Année 2023/2024 N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Juliette WILLEM

Née le 8 novembre 1996 à Le Havre (76)

Sensibilisations aux aliments chez les patients suspectés d'allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens

Présentée et soutenue publiquement le **10 octobre 2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT, Médecine Interne, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :
Docteur Cyrille HOARAU, Immunologie, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours
Professeure Alexandra AUDEMARD-VERGER, Médecine interne, Faculté de Médecine – Tours
Docteur Quentin FAURE, Allergologie, CHU – Tours

Directeur de thèse : Docteur Cyrille HOARAU, Immunologie, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN
Pr David BAKHOS

ASSESSEURS
Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

****

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - *1966-1972*
Pr André GOUAZE (†) - *1972-1994*
Pr Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Pr Dominique PERROTIN – *2004-2014*
Pr Patrice DIOT – *2014-2024*

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE - A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée.....Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry.....Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....Pneumologie
MARRET Henri.....Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....Pédiatrie
MOREL Baptiste.....Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....Rhumatologie
ODENT Thierry.....Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud.....Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....Neurologie
PERROTIN Franck.....Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....Physiologie
REMERAND Francis.....Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....Génétique
VOURC'H Patrick.....Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde .....Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste.....Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas .....Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie .....Immunologie
HOARAU Cyrille.....Immunologie
KERVARREC Thibault.....Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie .....Dermatologie
LEJEUNE Julien .....Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....Médecine d'urgence
PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie .....Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....Bactériologie
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
BLANC Romuald .....Orthophonie
EL AKIKI Carole.....Orthophonie
NICOGLOU Antonine.....Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald .....Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain .....Médecine Générale
BARBEAU Ludivine .....Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....Médecine Générale
MOLINA Valérie .....Médecine Générale
PAUTRAT Maxime .....Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....Médecine Générale
RUIZ Christophe .....Médecine Générale
SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale
BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale
LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie
BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie
BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury, à mes Maîtres,

A Monsieur le Professeur MAILLOT,
Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse.
Je vous remercie pour votre encadrement, votre bienveillance et votre gentillesse qui m'ont accompagnée lors de mes premiers mois d'internat.
Veuillez trouver ici, Monsieur le Professeur, le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur HOARAU, directeur de ma thèse,
Vous me faites l'honneur d'avoir dirigé ce travail et de siéger dans ce jury de thèse.
Je vous remercie de m'avoir encadré pour ce travail mais également tout au long de mon internat.
Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Madame la Professeure AUDEMARD-VERGER,
Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.
Je vous remercie grandement pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.
Veuillez accepter mes sincères remerciements

A Monsieur le Docteur FAURE,
Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury,
Je vous remercie grandement pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.
Veuillez accepter mes sincères remerciements

RÉSUMÉ

Préambule

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont indiqués pour traiter la douleur et l'inflammation. Ils sont largement utilisés sur prescription médicale et en auto-médication[1]. Ils représentent un des motifs principaux de consultation pour allergie médicamenteuse[2]. Le plus souvent, il s'agit d'une hypersensibilité (HS) immédiate mais des HS retardées sont également possibles[3]. La majorité des HS immédiates aux AINS n'est pas allergique mais d'origine pharmacologique (Figure 1), les explorations ne retrouvent que rarement de vraie allergie, notamment IgE-médiée. Les AINS sont également des co-facteurs de l'anaphylaxie dans 30% des cas d'allergies alimentaires[6]. Les AINS sont donc à la fois à l'origine d'HS allergique en tant qu'allergène ou que co-facteur d'une allergie alimentaire. Ils peuvent également être inducteurs d'une allergie alimentaire chez un patient uniquement sensibilisé. Il n'existe pas de recommandation d'expert quant à aux recherches d'une sensibilisation alimentaire lors d'une HS à un AINS.

Objectif de la thèse

L'objectif de cette thèse est d'évaluer le nombre de patients pour lesquels une sensibilisation alimentaire a été recherchée, quand le motif de la consultation concernait une HS immédiate aux AINS.

Matériel et méthode

Étude observationnelle descriptive monocentrique rétrospective des patients du service d'allergologie et d'immunologie clinique du CHRU de Tours de janvier 2021 à juillet 2023 inclus, pris en charge dans le cadre d'une suspicion d'HS aux AINS.

Résultats

Parmi 110 patients avec une suspicion d'HS aux AINS, 23 ont bénéficié d'une recherche de sensibilisation alimentaire. Sept présentaient une sensibilisation alimentaire.

Discussion et conclusion

Nos explorations mettent en évidence une sensibilisation pour 7 patients chez les 23 patients où elle a été recherchée. L'allergie n'a pas été confirmée puisqu'il faudrait un test de provocation orale alimentaire (TPO) associé à l'AINS ou à un autre co-facteur. L'investigation concernant la composition du repas doit être réalisée le plus tôt possible. Nous proposons un algorithme de prise en charge afin d'optimiser la recherche de sensibilisation alimentaire dans les histoires d'HS aux AINS pour ne pas omettre une allergie alimentaire avec co-facteur.

Mots clés : AINS, anti-inflammatoires, allergie, alimentaire, co-facteur, anaphylaxie, hypersensibilité

ABSTRACT

Title: Food sensitization in patients with non-steroidal anti-inflammatory allergy suspicion

Preamble

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are indicated as a treatment for pain and inflammation. NSAID are widely used as they can be prescribed and delivered over the counter[1]. Among drug allergies suspicions, hypersensitivity (HS) to NSAID is one of the main reasons for consultation in the allergology department[2]. HS are usually immediate, but delayed HS may also occur[3]. It is rare to find a real NSAID-IgE-mediated allergy in case of NSAID allergy suspicion. Most part of NSAID immediate HS are not due to an allergic mechanism but to a pharmacological effect (Figure 1). In food allergy, about 30% would involve NSAID as a cofactor in adult population[6]. In case of NSAID immediate HS suspicion, NSAID can be both the allergen and a cofactor of food allergy. Moreover, NSAID can induce a food allergy in a sensitized patient. There is no recommendation about food sensitization investigations in case of NSAID HS.

Aim of the study

The aim of this thesis is to evaluate the number of patients who had a food sensitization investigation when the reason for visit was an immediate HS to SNAID.

Material and methods

Monocentric retrospective descriptive observational study of patients in the Allergology and Clinical Immunology Department of the Tours University Hospital from January 2021 to July 2023 inclusive, for an opinion concerning a suspected HS to NSAID.

Results

Among 110 patients with a suspicion of HS to NSAID, 23 of these patients were investigated for food sensitization. Seven had food sensitization.

Discussion and conclusion

Sensitization was found in 7 patients out of 23 who had a food sensitization investigation. Allergy was not confirmed since no food oral challenge associated with the NSAID has been done. Food taken with the NSAID should be reported as soon as possible. We suggest an algorithm about single NSAID HS suspicion management to enhance NSAID mediated food allergy investigations.

Key words : NSAID, anti-inflammatories, allergy, food, co-factor, anaphylaxis, hypersensitivity

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Allergie alimentaire
Ac. ac. : Acide acétyl-salicylique
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
A-Gal : Galactose-alpha-1,3-galactose
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
COX : Cyclooxygénase
CR : Cross-réactivité
CRC : Compte rendu de consultation
CRH : Compte rendu hospitalier
DPP : Dossier patient partagé
EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology
HDJ : Hospitalisation de jour
HS : Hypersensibilité
IgE : Immunoglobulines E
LTP : Protéine de transfert lipidique
N : nombre
NEFA: NSAID-exacerbated food allergy
NIFA: NSAID-induced food allergy
OMH : Observations médicales hospitalières
PG : Prostaglandines
PR-10: Pathogenesis-related protein 10
RCA : Rhino-conjonctivite allergique
SA : Sensibilisation alimentaire
TC : Tests cutanés
TPO : Test de provocation oral

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION *14*

2. OBJECTIF DE LA THESE *17*

3. MATERIEL & METHODE *17*

4. RÉSULTATS *20*

a) Caractéristiques des patients **20**

b) Explorations des HS aux AINS **21**

c) Recherche d'une sensibilisation alimentaire **21**

d) Sensibilisations retrouvées et lien avec le repas consommé **24**

e) Patients avec TPO AINS incriminé réalisé **26**

5. DISCUSSION *27*

a) Forces et limites de l'étude **27**

b) Allergie à Pru p3 médiée par AINS ou co-facteur **30**

c) Allergie au blé médiée par AINS ou co-facteur **31**

d) Allergie à la PR-10 et à la noisette médiés par AINS ou co-facteur **32**

e) Allergie la à la crevette et acarus siro médiés par AINS ou co-facteur **32**

f) Allergie à l'alpha-gal médié par AINS ou co-facteur **33**

6. CONCLUSION *33*

ANNEXES *37*

Annexe 1 - Réalisation des prick-tests (PT) **37**

Annexe 2 - Dosage des IgE spécifiques **38**

Annexe 3 - Grades des réactions allergiques selon Ring et Messmer **39**

Annexe 4 - Caractéristiques détaillées concernant les TPO pour les sujets de l'étude **39**

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure

Figure 1 - Mécanisme d'action des AINS 14
Figure 2 - Sélectivité des AINS vis-à-vis des cyclo-oxygénases. Bonnesen et Schmidt, « Recategorization of Non-Aspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs According to Clinical Relevance ». 15
Figure 3 - Classification des hypersensibilités aux AINS selon l'EAACI – Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Niżankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De We. 15
Figure 4 – Illustration du phénomène d'allergie médiée par co-facteur par modification du seuil réactogène des mastocytes. Wolbing F, et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. Allergy 2013; 68: 1085–1092 16
Figure 5 -Diagramme de flux des patients inclus dans le recueil de données. 19
Figure 6 - Nombre de prise en charge selon la période de l'étude pour suspicion d'HS avec ou sans recherche de sensibilisation alimentaire 24
Figure 7 - Nombre d'enquêtes alimentaires (interrogatoires alimentaires et sensibilisations recherchées) chez les patients avec "TPO AINS incriminé" négatif 27
Figure 8 – Suggestion d'algorithme de prise en charge de patient avec suspicion d'HS à un AINS 30

Tableaux

Tableau 1 – Caractéristiques générales des patients inclus 20
Tableau 2 – Recherche de sensibilisation alimentaire chez tous les patients avec suspicion d'HS aux AINS 21
Tableau 3 - Détail des recherches des sensibilisation alimentaires chez tous les patients avec suspicion HS AINS 22
Tableau 4 – Tableau comparatif des populations avec et sans recherche de sensibilisation alimentaire chez tous les patients avec suspicion d'HS AINS 23
Tableau 5 - Tableau comparatif des populations avec et sans recherche de sensibilisation alimentaire chez tous les patients avec suspicion d'HS AINS 25
Tableau 6 - Tableau comparatif des populations avec et sans recherche de sensibilisation alimentaire chez tous les patients avec suspicion d'HS AINS 26

1. INTRODUCTION

Les AINS sont des molécules indiquées dans le traitement de la douleur et de l'inflammation. Ces molécules sont très largement utilisées sur prescription médicale mais également en automédication. En effet, 43,6% des Français déclarent avoir eu une prescription d'AINS sur les années 2009-2010[1].

Parmi les suspicions d'allergies médicamenteuses, les AINS représentent un des motifs principaux de consultation en allergologie[2]. Le plus souvent, il s'agit d'hypersensibilités immédiates mais des hypersensibilités retardées sont également possibles avec les AINS[3].

Les explorations allergologiques réalisées pour les hypersensibilités aux AINS ne retrouvent que rarement une hypersensibilité allergique (environ 3% de toutes les hypersensibilités aux AINS[4]), notamment celle dépendante des IgE, responsable des réactions immédiates. En effet, la majorité des HS immédiates aux AINS n'est pas allergique mais d'origine pharmacologique par inhibition de la cyclooxygénase (COX) (Figure 1).

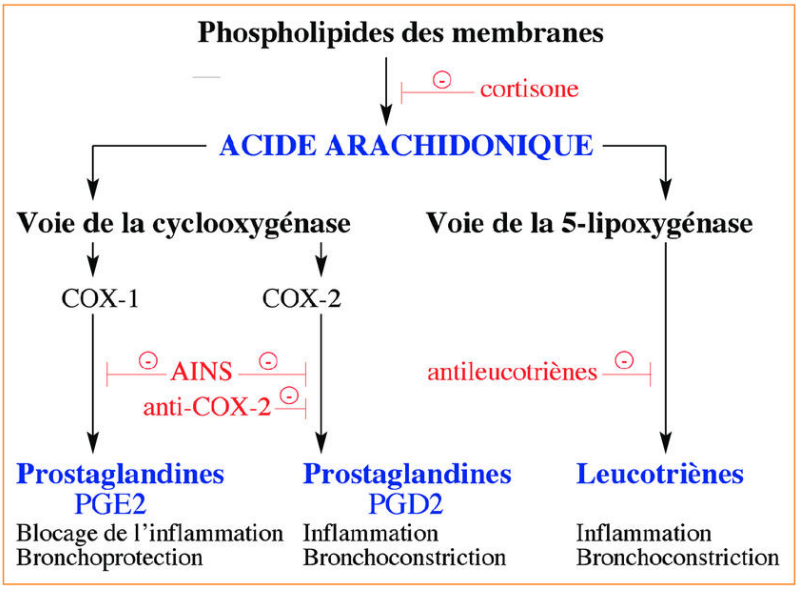


Figure 1 - Mécanisme d'action des AINS

Chaque AINS a un degré d'inhibition différent de la COX (Figure 2).

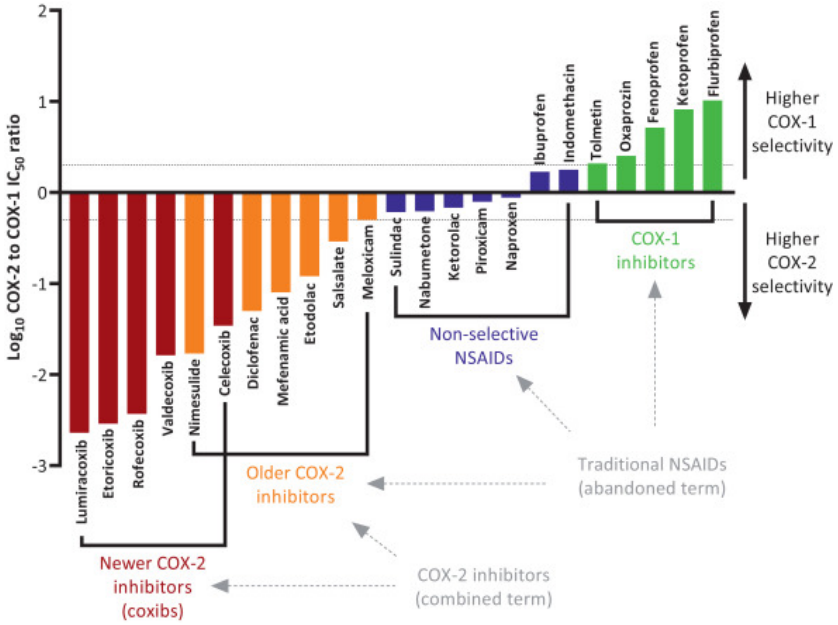


Figure 2 - Sélectivité des AINS vis-à-vis des cyclo-oxygénases. Bonnesen et Schmidt, « Recategorization of Non-Aspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs According to Clinical Relevance » Canadian Journal of Cardiology, 2021

Dans ces HS (Figure 3) due à l'effet pharmacologique de la molécule, on retrouve les exacerbations de pathologies respiratoires induites par AINS (NERD), les exacerbations de pathologies cutanées et les exacerbations d'urticaire/angiœdème induites par AINS. Si les réactions se produisent avec plusieurs AINS pour un même patient, cela définit, dans la classification des hypersensibilités aux AINS, une cross-intolérance (CI).

Timing of reaction	Clinical manifestation	Type of reaction	Underlying disease	Putative mechanism
Acute (immediate to several hours after exposure)	Rhinitis/asthma	Cross-reactive	Asthma/rhinosinusitis/ nasal polyps	Inhibition of COX-1
	Urticaria/angioedema	Cross-reactive	Chronic urticaria	Inhibition of COX-1
	Urticaria/angioedema	Multiple NSAIDs-induced	No underlying chronic disease (in some patients, the reaction to NSAIDs may precede development of chronic urticaria)	Unknown Presumably related to COX-1 inhibition
	Urticaria/angioedema/ anaphylaxis	Single drug-induced	Atopy Food allergy Drug allergy	IgE-mediated
Delayed (more than 24 h after exposure)	Fixed drug eruptions. Severe bullous skin reaction Maculopapular drug eruptions Pneumonitis Aseptic meningitis Nephritis Contact and photocontact dermatitis	Single drug or multiple drug-induced	Usually no	T-cell-mediated (Type IV) Cytotoxic T cells NK cells Other

Figure 3 - Classification des hypersensibilités aux AINS selon l'EAACI – Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Niżankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De We

Par ailleurs, les AINS peuvent intervenir comme facteurs aggravant une allergie alimentaire connue (NSAID-exacerbated food allergy ou NEFA)[5]. Dans ce cas, l'allergie alimentaire est symptomatique après exposition à l'allergène mais la co-exposition à un AINS majore la sévérité de la réaction. Les AINS peuvent également intervenir dans l'allergie alimentaire comme révélateur d'une sensibilisation alimentaire (NSAID-induced food allergy ou NIFA). En effet, ces patients sensibilisés n'ont pas de symptôme lorsqu'ils sont exposés à l'allergène alimentaire seul, mais ils deviennent symptomatiques uniquement en présence d'un co-facteur associé. Dix-huit à trente pourcents des allergies alimentaires impliqueraient au moins un co-facteur[5,6] et l'aspirine serait responsable de 15,8% des anaphylaxies sévères et les autres AINS de 6,6%. Les AINS peuvent donc être à la fois à l'origine d'HS allergiques aussi bien en tant qu'allergène ou comme facteurs aggravant une allergie alimentaire le plus souvent connue ou comme co-facteur révélant une sensibilisation alimentaire.

Au même titre que les AINS, on retrouve d'autres co-facteurs comme l'exercice physique qui est le plus documenté, les infections, la consommation d'alcool, les menstruations, les inhibiteurs de la pompe à proton, les pollinoses ou le stress. Dans l'allergie alimentaire induite, ou mieux, révélée par les AINS (NSAID-induced food allergy ou NIFA), la sensibilisation alimentaire est présente, mais l'allergie ne se manifeste qu'en association avec un co-facteur.

Les mécanismes impliqués dans ces allergies alimentaires avec co-facteurs ne sont pas tous clairement identifiés à l'heure actuelle. La prise d'un AINS favoriserait l'anaphylaxie par augmentation la perméabilité vasculaire au niveau intestinal, favorisant une augmentation du passage de l'allergène au niveau vasculaire, diminuerait le seuil de réactivité des mastocytes, et le seuil réactogène et augmenterait la sévérité de la réaction (Figure 4). Au niveau mastocytaire, les AINS pourraient agir sur les récepteurs purinergiques présents sur les mastocytes connus pour moduler positivement ou négativement la signalisation IgE/FcεR1[7].

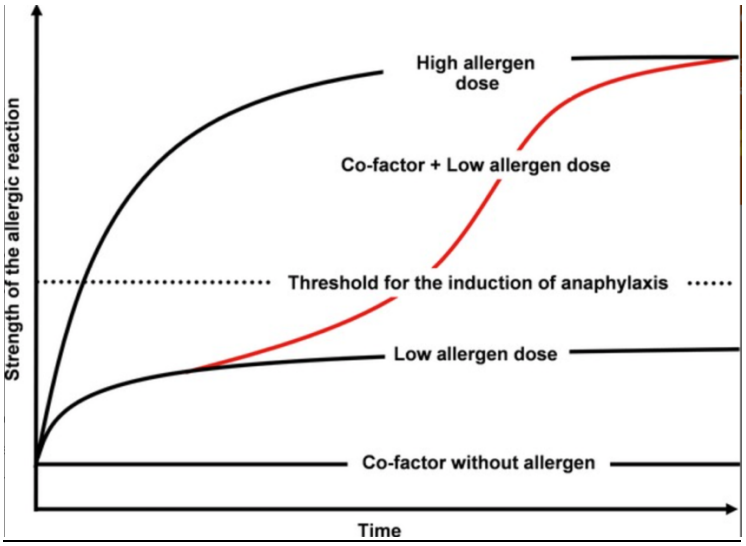


Figure 4 - Illustration du phénomène d'allergie médiée par co-facteur par modification du seuil réactogène des mastocytes. Wolbing F, et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. Allergy 2013; 68: 1085–1092.

L'allergie alimentaire révélée par un co-facteur est plus sournoise puisque les patients sensibilisés à l'aliment sont asymptomatiques en cas d'exposition à l'allergène seul : ils

deviennent symptomatiques uniquement en présence d'un co-facteur. Les principaux allergènes alimentaires avec co-facteur sont le blé et les protéines de transfert lipidique (LTP) notamment dans les pays du pourtour méditerranéen. La protéine de résistance 10 ou PR-10, au Galactose-alpha-1,3-galactose
ou alpha-gal (α-Gal), ou la tropomyosine sont d'autres allergènes alimentaires incriminés dans les allergies alimentaires avec co-facteurs[8].

La mise est évidence d'une allergie alimentaire révélée par un co-facteur est ainsi difficile car elle n'est pas toujours recherchée devant une histoire d'hypersensibilité aux AINS. Il n'y pas recommandation d'expert pour sa recherche systématique, ni sur d'éventuels tests de réintroduction alimentaires avec adjonction volontaire de co-facteur. Cependant cette pratique a déjà été rapportée dans certains centres[9,10].

Il n'est pas toujours évident de trouver l'allergène responsable d'une allergie alimentaire. La présence de certains trophallergènes peut être contre-intuitive. C'est le cas notamment de la moutarde, du céleri, du lupin, des pois, des épices, des colorants naturels, des acariens présents dans les farines et du sarrasin[11]. On les qualifie alors « d'allergènes cachés »[12]. On peut citer comme exemple la présence de pois dans les saucisses industrielles Knacki® ou du soja dans les Spéculoos Lutos® ou dans les steaks hachés de bœuf industriels.

Toute suspicion d'HS immédiate à un AINS devrait faire rechercher une allergie alimentaire (NEFA) ou d'une sensibilisation alimentaire pour identifier une allergie alimentaire révélée par un AINS (NIFA).

2. OBJECTIF DE LA THESE

L'objectif de cette thèse est de déterminer lors d'une suspicion d'HS immédiate aux AINS si une recherche d'une allergie alimentaire avec co-facteur a été systématiquement recherchée.

Le critère de jugement principal était la recherche d'une allergie alimentaire à l'interrogatoire, les aliments consommés précédant la réaction l'HS à l'AINS incriminé, une sensibilisation à un trophallergène par le biais de la réalisation de prick-tests et/ou un dosage d'IgE spécifiques.

L'objectif secondaire était de déterminer le profil épidémiologique des patients.

3. MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, analysant les données recueillies lors d'une consultation ou d'une hospitalisation de jour dans le service d'Allergologie et d'Immunologie Clinique du CHU de Tours de janvier 2021 à juillet 2023 inclus, pour une suspicion d'HS à un AINS.

Les données ont été colligées à partir des Comptes Rendus de Consultation (CRC), des Observations Médicales Hospitalières (OMH) et Comptes Rendus Hospitaliers (CRH), extraits du Dossier Patient Partagé (DPP), interrogés via le logiciel EHOP, « déidentifiés » (nom et prénom de chaque patient remplacé par un code de chiffre), et rassemblés dans un entrepôt de données cliniques.

Les critères d'inclusion :

- Le patient doit avoir un CRC, ou une OMH ou un CRH du service d'Allergologie et d'Immunologie clinique du Centre Hospitalier Régional de Tours
- Période du 01/01/2021 au 31/07/2023 inclus.
- Présence dans le document des termes «réaction », « hypersensibilité », « allergie », écrits à proximité de « AINS », « anti-inflammatoire », « ibuprofene », « nurofen », « ketoprofene », « naproxene », « aspirine », « acide tranexamique », « diclofenac », « meloxicam », « indomethacine », « aceclofenac », « nifluril », « acide tiaprofenique », « surgam », « celecoxib », « acide niflumique », « acide mefenamique », « celebrex », « flector », « voltarene », « etoricoxib », « arcoxia », « fenoprofene », « nalgesic », « flurbiprofene », « antadys », « cebutid », « advil », « antarene », « nureflex », « spedifen », « spifen », « biprofenide », « ketum », « profenid », « toprec », « mobic », « nabumetone », « nabucox », « alevetabs », « piroxicam », « brexin », « cycladol », « feldene », « zofora », « sulindac », « arthrocine », « tenoxicam », « tilcotil ».

Les critères d'exclusion :

- Patient non vu au sein du service d'Allergologie et d'Immunologie clinique
- Impossibilité de lecture du dossier
- Le motif de consultation/hospitalisation n'était pas une hypersensibilité à un AINS
- La symptomatologie rapportée n'était pas compatible avec une anaphylaxie

Au terme de cette recherche, 1080 dossiers ont été individualisés par le logiciel EHOP. Cependant, nous en avons exclu 970 (89 ,8%) pour les raisons suivantes :

- Les patients étaient vus en hôpital de jour mais pas au sein de service d'allergologie (n=33),
- Les dossiers ne pouvaient pas être consultés sur la plateforme eHOP (n=4),
- Les dossiers étaient vides lors de leur ouverture sur la plateforme eHOP (n=3),
- La consultation se situait en dehors de la période de recueil (n=7),
- Le motif de consultation n'était pas une suspicion d'hypersensibilité à un AINS (n=919)
- La symptomatologie rapportée ne correspondait pas une anaphylaxie (purpura n=1, syndrome de Widal n=1, toxidermie n=1, trouble neurologique n=1)

Cent dix dossiers ont ainsi été retenus (Figure 5) en lien avec une suspicion d'hypersensibilité à un AINS. Certains patients présentaient des réactions à plusieurs AINS : chacune des réactions a été analysée de façon individuelle.

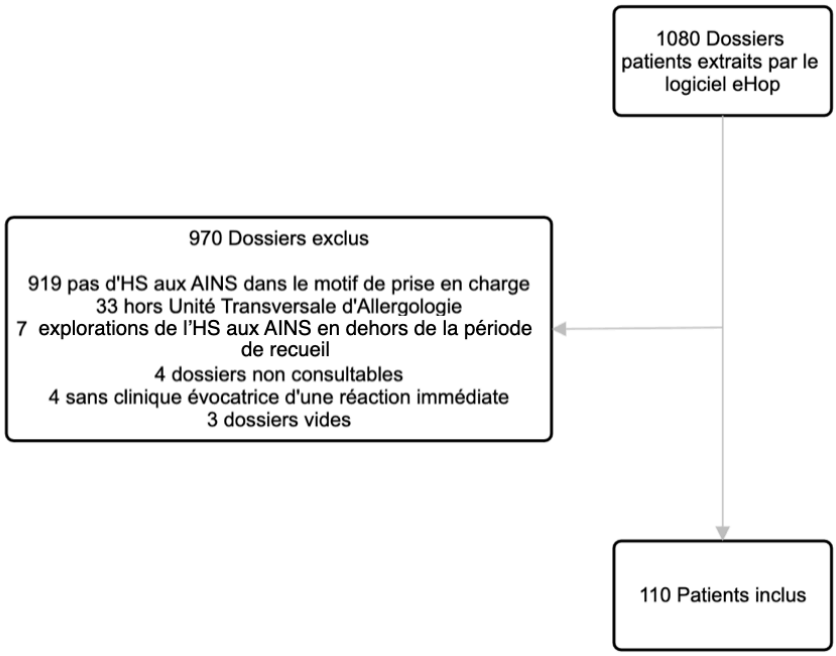


Figure 5 - Diagramme de flux des patients inclus dans le recueil de données

Les données suivantes ont été répertoriées à la lecture des dossiers : âge des patients, sexe, grade de la réaction, le délai entre la prise de l'AINS et la réaction , l'anti-inflammatoire incriminé, le lieu de prise en charge des patients (HDJ ou consultation), la date de prise en charge, la réalisation de tests cutanés alimentaires , le dosage des immunoglobulines E (IgE) spécifiques aux trophallergènes, les résultats des tests cutanés (TC), les résultats des IgE spécifiques, l'allergène retrouvé quand il était présent, la réalisation d'un test de provocation oral (TPO) à l'AINS incriminée, la réalisation d'un TPO à un AINS alternatif, la présence d'une terrain atopique (rhino-conjonctivite allergique (RCA) ou asthme ou dermatite atopique ou allergie alimentaire connue) le dosage d'une tryptase basale, le dosage d'une tryptase de choc, la composition du repas à proximité de la prise d'AINS, la concordance entre la composition du repas et les résultats des IgE/TC et la conclusion de la consultation.

La recherche d'une sensibilisation alimentaire était définie par la réalisation de TC et/ou d'un dosage d'IgE spécifiques.

Les analyses statistiques et les figures ont été réalisées à l'aide du site pvalue.io, du site BiostaTGV, du logiciel Microsoft Excel© Version 16.77.1, du logiciel ThinkCell© version 12 et de KeyNote version 12.1.
La loi de t-student (lorsque 2 moyennes étaient comparées) et le test de contingence de Fisher (lorsque plusieurs variables étaient comparées) ont été utilisés pour évaluer significativité entre les
paramètres. Le seuil de significativité de la P-Value a été fixé à moins de 0.05 avec un risque alpha de 5%.

4. RÉSULTATS

a) Caractéristiques des patients

Cent-dix cas de suspicion d'HS aux AINS ont été explorés (Annexe 4 et Tableau 1). La population était majoritairement féminine (78%), la moyenne d'âge au moment de la réaction était de 36 ans. Les réactions se manifestaient principalement par des réactions cutanéo-muqueuses (n=56). Les trois principaux AINS incriminés étaient l'acide acétylsalicylique (n=44), l'ibuprofène (n=32) et le kétoprofène (n=14). Tous les patients ont été interrogés quant à un antécédent d'allergie alimentaire confirmé et un seul patient avait une allergie alimentaire à la noix connue. Trois patients avaient une tryptase basale supérieure à la normale : 27µg/L chez un patient atteint d'une insuffisance rénale chronique et 8,67µg/L, 8,76 µg/L chez deux autres patients). Onze patients sur les 110 ont été interrogés quant à la composition de leur repas.

Tableau 1 - Caractéristiques générales des patients inclus

	Toutes les HS aux AINS (N=110)
Âge moyen réaction (années)	36
Sexe F (%)	68
Grade de la réaction	
1	56
2	21
3	26
NC	7
Délai réaction moyen (h)	5,20
AINS incriminé	
Ac. Ac.	44 (40%)
Ibuprofène	32 (29%)
Kétoprofène	14 (12,7%)
Naproxène	8 (7,2%)
Acide tiaprofénique	0
Fénoprofène	1
Flurbiprofène	1 (0,1%)
Piroxicam	2 (0,2%)
Indométacine	1 (0,1%)
Méloxicam	1 (0,1%)
Non connu	4 (3,6%)
Atopie	36 (33%)

Interrogatoire alimentaire	11 (10%)
Tryptase basale moyenne (µg/L)	5,48
Tryptase >8	3

b) *Explorations des HS aux AINS*

Soixante-douze patients ont eu un TPO à un AINS (65% des patients inclus). Parmi ces 72 TPO, 33 ont été effectués avec l'AINS suspecté d'être à l'origine de la réaction. Tous ces TPO sont revenus négatifs et la contre-indication aux AINS a été levée. Trente-neuf TPO ont été réalisés avec un AINS alternatif avec survenue d'une réaction dans 2 cas, menant au diagnostic d'une cross-intolérance. Dans les cas où le TPO à l'AINS alternatif est revenu négatif, seul l'AINS réintroduit en HDJ a été autorisé par la suite.

Les 38 autres patients :

- Sont en attente d'un TPO à l'AINS incriminé (N=13)
- Sont en attente d'un TPO à un AINS alternatif (N=4)
- Ont eu une directement une accoutumance (N=5).
- N'ont aucun TPO réalisé ou prévu (N=16) dans la prise en charge car il a été conclu à :
    - une urticaire chronique pour 3 patients,
    - une activation mastocytaire non spécifique pour 2 patients,
    - une contre-indication de principe aux AINS pour 7 patients, sans justification dans le dossier,
    - 3 patients ont refusé les explorations (Figure 6).

c) *Recherche d'une sensibilisation alimentaire*

Sur le 110 cas de suspicion d'HS immédiate à un AINS, 23 recherches de sensibilisation alimentaire (21%) ont été menées parmi lesquelles 7 sensibilisations alimentaires trouvées (Tableau 2).

Tableau 2 - Recherche de sensibilisation alimentaire chez tous les patients avec suspicion d'HS aux AINS

	Suspicion HS AINS (n=110)
Interrogatoire repas réalisé	11
- Composition connue	9
- Composition inconnue	2
Recherche sensibilisation alimentaire	23
- Avec information sur la composition du repas	9
- Sans information sur la composition du repas	14
Sensibilisation alimentaire retrouvée	7
- Avec information sur la composition du repas	4

- Sans information sur la composition du repas	3
Concordance avec le repas	2

Les recherches de sensibilisation ont été réalisées au moyen des IgE spécifiques seules pour 15 patients, des TC seuls pour aucun patient et au moyen de la combinaison des IgE spécifiques et des TC pour 8 patients (Tableau 3).

Tableau 3 - Détail des recherches des sensibilisation alimentaires chez tous les patients avec suspicion HS AINS

	Recherche AA (n=23)
IgE spécifiques seules	15
- Noisette	2
- Arachide	5
- Pêche	3
- Porc	2
- Noix	1
- Kiwi	1
- Blé	11
- Crevette	13
- Lait de vache	3
- Alpha-gal	10
- Malt	2
- Noix de cajou	1
- Céleri	1
- Abricot	1
- Sésame	2
- Soja	2
- Haricot rouge	1
- Moutarde	1
- Hareng	1
- Morue	2
- Œuf	2
- Banane	2
- Levure de bière	2
- Ail	2
- Pomme de terre	1
- Fraise	1
- Oignon	1
- Bœuf	1
- aracrus siro	2
- Homard	1
TC seuls	0
IgE spécifiques + TC	8

- Noisette	2
- Arachide	1
- Porc	1
- Noix	3
- Kiwi	2
- Blé	5
- Crevette	2
- Lait de vache	1
- Alpha-gal (rognons)	4
- Noix de cajou	1
- Céleri	3
- Soja	2
- Pomme	2
- Bœuf	1
- Carotte	2
- Ananas	1

Les deux principaux trophallergènes recherchés sont l'alpha-gal et le blé.

Le Tableau 4 illustre les caractéristiques des patients pour lesquels une recherche de sensibilisation alimentaire a été réalisée ou non. Il n'y avait aucune de différence significative entre ces deux groupes de patients (avec ou sans recherche de sensibilisation) en ce qui concerne la présence d'une atopie associée. Le délai entre exposition et réaction était plus court mais de façon non significative chez les patients ayant bénéficié d'une recherche d'une sensibilisation alimentaire (SA). La tryptase de choc était plus élevée dans le groupe avec recherche de SA (elle était disponible pour 4 patients avec recherche de SA et 5 patients sans recherche de SA). Dans le groupe avec recherche de SA, 1 patient avait une tryptase basale supérieure à la normale contre 2 dans l'autre groupe.

Tableau 4 - Tableau comparatif des populations avec et sans recherche de sensibilisation alimentaire chez tous les patients avec suspicion d'HS AINS

	Recherche de sensibilisation alimentaire (n=23)	**Absence de recherche de sensibilisation alimentaire (n=87)**	**Degré de significativité (p)**
Grade réaction			
1	12 (52%)	44 (51%)	
2	3 (13%)	18 (20,5%)	
3	8 (35%)	18 (20,5%)	
Non connu	0	7 (8%)	
Délai moyen de réaction (h)	3,87 (n=19)	5,72 (n=43)	0,65
AINS incriminé			
Ac. Ac.	4	40	
Naproxène	4	4	

Kétoprofène	9	5	
Acide tiaproféinque	0	2	
Ibuprofène	4	28	
Fénoprofène	0	1	
Piroxicam	1	1	
Indométacine	0	1	
Méloxicam	0	1	
Flurbiprofène	0	1	
Non connu	1	3	
Atopie associée	12 (52%)	40 (46%)	0,65
Tryptase de choc moyenne	13,53 (n=4)	9,38 (n=4)	0,30
Tryptase basale > 8µg/L	1 (8,76µg/L)	2 (8,79 et 27µg/L)	
Interrogatoire alimentaire	9	2	

Afin d'évaluer l'évolution de nos pratiques, la Figure 6 illustre, au fil des mois, le nombre et le pourcentage de recherches de SA chez les patients pris en charge pour une suspicion d'HS aux AINS dans le service. Entre janvier 2021 et juillet 2023, on passe de 0 à 43% de recherche de sensibilisation alimentaire.

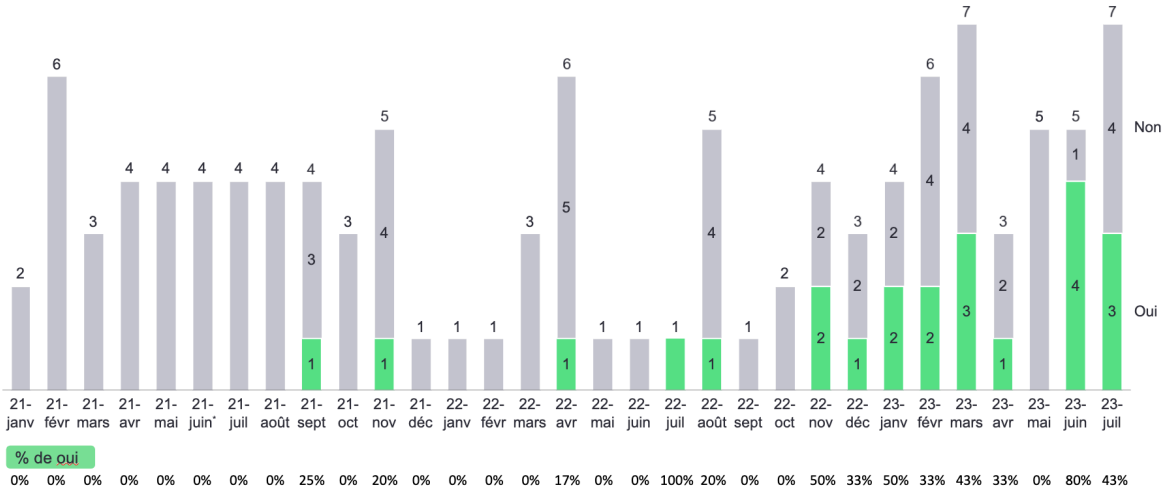


Figure 5 - Nombre de prise en charge selon la période de l'étude pour suspicion d'HS AINS avec ou sans recherche de sensibilisation alimentaire

d) *Sensibilisations retrouvées et lien avec le repas consommé*

Une sensibilisation alimentaire a été retrouvée chez 7 patients. Deux de ces sensibilisations étaient compatibles avec le repas consommé à proximité de la prise de l'AINS.

Une sensibilisation a été mise en évidence pour l'alpha-gal chez un patient dont le repas comprenait de la viande de bœuf. La réaction était de grade 3 et est survenue après la prise de piroxicam.

Un autre patient avec sensibilisation à un trophallergène était sensibilisé à la LTP de pêche, Pru p3. Il avait consommé de la compote de pêche et pris du kétoprofène avant sa réaction de grade 1. Il avait une RCA au bouleau et aux graminées.

Un patient était sensibilisé à la crevette et à l'acarus siro. La composition du repas consommé à proximité de la prise de l'AINS n'est pas connue. Il ne présentait pas d'atopie.

Un patient était sensibilisé à la PR10 de noisette. La composition du repas consommé à proximité de la prise de l'AINS n'est pas connue. Il avait une RCA connue aux acariens et au bouleau.

Un patient était sensibilisé au blé. La composition du repas consommé à proximité de la prise de l'AINS ainsi que la présence éventuelle d'une RCA ne sont pas connues.

Un patient était sensibilisé aux PR10 du céleri et de l'arachide. La composition du repas consommé à proximité de la prise de l'AINS n'est pas compatible avec cette sensibilisation. Il présentait une RCA au bouleau et aux graminées.

Chez les patients pour lesquels une sensibilisation a été retrouvée, il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne le délai entre exposition à l'AINS et la réaction, et le dosage de tryptase de choc (Tableau 5) par rapport aux patients chez qui aucune sensibilisation alimentaire n'a été retrouvée.

Tableau 5 - Tableau comparatif des populations avec et sans recherche de sensibilisation alimentaire chez tous les patients avec suspicion d'HS AINS

	Recherche de sensibilisation alimentaire (n=23)	**Absence de recherche de sensibilisation alimentaire (n=87)**	**Degré de significativité (p)**
Grade réaction			
1	12 (52%)	44 (51%)	
2	3 (13%)	18 (20,5%)	
3	8 (35%)	18 (20,5%)	
Non connu	0	7 (8%)	
Délai moyen de réaction (h)	3,87 (n=19)	5,72 (n=43)	0,65
AINS incriminé			
Ac. Ac.	4	40	
Naproxène	4	4	
Kétoprofène	9	5	

Acide tiaprofénique	0	2	
Ibuprofène	4	28	
Fénoprofène	0	1	
Piroxicam	1	1	
Indométacine	0	1	
Méloxicam	0	1	
Flurbiprofène	0	1	
Non connu	1	3	
Atopie associée	12 (52%)	40 (46%)	0,65
Tryptase de choc moyenne	13,53 (n=4)	9,38 (n=4)	0,30
Tryptase basale > 8µg/L	1 (8,76µg/L)	2 (8,79 et 27µg/L)	
Interrogatoire alimentaire	9	2	

Les profils des patients avec sensibilisation à un trophallergène sont décrits dans le Tableau 6.

Tableau 6 - Caractéristiques des patients avec sensibilisation alimentaire retrouvée

N° patient	AINS incriminé	Grade de la réaction	Délai de réaction (h)	Tryptase basale	Tryptase de choc	TPO	Allergène	Terrain atopique	Composition repas	Concordance repas / trophallergène retrouvée
1	Non connu	1	Non connu	4,85	-	Naproxène, sans réaction	Crevette et acarus siro	Non	Non connue	-
2	Kétoprofène	1	1,6	3,05	8,12	Kétoprofène, sans réaction	Pêche (LTP, Pru p3)	RCA bouleau & graminées	Connue	Oui (compote de pêche)
3	Ibuprofène	3	0,5	4,18	-	Kétoprofène, sans réaction	Noisette (PR10, nCor a 1)	RCA acariens & bouleau	Non connue	-
4	Kétoprofène	1	5,5	5,54	15	Ibuprofène, sans réaction	Blé	Non connu	Non connue	-
5	Piroxicam	3	10	4,19	18,9	Piroxicam, sans réaction	Alpha-gal	Non connu	Connue	Oui (viande de bœuf)
6	Naproxène	3	6,5	4,24	-	En attente TPO Naproxène	Noisette	Non connu	Connue	Non
7	Naproxène	3	0,5	6,8	-	Celecoxib, sans réaction	PR10 de céleri et arachide	RCA bouleau & graminées	Connue	Non

e) Patients avec TPO AINS incriminé réalisé

Parmi, les 33 patients qui ont bénéficié d'un TPO à l'AINS incriminé et dont aucun n'a réagi, la responsabilité d'une cause alimentaire a été recherchée pour 7 patients par le biais de tests cutanés et/ou du dosage d'IgE spécifiques. Quatre d'entre eux par avaient eu un interrogatoire au cours duquel la composition du repas consommé à proximité de la prise de l'AINS a été

identifiée. Deux sensibilisations ont été retrouvées (LTP Pru p3 de la pêche et alpha-gal) et sont compatibles avec la composition du repas. Il a été conclu pour ces deux patients à une possible allergie alimentaire avec co-facteur de type NIFA (Figure 7). Aucun TPO avec co-facteur ne leur a été proposé. Il leur a été recommandé de réaliser l'éviction de l'aliment en association avec un co-facteur. Ils disposent d'une trousse d'urgence comportant un traitement anti-histaminique per os, un stylo auto-injecteur d'adrénaline et d'une conduite à tenir écrite.

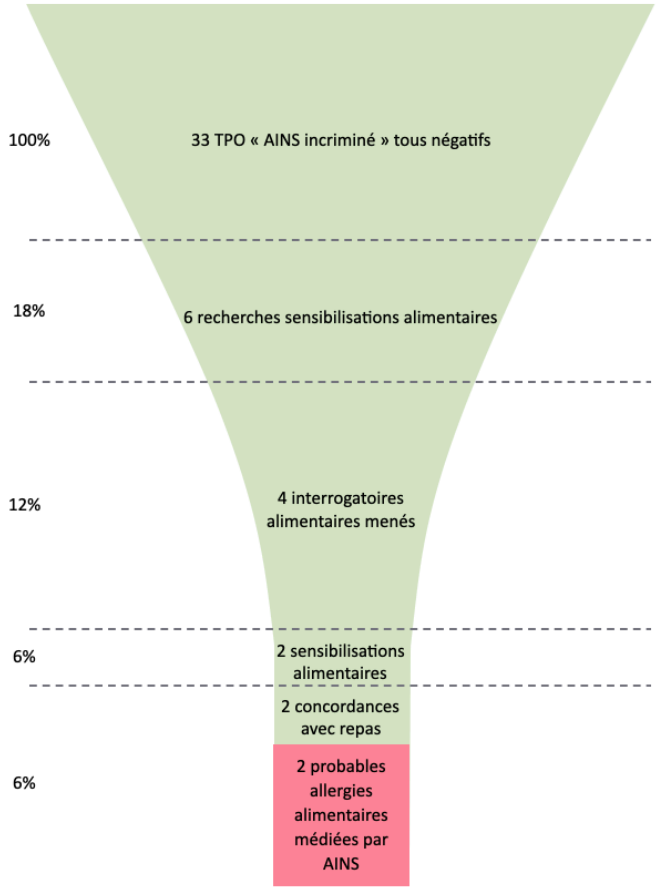


Figure 7 – Nombre d'enquêtes alimentaires (interrogatoires alimentaires et sensibilisations recherchées) chez les patients ayant un TPO « AINS incriminé » négatif.

5. DISCUSSION

a) Forces et limites de l'étude

Notre travail a permis de mettre en évidence possibles cas de NIFA. Nous ne rapportons aucun cas de NEFA car il aurait fallu que le patient ait une allergie alimentaire connue, exacerbée par la prise d'AINS, or aucun de nos patients n'avait d'AA connue. Nous ne pouvons cependant pas conclure formellement au diagnostic de NIFA du fait de l'absence de réalisation d'une TPO associant l'allergène alimentaire suspecté et l'AINS en cause.

Afin d'éliminer une HS IgE-médiée aux AINS le gold-standard est la TPO à l'AINS incriminé. Dans notre population, cela n'a été réalisé que dans 33 cas sur 110. Cela veut dire que dans 77 cas, cette hypothèse n'a pas été infirmée ni confirmée. Nous ne pouvons alors pas dire que la piste d'une HS aux AINS ait été totalement explorée dans la majorité des cas.

L'allergie par co-facteur est encore peu explorée en allergologie cependant, elle représenterait 30% des réactions allergiques alimentaires[6]. Ce diagnostic est donc à prendre en compte et devrait faire partie de nos investigations en cas de suspicion d'HS à un AINS.

On remarque que sur l'ensemble des patients ayant consulté pour suspicion d'HS à un AINS, seulement 11 ont été interrogés sur la composition de leur repas. La majorité des recherches de sensibilisations alimentaires ont donc été réalisées à l'aveugle, ce qui permet de douter de la pertinence de ce qui a été recherché. Cependant, les réactions sont souvent anciennes ce qui peut conduire à un biais de mémorisation en ce qui concerne l'interrogatoire alimentaire. Il est donc difficile de réaliser des tests adaptés pour chaque patient. Afin de limiter au plus le biais de mémorisation il faudrait que l'interrogatoire soit réalisé le plus précocement possible au cours de la prise en charge en allergologie.

Par ailleurs, nous n'avions pas d'information quant aux éventuelles consommations ultérieures des aliments suspectés d'être en partie à l'origine de la réaction. En effet, la nouvelle consommation de l'aliment seul permet d'éliminer une allergie alimentaire.

Les explorations allergologiques réalisées, ici les IgE et les tests cutanés, mettent uniquement en évidence une sensibilisation à l'allergène et non une allergie. Dans l'idéal il faudrait réaliser un test de provocation oral au trophallergène associé à la prise de l'AINS, ce qui n'a jamais été réalisé. La séquence logique à la réalisation des tests de provocation serait premièrement la réalisation d'un test de provocation à l'AINS concerné. En cas d'absence de réaction lors de ce dernier et si l'aliment n'a pas été reconsommé depuis la réaction initiale, il serait intéressant d'effectuer un TPO à l'aliment incriminé seul. Dans un troisième temps il faudrait réaliser à TPO à l'aliment retrouvé avec prise de l'AINS incriminé juste avant le TPO. Il serait logique d'effectuer les TPO avec tous les trophallergènes imputables. Cette méthode est cependant extrêmement chronophage car elle nécessite 3 hospitalisations avec pour le TPO associant l'aliment suspect et l'AINS une hospitalisation d'au moins 24h dans un service d'allergologie. En effet les allergies alimentaires avec cofacteurs ont des délais allongés de plusieurs heures entre exposition t réactions. . Par ailleurs les journées en hôpital de jour sont coûteuses et très prisées devant la hausse du recours à l'allergologue. Les délais pour avoir accès à l'hôpital de jour d'allergologie seraient donc fortement majorés.

Le fait de rechercher une allergie alimentaire déclenchée par co-facteur correspond à une exploration plus approfondie de la suspicion d'allergie aux AINS. Les quelques cas retrouvés permettent d'expliquer l'anaphylaxie de proposer au patient une prise en charge adaptée avec notamment une éviction de l'allergène en cas de présence d'un co-facteur ainsi que la prescription d'une trousse d'urgence. Le risque de méconnaître cette allergie médiée par co-facteur est que la même situation se produise avec mise en jeu du pronostic vital.

Afin d'avoir une meilleure représentativité de la proportion de recherche d'allergie déclenchée par co-facteur il serait intéressant de mener cette étude à plus grande échelle. Par ailleurs, l'étude étant monocentrique avec un faible nombre d'allergologue dans le service, nous sommes ici face à un effet centre. Nos pratiques peuvent différer d'autres service d'allergologie.

Une étude similaire sur une population pédiatrique pourrait également être intéressante car les principaux trophallergènes de l'enfant ne sont pas les mêmes que chez l'adulte. Certains centres, comme l'Hôpital Necker à Paris, réalisent d'ailleurs des TPO alimentaires avec réalisation d'effort physique quand une allergie alimentaire médiée par l'effort est suspectée. Cependant, la sensibilité et la spécificité des TPO alimentaire avec cofacteur n'est pas connue : un test négatif n'exclue pas totalement le NIFA car il n'y a pas de biomarqueur.

Il semble raisonnable d'au moins rechercher l'allergie alimentaire en cas de bilan allergologique négatif à l'exploration de suspicion d'allergie à l'AINS. Par ailleurs, afin d'orienter la recherche de l'allergène responsable, il faudrait réaliser un interrogatoire précis de la prise alimentaire dès la première consultation avec le patient afin d'éviter un biais de mémorisation.

Il n'a pas été retrouvée dans la littérature d'autres centres où l'allergie alimentaire médiée par AINS est évoquée en cas de suspicion d'hypersensibilité immédiate à un AINS. Il serait intéressant de faire un état des lieux des centres d'allergologie pratiquant ou non ce genre d'investigations.

Dans ce contexte, nous proposons un algorithme concernant la prise en charge en milieu hospitalier des cas de suspicion d'HS à un unique AINS (Figure 8).

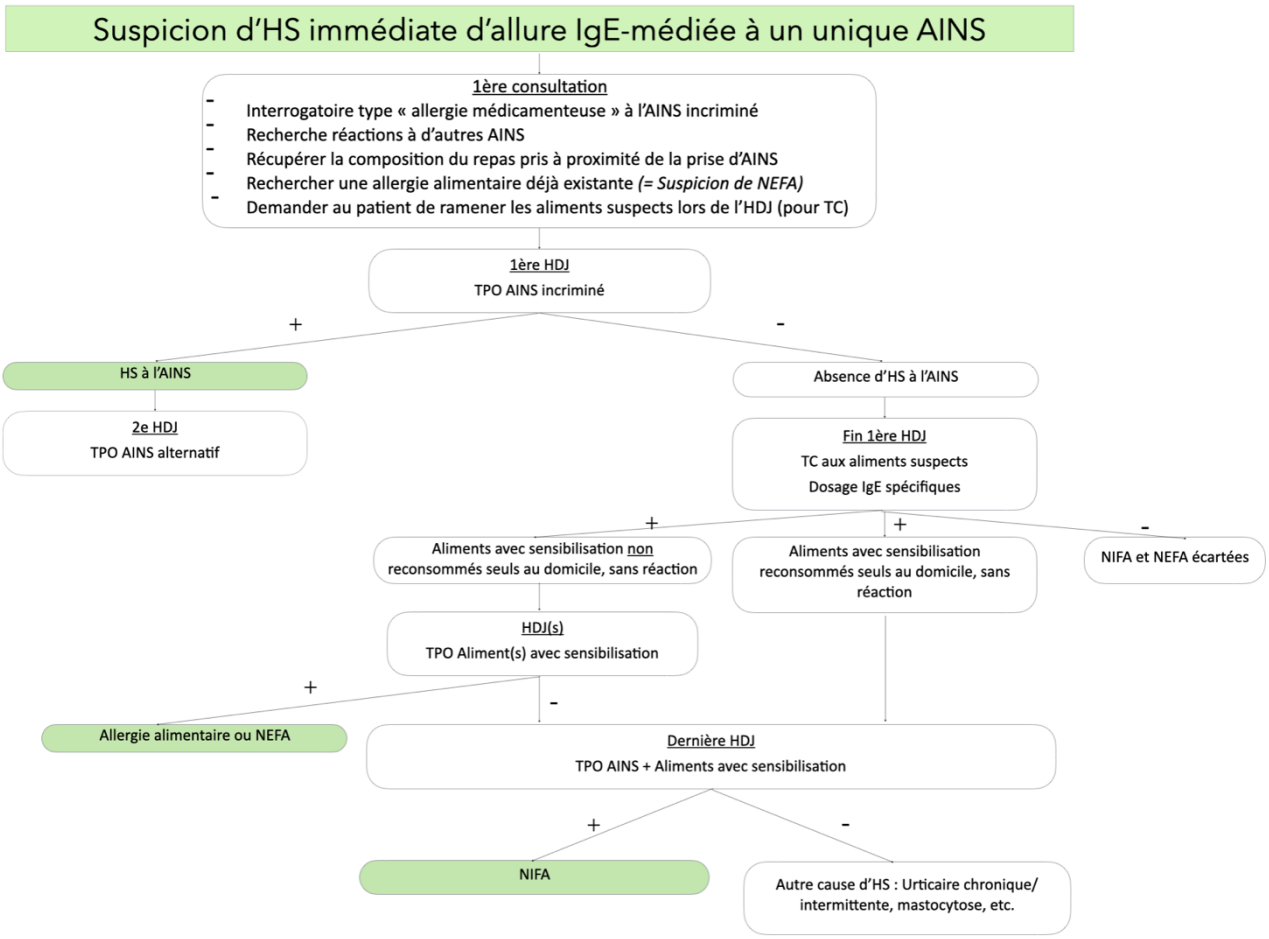


Figure 8 - Suggestion d'algorithme de prise en charge de patient avec suspicion d'HS à un AINS

b) *Allergie à Pru p3 médiée par AINS ou co-facteur*

Pru p3 correspond à une protéine de transfert lipidique (LTP) de la pêche. Ces protéines sont connues pour provoquer des réactions allergiques sévères. Elles sont thermorésistantes et gastro-résistantes. La sensibilisation aux LTP peut se faire par voie respiratoire, cutanée ou digestive[13].

Dans le cas n°2, le patient a fait une réaction cutanéo-muqueuse au décours de la consommation d'une compote de pêche associée à la prise d'un comprimé de kétoprofène. Le TPO au kétoprofène seul n'a pas engendré de réaction. Les résultats des dosages de tryptase ont mis en évidence une dégranulation mastocytaire. Le patient était connu pour avoir une RCA aux bouleaux et aux graminées mais n'a pas été sensibilisé aux LTP par le biais de ces pollens car ils ne contiennent pas de LTP. Le principal pollen contenant une LTP est l'armoise. On ne sait pas si le patient a été testé et qu'aucune sensibilisation à l'armoise n'a été retrouvée ou bien si cette sensibilisation n'a pas été recherchée.

On estime à environ 40% la part d'allergies aux LTP médiées par AINS[14]. L'étude montre que parmi une cohorte de 45 patients allergiques à la LTP (Pru p3 ou Cor a8) 11 patients présentaient une réaction allergique uniquement en cas d'une co-médication par AINS. Il est à noter que ces

réactions étaient toutes des anaphylaxies. Les principaux AINS responsables étaient l'aspirine, l'ibuprofène, le mitamizole et le diclofénac.

Une autre étude[5] portant sur 414 patients chez qui une allergie à un AINS était d'abord suspectée montre que 18% de ces patients avaient en fait une allergie alimentaire exacerbée ou induite par un AINS. Le principal trophallergène retrouvé était Pru p3. Les deux AINS les plus représentés comme co-facteurs étaient l'aspirine et le kétoprofène.
Dans la littérature, il a été décrit la diminution du seuil réactogène à Pru p3 en cas d'association à l'aspirine a été mise en évidence par un test d'activation des basophiles chez des patients faisant des anaphylaxies à la pêche en présence d'un AINS[15].

La sensibilisation à la LTP touche, en Europe, surtout les zones avec un climat de type méditerranéen. On rapporte cependant une du nombre de personnes sensibilisées à la LTP dans d'autres régions d'Europe[16]. Ce phénomène pourrait également s'appliquer à de nouvelles régions en raison du réchauffement climatique. Par ailleurs, une autre cause d'augmentation du nombre de patients sensibilisé pourrait être l'augmentation de l'exposition au cannabis. En effet, le cannabis contient une LTP, Can s 3, pouvant mener à une sensibilisation et *in fine* une allergie alimentaire[13].

Les allergies à la LTP étant prédominantes au pourtour du bassin méditerranéen, on pourrait penser que le même phénomène d'allergie par co-facteur serait prépondérant avec la PR-10, cette dernière étant responsable de la majorité des sensibilisations en Europe du Nord.

c) *Allergie au blé médiée par AINS ou co-facteur*

L'allergie au blé médiée par l'effort est l'allergie induite par co-facteur la plus connue et documentée. L'allergie au blé avec pour co-facteur l'AINS est quant à elle moins documentée. Le patient 4 a eu une urticaire au décours d'une prise de kétoprofène et une sensibilisation au blé a été retrouvée au moyen du dosage des IgE spécifiques blé.
Une étude chinoise[17] montre que 95% des allergies au blé ont lieu en présence d'un co-facteur, et environ 6% en présence d'un AINS. Selon cette même étude, toutes les réactions ayant lieu avec prise d'AINS étaient des réactions sévères contrairement à notre patient qui a présenté uniquement une urticaire.

Le TPO kétoprofène n'a pas été réalisé, il pourrait également s'agir d'une urticaire déclenchée par le kétoprofène sans pour autant qu'une cause allergique en soit à l'origine.

Par ailleurs, le patient pourrait également être atteinte d'une urticaire (intermittente ou chronique) sans qu'une cause allergique n'en soit à l'origine.

d) Allergie à la PR-10 et à la noisette médiés par AINS ou co-facteur

Nous rapportons deux patients pour lesquels une sensibilisation à une PR-10 a été retrouvée. La PR-10 est une protéine de défense du monde végétale, thermosensible et gastro-sensible. On la rencontre notamment dans le pollen de bouleau. Le bouleau est majoritairement présent en Europe du Nord mais l'évolutions des conditions climatiques pourraient le rendre de plus en plus rare du fait de sa faible résistance aux canicules et à un faible taux de précipitations[18].

Un patient ayant fait une anaphylaxie de grade 3 au décours d'une prise d'ibuprofène avec une sensibilisation retrouvée pour la PR-10 de noisette (Cor a1).
La sensibilisation mise en évidence dans ce cas peut être une sensibilisation à une autre PR-10, comme celle du bouleau chez ce patient présentant une RCA au bouleau et aux graminées. Nous ne disposons pas de la composition de repas pris au décours de la prise d'ibuprofène, nous ne pouvons donc pas juger de la pertinence de cette sensibilisation à la noisette. Par ailleurs nous n'avons pas réalisé un test de provocation à la noisette crue associée à un AINS et le TPO ibuprofène n'a pas été réalisé. On ne peut donc ni affirmer ou infirmer une possible hypersensibilité à l'ibuprofène, ni confirmer ou infirmer une allergie à la noisette médiée par AINS.

L'autre patient a fait une réaction de grade 3 après avoir pris du naproxène. Il a fait un TPO au celecoxib sans réaction. On retrouve une sensibilisation aux PR-10 de céleri et d'arachide chez ce patient ayant une RCA au bouleau et aux graminées. Il n'y avait pas de lien entre cette sensibilisation et la consommation du repas. On peut donc penser que cette positivité des IgE spécifiques aux PR 10 est due à une sensibilisation au bouleau qui contient une PR10 comme allergène majeure. Il est donc difficile de conclure à une allergie alimentaire médiée par le naproxène. Par ailleurs nous n'avons pas éliminé une HS au naproxène.

La noisette a comme allergènes majeurs la PR-10 (prédominante dans le Nord de l'Europe), la LTP (prédominante au pourtour de bassin méditerranéen) et les protéines de stockage.
Un patient a fait une réaction de grade 3 au décours d'une prise de naproxène. Une sensibilisation à la noisette a été retrouvée chez ce patient dont la composition du repas n'est pas connue. Le dosage des recombinants n'a pas été réalisé, nous ne pouvons donc pas connaître exactement la protéine en cause. Il n'a pas de terrain atopique connu. Il est en attente d'un TPO au Naproxène. Ainsi, nous ne pouvons pas conclure quant à une HS à l'AINS. La composition du repas étant inconnue, il est difficile de juger de la pertinence de cette sensibilisation à la noisette.

e) Allergie à la crevette et acarus siro médiés par AINS ou co-facteur

La crevette et acarus siro (un acarien) partagent une protéine commune appelée la tropomyosine.
Un patient a fait dans un délai inconnu après, la prise d'un AINS inconnu une réaction qui a été qualifiée de grade 1. Il n'y a pas eu de réaction au Naproxène pendant le TPO. Une

sensibilisation a été retrouvée pour la crevette et acarus siro chez ce patient non atopique. La composition du repas n'est pas connue. La faible teneur en informations concernant la réaction du patient laisse à penser que nous sommes face à un biais de mémorisation important. Il est donc difficile de conclure sur ce cas.

f) Allergie à l'alpha-gal médié par AINS ou co-facteur

Nous rapportons un cas de choc anaphylactique décours d'une prise de piroxicam avec une sensibilisation retrouvée pour l'alpha-gal.
Il semble pertinent de pouvoir retenir l'hypothèse d'allergie à l'alpha-gal médiée par co-facteur car le piroxicam a été réintroduit sans réaction et le délai de plusieurs heures est compatible avec une HS à l'alpha-gal. En effet, l'alpha-gal étant un sucre entouré par des protéines, le processus de digestion est nécessaire afin de séparer le sucre des protéines qui l'entourent. C'est donc au bout de plusieurs heures que l'on peut voir les premiers signes d'allergie IgE-médiée. Par ailleurs, l'alpha-gal, sucre présent dans toutes les viandes de mammifères à l'exception des primates, est très présent dans notre alimentation. On peut imaginer que le patient a repris des aliments contenant cette molécule sans réaction depuis l'épisode. Il serait intéressant afin de conclure de façon certaine à une allergie à l'alpha-gal médiée par l'AINS de réaliser un test de provocation alpha-gal associé à la prise d'AINS en hôpital de jour d'allergologie.
Dans la littérature, des réactions allergiques à l'alpha-gal ont été rapportées[19] avec association à un co-facteur mais il n'y a pas d'information sur l'absence de symptômes en cas d'absence de co-facteur. La prise d'AINS comme co-facteur est très peu décrite.

6. CONCLUSION

Tous les patients de cette série ont eu une recherche d'allergie alimentaire pour écarter le NFEFA (allergie alimentaire exacerbée par un AINS). Mais seulement 23 patients ont eu une recherche de sensibilisation à un aliment quand ils consultaient pour une suspicion d'HS à un AINS. Parmi eux, une sensibilisation alimentaire a été retrouvée chez 7 patients. Mais, aucun ne peut prétendre au diagnostic certain d'une allergie alimentaire médiée par co-facteur de type NIFA, puisque le TPO à l'aliment associé à l'AINS n'ayant pas été réalisé.
Il est nécessaire de sensibiliser les équipes des services d'allergologie quant à l'existence des NIFA et NEFA qui sont certainement sous-estimées à l'heure actuelle et d'intégrer au bilan d'une HS aux AINS une enquête alimentaire et une recherche de sensibilisation aux aliments. Il pourrait également être discuté, en cas de sensibilisation alimentaire, un TPO avec cofacteur.

REFERENCES

1. Duong M, Salvo F, Pariente A, Abouelfath A, Lassalle R, Droz C, Blin P, Moore N. Usage patterns of 'over-the-counter' vs. prescription-strength nonsteroidal anti-inflammatory drugs in France. Br J Clin Pharmacol. 2014 May;77(5):887-95. doi: 10.1111/bcp.12239. PMID: 24102791; PMCID: PMC4004409.

2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005 Aug;5(4):309-16. doi: 10.1097/01.all.0000173785.81024.33. PMID: 15985812.

3. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Niżankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*. Allergy. 2011 Jul;66(7):818-29. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x. Epub 2011 Feb 14. PMID: 21631520.

4. Wöhrl S. NSAID hypersensitivity - recommendations for diagnostic work up and patient management. Allergo J Int. 2018;27(4):114-121. doi: 10.1007/s40629-018-0064-0. Epub 2018 May 25. PMID: 29974031; PMCID: PMC6004000.

5. Romano A, Gaeta F, Caruso C, Fiocchi A, Valluzzi RL. Evaluation and Updated Classification of Acute Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): NSAID-Exacerbated or -Induced Food Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Jun;11(6):1843-1853.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2023.03.036. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36997117.

6. Shin M. Food allergies and food-induced anaphylaxis: role of cofactors. Clin Exp Pediatr. 2021 Aug;64(8):393-399. doi: 10.3345/cep.2020.01088. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33181008; PMCID: PMC8342881.

7. Schulman ES, Nishi H, Pelleg A. Degranulation of human mast cells: modulation by P2 receptors' agonists. Front Immunol. 2023 Oct 5;14:1216580. doi: 10.3389/fimmu.2023.1216580. PMID: 37868982; PMCID: PMC10585249.

8. Worm M, and al. Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry. Allergol Select. 2017 Aug 4;1(1):21-27. doi: 10.5414/ALX01401E. PMID: 30402598; PMCID: PMC6039999.

9. Vidal C, Bartolomé B, González-Quintela A, Rodríguez V, Armisén M. Prawns, barnacles, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effect modifiers or diagnostic confounders [corrected]. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17(2):113-8. Erratum in: J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17(3):201. PMID: 17460950.

10. Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, Kunimi Y, Matsuki M, Inoue Y, Kambara T, Ikezawa Z. Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. Clin Exp Dermatol. 2010 Apr;35(3):233-7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03709.x. Epub 2009 Nov 19. PMID: 19925488.

11. Skypala IJ. Food-Induced Anaphylaxis: Role of Hidden Allergens and Cofactors. Front Immunol. 2019 Apr 3;10:673. doi: 10.3389/fimmu.2019.00673. PMID: 31001275; PMCID: PMC6457317.

12. Taylor SL, Baumert JL. Worldwide food allergy labeling and detection of allergens in processed foods. Chem Immunol Allergy. 2015;101:227-34. doi: 10.1159/000373910. Epub 2015 May 21. PMID: 26022883.

13. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, Pastorello EA, Swoboda I, Bartra J, Ebo DG, Faber MA, Fernández-Rivas M, Gomez F, Konstantinopoulos AP, Luengo O, van Ree R, Scala E, Till SJ; European Academy of Allergy; Clinical Immunology (EAACI) Task Force: Non-specific Lipid Transfer Protein Allergy Across Europe. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. Clin Transl Allergy. 2021 May 18;11(3):e12010. doi: 10.1002/clt2.12010. PMID: 34025983; PMCID: PMC8129635.

14. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, Juan M, Sánchez-López J, Rueda M, Salcedo G, Valero A, Yagüe J, Bartra J. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. Clin Exp Allergy. 2012 Oct;42(10):1529-39. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04071.x. PMID: 22994350.

15. Pascal M, Muñoz-Cano R, Milà J, Sanz ML, Diaz-Perales A, Sánchez-López J, García-Moral A, Juan M, Valero A, Yagüe J, Picado C, Bartra J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs enhance IgE-mediated activation of human basophils in patients with food anaphylaxis dependent on and independent of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Allergy. 2016 Aug;46(8):1111-9. doi: 10.1111/cea.12735. Epub 2016 May 7. PMID: 27017914.

16. Asero R, Pravettoni V, Scala E, Villalta D. Lipid transfer protein allergy: A review of current controversies. Clin Exp Allergy. 2022 Feb;52(2):222-230. doi: 10.1111/cea.14049. Epub 2021 Nov 28. PMID: 34773669.

17. Du Z, Li L, Liu J, Xu Y, Cui L, Yin J. Clinical profiles of patients with wheat-induced anaphylaxis at various ages of onset. World Allergy Organ J. 2023 Apr 20;16(4):100767. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100767. PMID: 37128249; PMCID: PMC10148224.

18. https://nouvelle-aquitaine.cnpf.fr/sites/nouvelle-aquitaine/files/2023-07/Brochure%20changement%20climatique-juillet%202023-diffusion%20web_0.pdf

19. Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, Cordebar V, Morel-Codreanu F, Petit N, Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Anaphylaxis to pork kidney is

related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. Allergy. 2012 May;67(5):699-704. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02799.x. PMID: 22494361.s

ANNEXES

Annexe 1 – Réalisation des prick-tests (PT).

Les prick-tests (PT) sont réalisés à la recherche d'une sensibilisation IgE médiée aux aéro-allergènes, trophallergènes, et aux médicaments non irritants. Les AINS étant des molécules irritantes, les PT aux AINS ne sont pas réalisés au CHU de Tours à cause du risque de fausse positivité. Ils sont parfois réalisés dans d'autres centre à des concentrations dilués en AINS. Par ailleurs, l'allergie IgE médiée aux AINS est rare, et les tests cutanés n'ont pas leur place dans la mise en évidence d'une cross-intolérance.

Concrètement, le manipulateur applique une goutte d'allergène dans le cas où ce dernier est disponible en solution commerciale (certains trophallergènes et aéro-allergènes) ou bien directement l'allergène incriminée (trophallergènes et médicaments) au niveau de la face antérieure de l'avant-bras du patient le plus souvent. Chaque réalisation de PT doit comporter un témoin positif (histamine 10mg/mL ou codéine 9%) et un témoin négatif (sérum physiologique). Une fois l'allergène déposé à la surface cutanée, une lancette est apposée au travers de l'allergène afin de favoriser l'arrivée des mastocytes sur le site de l'allergène au niveau épidermique. La lecture des tests est ensuite effectuée à 20 minutes de leur réalisation.

La lecture est effectuée au moyen d'une réglette afin de mesure le diamètre de la papule et de l'érythème au niveau de chaque site d'application de l'allergène ou du témoin. Les résultats sont ensuite à interpréter en fonction des résultats des témoins positifs et négatifs.
Un test positif est défini par une papule d'un diamètre supérieur de 3mm par rapport au témoin négatif et par un diamètre au moins égal à la moitié de du diamètre du témoin positif. La papule doit être associée à un érythème.

La papule et l'érythème sont la conséquence de la libération d'histamine par les mastocytes suite à leur activation par liaison de l'allergène aux IgE fixés à leur surface. L'histamine par ses propriétés vasodilatatrices va induire localement une extravasation du plasma entraînant œdème et érythème. Elle peut également générer un prurit au niveau des PT.

Afin d'éviter de se retrouver face à des tests faussement négatifs du fait d'une anergie mastocytaire, il est préférable de réaliser ces tests 4 à 6 semaines après un épisode anaphylactique.

Annexe 2 – Dosage des IgE spécifiques

Les IgE spécifiques (IgEs) permettent, tout comme les tests cutanés, de mettre en évidence une sensibilisation vis-à-vis d'un allergène et non une allergie. La conclusion à une allergie sera faite en cas de sensibilisation (par TC et/ou IgEs) associée à une histoire clinique compatible.

Le dosage est effectué seul ou en complément de la réalisation des TC. Un nombre limité d'IgEs est dosable. En pratique courante, nous nous aidons du livret « Liste des allergènes 2022 – Tests ImmunoCap IgE spécifiques réalisés sur nos Phadia Laboratory System » afin de connaître les dosages disponibles.

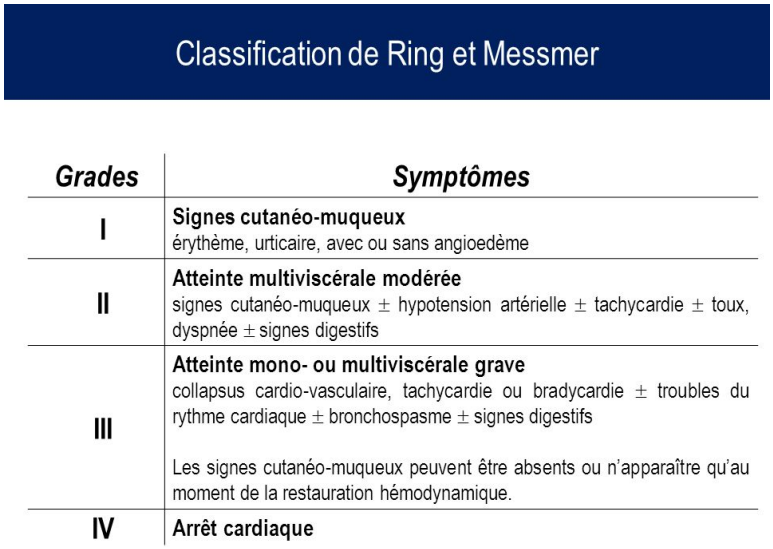
Les IgEs peuvent cibler un allergène source ou un recombinant. L'allergène source correspond à l'ensemble des protéines présentes au sein de la source antigénique. Le recombinant est une protéine spécifique issue de la source allergénique. Le recombinant est donc plus précis que l'allergène source.

Les règles de prescription imposées par la Sécurité Sociale mentionnent qu'il est possible de doser uniquement 5 IgE spécifiques différents par catégorie d'allergène (trophallergène / aéroallergène / médicament). Nous sommes donc limités dans leur prescription.

Parmi les avantages du dosage des IgEs, on peut citer le fait que les résultats ne sont pas influencés par la prise des anti-histaminiques, la prise de sang ne nécessite pas la mise à jeun du patient, il peut être réalisé à tout âge et il permet de connaître avec précision la protéine (quand cette dernière est disponible) à laquelle le patient est sensibilisé ce qui va modifier notre prise en charge.

Les inconvénients sont le délai de rendu des résultats, le fait qu'ils sont peu sensibles (en particulier pour le médicament), afin de bénéficier d'une meilleure reproductibilité le dosage doit être effectué sur le même automate. Le dosage est faussé en cas de traitement par Omalizumab (anti-corps anti-IgE). En effet, l'Omalizumab étant une IgG, sa fixation aux IgE entraîner une augmentation de leur demie-vie et donc une fausse augmentation du dosage sanguin d'IgE. Pour finir, le dosage des IgE coute 14,93€ par allergène et n'est pas remboursé à 100% par la Sécurité Sociale.

Annexe 3 – Grades des réactions allergiques selon Ring et Messmer



Classification de Ring et Messmer

Grades	Symptômes
I	**Signes cutanéo-muqueux** érythème, urticaire, avec ou sans angioedème
II	**Atteinte multiviscérale modérée** signes cutanéo-muqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux, dyspnée ± signes digestifs
III	**Atteinte mono- ou multiviscérale grave** collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs Les signes cutanéo-muqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'au moment de la restauration hémodynamique.
IV	**Arrêt cardiaque**

Annexe 4 - Caractéristiques détaillées concernant les TPO pour les sujets de l'étude

	Grade	Délai réaction	AINS suspecté	TPO AINS incriminé	TPO alternative	Réaction au TPO	Recherche AA	Sensibilisation alimentaire	Conclusion CR
1	3	5	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie aux AINS
2	NC	NC	Ac. Ac.	A faire	Non	-	Non	-	En cours / TPO AINS à faire
3	3	NC	N. C.	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
4	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie aux AINS
5	3	0,33	Naproxène	Non	Celecoxib	Non	Oui	Non	Seulement alternative autorisée
6	2	0,1	Ac. Ac.	Non	Non	-	Oui	Non	Urticaire chronique
7	1	0,1	Kétoprofène	Non	Non	-	Oui	Non	Urticaire chronique
8	1	NC	Ac. tiaproféinque	Non	A faire	-	Non	-	En cours / TPO alternative à faire
9	1	NC	Ibuprofène	Non	A faire	-	Non	-	En cours / TPO alternative à faire

10	1	NC	Fénoprofène	Non	A faire	-	Non	-	En cours / TPO alternative à faire
11	1	24	Ibuprofène	Oui	Non	Non	Non	-	Activation mastocytaire non spécifique
12	1	24	Ac. Ac.	Accoutumance	Non	Non	Non	-	Accoutumance
13	3	1	Ibuprofène	Non	Non	-	Non	-	Contre-indication de principe
14	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
15	1	NC	Ibuprofène	Non	Non	-	Non	-	Contre-indication de principe
16	NC	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Activation mastocytaire non spécifique
17	3	0,25	Ac. Ac.	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
18	3	0,25	Ibuprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
19	3	0,25	Kétoprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
20	2	0,5	Ac. Ac.	Accoutumance	Non	Non	Non	-	Accoutumance
21	3	0,5	Ibuprofène	Non	Ketoprofene	Non	Oui	PR10 de noisette (nCor a 1)	Possible allergie alimentaire
22	1	0,1	Ibuprofène	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie aux AINS
23	1	48	N. C.	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
24	2	0,5	Ibuprofène	Non	Ketoprofene	Oui	Non	-	Cross-intolérance
25	2	NC	Ac. Ac.	Accoutumance	Non	Non	Non	-	Accoutumance
26	2	2	Naproxène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
27	3	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Histaminolibération non spécifique
28	2	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie

29	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Histaminolibération non spécifique
30	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
31	3	NC	Ibuprofène	Non	Non	-	Non	-	Histaminolibération non spécifique
32	1	0,5	Naproxène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Histaminolibération non spécifique
33	2	0,5	Kétoprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
34	3	0,5	Ibuprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
35	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
36	2	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Histaminolibération non spécifique
37	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
38	1	0,5	Ibuprofène	A faire	Non	-	Oui	Non	En cours / TPO AINS à faire
39	NC	NC	Ac. Ac.	A faire	Non	-	Non	-	En cours / TPO AINS à faire
40	NC	NC	Ac. Ac.	A faire	Non	-	Non	-	En cours / TPO AINS à faire
41	3	0,75	Ibuprofène	Oui	Non	-	Non	-	Histaminolibération non spécifique
42	1	24	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
43	1	7,5	Ac. Ac.	Non	Non	Non	Oui	Non	Contre-indication de principe
44	2	NC	Ac. Ac.	Non	Non	-	Non	-	-
45	1	5,5	Kétoprofène	Non	Ibuprofene	Non	Oui	Blé	Possible allergie alimentaire
46	2	NC	Ibuprofène	Non	A faire	-	Non	-	En cours / TPO alternative à faire
47	1	2	Ac. Ac.	Non	Non	-	Non	-	Contre-indication de principe

48	2	2	Ibuprofène	Non	Celecoxib	Non	Oui	Non	Seulement alternative autorisée
49	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
50	1	NC	Ac. Ac.	Non	Ketoprofene	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
51	1	NC	Ibuprofène	Non	Ketoprofene	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
52	1	0,1	Ac. Ac.	Non	Non	-	Non	-	Contre-indication de principe
53	1	24	Kétoprofène	Oui	Non	Non	Oui	Non	Histaminolibération non spécifique
54	3	24	Ibuprofène	Oui	Non	Non	Non	-	Histaminolibération non spécifique
55	3	10	Piroxicam	Oui	Non	Non	Oui	Alpha-gal	Possible allergie alimentaire
56	1	NC	Ibuprofène	Non	Naproxene, ketoprofene	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
57	1	NC	Naproxène	Non	Non	-	Non	-	Contre-indication de principe
58	3	0,3	Kétoprofène	Non	Acide méfénamique	Non	Oui	Non	Seulement alternative autorisée
59	NC	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
60	1	0,1	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Oui	Non	Histaminolibération non spécifique
61	3	1,5	Ibuprofène	Non	Ketoprofene	Oui	Non	-	Cross-intolérance
62	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Oui	Non	Absence d'allergie
63	2	NC	Ac. Ac.	Non	Non	-	Non	-	Contre-indication de principe
64	1	0,16	Ibuprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
65	1	1,6	Kétoprofène	Oui	Non	Non	Oui	LTP de pêche (Pru p 3)	Possible allergie alimentaire
66	2	24	Indométacine	Non	Piroxicam	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
67	1	NC	Méloxicam	Non	Piroxicam	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée

68	2	4	Kétoprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
69	1	12	Naproxène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
70	1	0,5	Ibuprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
71	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
72	1	NC	Ac. Ac.	Non	Non	-	Non	-	Contre-indication de principe
73	1	0,1	Ibuprofène	Non	Non	-	Non	-	Urticaire chronique
74	3	1	Flurbiprofène	Non	Piroxicam	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
75	1	NC	Ibuprofène	Oui	Non	Non	Non	-	Histaminolibération non spécifique
76	2	0,25	Ibuprofène	A faire	Non	-	Non	-	En cours / TPO AINS à faire
77	1	0,6	Kétoprofène	Oui	Non	Non	Non	-	Histaminolibération non spécifique
78	3	0,1	Ac. Ac.	Non	Ibuprofene	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
79	3	0,5	Ac. Ac.	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
80	3	0,5	Ibuprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
81	3	0,5	Acide tiaproféinque	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
82	NC	NC	Ac. Ac.	Accoutumance	Non	Non	Non	-	Accoutumance
83	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
84	1	12	Kétoprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
85	1	12	Ibuprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
86	3	3	Kétoprofène	Oui	A faire	Non	Oui	Non	En cours / TPO alternative à faire

87	3	6,5	Naproxène	A faire	Non	-	Oui	Noisette	En cours / TPO AINS à faire
88	1	NC	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
89	1	NC	Kétoprofène	Non	Celecoxib	Non	Oui	Non	Seulement alternative autorisée
90	2	2	Ibuprofène	Oui	Non	Non	Non	-	Histaminolibération non spécifique
91	1	5	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Histaminolibération non spécifique
92	1	NC	Ibuprofène	Non	Non	Non	Oui	Non	Histaminolibération non spécifique
93	1	12	Ibuprofène	Non	Celecoxib	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
94	1	NC	N. C.	Non	Ibuprofene	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
95	3	0,5	Naproxène	Non	Celecoxib	Non	Oui	PR10 de céleri et arachide (Api g1 et Ara h 8)	Possible allergie alimentaire
96	1	1	Ibuprofène	A faire	Non	-	Non	-	En cours / TPO AINS à faire
97	2	0,1	Piroxicam	Non	Ac. Ac	Non	Non	-	Seulement alternative autorisée
98	1	0,1	Ac. Ac.	A faire	Non	-	Non	-	En cours / TPO AINS à faire
99	1	2	Ac. Ac.	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
100	1	NC	N. C.	Non	Naproxene	Non	Oui	Crevette et acarus siro	Possible allergie alimentaire
101	2	NC	Ac. Ac.	A faire	Non	-	Non	-	En cours / TPO AINS à faire
102	2	7	Kétoprofène	A faire	Non	-	Oui	Non	En cours / TPO AINS à faire
103	3	NC	Ac. Ac.	A faire	Non	-	Non	-	En cours / TPO AINS à faire
104	2	0,1	Ibuprofène	A faire	Non	-	Non	-	En cours / TPO AINS à faire
105	1	NC	Naproxène	Non	Celecoxib	Non	Oui	Non	Seulement alternative autorisée

106	1	12	Ibuprofène	Oui	Non	Non	Non	-	Absence d'allergie
107	3	0,12	Kétoprofène	A faire	Non	Non	Oui	Non	En cours / TPO AINS à faire
108	NC	NC	Ac. Ac.	Accoutumance	Non	Non	Non	-	Accoutumance
109	2	1	Ac. Ac.	Non	Non	-	Non	-	Contre-indication de principe
110	1	NC	Ibuprofène	Non	Non	-	Non	-	Contre-indication de principe
Total				**33**	**39**	**2**	**23**	**7**	

Faculté de médecine

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

WILLEM Juliette
48 pages – 6 tableaux – 8 figures – 4 annexes

Résumé :

Préambule

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont indiqués pour traiter la douleur et l'inflammation. Ils sont largement utilisés sur prescription médicale et en auto-médication[1]. Ils représentent un des motifs principaux de consultation pour allergie médicamenteuse[2]. Le plus souvent, il s'agit d'une hypersensibilité (HS) immédiate mais des HS retardées sont également possibles[3]. La majorité des HS immédiates aux AINS n'est pas allergique mais d'origine pharmacologique (Figure 1), les explorations ne retrouvent que rarement de vraie allergie, notamment IgE-médiée. Les AINS sont également des co-facteurs de l'anaphylaxie dans 30% des cas d'allergies alimentaires[6]. Les AINS sont donc à la fois à l'origine d'HS allergique en tant qu'allergène ou que co-facteur d'une allergie alimentaire. Ils peuvent également être inducteurs d'une allergie alimentaire chez un patient uniquement sensibilisé. Il n'existe pas de recommandation d'expert quant à aux recherches d'une sensibilisation alimentaire lors d'une HS à un AINS.

Objectif de la thèse

L'objectif de cette thèse est d'évaluer le nombre de patients pour lesquels une sensibilisation alimentaire a été recherchée, quand le motif de la consultation concernait une HS immédiate aux AINS.

Matériel et méthode

Étude observationnelle descriptive monocentrique rétrospective des patients du service d'allergologie et d'immunologie clinique du CHRU de Tours de janvier 2021 à juillet 2023 inclus, pris en charge dans le cadre d'une suspicion d'HS aux AINS.

Résultats

Parmi 110 patients avec une suspicion d'HS aux AINS, 23 ont bénéficié d'une recherche de sensibilisation alimentaire. Sept présentaient une sensibilisation alimentaire.

Discussion et conclusion

Nos explorations mettent en évidence une sensibilisation pour 7 patients chez les 23 patients où elle a été recherchée. L'allergie n'a pas été confirmée puisqu'il faudrait un test de provocation orale alimentaire (TPO) associé à l'AINS ou à un autre co-facteur. L'investigation concernant la composition du repas doit être réalisée le plus tôt possible. Nous proposons un algorithme de prise en charge afin d'optimiser la recherche de sensibilisation alimentaire dans les histoires d'HS aux AINS pour ne pas omettre une allergie alimentaire avec co-facteur.

Mots clés : AINS, anti-inflammatoires, allergie, alimentaire, co-facteur, anaphylaxie, hypersensibilité

Jury :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT

Directeur de thèse : Docteur Cyrille HOARAU

Membres du Jury : Professeure Alexandra AUDEMARD-VERGER

Monsieur Quentin FAURE

Date de soutenance : 10 octobre 2024