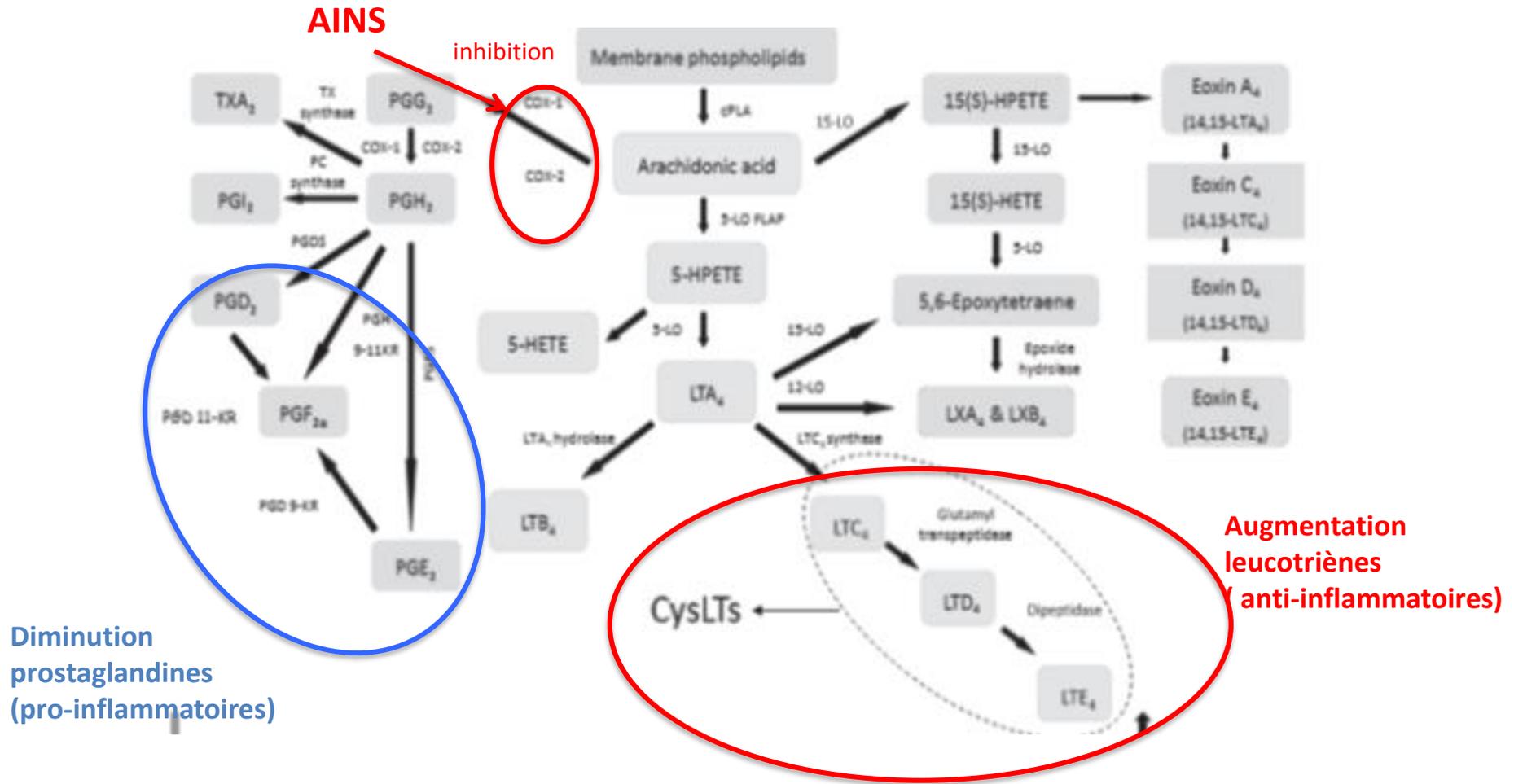
Introduction (2) : effets indésirables des AINS



RAPPELS (1) : MÉTABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE

Phénotype des hypersensibilités aux AINS

Effet pharmacologique des AINS



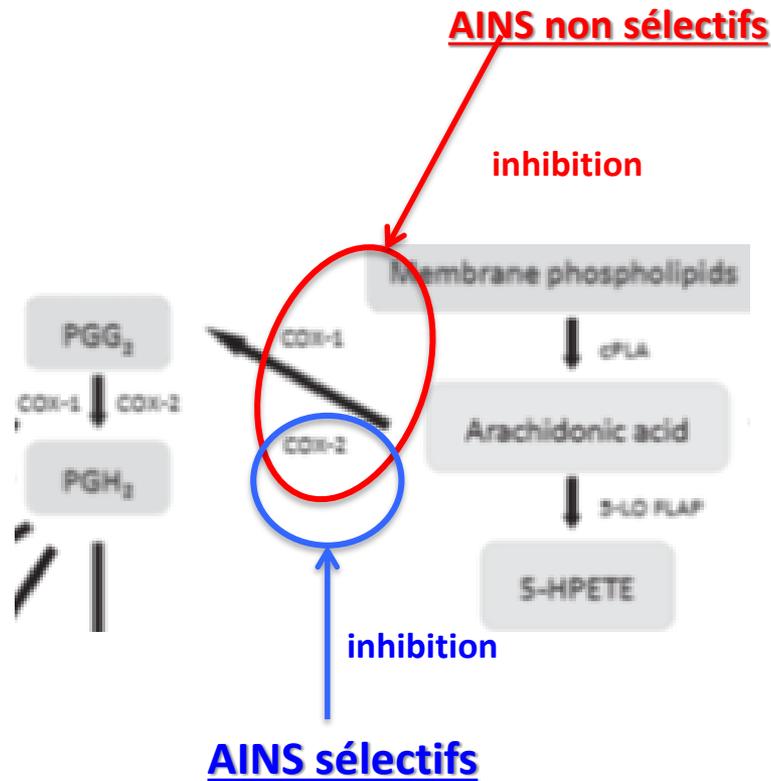
Diminution
prostaglandines
(pro-inflammatoires)

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)

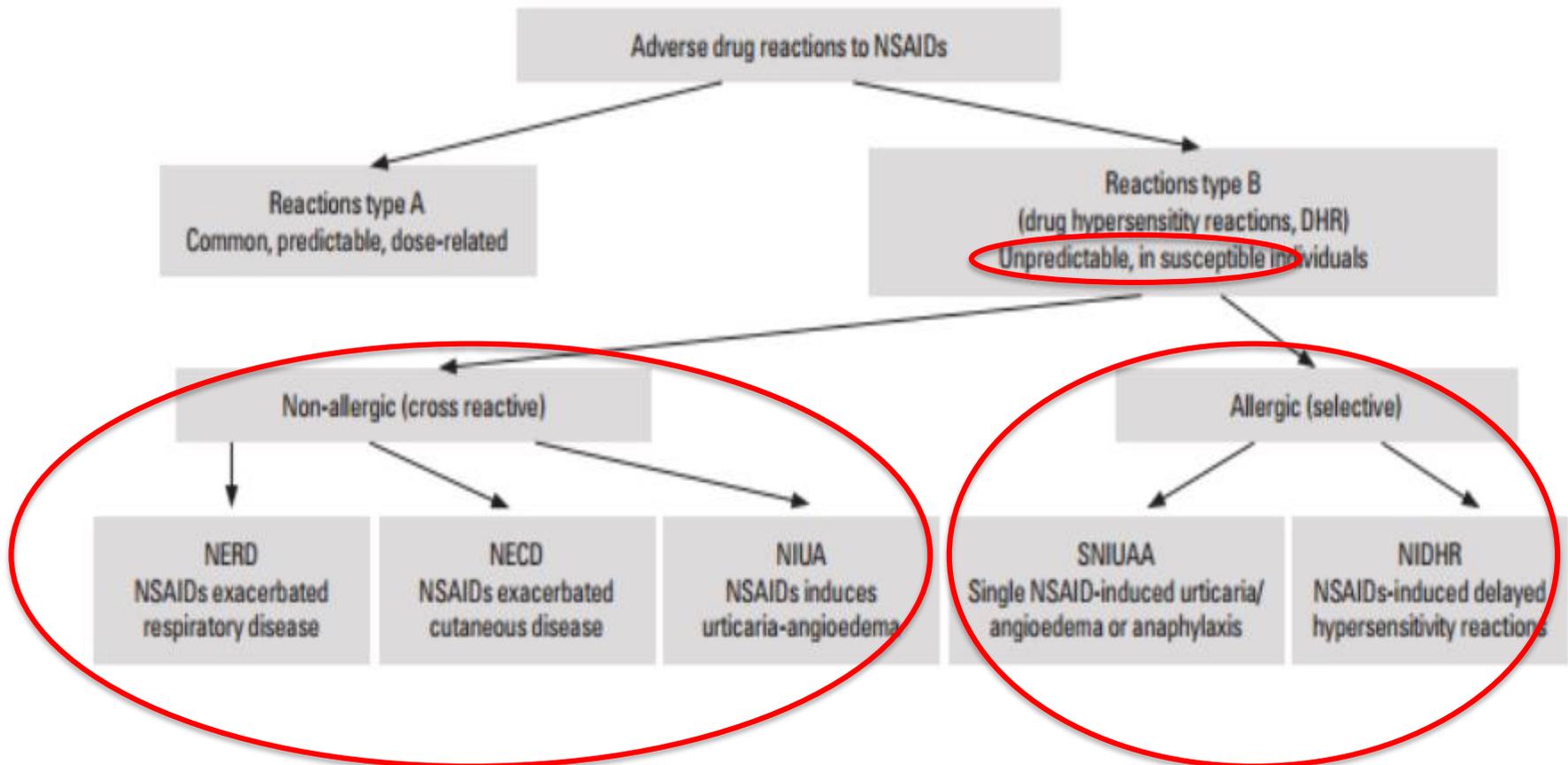
- Sécrétion histamine
- + sécrétions cytokines pro-inflammatoires et histaminolibératrices (IL-1)

> 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 allergologique**)

Effet pharmacologique ou immunologique?



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

**AINS = allergène
(allergologique)**

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
pharmacologique

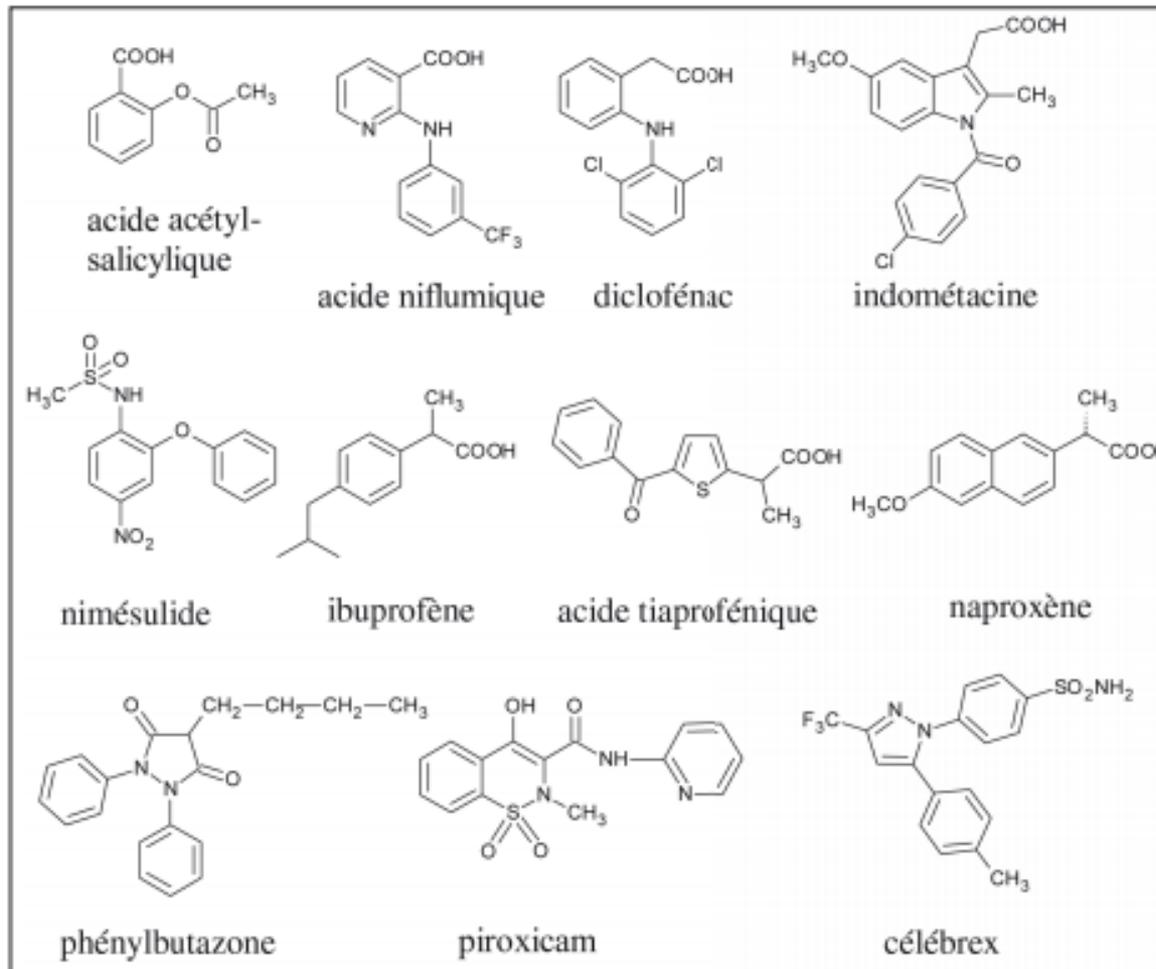
- Moins pourvoyeur HS
pharmacologique
- + impliqués dans HSR

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 allergologique)

Selon structure chimique (2)



Paracetamol

- Mécanisme d'action antalgique et antipyrétique n'est pas encore parfaitement élucidé.
- Idem AINS : Action anti-cox1 et 2 >> mécanisme pharmacologique ++
- Les réactions d'HSI et d'HSR (allergiques) au paracétamol restent exceptionnelles.
- **Selon certains auteurs, plus de 80 % des patients HSNA aux AINS supporteraient le paracétamol**

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 allergique cross-reactive (80%)**
 - Urticaire chronique exacerbée par AINS
 - Urticaire/angioedème (U/AO) induits par plusieurs AINS
 - Pathologie respiratoire exacerbée par AINS
- **Allergique à un type d'AINS (20%)**
 - HSI = U/AO ou anaphylaxie induits par 1 seul type d'AINS
 - HSR = 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)

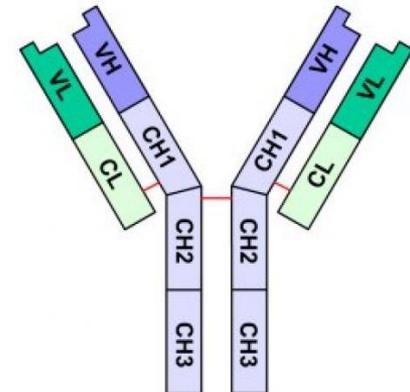
- Age de survenue tardif (++ 40-50 ans)
- Femmes ++?
- Prévalence? (rare, mais probablement sous-évalué)
- Rhino-sinusite virale traînante inaugurale, puis asthme 2-3 ans après, parfois induit par l'aspirine
- Déséquilibre de base du métabolisme des LT, majoré par la prise d'AINS
- Traitement :
 - **Eviction 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 = Allergie immédiate
- Epidémiologie
 - Très 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 allergologique
 - **IgE-médié**
- Diagnostic
 - Anamnèse ++
 - Tests cutanés +/- IgE spécifiques? +/- TPO si tout est négatif
 - TPO aspirine : tolérance (si pas classe AINS incriminée...)



Single NSAID-Induced Delayed Reaction

- = HS retardée induites par la prise d'1 AINS = allergie retardée (toxidermies)
- 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
 - Allergologique = 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 allergique : effet pharmacologique
 - Allergique : IgE ou HSR (toxidermies)
- 5 phénotypes d'HS AINS :
 - Non allergique (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
 - Allergique (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

Step 2. Ask for timing of the reaction

Step 3. Analyze clinical pattern of drug-induced symptoms and underlying chronic diseases

Step 4. Ask about history of tolerance/intolerance to other NSAIDs

Based on *in vivo* and *in vitro* procedures

Step 5. Confirm/exclude cross-reactivity to other NSAIDs by oral challenge

Step 6. Consider skin testing or *in vitro* testing in case of single reactions

Step 7. Consider oral provocation challenge with the culprit drug

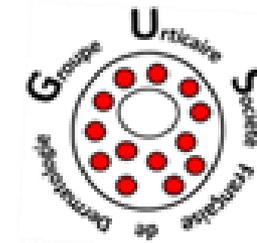
- 1) Réaction type A ou B
- 2) Délai
- 3) Symptômes
- 4) Tolérance des autres AINS?

- 5) Réactions croisées ? > TPO autres AINS
- 6) IgE médiée? > tests cutanés +/- IgE spécifiques
- 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
 - Effets secondaires cardio-vasculaires propres
 - Indications limitées : rhumatologiques (arthrose, polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante)
 - Efficacité antalgique?

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)