

HYPERSENSIBILITE AUX AINS ET PARACETAMOL

Cas Cliniques



Anaïs PIPET,
Pneumologue-Allergologue, CHU de Nantes



Inserm



UNIVERSITÉ DE NANTES



Cas clinique N°1

- **M.F, 25 ans**
- Asthme modéré actuellement bien contrôlé par le traitement de fond :association Budésonide/formotérol 400 µg (Symbicort 400*) matin et soir depuis 1 an.
- Auparavant son asthme était mal contrôlé.
- Il rapporte un accident bruyant d'asthme aigu grave survenu en quelques minutes après une prise de Diclofénac (VOLTARENE*). Le SAMU avait dû intervenir, il avait failli être intubé, heureusement des aérosols de bronchodilatateurs et du Salbutamol ivse avaient permis de résoudre la crise.
- Il n'a jamais repris d'AINS depuis cet épisode sauf du paracétamol qui est bien toléré (1 g par prise)
- **Un collègue pneumologue vous l'adresse pour « bilan vis à vis des AINS »**

Cas clinique N°1

Question 1 : quel diagnostic évoque cette réaction ?
Quel(s) élément(s) vous manquent-il(s) éventuellement ?

CLASSIFICATION 2013 DES HS AUX AINS :

DIFFERENTS PHENOTYPES :

SYNDROME DE WIDAL

« NSAID-exacerbated respiratory disease »

URTICAIRE CHRONIQUE EXACERBEE PAR LES AINS

« NSAID-exacerbated cutaneous disease »

URTICAIRE/AO INDUIT PAR LES AINS

« NSAID-induced urticaria/angioedema »

HS IMMUNOLOGIQUES
(« ALLERGIES VRAIES »),
avec HS sélective à 1 AINS
→ Immédiates
→ Retardées

Aspirin-induced Asthma :

= SYNDROME DE WIDAL
« NSAID-exacerbated respiratory disease »

- 3-5% des asthmes
- Si TPO : 8-20% des asthmatiques
- Caractérisé par une crise d'asthme dans les 30-120 minutes suivant l'ingestion d'aspirine
- Croisement avec tous les AINS anti-COX1

Magnan. Rev Mal Respir 2006

AIA et PARACETAMOL :

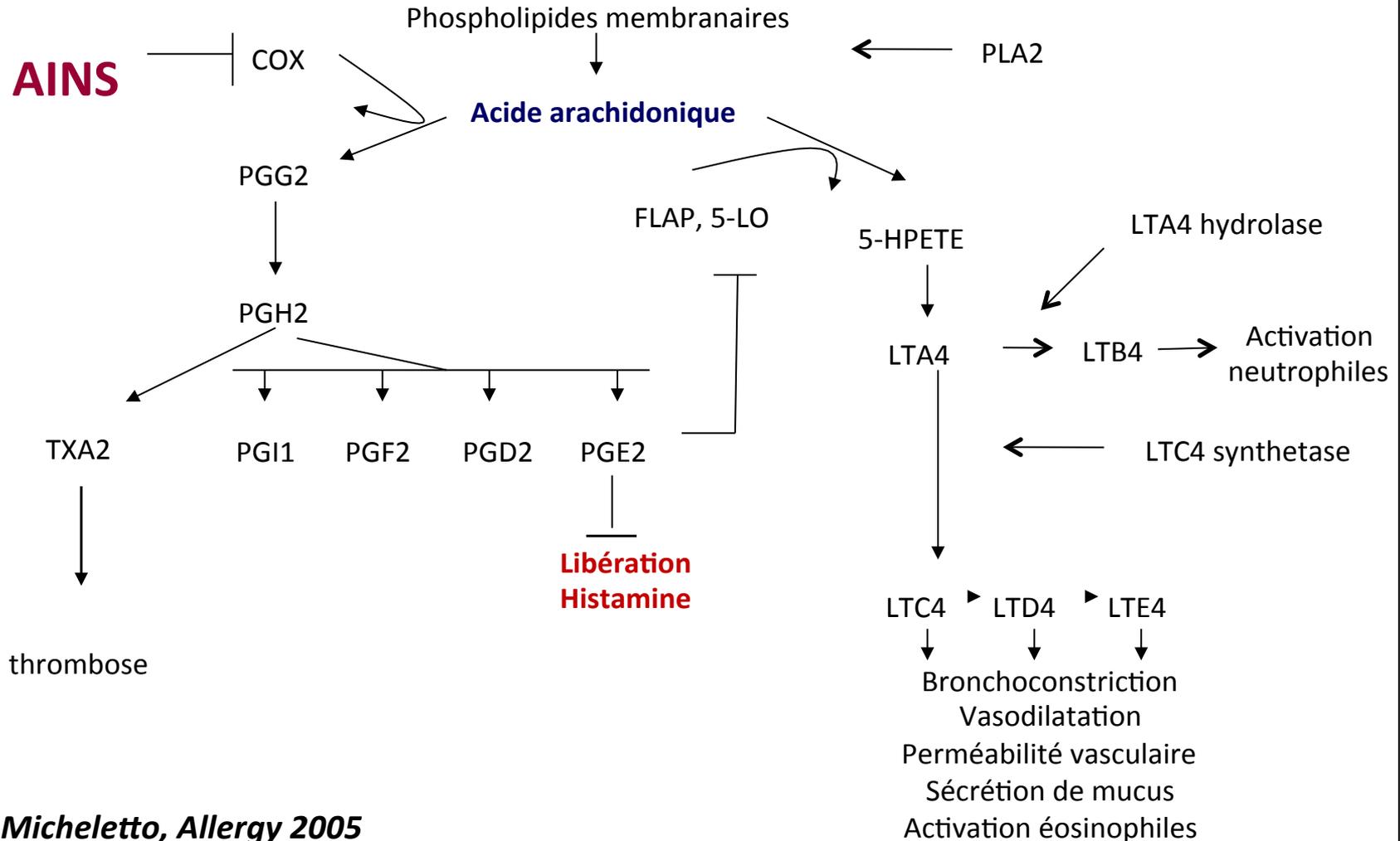
- Pas de problème dans la majorité des cas
(dose de 1g maxi par prise)
- Mais HS possible comme avec les autres AINS

Cas clinique N°1

Question 2 : quel est le mécanisme en cause ?

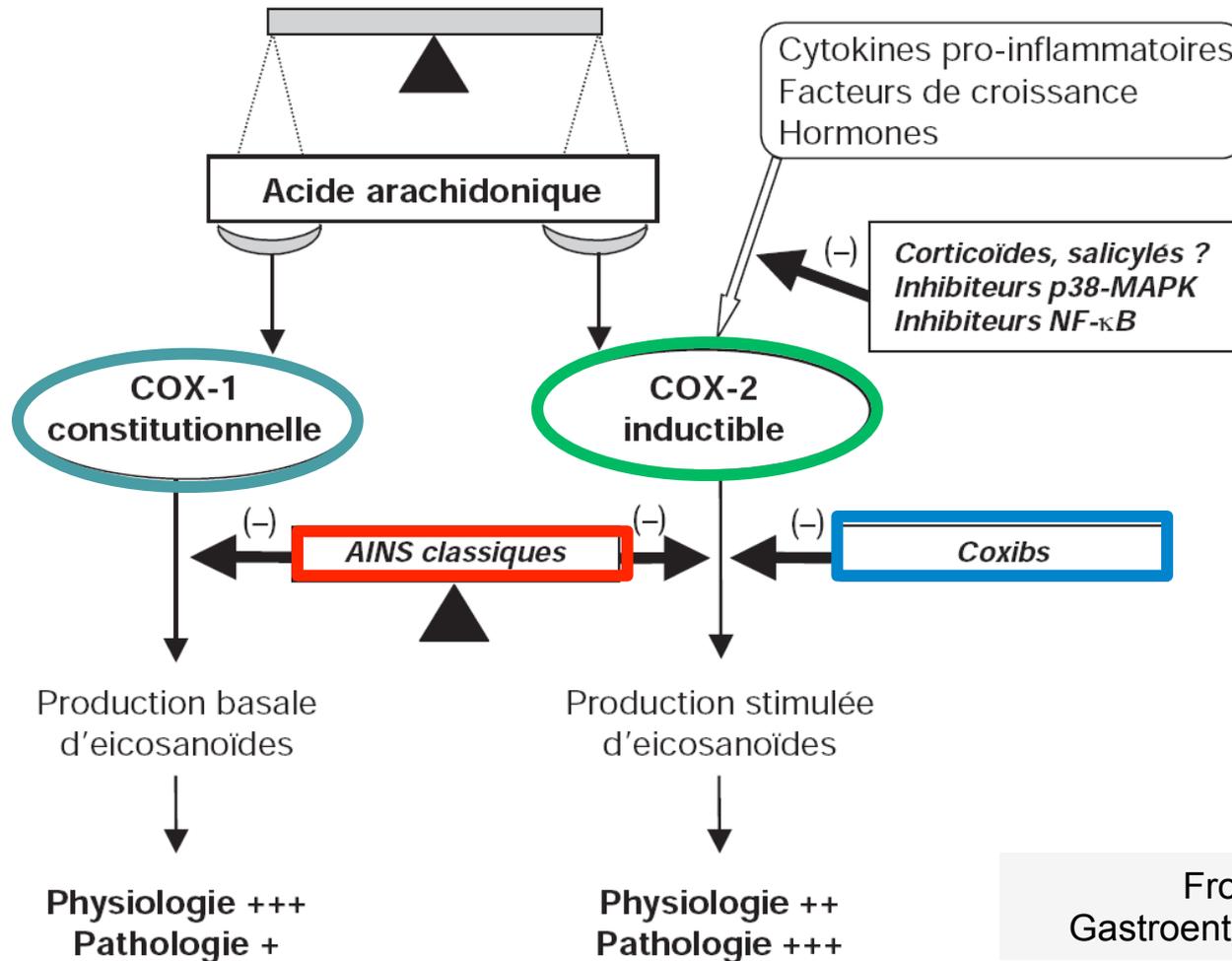
Y a-t-il un test biologique pour confirmer ce diagnostic ?

Rappel : voies métaboliques



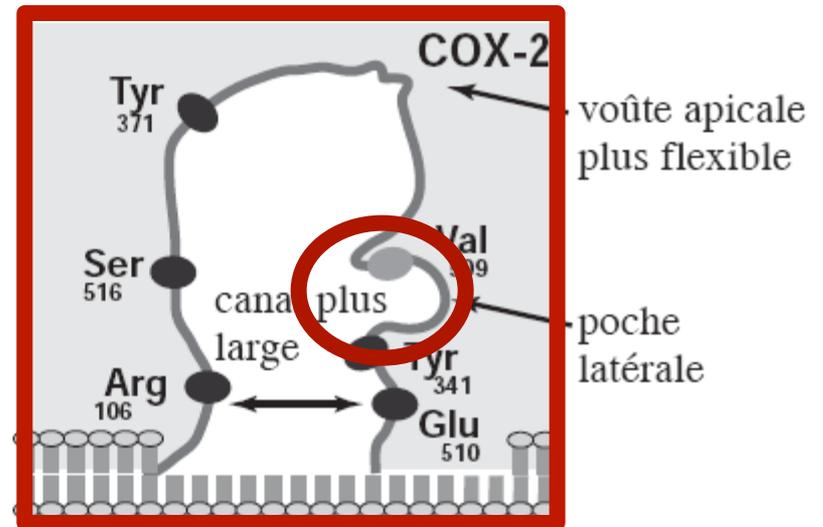
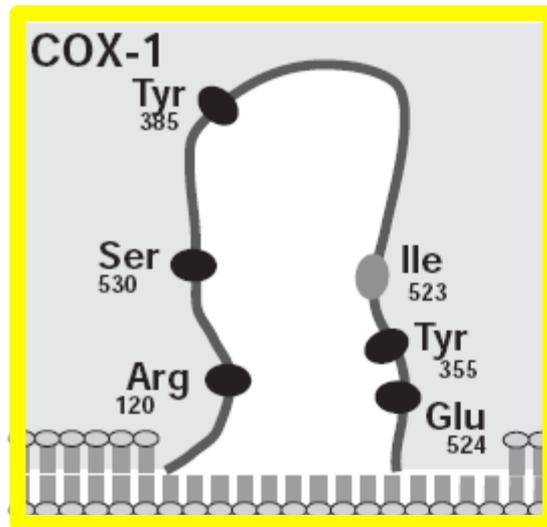
Micheletto, Allergy 2005

MODULATION PHARMACOLOGIQUE DES ISOENZYMES COX

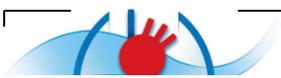


From : JOUZEAU JY,
Gastroenterol Clin Biol 2004

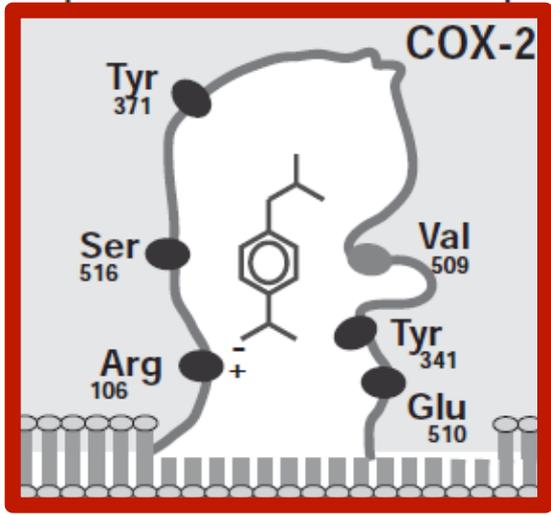
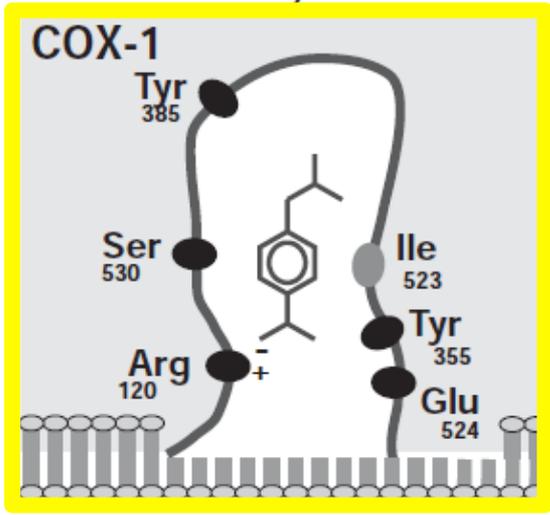
Principales différences structurales entre COX-1 et COX-2



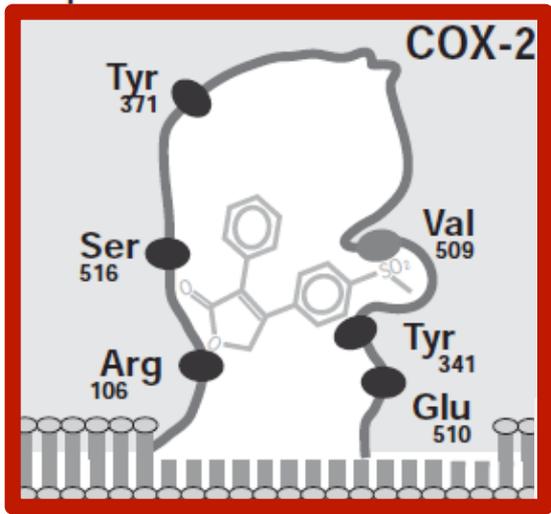
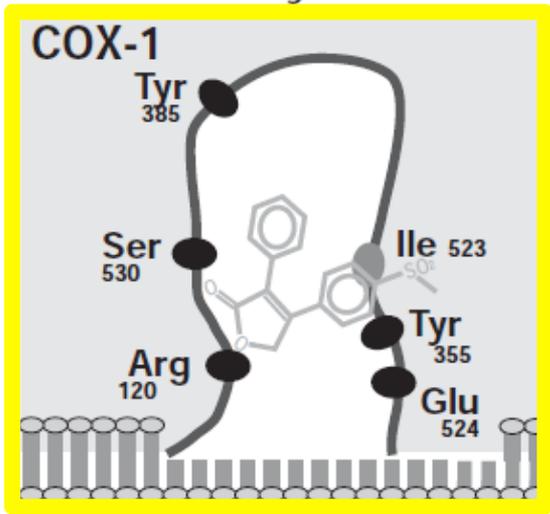
From : JOUZEAU JY,
Gastroenterol Clin Biol 2004



Inhibition des isoenzymes de la COX par un AINS classique (ibuprofène)

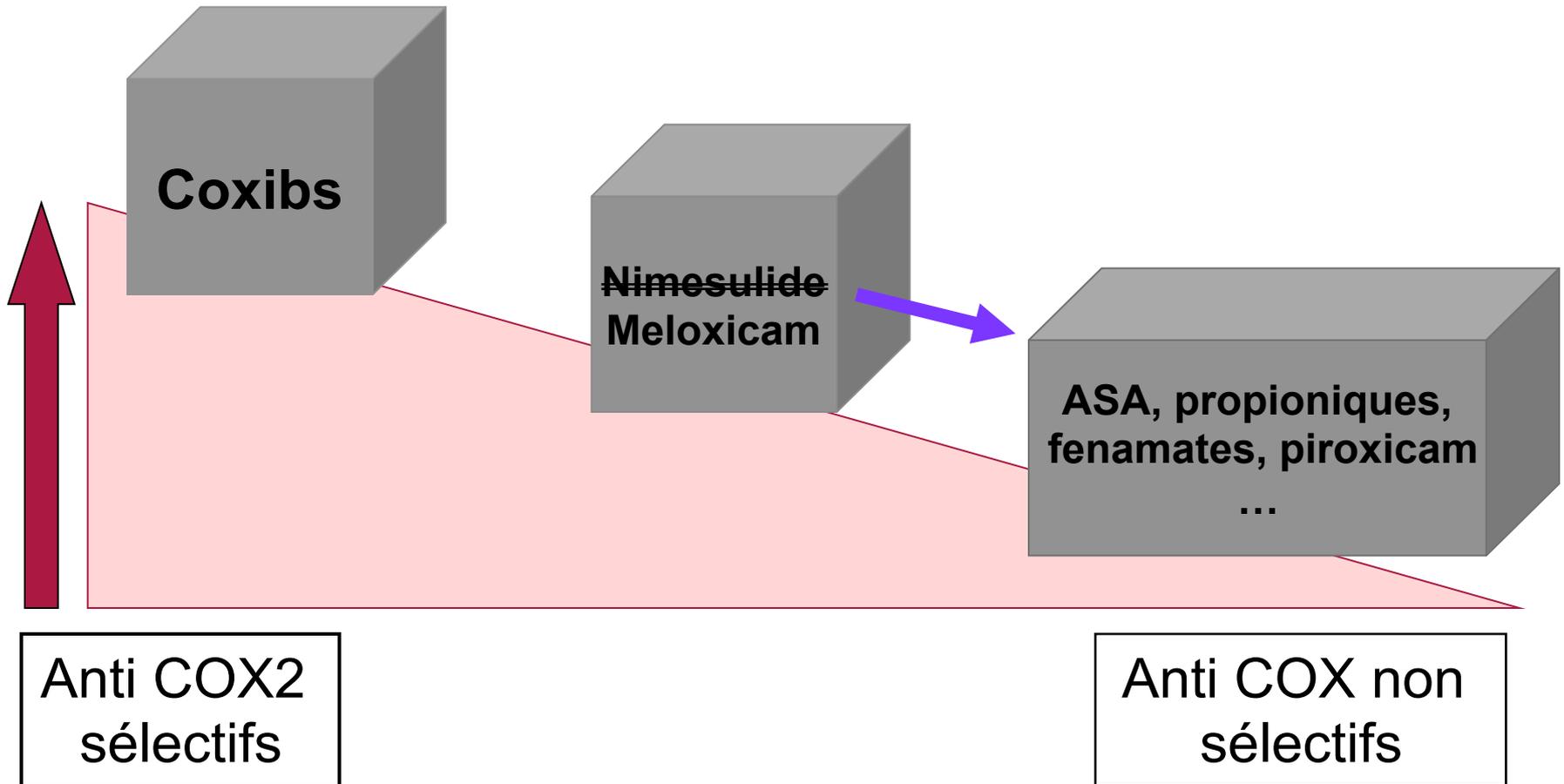


Inhibition des isoenzymes de la COX par un inhibiteur sélectif de COX-2 (rofécoxib)



From : JOUZEAU JY,
Gastroenterol Clin Biol 2004

SELECTIVITE DES AINS :



Classification des AINS (selon leur structure)

SALICYLES	Aspirine
DERIVES DE L'ACIDE ACETIQUE	Indométacine, sulindac (indolés) Diclofénac, acéclofénac
FENAMATES	Acide méfénamique (PONSTYL®) Acide niflumique
PROPIONIQUES	Ibuprofène, kétoprofène, naproxène, flurbiprofène, fénoprofène (NALGESIC®)...
OXICAMS	Piroxicam Meloxicam, Tenoxicam
PYRAZOLES	Phénylbutazone
DERIVE PARA-AMINOPHENOL	Paracétamol (1893) (<i>acetaminophen</i>)
COXIBS	Celecoxib, Etoricoxib

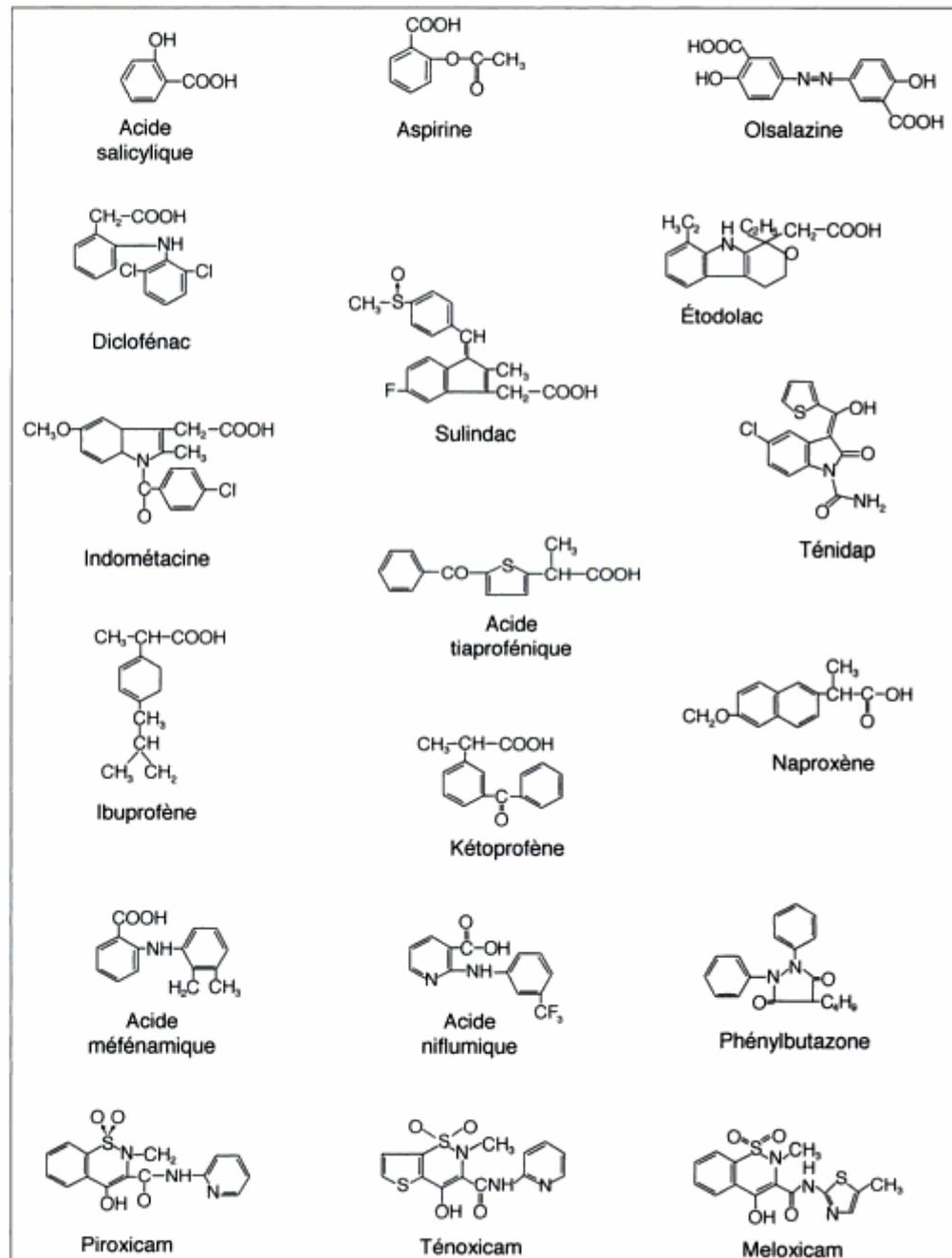


Figure 1. Structure chimique de quelques AINS.

Tableau I

CLASSIFICATION CHIMIQUE DES AINS

Acides carboxyliques

Acides salicyliques et dérivés

acide salicylique, salicylamide, sulfasalazine, mesalazine, olsalazine, aspirine, diflunisal, bénomilate

Acides acétiques

acides phénylacétiques et apparentés : diclofénac, alclofénac*, fenclofénac*, étodolac

acides indolacétiques et apparentés : indométacine, sulindac, tolmétine*, ténidap*

Acides propioniques et apparentés

ibuprofène, flurbiprofène, kétoprofène, naproxène, alminoprofène, fénoprofène, fenbufène,

acide tiaprofénique, indoprofène*, suprofène*, piroprofène*, carprofène*, oxaprozine*

Acides anthraniliques ou fénamates

acide méfénamique, acide niflumique, acide flufénamique*, acide méclofénamique*, acide tolfénamique*

Acides énoïques

Pyrazolones

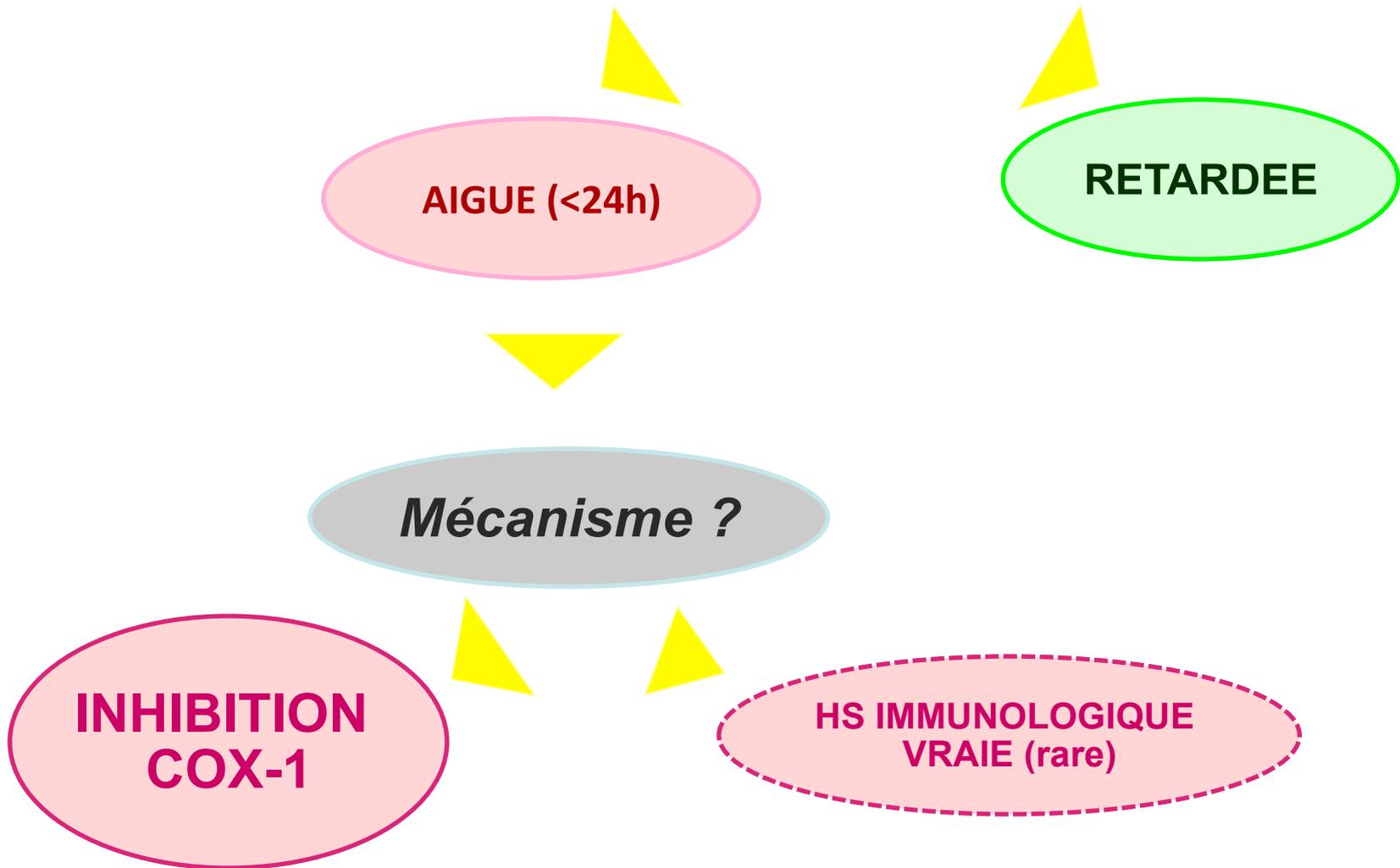
phénylbutazone, oxyphenbutazone*, feprazone*, azapropazone*, sulfinyprazone*

Carboxamides du benzothiazine-dioxyde (oxicams)

piroxicam, ténoxiam, meloxicam^{EC}, sudoxicam*, isoxicam*

* Non commercialisé en France ou retiré du marché ; EC : en cours de commercialisation en France

L'HYPERSENSIBILITE AUX AINS :



Cas clinique N°1

- **Question 3** : Votre hypothèse est vérifiée. Quelle conduite à tenir vis-à-vis des AINS pour l'avenir chez ce patient ?

AIA et AINS « classiques »

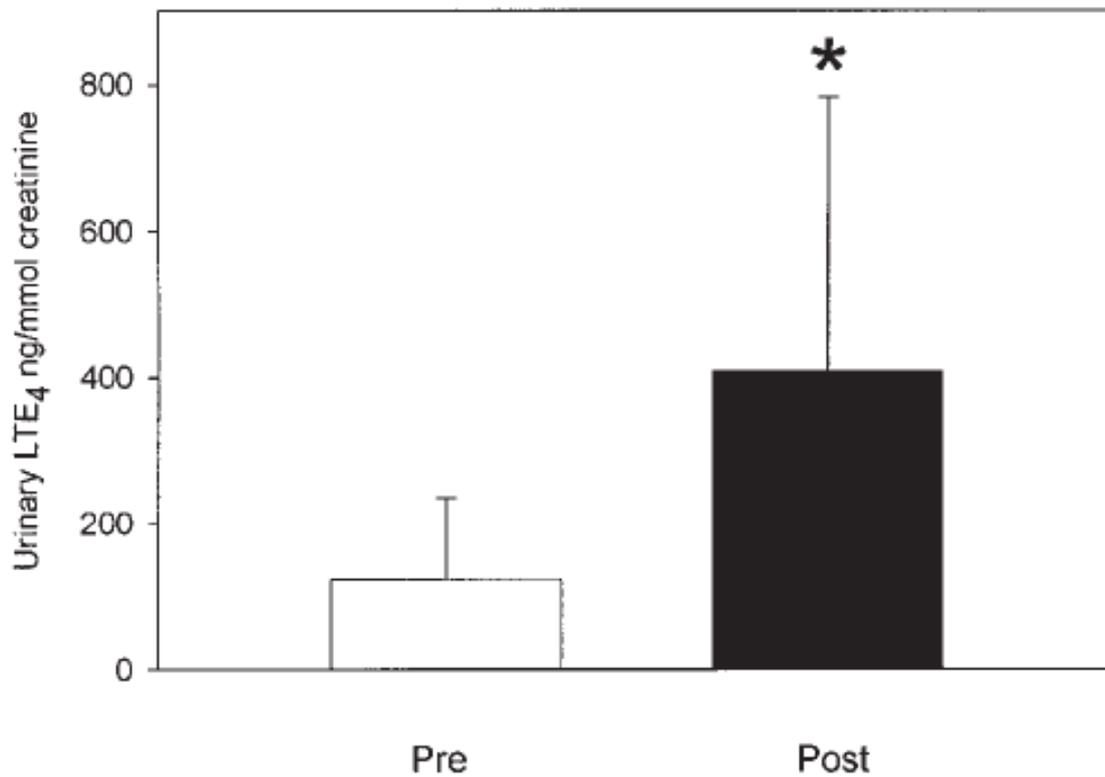
AINS	Etude	N	Dose (mg)	Réactions croisées
IBUPROFENE	Chafee 1974	18	300	100%
	Szczeklik 1977	31	400	97%
NAPROXENE	Szczeklik 1977	11	100	100%
	Falliers 1973	11	80	100%
DICLOFENAC	Szczeklik 1977	14	40	86%
	Falliers 1973	11	25	100%

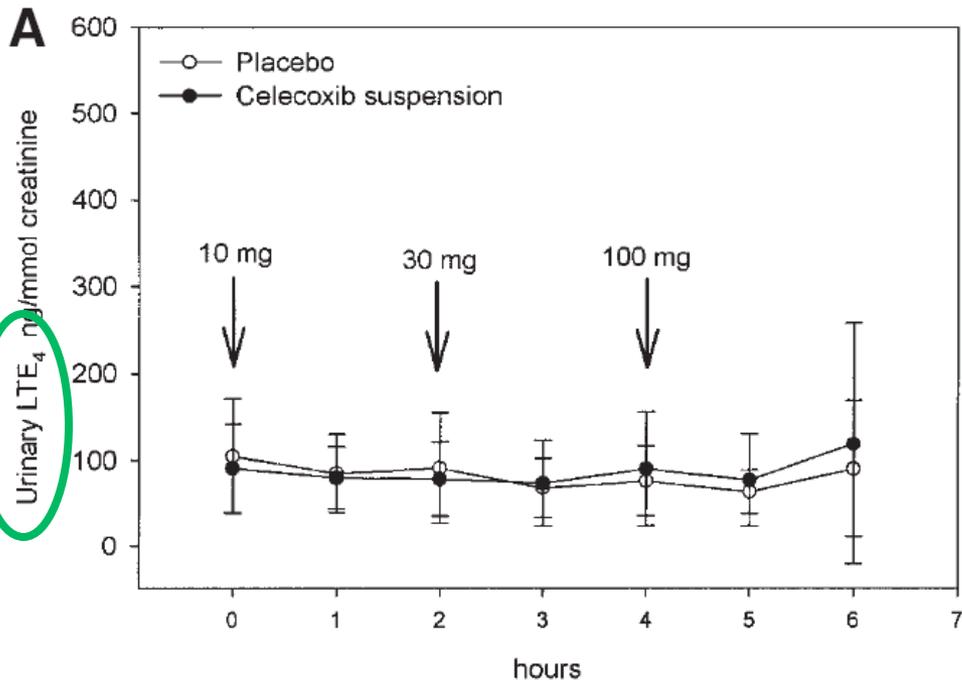
AIA et COXIBS

● Etude de GYLLFORS (JACI 2003) :

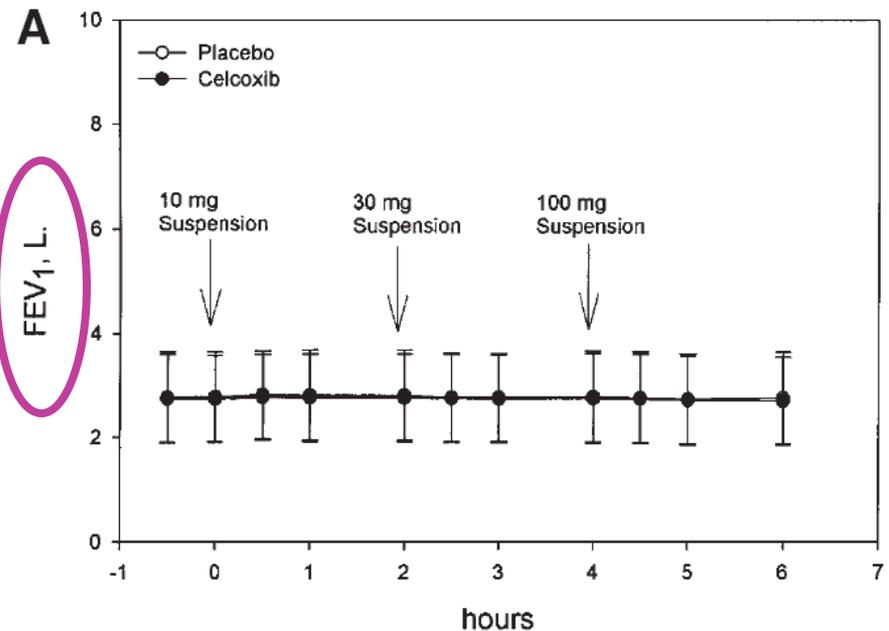
- 33 sujets (vrais syndromes de Widal)
- 3 pays différents
- Tests rigoureux contre placebo
- 100% tolérance celecoxib (130 mg cumulés), sans majoration du taux de LTE4 urinaire

**Evolution du taux de LTE₄ après test oral à l' aspirine
chez 19 sujets avec syndrome de Widal
(Gyllfors et al, JACI 2003)**





Evolution du taux urinaire de LTE₄ et du VEMS au cours du test au celecoxib



ANAMNESE

Histoire(s) clinique(s) très évocatrice(s)

Histoire(s) douteuse(s)

TPO ASPIRINE

+

⊖

EVICITION

de tous les AINS « classiques » à forte activité anti COX1

≠ AIA

RECHERCHE D'ALTERNATIVES :

(TPO sauf si bonne tolérance déjà prouvée)

1. Paracétamol

2. Coxibs si besoin anti-inflammatoires

Cas clinique n°2

- **Mme A, 47 ans.**
- Consulte car elle est persuadée être allergique à un conservateur alimentaire.
- Depuis 10 ans, elle présente des épisodes d'urticaire généralisée pouvant durer quelques jours.
- Aucun des deux allergologues consultés précédemment n'a identifié d'allergie :

Prick-tests pneumallergènes négatifs, nombreux aliments négatifs, IgE spécifiques négatives (*voir détails page suivante*)



Texte modifié
pour le propos

Cas clinique n°2

Bilan réalisé :

- tests cutanés commerciaux pneumallergènes courants, oeuf, blé, isolat de blé, arachide, noisette, amande, céleri, moutarde, lupin, sarrasin = négatifs ;
- prick lait de vache négatif ;
- IgE spécifiques blé, isolat de blé, blanc d'oeuf, lait de vache, alpha-Gal = négatives

Cas clinique n°2

Question 1 : cette présentation vous évoque-t-elle une allergie alimentaire rare ?

Par quoi faut-il commencer pour ce nouveau bilan ?

Cas clinique n°2

- **Vous reprenez l'interrogatoire.**
- Les épisodes d'urticaire ont été fréquents pendant 6 mois, vers l'âge de 18 ans, alors qu'elle préparait le bac.
- Puis accalmie pendant 10 ans.
- Sur les 3 derniers épisodes récents, 2 sont survenus à l'occasion d'épisodes infectieux pour lesquels elle a pris 1 fois de l'ibuprofène (Advil*) et l'autre fois de l'aspirine (Aspro*).
- Récemment, elle a pris du kétoprofène (Profénid* 100mg) sans problème pour une migraine.
- Elle prend régulièrement du paracétamol sans réaction.

Cas clinique n° 2

- **Question 2** : Quel diagnostic évoque cette histoire clinique ?

CLASSIFICATION 2013 DES HS AUX AINS :

DIFFERENTS PHENOTYPES :

SYNDROME DE WIDAL

« NSAID-exacerbated respiratory disease »

URTICAIRE CHRONIQUE EXACERBEE PAR LES AINS

« NSAID-exacerbated cutaneous disease »

URTICAIRE/AO INDUIT PAR LES AINS

« NSAID-induced urticaria/angioedema »

HS IMMUNOLOGIQUES
(« ALLERGIES VRAIES »),
avec HS sélective à 1 AINS
→ Immédiates
→ Retardées

Cas clinique n° 2

- **Question 3** : Quel(s) test(s) proposez-vous ? Pourquoi ?

MOYENS DIAGNOSTIQUES : réactions aiguës

- ANAMNESE +++
- Tests cutanés ? ⇨ faible sensibilité, risques
- Tests in vitro ? ⇨ faible sensibilité (activation des baso) faux positifs, seuils ?
- TESTS IN VIVO :
 - Tests par voie nasale, conjonctivale, inhalée (aspirine)
 - Tests par voie orale (gold-standard)

Cas clinique n° 2

- **Question 4** : Que proposez-vous à cette patiente :
traitement ?
éviction(s) ?
quels AINS à l'avenir ?

Moyens diagnostiques

ALTERNATIVES à rechercher

SYNDROME DE WIDAL



Anamnèse

TC
si histoire évocatrice de méca IgE médié

IgE spé, TAB non validés

TPO
au moindre doute,
place test nasal/
bronchique



•Paracétamol
•Coxibs

URTICAIRE CHRONIQUE
aggravée par les AINS



•Paracétamol
•Coxibs

HS SELECTIVE AIGUE A 1 AINS



•Paracétamol
•AINS structure ≠

U/AO induit par plusieurs AINS



•Paracétamol
•Coxibs

Cas clinique n°3

- **M.B. 31 ans**
- Adressé par son médecin traitant pour « bilan allergologique vis à vis du paracétamol »
- Le patient rapporte 3 accidents, toujours identiques, d'urticaire aiguë généralisée avec rhinorrhée, 1/2h après la prise de paracétamol.
- Il n'y a jamais eu de signe de gravité.
- Ces 3 épisodes sont survenus dans les 5 dernières années, pas toujours en contexte infectieux, à 2 reprises sans autre médicament associé.
- A chaque fois, il s'est rendu aux urgences où les symptômes ont régressé sous antiH1 et corticoïdes.
- Pas d'antécédent médical notable, pas d'urticaire chronique, pas de dermographisme.
- Il n'ose pas reprendre de paracétamol ni d'AINS depuis le dernier épisode et cela pose un problème car il est sportif.

Cas clinique N°3

- Avec un flacon de paracétamol injectable vous réalisez :
 - ✓ un prick test qui est négatif
 - ✓ une IDR au $1/10^{\text{ième}}$ (soit 1mg/ml) : franchement positive : 7/20mm

- **Question 1** : d'après la dernière classification de Kowalski, dans quelle catégorie classez vous cette réaction ?

CLASSIFICATION 2013 DES HS AUX AINS :

DIFFERENTS PHENOTYPES :

SYNDROME DE WIDAL

« NSAID-exacerbated respiratory disease »

URTICAIRE CHRONIQUE EXACERBEE PAR LES AINS

« NSAID-exacerbated cutaneous disease »

URTICAIRE/AO INDUIT PAR LES AINS

« NSAID-induced urticaria/angioedema »

HS IMMUNOLOGIQUES
(« ALLERGIES VRAIES »),
avec HS sélective à 1 AINS
→ Immédiates
→ Retardées

Cas clinique N°3

- **Question 2** : Si vous n'avez qu'un seul test à votre disposition, lequel choisiriez vous pour confirmer votre réponse à la question 1

- **Question 3** : En pratique quotidienne, que proposez vous au patient en cas de nécessité de prise d'antalgique ou anti-inflammatoire ?

Cas clinique n°4

- **M.Z..., 18 ans.**
- Migraineux depuis l' enfance, il vous est adressé par son médecin traitant car il a présenté 3 réactions après prise de kétoprofène (Profénid*) en 3 mois.
- Il prend du kétoprofène (Profénid* 100mg) presque chaque mois depuis des années en raison de migraines récurrentes assez sévères.
- Récemment, en septembre, il a pris 100mg de Profénid* et 3 heures plus tard, a présenté un angio-œdème de la paupière droite, assez déformant, sans signe de gravité. Tout est rentré dans l' ordre en 48 heures.
- En Octobre, nouvelle migraine, il a repris du Profénid* 100 ; même réaction, dans le même délai.
- En Novembre, même chose, il identifie le Profénid* comme l' élément déclencheur et attend votre consultation avant de reprendre un AINS.
- Le paracétamol 1g est bien toléré mais inefficace.
- Il n' a aucun ATCD atopique.

Cas clinique n°4

- **Question 1** : Quel mécanisme évoquent ces réactions d' hypersensibilité ?
- **Question 2** : Quelles explorations proposez-vous ?
- **Question 3** : Que proposez -vous au patient pour traiter ses migraines ?

CLASSIFICATION 2013 DES HS AUX AINS :

DIFFERENTS PHENOTYPES :

SYNDROME DE WIDAL

« *NSAID-exacerbated respiratory disease* »

URTICAIRE CHRONIQUE EXACERBEE PAR LES AINS

« *NSAID-exacerbated cutaneous disease* »

URTICAIRE/AO INDUIT PAR LES AINS

« *NSAID-induced urticaria/angioedema* »

HS IMMUNOLOGIQUES
(« ALLERGIES VRAIES »),
avec HS sélective à 1 AINS
→ Immédiates
→ Retardées

HYPERSENSIBILITE AUX AINS

Joëlle BIRNBAUM

Epidémiologie

- 0,6-5,7% dans la population générale (après les antibiotiques)
- 4,3-20% dans la groupe AINS aggravant la maladie respiratoire(4,3-11% chez les asthmatiques)
- 10-30% dans l'urticaire chronique
- >30% d'HS à un seul AINS parmi les HSI aux AINS (pyrazolone, ibuprofene, diclofenac, aspirine, paracétamol; les plus souvent en cause)
- Prévalence HS retardée inconnue

*Kowalshi Ml et al. Position paper. Classification et approche pratique...
Allergy 2013; 68: 1219-1232*

Classification générationnelle des AINS.

	Groupes	dei	Nom de spécialité (®)
1 ^{re} génération (≈ 1950–1960)	Salicylés	Aspirine	
	Pyrazolés	Phénylbutazone	(Butazolidine®)
	Indolés	Indométacine	(Indocid®)
	Anthraniliques	Acide niflumique	(Nifluril®)
2 ^e génération (≈ 1970–1980)	Arylpropioniques	Ibuprofène	(Brufen®)
	Arylacétiques	Diclofénac	(Voltarène®)
	Oxicams	Piroxicam	(Feldène®)
3 ^e génération (≈ 1990–2000)		Nimésulide	(Nexen®)
		Méloxicam	(Mobic®)
		Nabumétone	(Nabucor®)
4 ^e génération (≈ 2000–2010)	Coxibs	Rofécoxib	(Vioxx®)
		Célécoxib	(Célébrex®)
		Parécoxib	(Dynasta®)
		Étoricoxib	(Arcoxia®)

Classification chimique des AINS.

AINS à fonction acide

- Salicylés {acide acétylsalicylique}
- Anthraniliques {acide niflumique}
- Arylpropioniques <ibuprofène> ;[nabumétone]
- Arylacétique
 - Indolés {indométacine}
 - Non indolés <diclofénac>

AINS à fonction sulfone

- Phénoxyphényl [nimésulide]
- Oxicams : <piroxicam> ; [méloxicam]
- Coxibs
 - (Célécoxib)
 - (Étoricoxib)

AINS à caractère acide sans fonction sulfone

- Pyrazolés {phénylbutazone}

{ } : 1^{re} génération ; <> : 2^e génération ; [] : 3^e génération ; () : 4^e génération ;

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Salicylic acid derivatives

Aspirin (acetylsalicylic acid)

Sodium salicylate

Salsalate

Diffunisal

Salsalate

Sulfasalazine

Para-aminophenol

Acetaminophen (paracetamol)

Propionic acid derivatives

Ibuprofen

Naproxen

Fenoprofen

Flurbiprofen

Ketoprofen

Oxaprozin

Acetic acid derivatives

Diclofenac

Etodolac

Ketorolac

Indomethacin

Sulindac

Tolmetin

Nabumetone

Enolic acid derivatives

Pyrazolones

Phénylbutazone

Dipirone

Oxicams:

Piroxicam

Meloxicam

Tenoxicam

Lornoxicam

Fenamic acid derivatives

Mefenamic acid

(Fenamates)

Meclofenamic acid

Flufenamic acid

Tolfenamic acid

Selective COX-2 inhibitors

Celecoxib

Classification des AINS selon leur structure

P. Tréchet, J.-Y. Jouzeau / Revue française d'allergologie 54 (2014) 212–217

ACIDES CARBOXYLIQUES	SALICYLES	Aspirine
	DERIVES DE L'ACIDE ACETIQUE	Indométacine Diclofenac
	FENAMATES	Acide méfénamique (PONSTYL®) Acide niflumique
	PROPIONIQUES	Ibuprofène, kétoprofène, naproxène, flurbiprofène, fénoprofène (NALGESIC®)...
ACIDES ENOLIQUES	OXICAMS	Piroxicam Meloxicam
	PYRAZOLES	Phénylbutazone
	DERIVE PARA-AMINOPHENOL	Paracétamol (1893) (<i>acetaminophen</i>)
	COXIBS	Celecoxib, Etoricoxib Parecoxib (<i>métabolisé en valdecoxib</i>)

Fonction Acide

Fonction Sulfone

Caractère acide sans fonction sulfone

Classification des HS aux AINS

Réactions d'HS aux AINS non immunologique(ou pharmacologiques)

Kowalski et al Allergy 2011; 66: 818-829

- Maladies respiratoires (asthme/rhinite voir polypose nasale) exacerbée par les AINS. *Réaction croisée-Non allergique-Cox1 inh*
- Maladies cutanées (urticaire chronique spontanée) exacerbée par les AINS. Dose dépendante et dépend si poussée ou non de l'urticaire: *Réaction croisée-Non allergique-Cox1 inh*
- urticaire / angioedème/ anaphylaxie induite par plusieurs AINS non selectifs des COX2, de classes chimiques différentes chez des sujets sains (syndrome d'intolérance multiple aux AINS)

Bases chimiques et pharmacologiques des AINS

P. Tréchet, J.-Y. Jouzeau/Revue française d'allergologie 54 (2014) 212–217

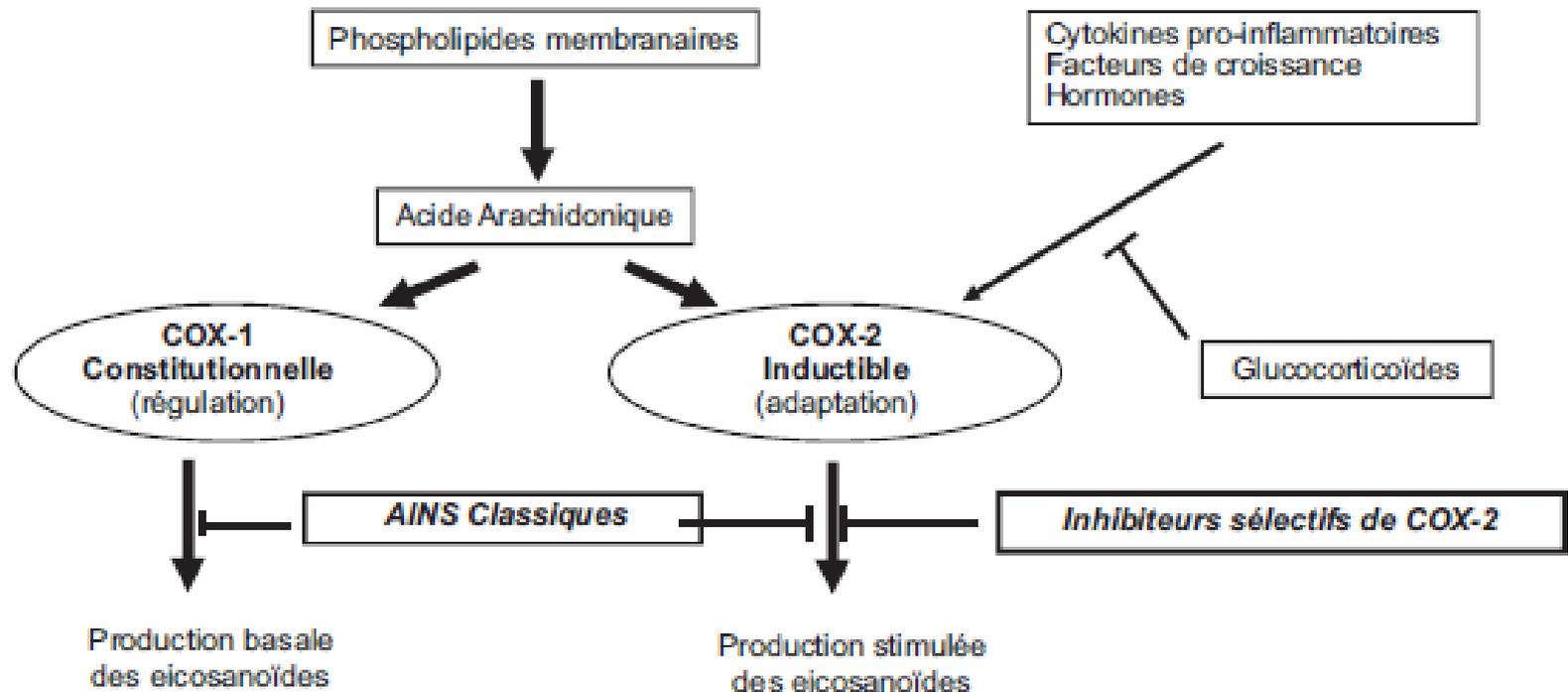
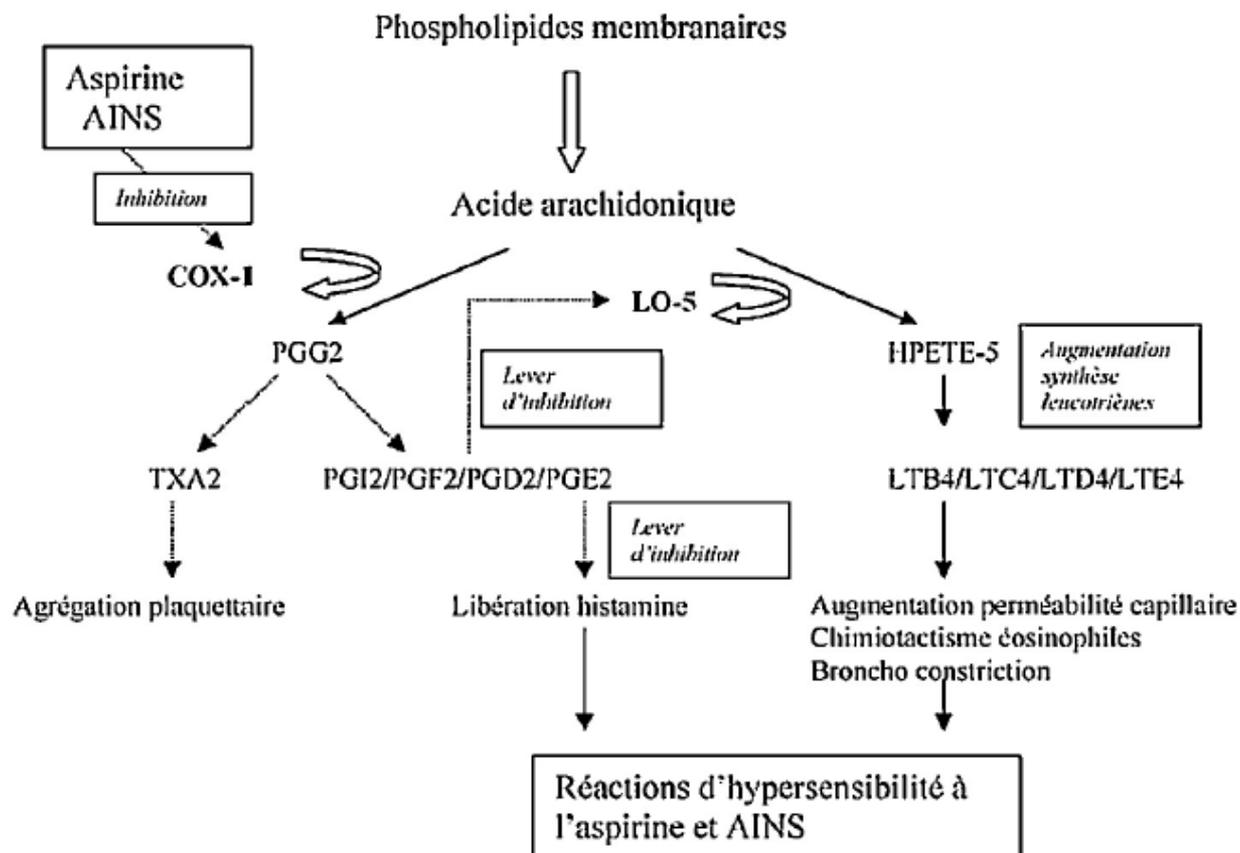


Fig. 1. Mécanisme d'action et effets des AINS [6].



COX-1 : Cyclooxygénase 1; LO-5 : Lipoxygénase 5; PG : prostaglandine; TX : thromboxane; LT : leucotriène ; HPETE-5 : acide 5-hydroxyperoxyeicosotetraénoïque.

L'acide arachidonique contenu dans les phospholipides membranaires est le précurseur des eicosanoïdes. Les produits de la voie métabolique de la cyclo-oxygénase I sont les thromboxanes et les prostaglandines. L'inhibition de cette voie par l'aspirine et les AINS, entraîne une diminution de la synthèse de prostaglandines. Le métabolisme de l'acide arachidonique est donc dévié vers la voie de la lipo-oxygénase 5, ce d'autant plus que l'inhibition de cette enzyme par PGE2 est levée. Il s'en suit une augmentation importante de la synthèse des leucotriènes, responsables des manifestations d'hypersensibilité à l'aspirine.

Fig. 1. Mécanisme physiopathologique des réactions d'hypersensibilité à l'aspirine et aux AINS.

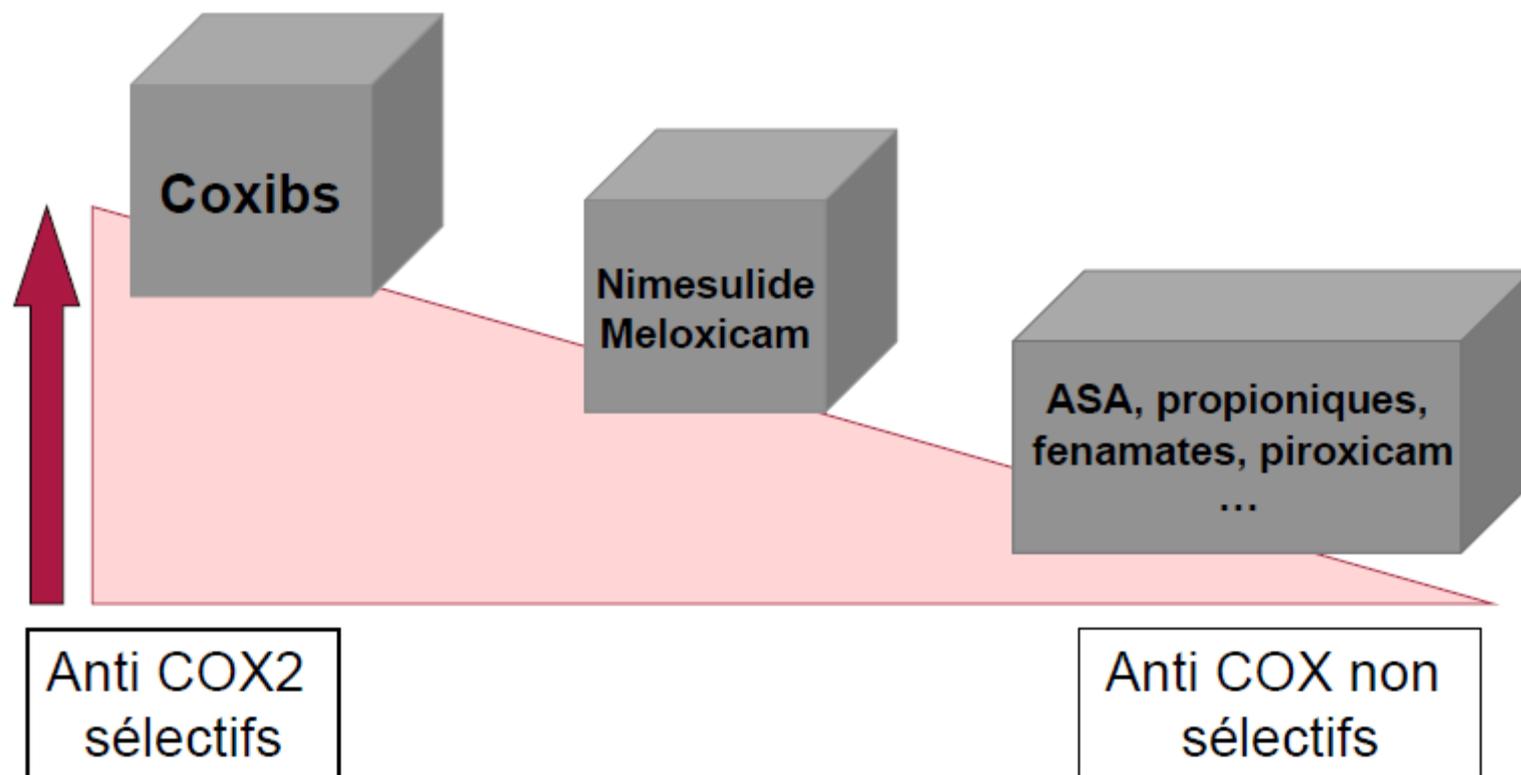
Intolérance à l'aspirine et mécanismes de l'hypersensibilité

Physiopathology of aspirin intolerance

G. Devouassoux

- Anomalie de la galectine -10, impliquée dans l'inflammation. Après TPO à l'aspirine son expression est diminuée dans le sang chez les intolérants à l'aspirine
- Perturbation du CRTH2, récepteur de la prostaglandine D2, responsable de l'activité chimiotactique des éosinophiles
- D'autres acteurs de l'inflammation, de l'apoptose (complément, caspase) pourraient intervenir
- Rôle respectif mal compris, mais mécanismes physiopathologiques intriqués bien différent des seuls anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique.

Sélectivité des AINS



Réactions d'HS aux AINS immunologiques

Kowalski et al Allergy 2011; 66: 818-829

- 1 AINS ou plusieurs AINS de la même structure chimique entraîne urticaire/ angioedème/ anaphylaxie. Les AINS de structure chimique différente sont bien tolérés. AINS les plus impliqués: pyrazolones, ibuprofène, diclofenac, aspirine et paracétamol.: *Pas de réaction croisée-Allergie IgE médiée*
 - 1 AINS entraîne une réaction retardée à 24-48h. Les toxidermies les plus fréquentes: EMP, EPF, eczéma de contact, photosensibilisation, mais possibilité aussi de toxidermies sévères
-

Moyens diagnostiques

- Anamnèse
 - Tests cutanés: IDR, Patch test?
 - Test *in vitro*: TAB?
 - Test de réintroduction: « Gold standard »
 - **A déterminer en fonction de la clinique**
-

1-Asthme-Rhino-sinusite induits par Aspirine/AINS

- 3-5% des asthmes
- 8-20% de TPO positif si asthme
- Caractérisé par une crise d'asthme dans les 30 min. qui suivent l'ingestion de l'AINS
- Réaction croisée avec tous les AINS inh. COX 1

AINS	Etude	N	Dose (mg)	Réactions croisées
IBUPROFENE	Chafee 1974	18	300	100%
	Szczeklik 1977	31	400	97%
NAPROXENE	Szczeklik 1977	11	100	100%
	Falliers 1973	11	80	100%
DICLOFENAC	Szczeklik 1977	14	40	86%
	Falliers 1973	11	25	100%

AIA et inh-COX 2

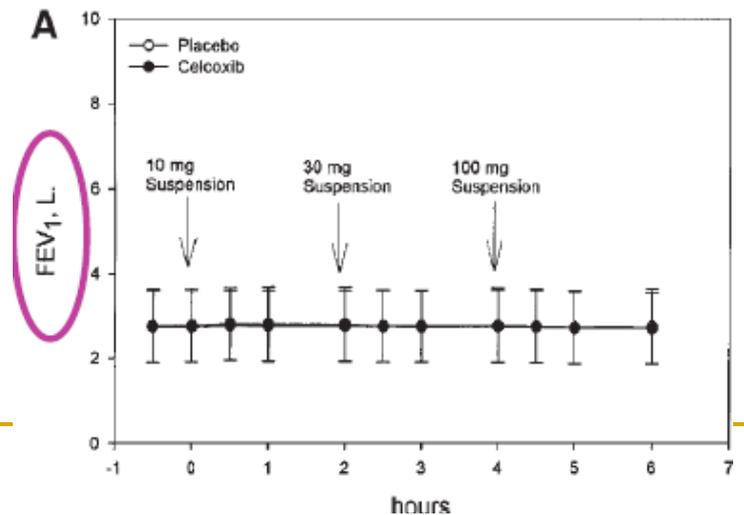
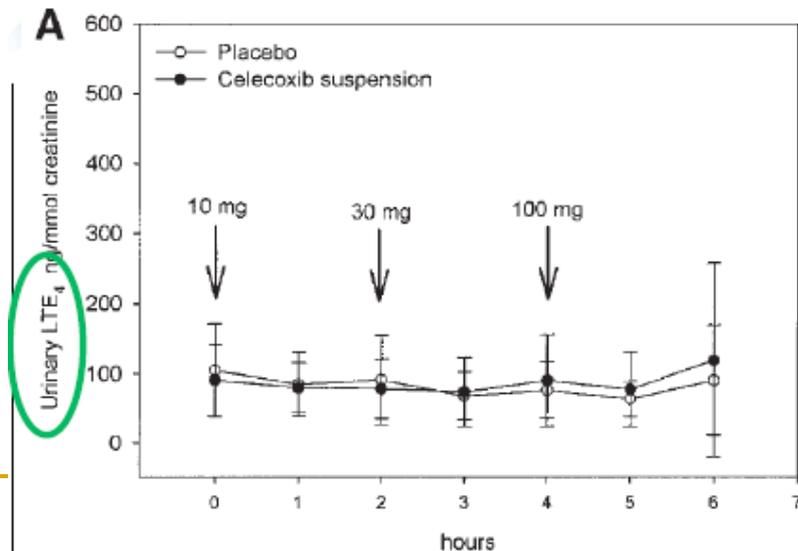
■ Gyllfors et al. JACI 2003

33 patients avec Maladies de Widal

TRO celecoxib (130mg en cumulée) versus placebo (3 pays)

100% de bonne tolérance

Taux de LTE4 urinaire normal. VEMS stable.



AIA et Anti-COX 2 « préférentiels »

- *Szczeklik et al. JACI 1999*

« les AINS type Nimeluside, Meloxicam, connus comme inh. des COX 2 plus que des COX1, induise un bronchospasme léger et à forte dose.

- *Prieto et al. JACI 2007*

70 patients intolérants aux AINS

30 patients avec AIA

Nabumétone: Positif chez 5/30

Meloxicam: Positif chez 1/23

- *Bavbek et al. Int. Arch. Allergy Immunol. 2007*

21 patients intolérants à l'aspirine avec asthme +/- PNS

Meloxicam: Positif chez 1/21

DIAGNOSTIC

Kowalshi Ml et al. Allergy 2013; 68: 1219-1232

- **Anamnèse**
- **Pas de tests cutanés**
- **Test de provocation orale:** Sensibilité 89-90%
- Test de provocation par voie inhalée avec L-ASA: rapide, non dangereux mais moins sensible que le TPO. Sensibilité: 77-90%. Si test inhalé négatif poursuivre par un TPO
- Test de provocation nasal avec L-ASA est à faire si le TPO et le test bronchique ne sont pas réalisables. Sensibilité: 80-86,7%. Sa négativité n'élimine pas une HS.
- TAB: aucune étude n'a montré une sensibilité - spécificité et reproductibilité autorisant de proposer cet examen en routine

NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity *Morales DR et al. Allergy 2015; 70: 828-835*

Table 2 Studies reporting mean provocative dose of aspirin (MPDA)

Study	Patients	Fall in FEV1 (%)	MPDA (mg)	
			Dose	SD
Adults				
Weber, 1979	12	25	250.0	93.8*
Falliers, 1983	15	25	142.2	248.6
Spector, 1979	44	20	119.1	137.3
Kowalski, 1984	29	20	140.0	154.3
Kowalski, 1985	11	20	141.8	173.5
Nizankowska, 2000	24	20	66.1	99.3*
Mastalerz, 2000	17	20	117.0	118.3
Szczelkik, 2001	12	20	98.3	30.8*
Swierczynska, 2003	15	20	103.7	93.0
Micheletto, 2006	19	20	68.3	12.4
Bavbek, 2007	13	20	163.4	143.9
Celejewska-Wójcik, 2012	8	20	111.0	108.1 [†]
Christie, 1991	6	15	31.7	15.9
Nizankowska, 1990	9	15	77.0	42.7
Israel, 1993	8	15	90.0	70.0*
Stevenson, 2001	60	15	61.0	30.0*
Woessner, 2002	60	15	69.0	30.0*
Berges-Gimeno, 2003	38	15	58.0	108.1 [†]
Woessner, 2004	56	15	57.0	30.0*
Cormican, 2005	10	15	149.0	106.7
Children				
Vedanthan, 1977	4	20 [‡]	20.6	11.3

Mediator release after nasal aspirin support different phenotypes in subjects with hypersensitivity reaction to NSAIDs

Campo P et al. Allergy 2013; 68 :1001-1007

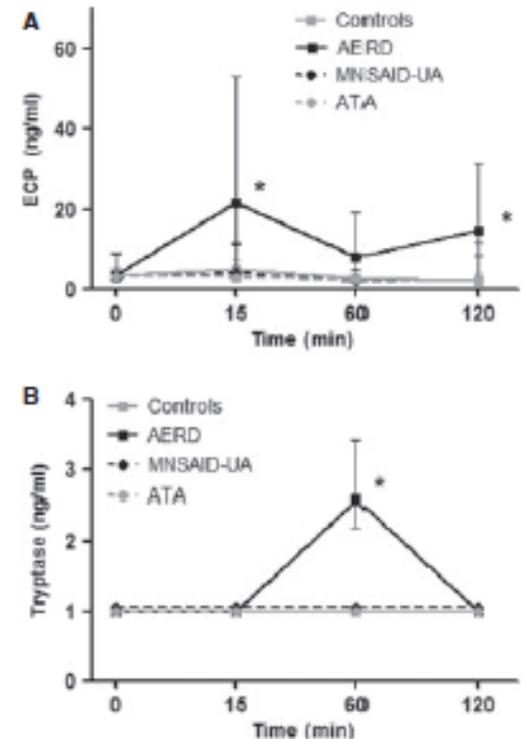
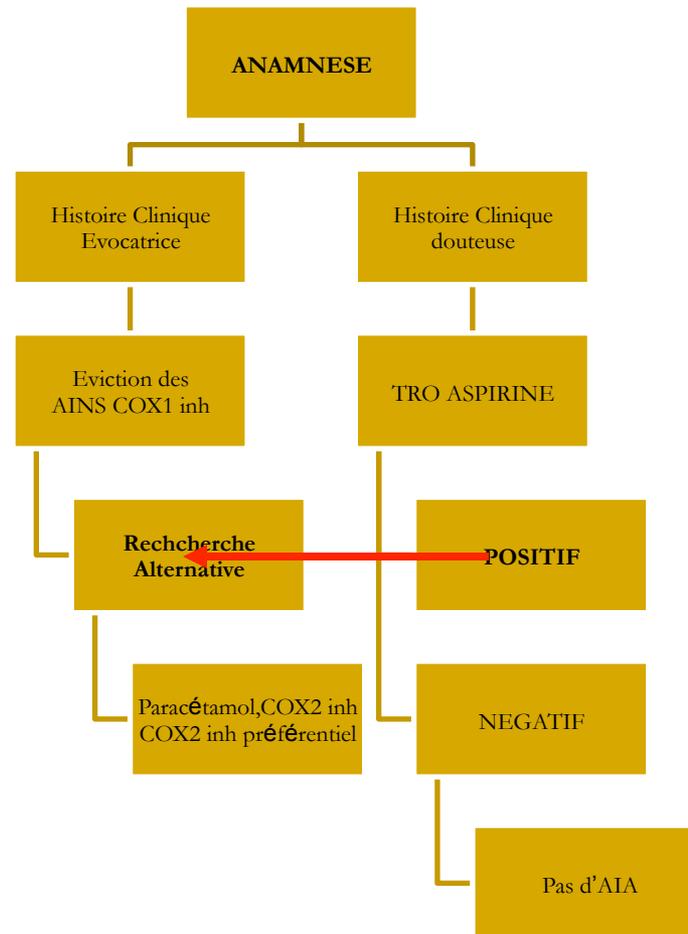


Table 1 Clinical characteristics and responses to lysine-aspirin challenge in MNSAID-UA, AERD, aspirin-tolerant asthmatics, and controls

	MNSAID-UA (n = 25)	AERD (n = 60)	Aspirin tolerant asthmatics (n = 15)	Controls (n = 15)
Age (mean, range)	38.2 (15–62)	39.4 (16–65)	37.3 (30–69)	38.6 (24–65)
Sex (F/M)	15F/10M	40F/20M	11F/4M	12F/3M
Smoking (active, ex-smoker)	24% active	12% active/32% ex	50% ex	22% ex
Clinical symptoms due to NSAID intake	Urticaria = 8 Angioedema = 6 Urticaria + Angioedema = 11	Rhinitis = 12 Asthma = 29 Rhinitis + Asthma = 19	Tolerant	Tolerant
Atopy (>1 positive SPT)	66.7%*	57.5%*	55%*	38.9%
Rhinitis	68%	85.4%	75%	36.8%
Asthma	16%	75%	100%	0%
% Positive nasal challenge	12%	80%	Negative	Negative

*P < 0.05

CAT



AINS exacerbateurs des maladies respiratoires: CAT

- EVICTION stricte (grade C)
- Certificat CI les AINS car risque de réaction avec les AINS tolérés et autres molécules tolérées (Grade D)
- Paracétamol généralement bien toléré si dose <1000mg, de même que les inh COX-2 sélectifs (grade B)
- Antileucotriènes non efficace dans la prévention de l'HS(grade B)
- L'induction de tolérance à l'aspirine (600-1200/J) peut améliorer les symptômes respiratoires (grade B): diminution de la corticothérapie *per os* dans l'asthme (grade C), diminution des polypes NS (grade B)

2-Urticaire chronique et AINS

URTICAIRE www.allergolyon.org

Quels sont les facteurs qui donnent des poussées d'urticaire ?

Dans la grande majorité des cas, l'urticaire est due à une fragilité des mastocytes qui vont éclater spontanément ou sous l'influence de « produits toxiques » appelés « substances histamino-libératrices ».

Certains aliments (fraises, crustacés), certains médicaments - qui sont des chimiques – vont pouvoir, après absorption, diffuser dans la peau et activer les mastocytes fragiles aboutissant à leur activation et aux lésions d'urticaire. Le stress psychologique est aussi capable d'activer les mastocytes par l'intermédiaire de substances produites par les nerfs périphériques (neuromédiateurs, noradrénaline). A propos de ces urticaires, on parle d'urticaire chronique, d'urticaire alimentaire ou d'urticaire médicamenteuse. Ce ne sont pas de véritables réactions allergiques mais des réactions d'hypersensibilité non allergiques que nous appelons aussi « intolérance » ou « pseudo allergie ». Chez certains patients l'urticaire est induite par la pression ou les frottements : on parle alors de dermatographisme.

Parmi l'ensemble des médicaments, les plus « toxiques » vis à vis des mastocytes sont l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques et en particulier les bêtalactamines, les anesthésiques, les produits de contraste utilisés en radiologie.

Dans quelques cas qui restent rares, l'urticaire est due à une authentique hypersensibilité allergique vis à vis d'une protéine particulière. Il peut s'agir d'allergie alimentaire (arachide), d'allergie médicamenteuse, et en général, l'urticaire ne survient que lors de l'exposition à cette protéine particulière. C'est à propos de ce type d'urticaire que l'on parle d'urticaire allergique. Ces cas peuvent être graves, et c'est pourquoi nous pouvons recommander un bilan immuno-allergologique hospitalier, afin d'éliminer l'existence d'une allergie authentique à l'origine de l'urticaire.

2-Urticaire chronique et AINS

- Un ATCD de réaction à un AINS n'est pas généralement un facteur prédictif de réaction future
- Tests cutanés non recommandés (grade D)
- TPO avec l'AINS suspect est nécessaire pour un diagnostic d'HS si l'histoire clinique n'est pas claire (grade D). A discuter au cas par cas.
- TPO avec l'AINS suspect ou une alternative uniquement si l'urticaire est contrôlée (grade D)
- Des doses faibles d'AINS ont une faible sensibilité pour détecter des HS (grade D)
- Si l'aspirine n'est pas impliquée, un TRO est nécessaire pour rechercher une réaction croisée (grade C)
- TAB: faible valeur prédictive négative (grade D)

2-Urticaire chronique et AINS

Année	1ers auteurs	N patients	Molécule et dose (mg)	Réaction	Garanties
2000	Enrique	1	Rofecoxib 25 mg	0	∅ TPO aspirine (Nimesulide)
2003	Setkowicz	18	Rofecoxib 37,5 mg Celecoxib 300 mg	0	Double-aveugle TPO aspirine +
2003	Zembowicz	36 (50/50%)	Rofecoxib 37,5 mg Celecoxib 300 mg	0	Double-aveugle TPO aspirine +
2007	Asero	17	Etoricoxib 90 mg	0	Simple aveugle

1. Enrique et al. *Allergy* 2000.
2. Setkowicz et al. *JACI* 2003.
3. Zembowicz et al. *Arch Dermatol* 2003.
4. Asero R. *Clin Dermatol* 2007.

AINS exacerbateurs de l'urticaire chronique: CAT

- Eviction
- TRO nécessaire avant de réintroduire un inh COX-2. Un inh.COX-2 est toléré par la majorité des patient (75-90%)
- Nimesulide, Meloxicam, Paracétamol peuvent être une alternative (grade D) après un TRO. Si réaction légère au paracétamol et besoin urgent, prémédication par antiH1 (grade D)
- Le risque de réagir aux opioïdes est faible mais nécessite un TRO avant prescription (grade D)

3- Urticaire / Angioedème

- Réaction immédiate dans l'heure qui suit l'ingestion mais aussi possible en retardée, plusieurs heures après.
Réactions répétées du même type avec au moins 2 AINS
 - Pas d'urticaire chronique
 - Implication de l'Aspirine et des AINS inh.
COX1 (Ibuprofène)
 - Rôle des doses élevées, dont le paracétamol > ou = 1000mg
 - COX-2 inh bien tolérés
-

3- Urticaire /Angioedème: Diagnostic

- Pas d'indication des TC
 - TRO avec AINS suspect si histoire clinique douteuse
 - Si l'aspirine est impliquée, il faut faire un TRO avec un AINS COX-2 inh pour confirmer ou exclure les réactions croisées.
 - Pas d'indication du TAB
-

3- Urticaire /Angioedème: CAT

- Eviction des AINS COX-1inh
 - TRO AINS COX-2 inh ou préférentiel COX-2 inh.
 - Jamais d'autorisation de prescription sans TRO
-

Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/ angioedema induced by NSAIDs

Dona I et al. Allergy 2011; 66: 1428-1433

- 252 patients avec urticaire et/ou angio-œdème due à une hypersensibilité à plusieurs AINS
 - Groupe A: HS à plusieurs AINS et paracétamol
 - Groupe B : HS à plusieurs AINS et bonne tolérance du paracétamol
 - TRO Etoricoxib positif: groupe A: 25% et groupe B: 6%
 - HS à plusieurs AINS et paracétamol, les inh COX-2 sélectifs doivent être réintroduit sous surveillance.
-

NSAID-induced urticaria/angioedema does not evolve into chronic urticaria: a 12-year follow-up study

Dona I et al. Allergy 2014; 69: 438-444

Table 4 Clinical features of the patients re-evaluated during the follow-up period

	NIUA	SNIUA	Controls	<i>P</i>
Patients who developed atopy during the follow-up period, <i>n</i> (%)	2 (1.05)	0	0	0.160
Patients who developed chronic urticaria (CU) during the follow-up period, <i>n</i> (%)	12 (6.31)	6 (5.45)	9 (5.92)	0.804
Time interval between first NSAID-induced reaction and CU onset, months \pm SD (range)	62.27 \pm 27.94 (12–96)	58 \pm 39 (12–120)	NA	0.713
12 months	2	1	NA	
36 months	1	2	NA	
60 months	2	1	NA	
72 months	3	0	NA	
84 months	3	1	NA	
96 months	1	0	NA	
120 months	0	1	NA	

NA: not applicable; SNIUA: single NSAID-induced urticaria/angioedema

4-Hypersensibilité sélective immédiate aux AINS

DEFINITION

(Canto et al, 2009)

« An anaphylactic or immediate urticarial response or angioedema, appearing soon after the intake of a specific NSAID (usually within 1h) followed by good tolerance to other NSAIDs including strong COX inhibitors, can be considered to be a selective immediate response. »

4-Hypersensibilité sélective immédiate: Diagnostic

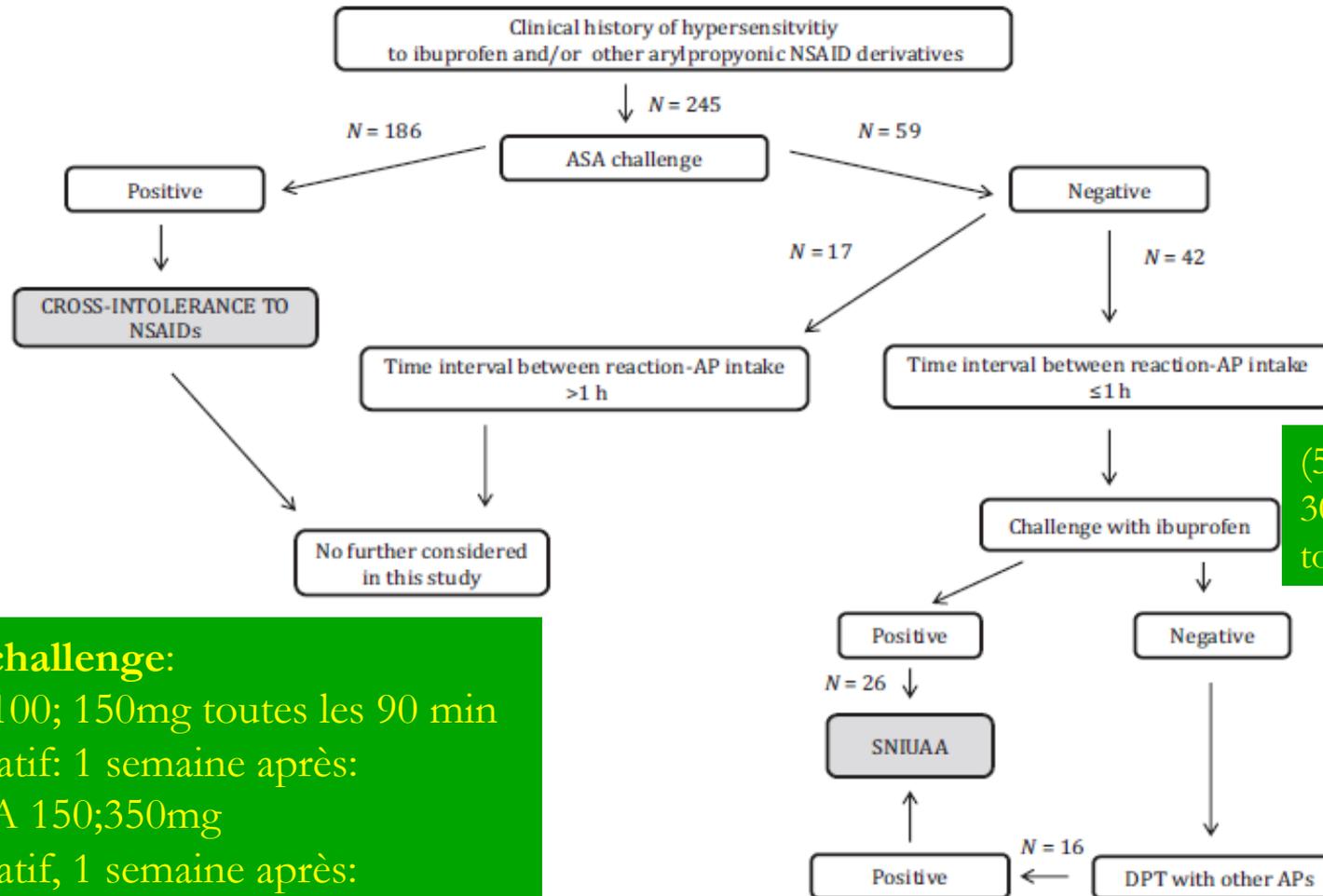
- Réaction à 1 AINS avec bonne tolérance à un autre
 - Réaction croisées avec AINS du même groupe
 - Réaction IgEs possible
 - Parfois TC , TAB positifs. TC à faire rapidement après la réaction car diminution rapide de leur positivité
 - TRO pour exclure les réactions croisées avec AINS d'un groupe différents
-

TESTS CUTANES

- **ASPIRINE: 500mg/5ml soit 100mg/ml**
IDR: 0,01- 0,1- 1mg/ml
- **PROFENID 100mg**
IDR: 0,01- 0,1- 1mg/ml

NON VALIDES

Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and oral arylpropionic acid derivatives *N Blanca-lopez et al. Allergy 2016*



(5); 50; 100; 150; 300mg toutes les 60 min

ASA challenge:
 1- 50;100; 150mg toutes les 90 min
 Si négatif: 1 semaine après:
 2- ASA 150;350mg
 Si négatif, 1 semaine après:
 3- 500mg toutes les 8h pendant 48h.

5; 50; 100; 150; 200mg Napr
 5; 20; 25 mg Ketoprofène

Figure 1 Algorithm for the allergological workup.

4-Hypersensibilité sélective immédiate: CAT

- Si un autre AINS est toléré, le patient peut continuer à la prendre
 - Si pas de notion de tolérance d'un autre AINS, un TRO est indispensable pour autoriser sa prescription.
 - Induction de tolérance dans ce tableau clinique n'a pas été documentée
-

4-Hypersensibilité sélective immédiate

CLASSE	Exemples	Arguments
Pyrazolés	Phénylbutazone	85% cas HS sélective (Quiralte 1997) TC propifénazone + dans 83% des cas (Himly 2003) Tests d'activation des basophiles prometteurs
Propioniques	Ibuprofène, Kétoprofène...	Réactions sélectives possibles
Aspirine		16% = HS sélectives (Blanca 2009)
Dérivés acide acétique	Diclofénac, Acéclofénac	Plusieurs cas décrits TC positifs au diclofénac décrits
Indoliques	Indométacine	<i>Pas de réaction sélective décrite</i>
Nimésulide	Nimésulide	<i>Pas de réaction sélective décrite</i>
Oxicams	Piroxicam, Méloxicam	Très peu de réactions immédiates sélectives <i>Surtout problèmes HS retardée +++</i>
Fenamates	Ac. Niflumique (Glafénine)	<i>Réactions sévères dans le passé avec glafénine</i>
Paracétamol		Réactions sélectives décrites
Coxibs	Célécoxib Parécoxib	Réactions sélectives décrites

CANTO et al. 2009

5- Toxidermies sévères et AINS

- Réaction retardée au delà de 24h
 - Légères: EMP(Ibuprofène-Naproxène), EPF (Acide méfénamique, paracétamol), photosensibilisation (Kétoprofène) , urticaire, eczéma de contact (kétoproène-Diclofenac)
 - Sévères: Erythème polymorphe, Nécrolyse Epidermiques Toxiques (oxicams, Celebrex, diclofenac, paracétamol), DRESS, pustulose exanthématique généralisée
-

5- Toxidermies sévères: Diagnostic

- Clinique
 - Patch tests
 - IDR à lecture retardée
 - TRO est contre-indiqué avec l'AINS suspect dans les toxidermies sévères
 - TRO avec un AINS alternatif
-

POSITION PAPER

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

Kowalski et al.

Hypersensitivity to NSAIDs

Table 3 Diagnostic procedures in delayed type of hypersensitivity to NSAIDs

Type of reaction	Patch test	Intradermal test with delayed readings	Oral provocation with culprit drug	Oral provocation with alternative NSAID
Fixed drug eruption	On both affected and nonaffected affected area	Yes	Yes/No	Yes
Maculopapular eruption	Yes	Yes	Yes	Yes
Allergic photosensitivity	Yes (photo-patch test)	No	Yes/No	Yes/No
Contact dermatitis	Yes	No	No	No
AGEP	Yes	Yes (perform cautiously)	No	Yes
SJS/TEN	Yes	Yes (perform cautiously)	No	Yes

Protocole induction de tolérance pour l'hypersensibilité à l'aspirine

Ozyigit LP et al. Rev fr Allergo. 2011; 51: 485-491

- 31 patients (18 hommes et 13 femmes)
- HS aspirine ancienne (23 ans en moyenne) et immédiate dans 33% des cas
- Indication d'aspirine pour pathologie cardio-vasculaire
- 28/31 patients: Bonne tolérance de l'induction à l'aspirine
- 3 patients ont eu une réaction légère grade 0-1
- 19/21 patients contactés poursuivent l'aspirine avec un recul de 3 ans en moyenne

Tableau 1

Protocole de désensibilisation à l'aspirine réalisé au CHU de Montpellier.

Temps	Doses
0 min	1 mg
30 min	10 mg
60 min	20 mg
90 min	50 mg

HEURE	DOSE (mg)	POULS	TA	Remarques
	<i>0,1 (facultative)</i>			
	<i>1 (facultative)</i>			
	5			
	10			
	20			
	50 <i>dernière dose si entretien par K 75</i>			
	75 <i>dernière dose si entretien par K 160</i>			

Surveillance hospitalière durant 3 heures après la dernière dose.

-
- **Une fois le test terminé :**
 - Informer le patient qu'il ne doit pas interrompre plus de 3 jours le traitement (risque de rupture de tolérance) et qu'il n'est pas autorisé à prendre une dose d'aspirine supérieure à celle atteinte par l'accoutumance.
 - **Dès le lendemain du test, poursuivre le traitement par aspirine (KARDEGIC®), sans interruption ; toute interruption de plus de 3 jours justifierait d'une nouvelle induction de tolérance.**
-

Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children

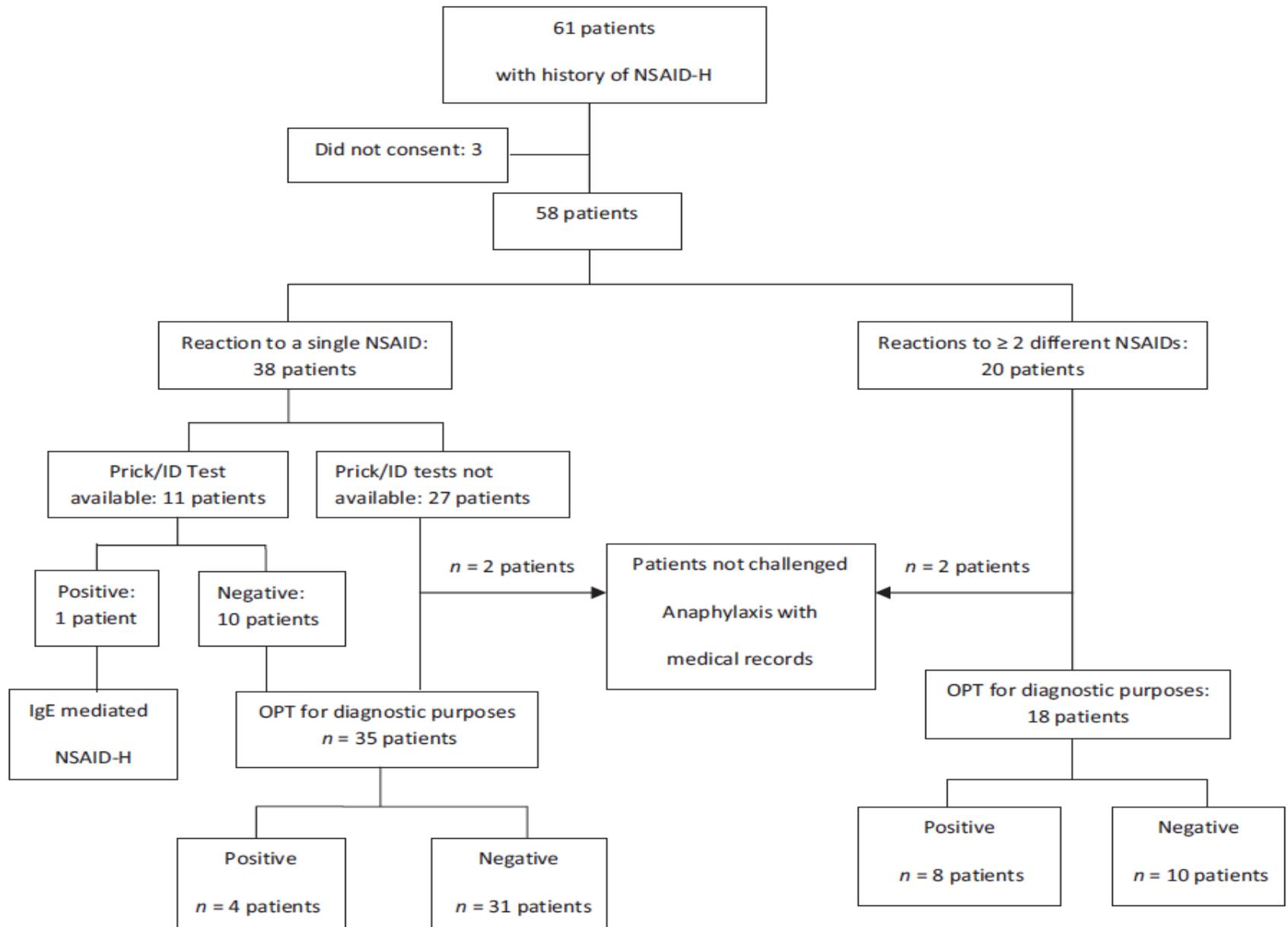
O. Yilmaz¹, I. H. Ertoy Karagol¹, A. Bakirtas¹, E. Topal¹, G. E. Celik², M. S. Demirsoy¹ & I. Turktas¹

Table 1 Drug dosages for oral provocation tests

Drug	Provocation doses (mg)	MDD (mg/kg/day)
Diagnostic purposes		
Acetaminophen	10, 50, 250, 500	60
Ibuprofen	10, 20, 80, 150, 300	40
Metamizole sodium	62.5, 125, 250	66
Acetyl salicylic acid	10, 20, 50, 100, 200	40
Naproxen sodium	10, 20, 50, 150, 275	7
Tolmetin sodium	10, 50, 100, 200	30
Ketoprofen	5, 10, 20	2
Safe alternative		
Acetaminophen	30, 90, 120†	
Nimesulide	25, 75, 100	
Meloxicam	2, 6, 7.5	
Tolmetin sodium	10, 50, 100	

MDD, Maximum daily dose.

†For children ≥ 12 years-old: 60, 180, 250.



Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs

I. Doña¹, N. Blanca-López², L. R. Jagemann³, M. J. Torres¹, C. Rondón¹, P. Campo¹, A. I. Gómez², J. Fernández², J. J. Laguna², A. Rosado², M. Blanca¹ & G. Canto²

Table 1 Incremental doses of the different drugs used in challenges. The doses were administered at 90-min intervals

Drug (total dose, mg)	Doses administered at 90-min intervals (mg)
Etoricoxib (60)	15, 15, 30
Paracetamol (1000)	250, 250, 500
Piroxicam (20)	5, 5, 10
Ibuprofen (600)	150, 150, 300
Diclofenac (50)	12.5, 12.5, 25
ASA (1000)	50, 100, 250, 500

ASA, acetylsalicylic acid.

Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs

C. Defrance et al. Allergy 2011; 66: 1410–1414

- 260 patients avec un TPO négatifs AINS-paracétamol
 - 8 (3,1%) réagissent à la suite d'une nouvelle prise, :
 - 5 patients avec la molécule testée (paracétamol:2; diclofénac:1; piroxicam: 1; a.tiaprofénique:1).

3/5 ont un nouveau TPO avec la même molécule: 2/3 négatifs
VPN: 97,7% (95% CI:95,9-99%)
 - 3 patients réagissent à un AINS différent de celui testé
VPN: 98,6%(95% CI:97-100%)
-

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. Niżankowska-Mogilnicka⁶, A. Romano^{11,12}, A. Szczeklik¹³, S. Testi¹⁴, M. J. Torres⁴, S. Wöhrl¹⁵ & J. Makowska¹

Table 2 Novel classification of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (1, 101) (modified)

Type of reaction	Clinical manifestation	Timing of reaction	Underlying disease	Cross-reactivity	Putative mechanism
NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD)	Bronchial obstruction, dyspnea and/or nasal congestion/ rhinorrhea	Acute (usually immediate to several hours after exposure)	Asthma/rhinosinusitis	Cross-reactive	Nonallergic Cox-1 inhibition
NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD)	Wheals and/or angioedema		Chronic urticaria		Cox-1 inhibition
NSAIDs-induced urticaria/ angioedema (NIUA)	Wheals and/or angioedema		No underlying chronic diseases		Unknown, probably COX-1 inhibition
Single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)	Wheals/angioedema/anaphylaxis		No underlying chronic diseases	Non-cross-reactive	Allergic IgE-mediated
Single-NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Various symptoms and organs involved (e.g., fixed drug eruption, SJS/TEN, nephritis)	Delayed onset (usually more than 24 h after exposure)	No underlying chronic diseases		T-cell mediated

Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs

I. Doña¹, N. Blanca-López², L. R. Jagemann³, M. J. Torres¹, C. Rondón¹, P. Campo¹, A. I. Gómez³, J. Fernández⁴, J. J. Laguna⁵, A. Rosado⁶, M. Blanca¹ & G. Canto²

Table 2 Drugs involved in reactions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reported by the patients and response to the different NSAIDs used during challenge

Culprit drug from history	<i>n</i> (%)	Drug used in challenge	Positive challenge (intolerant)	Negative challenge (tolerant)
Propionic acids	228 (39.04)	Paracetamol	47	205
ASA	139 (23.8)	Piroxicam	16	53
Pyrazolones	99 (16.95)	Ibuprofen	82	1
Paracetamol	52 (8.9)	Diclofenac	86	0
Arylacetic acids	47 (8.04)	ASA	21	0
Oxicams	16 (2.73)			
Indolacetic acids	3 (0.51)			

ASA, acetylsalicylic acid.

Acute reaction to NSAID (< 24 h ; usually 1-2 h)

1. Ask about clinical pattern of reaction

- Bronchospasm
- Dyspnoe
- Nasal discharge and nasal congestion

- Urticaria
- Angioedema
- Anaphylactic reaction

2. Ask about underlying diseases

- Bronchial asthma
- Rhinosinusitis
- Nasal polyps

- Urticaria
- Angioedema

- No history of chronic urticaria angioedema

3. Ask about history of reactions to other chemically non-related NSAIDs

Cross-reactions

Cross-reactions

Cross-reactions

No cross-reactions

NERD

NECD

NIUA

SNIUAA

Skin testing with culprit drug is not recommended

Skin testing with culprit drug

In vitro: BAT, CAST, ELISA with culprit drug are not validated

slgE in serum - not validated

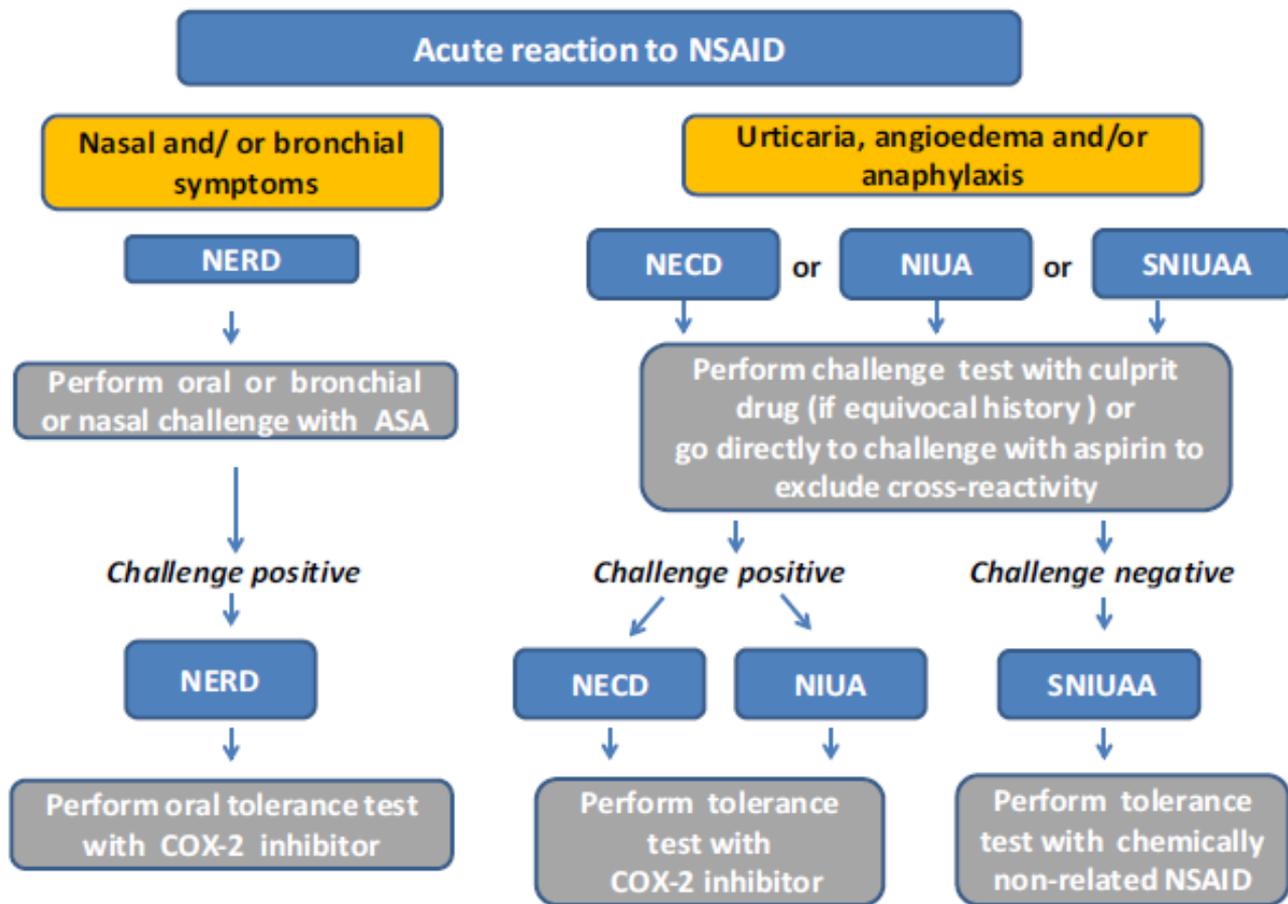


Figure 2 Provocation challenges in patients with a history of acute reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).