

Adultes souffrant d'asthme (sévère) : hypersensibilité fréquente à l'aspirine ?

Question clinique

Dans une population adulte souffrant d'asthme, quelle est la prévalence d'un syndrome respiratoire aggravé par l'aspirine ?

Contexte

Le syndrome de Widal (ou triade de Widal) est un syndrome associant asthme, polyposse nasosinusienne et intolérance à l'aspirine. Pour les anglo-saxons, il s'agit d'une triade de Samter ou, plus récemment, d'un « aspirin-exacerbated respiratory disease » (AERD), syndrome inflammatoire du tractus respiratoire associant asthme se déclarant à l'âge adulte, rhinosinusite chronique avec polyposse nasale et hypersensibilité à l'aspirine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, avec parfois laryngospasme¹. La crise d'asthme survient 30 minutes à 3 heures après la prise d'aspirine ou autre AINS. Les crises d'asthme de patients adultes liées à une hypersensibilité à l'aspirine sont plus sévères (consultations des urgences, hospitalisations) que chez ceux qui tolèrent l'aspirine², et l'approche thérapeutique doit être différente (voir *Discussion*). La prévalence d'un asthme lié à une hypersensibilité à l'aspirine est fort variable selon les études (anciennes) : de 1,2% (pour 4,4% de patients asthmatiques dans la même population)³ à 44% dans un petit échantillon d'étude (20 patients asthmatiques sur 45)⁴. Étant donné les implications thérapeutiques, une évaluation plus précise et synthétique de la prévalence de ce syndrome semblait utile.



Résumé

Analyse

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Référence

Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:676-81.

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- bases de données PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (jusqu'au 16 juin 2013)
- liste de références des articles sélectionnés
- publications en anglais uniquement
- données publiées.

Études sélectionnées

- études cliniques contrôlées concernant des patients adultes avec asthme, mentionnant la **prévalence** de l'AERD
- exclusion des publications en double, avec dessin d'étude non correct, avec biais de sélection ou absence de données primaires, dans des centres de référence tertiaire
- 27 études sélectionnées.

Population étudiée

- population > 18 ans, avec asthme et/ou rhinosinusite ou polyposse nasale.

Mesure des résultats

- prévalence de l'AERD selon les critères des différents types d'étude : éléments d'anamnèse (questionnaires), d'analyse rétrospective de dossiers (ou antécédent donné par le médecin), sur anamnèse puis test oral, chez tous les patients asthmatiques,

chez les patients avec asthme sévère, chez des patients avec polyposse nasale, chez des patients avec rhinosinusite chronique

- prévalence pour l'ensemble des patients adultes asthmatiques.

Résultats

- prévalence de l'AERD selon les critères des différentes études reprises pour chacune des méta-analyses (voir *tableau*).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'AERD est un sous-type particulier et important d'asthme et d'une pathologie des sinus avec polyposse. La prévalence de l'AERD est de 7% chez les patients adultes avec asthme typique et est deux fois plus élevée en cas d'asthme sévère, ce qui souligne l'importance d'identifier cette pathologie. Une identification précoce de ce syndrome est cruciale en raison de l'accroissement de la morbidité et des coûts associés aux exacerbations de l'asthme et des options thérapeutiques pour les patients avec AERD par traitement prolongé d'aspirine après désensibilisation.

Financement de l'étude Scripps Clinic (E.U.).

Conflits d'intérêt des auteurs 2 auteurs sont employés par le sponsor ; un auteur a reçu des honoraires de consultance de la Rease Steahly Clinic et d'autres paiements du sponsor ; un quatrième a reçu un don du NIH.

Tableau. Prévalence de l'AERD selon les critères des différentes études reprises pour chacune des méta-analyses.

Critère	Nombre d'études	Prévalence en % (IC à 95%)
Anamnèse	7	7,3 (5,14 - 9,53)
Analyse du dossier	6	5,5 (2,36 - 8,66)
Patients asthmatiques (méthodes associées)	3	12,4 (4,04 - 20,67)
Patients avec asthme sévère	4	14,9 (6,48 - 23,29)
Patients avec polyposse nasale	7	9,7 (2,16 - 17,22)
Patients avec rhinosinusite chronique	3	8,7 (-1,02 - 18,34)

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs signalent avoir recherché un risque de biais selon la méthodologie Cochrane mais ne donnent aucun détail de leur analyse sinon une exclusion des études présentant un risque de biais de sélection des patients. 2 auteurs ont, indépendamment l'un de l'autre, extrait les données d'étude avec concertation en cas de discordance. Comme mentionné dans notre résumé de la publication, la prévalence de l'AERD est basée, selon les études, sur des critères fort différents. Ceci provoque une hétérogénéité des résultats. Pour leurs méta-analyses les auteurs ont utilisé une méthode d'**analyse en effets aléatoires** avec pondération par estimation de l'inverse de la variance, méthode correcte... mais qui ne résout pas le problème de l'**hétérogénéité clinique** présente. Parmi les 6 études avec test oral de provocation, 3 sont en simple aveugle, 1 en protocole ouvert, 2 sans précision quant à un protocole en aveugle. Ces études ont été publiées entre 1968 et 2012. Aucune standardisation du test de provocation n'est rapportée. La qualité méthodologique des études, non mentionnée par les auteurs de la méta-analyse, semble donc globalement faible.

Mise en perspective des résultats

Nous avons souligné, ci-dessus, l'hétérogénéité clinique des études, entre autres des populations d'étude, ce qui rend le chiffre de prévalence « globale » de 7% des sujets (adultes) asthmatiques (toutes méthodes de détermination confondues) bien fragile.

En 2004, Jenkins et al.⁵ avaient publié une synthèse méthodique concernant l'asthme induit par l'aspirine. Ces auteurs concluaient à une prévalence, parmi les patients asthmatiques, de 21% (IC à 95% de 14 à 29%) chez les adultes sur test de provocation orale, pour 3% seulement (IC à 95% de 2 à 4%) sur seule anamnèse. Ils notaient aussi une hypersensibilité croisée très importante avec les autres AINS : ibuprofène (98%), naproxène (100%), diclofénac (93%). Soulignons que, dans l'étude discutée

ici, la prévalence est moindre lorsqu'elle est estimée sur déclaration du médecin ou sur contenu du dossier médical versus affirmations du patient (questionnaire) : 5,5% versus 7,3%.

Selon certains auteurs, 15% des patients rapportant une réaction respiratoire suite à une prise d'aspirine ou d'AINS ne présentent pas de réaction lors d'un test de provocation⁶. Les auteurs de la publication analysée ici rappellent que certains médicaments (antagonistes des récepteurs des leucotriènes, antihistaminiques par exemple) peuvent masquer une réaction lors du test de provocation. Selon eux, ces médicaments (surtout les antagonistes des récepteurs des leucotriènes) sont parfois utilisés pour augmenter la sécurité des tests de provocation... mais masquent ainsi les réactions et conduisent à un résultat de **test faussement négatif**. Ils reconnaissent ainsi l'absence d'un protocole standardisé de test de provocation.

Pour Jenkins et al.⁵, la moitié des patients avec hypersensibilité à l'aspirine présente des symptômes également pour de faibles doses (≤ 80 mg). D'autres auteurs¹ mentionnent que la majorité des réactions lors du test de provocation (à doses progressives) observées (dans la même Scripps Clinic que celle des auteurs de cette méta-analyse) l'étaient à des doses de 45 à 100 mg.

Le traitement proposé pour l'AERD est une désensibilisation puis un traitement d'entretien à des doses actuellement non consensuelles¹ en l'absence d'études de qualité méthodologique suffisante.

Dans la dernière mise à jour, celle de 2015, du guide de pratique clinique GINA⁷, aucune prévalence n'est notée pour l'AERD et les études référencées pour le diagnostic comme pour le traitement datent de 1982 à 2000. Ce guide de pratique clinique (GPC) insiste sur les différents types de test de provocation (administration orale, inhalée bronchique, nasale) et la nécessité de les effectuer dans des centres spécialisés avec les sécurités indispensables (réanimation cardiopulmonaire).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse de la littérature à la recherche de la prévalence d'une hypersensibilité respiratoire à l'aspirine chez des patients avec asthme et/ou rhinosinusite ou polypose nasale illustre la difficulté de déterminer celle-ci étant donné les critères divergents de diagnostic d'une telle hypersensibilité, l'absence de test in vitro et l'absence d'un test de provocation standardisé.

Pour la pratique

Les guides de pratique clinique (GPC) récents tels que celui de GINA⁷ n'indiquent pas la prévalence de l'Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD), appellation moderne de la triade de Widal (asthme, polyposé nasosinusienne et intolérance à l'aspirine). L'approche diagnostique et thérapeutique proposée par GINA est basée sur des références datant d'au moins 15 ans.

La synthèse de la littérature analysée ici ne peut que renforcer les incertitudes sur la prévalence de ce sous-type d'asthme qui reste cependant à prendre en considération chez les patients avec asthme sévère (surtout en cas de polyposé nasosinusienne associée). Le diagnostic et le traitement sont du domaine de centres spécialisés.

Références

1. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:3-10.
2. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:970-5.
3. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-22.
4. Weber RW, Hoffman MI, Raine DA, et al. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:32-7.
5. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
6. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *AJANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J* 2000;16:432-6.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015.