



HAL
open science

Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë

M. Khandzian, F. Hacard, M. Braire-Bourrel, C. Jaulent, F. Bérard, J.-F. Nicolas, A. Nosbaum

► To cite this version:

M. Khandzian, F. Hacard, M. Braire-Bourrel, C. Jaulent, F. Bérard, et al.. Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë. *La Revue de Médecine Interne*, 2019, 40, pp.166 - 172. 10.1016/j.revmed.2018.12.008 . hal-03486696

HAL Id: hal-03486696

<https://hal.science/hal-03486696v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

1 **Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë**

2

3 **NSAID urticaria : similar management to acute urticaria**

4

5 M. Khandzian^{1,2}, F. Hacard^{1,3}, M. Braire-Bourrel¹, C. Jaulent¹, F. Berard^{1,2,3}, JF Nicolas^{1,2,3}, A.
6 Nosbaum^{1,2,3}.

7

8 ¹ Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Hospices Civils de Lyon, CHU Lyon Sud,
9 France.

10

11 ² Université Lyon I, France.

12

13 ³ CIRI – Centre International de Recherche en Infectiologie, Université de Lyon, Université Claude
14 Bernard Lyon 1, INSERM, CNRS, ENS Lyon, F-69007, Lyon, France.

15

16

17 **Correspondance** : Audrey Nosbaum

18 Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Hospices Civils de Lyon, CHU Lyon Sud, 69495
19 Pierre Bénite cedex, France

20 Tel: +33 4 78 86 15 72 / Fax: +33 4 78 86 15 26 / E-mail: audrey.nosbaum@chu-lyon.fr

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33 **Conflit d'intérêts : aucun**

1 **Résumé**

2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les médicaments les plus pourvoyeurs de
3 réactions d'hypersensibilité immédiate. Parmi ces réactions, l'urticaire aiguë isolée est l'atteinte la
4 plus fréquente et d'origine non allergique. Elle correspond à un effet secondaire pharmacologique
5 par déséquilibre du métabolisme de l'acide arachidonique induit par les AINS. Le diagnostic de
6 cette urticaire aiguë est clinique, sans nécessité d'exploration allergologique. Lorsqu'ils sont
7 réintroduits, les AINS anti-COX-1 sont dans la grande majorité bien tolérés. Cette revue effectue
8 une mise au point sur les réactions d'urticaire aux AINS, dont la prise en charge est simple.

9

10 **Abstract**

11 Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most common providers of immediate
12 hypersensitivity reactions. Among these reactions, isolated acute urticaria is the most common
13 clinical feature with a non-allergic origin. It is a pharmacological side effect resulting from the
14 alteration of arachidonic acid metabolism induced by NSAIDs. Diagnosis of this acute urticaria is
15 clinical, requiring no allergy testing. Currently, the recommended therapeutic management of
16 NSAID urticaria is the avoidance of all NSAID with COX-1 inhibitor activity (even if when
17 reintroduced, they are most often well tolerated) and the use of selective COX-2 inhibitors. This
18 review focuses on urticaria reactions to NSAIDs, which are simple to manage.

19

20

21 Mots clés : urticaire aiguë, AINS, hypersensibilité immédiate, leucotriène

22 Key words : acute urticaria, NSAIDs, immediate hypersensitivity, leukotriene

23

24

25 **I. L'urticaire aiguë est la manifestation la plus fréquente des hypersensibilités aux AINS**

26 **1. Épidémiologie**

27 L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des médicaments les plus
28 prescrits. En France, l'ibuprofène occupe la deuxième place des substances les plus délivrées en
29 ville et appartient aux analgésiques, classe médicamenteuse la plus vendue [1]. Les AINS sont
30 également fréquemment pourvoyeurs de réaction d'hypersensibilité, allant de l'éruption cutanée
31 bénigne sous forme d'urticaire à l'anaphylaxie comme l'avait décrit Hirschberg dès 1902 [2]. Ainsi,
32 l'hypersensibilité à l'aspirine et aux AINS touche 1% de la population générale [3] et représente la
33 deuxième cause d'hypersensibilité médicamenteuse derrière les antibiotiques [4]. Des réactions à
34 presque tous les AINS ont été observées bien que les dérivés de l'acide propionique, dont
35 l'ibuprofène, soient les plus incriminés [5]. La fréquence des réactions cutanées aux AINS est
36 estimée à 0,3% de la population générale [6].

37

38 **2. Classification des hypersensibilités aux AINS**

39 Une classification des hypersensibilités aux AINS a été établie en 2013 en fonction du délai
40 d'apparition de la réaction, de la présence ou non d'un terrain favorisant, de la notion d'une
41 réactivité croisée et de l'imputabilité d'un mécanisme immunologique (Tableau 1) [7]. Il s'agit
42 d'une approche par étapes permettant de faire le lien entre des éléments cliniques et leur mécanisme
43 pour orienter la prise en charge thérapeutique de l'hypersensibilité aux AINS. Cette classification
44 nous paraît trop complexe et mérite d'être simplifiée pour prendre en compte la fréquence et la
45 bénignité des urticaires induites par les AINS.

46

47 Au sein de cette classification, on distingue des réactions d'expression exclusivement cutanée ou
48 respiratoire (syndrome de Fernand Vidal), et d'autres d'expression systémique. Les réactions
49 allergiques vraies sont exceptionnelles : la plupart des réactions aux AINS sont le plus souvent non
50 allergiques. L'urticaire isolée (superficielle et/ou angio-œdème) est la manifestation clinique la plus
51 fréquente au sein des réactions d'hypersensibilité aux AINS [6, 8]. Elle est représentée dans trois
52 des cinq types d'hypersensibilité aux AINS et concerne plus de 93% des adultes hypersensibles aux
53 AINS [9]. Enfin, il est notable que cette classification ne fait pas appel à la nature des AINS, en
54 particulier leur sélectivité d'action sur la cyclo-oxygénase (COX).

55

56 **3. Définition de l'urticaire isolée aux AINS**

57 Une urticaire induite par la prise d'AINS correspond à des symptômes cutanés purs qui surviennent
58 quelques minutes ou plusieurs heures après le début d'un traitement. Par urticaire isolée nous
59 entendons l'absence de toute atteinte extra-cutanée, en particulier respiratoire ou systémique

60

61 L'objectif de cette revue est de réaliser une mise au point sur l'urticaire aux AINS qui est de loin la
62 plus fréquente au sein des hypersensibilités aux AINS. Du fait de son mécanisme et de sa prise en
63 charge spécifique, elle devrait être considérée comme une urticaire aiguë. Nous détaillerons ses
64 aspects physiopathologiques, cliniques et sa prise en charge.

65

66 **II. Physiopathologie de l'urticaire aux AINS**

67 L'organisation mondiale de l'allergie (WAO) a défini deux entités bien distinctes d'hypersensibilité
68 médicamenteuse : l'hypersensibilité allergique et l'hypersensibilité non allergique [10].

69 L'hypersensibilité allergique est liée à un mécanisme immunologique impliquant l'immunité
70 adaptative avec synthèse d'immunoglobulines E (réaction immédiate) ou activation des
71 lymphocytes T (réaction retardée) spécifiques du médicament. À l'inverse, l'hypersensibilité non
72 allergique implique différents mécanismes comme l'effet pharmacologique des AINS qui agissent
73 sur le métabolisme de l'acide arachidonique (AA) et indirectement sur les mastocytes, favorisant
74 ainsi le développement d'une urticaire [11].

75

76 **1. Métabolisme de l'acide arachidonique**

77 Dans les conditions physiologiques, la libération de l'acide arachidonique (AA), un dérivé des
78 phospholipides membranaires cellulaires, initie le processus inflammatoire [12]. L'AA est
79 métabolisé en eicosanoïdes (Figure 1.), puissants médiateurs inflammatoires, par deux voies
80 enzymatiques : la voie de la cyclo-oxygénase (COX) et la voie de la 5-lipo-oxygénase (5-LO).

81

82 1.1.La voie de la COX convertit l'AA en prostaglandines (PG) et en thromboxane. Il existe deux
83 formes de la COX :

- 84 • La COX-1 est une isoenzyme constitutionnelle et ubiquitaire (présente dans toutes les cellules)
85 qui induit la formation de PG (PGE2 et PGI2) impliquées dans des processus physiologiques
86 comme la protection de la muqueuse gastrique, le maintien du débit sanguin rénal ou encore
87 l'hémostase par production de thromboxane A2 par les plaquettes (activité pro-agrégante). Ses
88 actions sont inhibées par l'aspirine et tous les AINS classiques mais ne sont pas inhibées par les
89 inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

90 • La COX-2 est une isoenzyme présente dans les cellules de l'inflammation et induite sous
91 l'influence de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF, IL-6), de facteurs de croissance ou de
92 lipopolysaccharides bactériens. Elle conduit à la libération de PG (notamment PGD2 et PGF2)
93 ayant un rôle physiologique (cicatrisation, fonction rénale, ovulation) et pro-inflammatoire
94 (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire). Elle permet également la synthèse de
95 prostacyclines par les cellules endothéliales aux propriétés vasodilatatrices et anti-agrégantes. Ses
96 actions sont inhibées par l'aspirine, tous les AINS classiques et par les inhibiteurs sélectifs de la
97 COX-2.

98

99 1.2. En cas de stimuli inflammatoire, la voie de la 5-LO conduit à la conversion de l'AA en
100 leucotriènes (LT), dont on distingue le LTB4 des cystéinyl-leucotriènes (Cys-LT) LTC4, LTD4
101 et LTE4. Les LT sont de puissants médiateurs de l'inflammation capables de recruter des
102 leucocytes et impliqués dans la bronchoconstriction [12]. De plus, les LT augmentent la
103 perméabilité vasculaire au même titre que l'histamine [13]. Dès 1983, il a été montré que les
104 Cys-LT entraînent un érythème et une papule persistants 2 heures lorsqu'ils sont injectés par
105 voie intra dermique. Ces réponses cutanées sont amplifiées par l'administration d'un inhibiteur
106 de COX [14, 15].

107

108 1.3. En conditions physiologiques, PGE2 joue un rôle spécialisé dans la conservation des tissus en
109 contrôlant l'activation de l'immunité innée [16, 17] par un rétrocontrôle entre la voie de la COX
110 et la voie de la 5-LO. Hors stimuli inflammatoire, PGE2 est capable de bloquer indirectement :
111 1) la libération de LTB4 et de Cys-LT en inhibant la 5-LO ; 2) l'activation mastocytaire (Figure
112 1.) [18].

113

114 2. Effets pharmacologiques des AINS

115 Comme l'ont montré John Vane et Priscilla Piper en 1971, les AINS inhibent la COX [19]. La
116 majorité des AINS bloque les deux isoenzymes de la COX (Figure 1). Ainsi, l'inhibition de la
117 COX-2 rend compte de l'efficacité des AINS sur les symptômes de l'inflammation alors que
118 l'inhibition de la COX-1 est à l'origine des effets indésirables habituels comme l'ulcère gastrique,
119 l'insuffisance rénale, les saignements ou encore les réactions d'hypersensibilité. La plupart des
120 sujets hypersensibles aux AINS présentent des symptômes récurrents avec différentes classes
121 chimiques d'AINS car ils présentent tous la propriété commune d'inhibition de l'enzyme COX-1.
122 Ceci explique pourquoi les inhibiteurs faibles de COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de COX-2 sont

123 bien tolérés chez les patients présentant une hypersensibilité aux AINS [20, 21]. Il est donc utile de
124 classer les AINS selon leur sélectivité pour la COX (Tableau 2).

125

126 La cible et le mécanisme de l'urticaire aux AINS sont encore incomplètement compris. Il est
127 néanmoins établi que des altérations du métabolisme de l'AA induisent un déséquilibre entre les
128 substances pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, avec une surproduction de Cys-LT et une
129 sous production de PGE2.

130 En inhibant la COX (Figure 1), les AINS sont responsables d'une production accrue de Cys-LT [22]
131 et d'une suppression du rôle protecteur de PGE2 [23]. Il est actuellement supposé que la réduction
132 en PGE2 lèverait l'inhibition de la 5-LO et abaisserait le contrôle de l'activité du mastocyte et des
133 polynucléaires éosinophiles [24]. Ces altérations permettraient la libération de médiateurs
134 mastocytaires ainsi qu'une synthèse non restreinte de Cys-LT [22]. Ainsi, chez les sujets présentant
135 une urticaire aux AINS, une augmentation du taux de LTE4 est retrouvée dans les urines [22, 25],
136 corrélée à l'intensité de la réaction cutanée [23].

137

138 L'activité protectrice de la PGE2 est à l'origine de nombreuses études dans la maladie asthmatique
139 exacerbée par les AINS tandis qu'il n'existe encore que peu d'études évaluant la PGE2 dans
140 l'urticaire aux AINS [26].

141

142 Enfin, le paracétamol est également un inhibiteur de la COX. Cependant, cette inhibition est
143 partielle et ne bloque pas la synthèse de prostaglandines [27]. De plus, il est admis que le
144 paracétamol inhibe préférentiellement la COX-2. Ainsi, le paracétamol peut être considéré comme
145 un inhibiteur faible de la COX.

146

147 **3. Hypersensibilité aux AINS et urticaire**

148 L'urticaire est une éruption cutanée fugace prurigineuse caractérisée par des papules entourées d'un
149 halo érythémateux induite par la vasodilatation et l'hyperperméabilité vasculaire avec irritation des
150 fibres nerveuses sensibles. Elle est secondaire à la libération d'histamine et d'autres médiateurs
151 solubles par les mastocytes cutanés [12]. L'histamine est le premier médiateur préformé libéré par
152 dégranulation mastocytaire, suivie par la sécrétion de PG et de LT.

153

154 L'urticaire chronique spontanée (UCS) est une maladie inflammatoire cutanée non allergique
155 caractérisée par un seuil de dégranulation mastocytaire abaissé à l'origine de crises itératives
156 d'urticaire et d'angio-œdème [28]. Environ 30% des patients atteints d'UCS présentent une

157 aggravation de leurs symptômes par la prise d'AINS [29, 30]. Les AINS jouent un rôle additionnel
158 favorisant la dégranulation de ces mastocytes « pré-activés » [22]. Chez ces patients, les inhibiteurs
159 sélectifs de COX-2 sont bien tolérés [20, 21]. Toutes ces observations témoignent de similitudes
160 physiopathologiques fondamentales entre l'urticaire aux AINS et l'exacerbation de l'UCS par les
161 AINS [22].

162

163 L'urticaire aux AINS est donc une réaction pharmacologique, non allergique, dans laquelle une
164 déplétion rapide de PGE2 suite à l'inhibition de la COX déclenche l'éruption cutanée en favorisant
165 la biosynthèse de Cys-LT ainsi que l'activation des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles
166 [31]. Les réactions d'urticaire aux AINS peuvent donc survenir sous forme d'exacerbation d'UCS
167 ou comme urticaire aiguë induite par les AINS chez des sujets sans pathologie cutanée chronique
168 sous-jacente.

169

170 **4. Prédispositions génétiques**

171 Des allèles codant pour des PG et des LT sont considérés comme des facteurs de risque d'urticaire
172 induite par les AINS comme le promoteur de la LTC4 synthase [32 - 34]. De plus, il existe une
173 prédisposition génétique à la surproduction de Cys-LT dans les réactions d'hypersensibilité aux
174 AINS chez les patients porteurs de l'allèle -444C du gène codant pour la LTC4 synthase [22, 26].
175 Cet allèle -444C est fréquemment retrouvé chez les sujets atteints d'UCS [35].

176

177 D'autres prédispositions génétiques ont été associées à une augmentation de la prévalence de
178 l'urticaire aux AINS comme le gène du récepteur de thromboxane A2 [36], les allèles HLA
179 DRB11302 et DQB10609 [37] ou encore le polymorphisme des gènes de la 5-LO [34] et du
180 récepteur mastocytaire FcεRIα [38].

181

182

183 **III. L'urticaire induite par les AINS : une urticaire aiguë non allergique**

184 **1. Aspects cliniques : urticaire et/ou angio-œdème aux AINS**

185 L'urticaire aiguë est la manifestation clinique la plus fréquente au cours de l'hypersensibilité
186 immédiate aux AINS [6]. Il s'agit d'un œdème dermique (urticaire superficielle) ou dermo-
187 hypodermique (urticaire profonde) dû à une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité
188 capillaire [28]. L'urticaire superficielle et l'urticaire profonde peuvent survenir simultanément.
189 Dans la forme superficielle (Figure 2), l'éruption comprend des papules érythémato-œdémateuses
190 très prurigineuses, migratrices et fugaces. La forme profonde (aussi appelée angio-œdème) touche

191 habituellement le visage et les extrémités et se caractérise par un oedème sous-cutané ou sous-
192 muqueux, responsable d'une tuméfaction ferme et peu prurigineuse (Figure 3). La peau en regard
193 est de couleur rosée en lien avec la vasodilatation et l'inflammation à la différence de l'angioedème
194 bradykinique de type I ou II qui est blanc. L'urticaire superficielle comme profonde ne sont jamais
195 graves lorsqu'elles sont isolées et n'engagent pas le pronostic vital.

196

197 **2. Urticaire chronique spontanée : facteur de risque d'urticaire aux AINS**

198 Une augmentation de la prévalence de l'urticaire aux AINS est retrouvée en cas d'UCS [29]. En
199 effet, de 27 à 35% des patients porteurs d'urticaire chronique développent une urticaire aux AINS.
200 Cependant, quel que soit le terrain sous-jacent, les manifestations cliniques sont les mêmes, il s'agit
201 d'une urticaire aiguë. L'intensité des symptômes dépend de la dose et est plus importante lorsque
202 l'UCS est active. Parmi ces patients, de nombreux toléreront les AINS lorsque l'UCS est en
203 rémission ou sous contrôle [29]. Il avait été proposé que l'urticaire induite par les AINS pouvait
204 évoluer vers une UCS [39]. En 2014, cette proposition a été infirmée : il n'existe pas de lien de
205 cause à effet [29].

206

207 **3. L'urticaire isolée aux AINS n'est pas allergique**

208 Le diagnostic d'urticaire aux AINS est clinique, c'est une urticaire aiguë [40, 41]. Cette urticaire par
209 hypersensibilité non allergique est plus volontiers à grosses plaques et survient dans les 6 heures
210 suivant la prise médicamenteuse, rarement dans les minutes qui suivent la prise. Une conjonctivite
211 peut être associée. Souvent, elle ne persiste pas plus de 72 heures. L'urticaire isolée superficielle ou
212 profonde est plus fréquente que l'association des deux [42]. L'intensité de l'urticaire dépend de la
213 posologie de l'AINS en cause et de sa capacité d'inhibition de la COX-1, indépendamment de sa
214 structure chimique [43].

215

216 **IV. Des explorations allergologiques à limiter**

217 Due à l'absence de consensus sur leur valeur diagnostique, les tests cutanés ne sont pas
218 recommandés dans l'urticaire aux AINS [7, 41]. Si l'urticaire/angioedème est isolé, il n'y a pas lieu
219 de réaliser des tests cutanés car l'urticaire aux AINS n'est pas allergique mais issue d'un
220 mécanisme pharmacologique. Cependant, il est primordial de recueillir un récit anamnestique
221 précis. La réaction doit être clairement décrite notamment en ce qui concerne le délai de survenue,
222 les symptômes et la durée. Il est également essentiel de rechercher une urticaire chronique sous-
223 jacente évolutive ou un terrain atopique.

224

225 Les tests cutanés seront réalisés si l'urticaire n'est pas isolée, c'est-à-dire en cas de réaction
226 anaphylactique associée à l'urticaire suggérant une réaction de mécanisme allergique. Des
227 manifestations respiratoires, cardio-vasculaires et/ou digestives sont alors présentes en plus de
228 l'atteinte cutanée. Les tests cutanés seront également à réaliser devant une anamnèse imprécise.

229

230 Concernant le test de provocation oral (TPO), malgré une bonne sensibilité rapportée [44], il ne
231 semble pas utile en pratique car plus de 90% des patients tolèrent une dose normale d'AINS
232 lorsqu'elle est ré-administrée. Nous avons rapporté en 2013 une étude où seuls 6 patients sur 65
233 présentaient un TPO positif à l'AINS ayant déclenché auparavant une urticaire aiguë [42]. De plus,
234 plusieurs études suggèrent qu'il existe des facteurs présents au moment de la réaction initiale qui
235 agissent comme des cofacteurs de dégranulation du mastocyte (asthénie, douleur, stress physique ou
236 psychique, médicaments) [45 - 47]. Dans les cas douteux, le TPO reste néanmoins l'examen de
237 référence [7, 48]. Il présente un intérêt pour évaluer le seuil réactogène d'un patient aux AINS
238 notamment en cas d'indication de traitement antiagrégant. Un TPO à l'aspirine est alors utile.

239

240 En cas d'UCS sous-jacente, le diagnostic est également clinique et le TPO n'a que peu d'intérêt [8].
241 La répétition de crises d'urticaire aiguë après la prise d'AINS doit surtout faire rechercher un
242 diagnostic d'UCS.

243

244

245 V. **La prise en charge en pratique : celle d'une urticaire aiguë**

246 Actuellement, les mesures thérapeutiques recommandées dans l'urticaire aux AINS sont l'éviction
247 des AINS classiques anti COX-1 ou le recours aux inhibiteurs sélectifs de COX-2 [7]. Les
248 inhibiteurs sélectifs de COX-2 représentent une alternative sûre lorsqu'un traitement anti
249 inflammatoire est nécessaire [20]. Leur prescription doit être précédée d'un test de réintroduction
250 [6, 7]. La place de l'induction de tolérance aux AINS ou de la prémédication par antihistaminique
251 n'est pas encore précisée dans les recommandations de prise en charge des hypersensibilités
252 cutanées aux AINS.

253 Le traitement d'une urticaire aiguë aux AINS repose sur les antihistaminiques, tout comme le
254 traitement d'une urticaire aiguë [40, 41, 49]. Leur posologie peut être augmentée jusqu'à quatre fois
255 la dose AMM en cas d'UCS sous-jacente afin d'améliorer les symptômes [50]. Des antagonistes des
256 récepteurs des LT (montelukast) peuvent être associés aux antihistaminiques [51].

257

258 De façon préventive, la prémédication par antihistaminique avant la prise d'un AINS est souvent
259 suffisante [52, 53]. En effet, il a été montré que les antihistaminiques, notamment la cétirizine, sont
260 capables d'inhiber la production de LT [54 - 56]. Cette prémédication doit être envisagée lorsque
261 l'anamnèse est précise et que le diagnostic d'urticaire aux AINS est certain. De la même manière, la
262 prémédication par antagoniste des récepteurs des LT peut s'avérer utile [57].

263

264 **VI. Une simplification de la classification des réactions d'hypersensibilité aux AINS est** 265 **souhaitable**

266 En conclusion, l'urticaire aux AINS est une réaction d'hypersensibilité cutanée non allergique, liée
267 au mécanisme pharmacologique des AINS. Les AINS inhibent la COX et entraînent une déplétion
268 rapide de PG protectrices (PGE2) favorisant la biosynthèse de Cys-LT ainsi que l'activation des
269 mastocytes. Cette urticaire aiguë aux AINS survient souvent sur un terrain d'hyperréactivité
270 mastocytaire comme l'UCS. L'histoire clinique est suffisante pour établir le diagnostic [40].
271 L'urticaire aiguë aux AINS peut récidiver lors de prises ultérieures d'AINS sans qu'il n'existe de
272 facteurs prédictifs de récurrence [58].

273

274 La classification actuelle des hypersensibilités aiguës aux AINS (Tableau 1) apparaît ainsi trop
275 complexe [9, 59, 60]. Une approche séparant les réactions cutanées isolées bénignes des autres
276 manifestations cliniques permettrait d'avoir seulement deux items au sein des hypersensibilités
277 aiguës aux AINS (Tableau 3.). Cette simplification faciliterait la prise en charge des urticaires aux
278 AINS en évitant une éviction des AINS de façon abusive, alors qu'un traitement antihistaminique
279 préventif des réactions pourrait être utilisé.

280

281

282 **Conflit d'intérêts : aucun**

283

284

285 **Références**

286

287 1. ANSM. “Analyse Des Ventes de Médicaments En France En 2013,” 2014.

288

289 2. Hirschberg null. Anaphylactoid reaction to aspirin (1902). *Allergy Proc.* 1990
290 Oct;11(5):249-250-252.

291

292 3. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy
293 in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy.* 2004 Oct;34(10):1597–601.

294

295 4. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy*
296 *Clin Immunol.* 2005 Aug;5(4):309–16.

297

298 5. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al.
299 Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory
300 drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy.* 2011 Jan;41(1):86–95.

301

302 6. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al.
303 Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification,
304 diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*.
305 *Allergy.* juill 2011;66(7):818-29.

306

307 7. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al.
308 Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity
309 to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013 Oct;68(10):1219–32.

310

311 8. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker E-B, Trautmann A.
312 Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol.*
313 2005 Jun;15(3):164–7.

314

315 9. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of
316 hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest
317 classification. *Allergy.* 2015 Nov;70(11):1461–7.

318

- 319 10. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised
320 nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of
321 the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004
322 May;113(5):832–6.
323
- 324 11. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006
325 Feb;30(1):19–23.
326
- 327 12. Nicolas JF., Thivolet J. and Goujon C. *Les urticaires, de la clinique à la thérapeutique.*
328 John Libbey Eurotext, Book Series, 2001, Paris.
329
- 330 13. Cornejo-García JA, Perkins JR, Jurado-Escobar R, García-Martín E, Agúndez JA, Viguera
331 E, et al. Pharmacogenomics of Prostaglandin and Leukotriene Receptors. *Front Pharmacol.*
332 2016;7:316.
333
- 334 14. Soter NA, Lewis RA, Corey EJ, Austen KF. Local effects of synthetic leukotrienes (LTC₄,
335 LTD₄, LTE₄, and LTB₄) in human skin. *J Invest Dermatol.* 1983 Feb;80(2):115–9.
336
- 337 15. Maxwell DL, Atkinson BA, Spur BW, Lessof MH, Lee TH. Skin responses to intradermal
338 histamine and leukotrienes C₄, D₄, and E₄ in patients with chronic idiopathic urticaria and
339 in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1990 Nov;86(5):759–65.
340
- 341 16. Goulet JL, Pace AJ, Key ML, Byrum RS, Nguyen M, Tilley SL, et al. E-Prostanoid-3
342 Receptors Mediate the Proinflammatory Actions of Prostaglandin E₂ in Acute Cutaneous
343 Inflammation. *J Immunol.* 2004 Jul 15;173(2):1321–6.
344
- 345 17. Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E₂. *J Immunol.* 2012 Jan
346 1;188(1):21–8.
347
- 348 18. Celik G, Bavbek S, Misirligil Z, Melli M. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin
349 stimulation and the effect of prostaglandin E₂ on this release from peripheral blood
350 leucocytes in aspirin-induced asthmatic patients. *Clin Exp Allergy.* 2001 Oct;31(10):1615–
351 22.
352

- 353 19. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J*
354 *Med.* 1998 Mar 30;104(3A):2S–8S; discussion 21S–22S.
- 355
- 356 20. Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D, Barbagallo M, Corrocher R. Safety of rofecoxib in
357 subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-
358 inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy.* 2002 Mar;32(3):397–400.
- 359
- 360 21. Prieto A, De Barrio M, Martín E, Fernández-Bohórquez M, de Castro FJ, Ruiz FJ, et al.
361 Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory
362 drug intolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Apr;119(4):960–4.
- 363
- 364 22. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common
365 eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004
366 Apr;113(4):771–5.
- 367
- 368 23. Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, Sanak M, Szczeklik A. Clinical course and
369 urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J*
370 *Allergy Clin Immunol.* 2009 Jan;123(1):174–8.
- 371
- 372 24. Steinke JW, Negri J, Liu L, Payne SC, Borish L. Aspirin activation of eosinophils and mast
373 cells: implications in the pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J*
374 *Immunol.* 2014 Jul 1;193(1):41–7.
- 375
- 376 25. Setkowicz M, Zembowicz A, Mastalerz L, Radziszewski W, Szczeklik A. Non-steroidal
377 anti-inflammatory drugs (NSAID) sensitivity in chronic idiopathic urticaria (CIU):
378 Selective involvement of cyclooxygenase 1 (COX-1) and overproduction of cysteinyl-
379 leukotrienes (cys-LTs). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003 Feb
380 1;111(2):S272.
- 381
- 382 26. Picado C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced urticaria and angioedema: more
383 research on mechanisms needed. *Clin Exp Allergy.* 2005 Jun;35(6):698–9.
- 384
- 385 27. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology
386 of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent
387 pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201–32.

388

389

28. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas J-F. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006 Feb;30(1):3–11.

390

391

392

29. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, Gómez F, Fernández J, Zambonino MA, et al. NSAID-induced urticaria/angioedema does not evolve into chronic urticaria: a 12-year follow-up study. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):438–44.

393

394

395

396

30. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):698–701.

397

398

399

400

31. Mastalerz L, Setkowicz M, Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005 Jul;5(4):277–83.

401

402

403

32. Cornejo-García JA, Jagemann LR, Blanca-López N, Doña I, Flores C, Guéant-Rodríguez RM, et al. Genetic variants of the arachidonic acid pathway in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2012 Dec;42(12):1772–81.

404

405

406

407

33. Hizawa N. The search for genetic links in NSAID-induced acute urticaria and the arachidonic acid pathway. *Clin Exp Allergy*. 2012 Dec;42(12):1660–3.

408

409

410

34. Kim S-H, Ye Y-M, Lee S-K, Park H-S. Genetic mechanism of aspirin-induced urticaria/angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;6(4):266–70.

411

412

413

35. Sánchez-Borges M, Acevedo N, Vergara C, Jiménez S, Zabner-Oziel P, Monzón A, et al. The A-444C polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene is associated with aspirin-induced urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(5):375–82.

414

415

416

417

36. Palikhe NS, Kim S-H, Lee H-Y, Kim J-H, Ye Y-M, Park H-S. Association of thromboxane A2 receptor (TBXA2R) gene polymorphism in patients with aspirin-intolerant acute urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2011 Feb;41(2):179–85.

418

419

420

- 421 37. Kim S-H, Choi J-H, Lee K-W, Kim S-H, Shin E-S, Oh H-B, et al. The human leucocyte
422 antigen-DRB1*1302-DQB1*0609-DPB1*0201 haplotype may be a strong genetic marker
423 for aspirin-induced urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2005 Mar;35(3):339–44.
424
- 425 38. Bae J-S, Kim S-H, Ye Y-M, Yoon HJ, Suh C-H, Nahm D-H, et al. Significant association
426 of FcepsilonRIalpha promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. *J*
427 *Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;119(2):449–56.
428
- 429 39. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the
430 onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 May;111(5):1095–8.
431
- 432 40. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The
433 EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and
434 management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018 Jan 15;
435
- 436 41. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of
437 patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and
438 angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):245–51.
439
- 440 42. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, Faudel A, Parat S, Nicolas J-F, et al. Prevention
441 of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. *Ann Allergy*
442 *Asthma Immunol*. 2013 Apr;110(4):263–6.
443
- 444 43. Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Cortellini G, Nizankowska-Mogilnicka E,
445 et al. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by
446 multiple NSAIDs: an expert panel review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(2):126–33.
447
- 448 44. Defrance C, Bousquet P-J, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of
449 provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2011
450 Nov;66(11):1410–4.
451
- 452 45. Zisa G, Riccobono F, Bommarito L, D’Antonio C, Calamari AM, Poppa M, et al.
453 Provocation tests with the offending nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with
454 urticaria/angioedema reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2012 Oct;33(5):421–6.
455

- 456 46. Blanca-Lopez N, J Torres M, Doña I, Campo P, Rondón C, Seoane Reula ME, et al. Value
457 of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with
458 cross-intolerance. *Clin Exp Allergy*. 2013 Jan;43(1):85–91.
459
- 460 47. Blanca-López N, Pérez-Alzate D, Andreu I, Doña I, Agúndez JA, García-Martín E, et al.
461 Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives.
462 *Allergy*. 2016 Jul;71(7):1048–56.
463
- 464 48. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C,
465 Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of
466 aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007 Oct;62(10):1111–8.
467
- 468 49. Nosbaum A, Augéy F, Nicolas J-F, Bérard F. [Pathophysiology of urticaria and therapeutic
469 approaches]. *Rev Med Interne*. 2010 Jun;31 Suppl 1:S18-22.
470
- 471 50. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The
472 effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in
473 difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Mar;125(3):676–82.
474
- 475 51. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria.
476 *Allergy*. 2001 May;56(5):456–7.
477
- 478 52. Trautmann A, Anders D, Stoevesandt J. H1-Antihistamine Premedication in NSAID-
479 Associated Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Dec;4(6):1205–12.
480
- 481 53. Asero R. Cetirizine premedication prevents acute urticaria induced by weak COX-1
482 inhibitors in multiple NSAID reactors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2010
483 Oct;42(5):174–7.
484
- 485 54. Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. *Allergy*.
486 2000;55 Suppl 64:17–27.
487
- 488 55. Cheria-Sammari S, Aloui R, Gormand F, Chabannes B, Gallet H, Grosclaude M, et al.
489 Leukotriene B4 production by blood neutrophils in allergic rhinitis--effects of cetirizine.
490 *Clin Exp Allergy*. 1995 Aug;25(8):729–36.

491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525

56. Köller M, Hilger RA, Rihoux JP, König W. Cetirizine exerts anti-inflammatory effects on human neutrophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996 May;110(1):52–6.

57. Pérez C, Sánchez-Borges M, Capriles E. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Dec;108(6):1060–1.

58. Doña I, Barrionuevo E, Salas M, Cornejo-García JA, Perkins JR, Bogas G, et al. Natural evolution in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema. *Allergy.* sept 2017;72(9):1346-55.

59. Caimmi S, Caimmi D, Bousquet P-J, Demoly P. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions?--validation from a large database. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(3):306–12.

60. Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Nov;27(7):743–8.

526 **Tableau 1.** Classification actuelle des réactions d'hypersensibilité aux AINS (d'après (7))

527

	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 dépendant
Réaction d'hypersensibilité retardée induite par un seul AINS	Retardé ²	Aucune	Non	Allergique : médié par les cellules T

528

529 ¹ Immédiat à quelques heures après expositions

530 ² Plus de 24h après l'exposition

531

532

533

534

Sélectivité des molécules	Famille chimique	Dénomination commune internationale
Inhibiteurs sélectifs de COX-1	Salicylés	Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Carbasalate calcique
Inhibiteurs non sélectifs des COX	Pyrazolé	Phénylbutazone
	Indoliques	Indométacine Sulindac
	Dérivés de l'oxicam	Piroxicam Ténoxiam
	Acide arylcarboxylique	Acéclofénac Acide tiaprofénique Alminoprofène Diclofénac Étodolac Fénoprofène Flurbiprofène Ibuprofène Kétoprofène Kétorolac Naproxène
Inhibiteurs préférentiels de la COX-2	Dérivés de l'oxicam	Meloxicam
	Acide arylcarboxylique	Nabumétone
	Acide anthranilique (fénamates)	Acide méfénamique Acide niflumique
Inhibiteurs spécifiques de la COX-2	Coxibs	Célécoxib Parécoxib Étoricoxib
Inhibiteur faible de la COX	Acétaminophène	Paracetamol

539 **Tableau 3.** Simplification de la classification des hypersensibilités aux AINS

540

Délai de la réaction	Manifestations cliniques	Mécanisme imputable	Conduite à tenir	Prise en charge thérapeutique
Aiguë	Atteinte cutanée isolée : <ul style="list-style-type: none"> • Urticaire superficielle • Angioedème 	Pharmacologique (Inhibition COX-1)	Pas d'exploration	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement d'une urticaire aiguë ▪ Pas d'éviction des AINS ▪ Si un AINS est nécessaire : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Traitement par anti COX-2 sélectifs ➤ Ou ajouter une prémédication par antihistaminique
•	Atteinte cutanée et systémique	Allergique possible (IgE dépendant)	Bilan allergologique	Dépend des résultats du bilan allergologique
Retardé (> 24h)	Atteinte cutanée et/ou systémique	Allergique possible (médié par les cellules T)	Bilan allergologique	Dépend des résultats du bilan allergologique

541

542

543

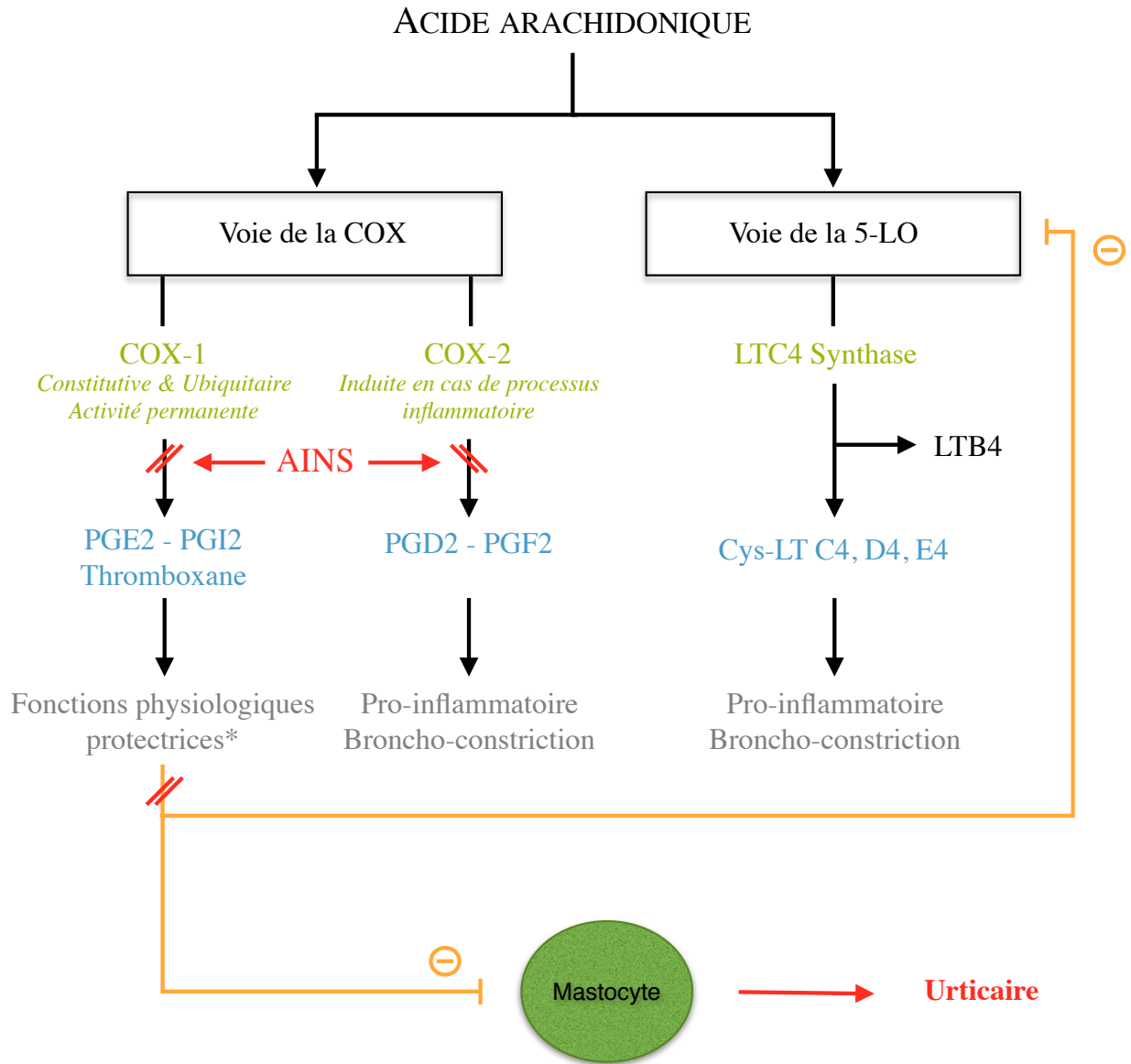


Figure 1. Métabolisme de l'acide arachidonique et effets des AINS

COX : cyclo-oxygénase ; PG : Prostaglandines ; LT : Leucotriènes ; 5-LO : 5-lipo-oxygénase

Cys-LT : cystéinyl-leucotriènes ; AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

* Protection de la muqueuse gastrique, maintien du débit sanguin rénal, hémostase

En orange : activité inhibitrice protectrice physiologique de la PGE2

En rouge : activité des AINS



Figure 2. Urticaire superficielle aiguë

