



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue Générale

Les réactions d'hypersensibilité aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Hypersensitivity reactions to non-opioid analgesics, antipyretics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

C. Ponvert

Service de pneumo-allergologie pédiatrique, faculté de médecine, université Paris-Descartes, hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sévres, 75015 Paris, France

IN F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Reçu le 13 janvier 2020
Accepté le 15 janvier 2020
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Antalgiques
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Antipyrétiques
Hypersensibilité allergique
Hypersensibilité non allergique
Enfant

R É S U M É

Bien que les études épidémiologiques indiquent que la prévalence des réactions présumées allergiques aux antalgiques non-opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est faible chez les enfants et adolescents, ces médicaments représentent la seconde cause d'hypersensibilité (HS) médicamenteuse présumée dans cette tranche d'âge, après les médicaments anti-infectieux. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont des urticaires et/ou angio-œdèmes. Viennent ensuite des réactions respiratoires (rhinite et/ou asthme) et, beaucoup plus rarement, des réactions anaphylactiques ou des toxidermies (potentiellement) sévères, même si les AINS représentent la 1^{re} ou 2^e famille de médicaments inducteurs de réactions anaphylactiques et la 3^e famille de médicaments inducteurs de toxidermies sévères, que ce soit chez l'enfant ou l'adulte. Les réactions peuvent résulter d'une HS allergique (spécifique d'un médicament ou des médicaments d'une même famille chimique). Le diagnostic de ces réactions, qui peuvent être immédiates ou très rapides (IgE-médiées) ou plus tardives (médiées par des lymphocytes T), repose essentiellement sur l'histoire clinique des patients et/ou la positivité des tests de réintroduction/provocation médicamenteuse (TPM) avec le médicament suspect et les médicaments proches, et la tolérance des AINS des autres familles chimiques. Si, aux concentrations non irritantes, les tests cutanés (TC) à lecture immédiate ou retardée ont une bonne spécificité, leur sensibilité est très faible (usuellement $\leq 25-30\%$), et ces tests ne sont pas validés. Les réactions peuvent aussi résulter d'une hypersensibilité non-spécifique/non-allergique (« intolérance » pharmacologique), avec des réactivités croisées fréquentes entre les divers antalgiques, antipyrétiques et AINS, paracétamol inclus. Ces réactions aux AINS peuvent se développer chez des patients sans prédisposition particulière (réactions induites par les AINS), mais peuvent aussi s'inscrire dans le cadre de pathologies pré-existantes (urticaire/œdème chronique/récidivant ; rhinite et/ou asthme \pm polyposse nasosinusienne : réactions exacerbées par les AINS). Le diagnostic de ces réactions d'HS non-allergique, souvent moins graves que celles résultant d'une HS allergique, ne repose bien évidemment pas sur les TC, mais sur une histoire clinique convaincante et/ou les résultats des TPM. Les bilans effectués chez les patients, rapportant des réactions (de type) allergique aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, montrent que 13 à 50 % de ces patients sont réellement atteints d'une HS (allergique ou non allergique) à ces médicaments, les principaux facteurs de risque étant une atopie personnelle et l'âge. Si, chez les adultes, les réactions d'HS non-allergique semblent être les plus fréquentes ($\approx 70-75\%$), diverses études plus ou moins récentes, dont certaines ayant porté sur plusieurs centaines d'enfants, suggèrent que, chez ces derniers, les réactions d'HS allergique seraient plus fréquentes ($\approx 50-70\%$) que les réactions d'HS non-allergique. Chez les enfants atteints d'HS allergique aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, comme chez les adultes, la prévention des récives repose sur l'administration de substances d'autres familles chimiques. Chez les patients atteints d'HS non-allergique, elle repose sur l'administration de médicaments faiblement inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-1, sous réserve que leur tolérance ait été vérifiée sur la base de l'histoire clinique des enfants ou des TPM. Les méthodes d'accoutumance (induction de tolérance), plutôt efficaces chez les patients

Adresse e-mail : claudio.ponvert@orange.fr

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.003>

1877-0320/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Rev Fr Allergol (2020), <https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.003>

rapportant des réactions respiratoires, paraissent moins efficaces chez ceux qui rapportent des réactions cutanéomuqueuses et anaphylactiques. Enfin, les résultats d'une étude récente menée chez des adultes suggèrent fortement que les réactions d'HS non-allergique aux AINS pourraient guérir spontanément en quelques années, notamment chez les patients rapportant des réactions initiales peu graves.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Keywords:

Antipyretics
Child
Allergic hypersensitivity
Non-allergic hypersensitivity
Non-opioid analgesics
Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Although epidemiological studies indicate that the prevalence of suspected allergic reactions to non-opioid analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is low in children and adolescents, these drugs are the second cause of suspected hypersensitivity (HS) reactions in young patients. Most frequent reactions are cutaneous (urticaria, angioedema) and respiratory (rhinitis, asthma). Other reactions (anaphylaxis, potentially harmful toxidermias) are rare, although NSAIDs are the 1st or 2nd cause of drug-induced anaphylaxis, and the 3rd cause of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) induced by drugs, either in children or in adults. Reactions may result from a specific (allergic) HS, either IgE-mediated (immediate and very early reactions) or mediated by T-lymphocytes (delayed reactions). In those patients, diagnosis is usually based on a convincing clinical history and/or drug provocation tests (DPT) showing that the patients react to the suspected drug (\pm other drugs in the same chemical family), but tolerate other (families of) drugs. Positive responses in prick and intradermal (ID) tests (anaphylaxis, immediate reactions) and in ID and patch tests (non-immediate reactions) with the suspected drugs may also be observed. However, although these tests have a good specificity, provided they are performed with non-irritant concentrations of the drugs, they have a very low sensitivity (usually $\leq 25\text{--}30\%$) and are not validated. Reactions may also result from a non-specific (non-allergic) HS (pharmacological "intolerance"), with a frequent cross-reactivity between the various chemical families of drugs, including paracetamol. Non-allergic HS to NSAIDs can occur in non-predisposed patients (NSAID-induced reactions), but also in patients with underlying pathologies (chronic/relapsing urticaria/angioedema; rhinitis, asthma, and/or polyposis) exacerbated by NSAIDs (NSAID-exacerbated reactions). In patients with non-allergic HS, diagnosis is based on a convincing clinical history and/or responses in DPT. Based on a convincing clinical history and/or positive responses in DPT, HS (allergic or non-allergic) to non-opioid analgesics, antipyretics and NSAIDs has been diagnosed in 13 to 50 % of the patients with allergic-like reactions to these drugs. Risk factors are a personal atopy and age. In adult patients, most ($\geq 70\text{--}75\%$) of the reactions to NSAIDs are attributed to non-allergic mechanisms. However, several studies, including studies performed in several hundred of patients, strongly suggest that most HS reactions in children and adolescents result from allergic HS ($\geq 50\text{--}70\%$). Prevention of relapses is based on administration of other (families of) analgesics, antipyretics and NSAIDs in children and adults with allergic HS to these drugs. In patients with non-allergic HS, prevention is based on administration of drugs with a low cyclo-oxygenase-1 inhibitory activity (if tolerated, based on clinical history or responses in DPT). Desensitization (tolerance induction) is efficient in patients with respiratory reactions, but does not perfectly work in patients with mucocutaneous reactions and anaphylaxis. Finally, results of a recent study performed in adults strongly suggest that non-allergic HS reactions to NSAIDs could resolve within years, especially in patients reporting non-severe index reactions.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Épidémiologie

Dans la population générale, la prévalence des réactions présumées liées à une hypersensibilité (HS) aux antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est estimée entre 0,3 et 1 %, mais serait nettement plus faible chez les enfants que chez les adultes [1–8]. Dans une étude prospective ayant porté sur 27 000 enfants fébriles traités pendant quelques jours par de l'ibuprofène ou du paracétamol, aucune réaction de type allergique n'a été rapportée [9]. Dans une autre étude prospective effectuée chez 385 enfants hospitalisés dans des services chirurgicaux de deux grands hôpitaux pédiatriques anglais, seuls 0,8 % des enfants ayant reçu du diclofénac ont présenté des réactions cutanées évoquant une possible HS à cet AINS [10]. Selon Sturkenboom et al. [11], 0,65 % des enfants italiens rapportent des réactions de type allergique, le plus souvent bénignes ou modérées, aux antalgiques, antipyrétiques et AINS. Dans une autre étude, seuls 25 % des patients consultant pour suspicion d'allergie aux antalgiques, antipyrétiques et AINS ont été des enfants et 75 % des adultes [3]. Enfin, sur 754 réactions adverses aux médicaments survenues chez des enfants hospitalisés, seules quinze (2 %) ont évoqué une possible HS allergique ou non allergique aux antalgiques, antipyrétiques et AINS [12].

Si les réactions aux AINS semblent donc peu fréquentes chez les enfants et adolescents, il n'en reste pas moins que ces médicaments représentent la seconde cause d'HS présumée aux médicaments dans cette tranche d'âge. C'est ainsi, par exemple, que Tan et al. [13], dans l'une des plus vastes études épidémiologiques jamais réalisée pour évaluer la prévalence et les caractéristiques des réactions présumées allergiques aux médicaments chez l'enfant, basée sur les réponses des parents de près de 5000 enfants et adolescents singapouriens puis une validation de ces réponses par un entretien téléphonique, indiquent une prévalence de l'allergie médicamenteuse auto-rapportée chez les enfants de 5,4 %, le quart des cas étant attribué aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, après les médicaments anti-infectieux (60 %).

Enfin, selon les données du récent « Position paper » de l'European Academy of Allergy & Immunology/European Network of Drug Allergy [14] et la revue générale récente de Cavkaytar et al. [15], les réactions d'HS aux AINS confirmées par la positivité des TPM représenteraient 0,32–0,55 % des réactions d'HS médicamenteuse chez les enfants sans comorbidités et jusqu'à 33 % chez les enfants asthmatiques. Dans l'une des premières études effectuées sélectivement chez des enfants, 28 % des enfants asthmatiques ont déclenché une crise d'asthme lors d'un TPM à l'aspirine administrée par voie orale [16]. Enfin, selon Alves et al., un diagnostic

certain ou hautement probable d'HS allergique ou non-allergique aux AINS a été porté chez 22 % des enfants et adolescents explorés pour suspicion « d'allergie » aux AINS [17]. Les AINS, les plus fréquemment en cause chez les enfants, sont le paracétamol et l'ibuprofène, et, à un plus faible degré et dans certains pays, le métamizole (dipyron/noramidopyrine), mais aussi, chez les adolescents, le diclofénac, le naproxène, l'aspirine et le kétoprofène.

2. Aspects cliniques et physiopathologie

Les réactions présumées liées à une HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS les plus fréquemment rapportées chez l'enfant sont des réactions cutanées (urticair et/ou angio-œdème, du visage notamment), puis des manifestations respiratoires (rhinite et/ou asthme), les réactions anaphylactiques graves et toxidermies potentiellement sévères étant relativement rares même si, du fait de biais de sélection, elles représentent un pourcentage relativement important des motifs de consultation dans les unités pédiatriques spécialisées dans l'exploration des réactions (présu-mées) allergiques aux médicaments [12,18-21].

Dans une étude ayant porté sur 164 enfants rapportant 242 réactions aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, 120 enfants (73,2 %) avaient présenté une réaction cutanée isolée, le plus souvent à type d'urticair et/ou angio-œdème, 4 (2,4 %) des symptômes respiratoires ou oculaires isolés, 24 (14,6 %) des symptômes cutanés et respiratoires, et 16 (9,7 %) une réaction anaphylactique grave [12].

Si, tous âges confondus, les antalgiques, antipyrétiques et AINS sont la seconde cause d'HS médicamenteuse (présu-mée), ils sont aussi la 1^{re} ou la 2^e cause d'anaphylaxie médicamenteuse [14,15,22-25] et la 3^e grande famille de médicaments inducteurs de toxidermies (potentiellement) sévères chez les adultes [26] et chez les enfants [27-29], après les antibiotiques et les anti-épileptiques. Selon Menniti-Ippolito et al., ce serait l'acide niflumique qui, chez les enfants, serait l'AINS le plus inducteur de toxidermies (potentiellement) sévères (OR = 4,9/autres AINS) [30]. Fort heureusement, il s'agit d'un AINS relativement peu prescrit en pédiatrie.

Les réactions d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS peuvent relever d'une HS allergique, spécifique du médicament responsable (\pm les médicaments de la même famille chimique), tantôt IgE-médiée et tantôt médiée par des lymphocytes T, les patients tolérant les médicaments des autres familles chimiques et, parfois, d'autres médicaments de la même famille. Elles peuvent aussi résulter d'une HS non allergique (« intolérance » pharmacologique), avec un degré élevé de réactivité croisée (25-100 %) entre les diverses familles chimiques d'AINS, et un plus faible degré de réactivité croisée avec les médicaments faiblement inhibiteurs de

la cyclo-oxygénase-1 (COX-1), comme le paracétamol et les coxibs [3,18,21,31-33].

Sauf exceptions, les réactions d'HS non-allergique seraient moins graves que les réactions liées à une HS immédiate (HSI) allergique. Dans une étude ayant inclus 659 patients de tous âges réagissant tous à un ou plusieurs antalgiques, antipyrétiques ou AINS, les réactions les plus graves (anaphylaxie, urticaires/angio-œdèmes géants) résultaient le plus souvent d'une HS allergique aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, et les réactions moins graves (œdème facial, rhinite, conjonctivite) d'une HS non allergique [33,34], ce qui expliquerait que les taux d'hospitalisations, de passage en unité de soins intensifs et d'intubations ou de trachéotomies soient plus faibles chez les patients atteints d'une HS non-allergique que chez ceux atteints d'une HS allergique [22].

Le mécanisme de l'HS non allergique aux AINS consisterait en un blocage de la production des prostaglandines, et notamment de la prostaglandine E2 (PGE2), suite à une inhibition de la COX-1. La PGE2 exerce des effets inhibiteurs sur la 5-lipo-oxygénase (5LO), une enzyme responsable de la production des leucotriènes (LTs) histamino-libérateurs, vasodilatateurs, vasoperméatifs, constricteurs du muscle lisse et pro-inflammatoires. L'inhibition de la COX-1 entraînerait ainsi indirectement une majoration de la production des leucotriènes B4, C4 et D4 par les basophiles, les mastocytes et les éosinophiles, et une histamino-libération non spécifique (Fig. 1). Des concentrations élevées de LTs ont été détectées, à l'état basal, dans le sérum, dans les urines, les sécrétions et les muqueuses respiratoires des patients atteints d'urticair chronique, de rhinite et/ou d'asthme associé à une intolérance aux AINS, ces concentrations augmentant de façon très importante après les tests de provocation par les AINS. Certains auteurs ont d'ailleurs rapporté une amélioration des symptômes chez les patients traités par des anti-leucotriènes. Les AINS stimulent également la production de certaines cytokines pro-inflammatoires et histamino-libératrices comme l'interleukine (IL)-1, l'IL-5 et le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-alpha). Les raisons susceptibles d'expliquer la survenue de cette intolérance, chez des sujets préalablement tolérants aux AINS, sont complètement inconnues. L'un des mécanismes invoqués serait une infection par des virus lents dont la guérison, chez certains patients, pourrait expliquer, à plus ou moins long terme, le retour à une tolérance des AINS [35,36]. Une prédisposition génétique pourrait aussi être en cause, portant sur des allèles/variants des gènes régulant la production des médiateurs et l'expression/les fonctions des récepteurs correspondants, tels des gènes codant pour la LTC4-synthase [37-41] et/ou l'enzyme de conversion de l'angiotensine [42], notamment chez les patients atteints de rhinite et/ou asthme exacerbés par

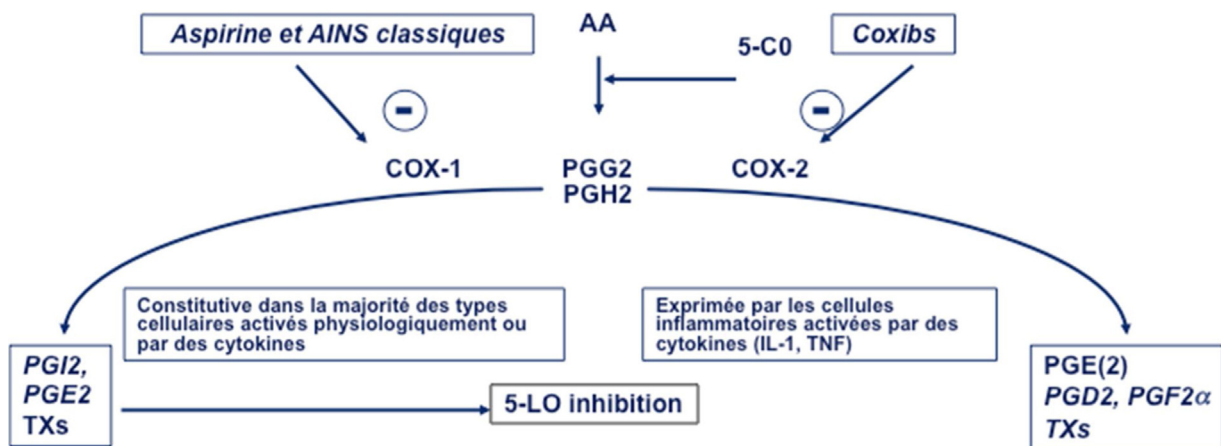


Fig. 1. Métabolisme de l'acide arachidonique. AA : acide arachidonique ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; 5-CO : 5-cyclo-oxygénase ; COX-1 : cyclo-oxygénase-1 ; COX-2 : cyclo-oxygénase-2 ; PG : prostaglandines ; TXs : thromboxanes ; 5-LO : 5-lipo-oxygénase ; IL : interleukine ; TNF : *tumor-necrosis factor*.

les AINS. Probablement, aussi, des modifications épigénétiques (modifiant l'expression des gènes), induites par les AINS, sont-elles impliquées [43]. Une prédisposition liée à certains gènes du complexe majeur d'histocompatibilité pourrait également être en cause [44,45], ce qui est bien difficile à comprendre puisque les antigènes d'histocompatibilité sont, d'une façon générale, plus impliqués dans les réponses immunitaires spécifiques (éventuellement allergiques) que dans les réponses non spécifiques (non-allergiques).

Quoi qu'il en soit, la notion selon laquelle les réactions d'HS non-allergiques aux AINS résulteraient des propriétés pharmacologiques de ces médicaments (rapport d'inhibition COX-1/COX-2) est étayée par les résultats de l'étude de Jerschow et al. [46] qui montrent que les TPM avec de fortes doses d'aspirine administrée par voie orale induisent des crises d'asthme chez tous les patients atteints d'asthme exacerbé par les AINS, tandis que seuls quelques patients réagissent aux TPM effectués avec de faibles doses d'aspirine, même si, chez ces patients, la prise d'aspirine s'accompagne d'une augmentation (modérée) de la concentration urinaire du LTE4. Dans une autre étude ayant inclus 180 patients atteints d'HS non allergique prouvée aux AINS [47], tous soumis à des TPM au paracétamol et/ou au célécoxib, 25% des patients ont réagi au paracétamol et 10% au célécoxib, tous les patients réagissant au celecoxib ayant également réagi au paracétamol. Les risques de réactivité croisée entre les AINS fortement inhibiteurs de la COX-1 et le paracétamol et/ou le célécoxib ont été de 44% chez les patients atteints d'urticaire chronique et de 33% chez les patients atteints de rhinite et/ou asthme. Dans une autre étude, Settignano et al. montrent que 17/50 (34%) patients atteints d'asthme exacerbé par les AINS tolèrent le paracétamol administré à faible dose, mais déclenchent des crises d'asthme lorsque le paracétamol est administré à fortes doses [48]. De même, dans l'étude de Topal [49], ayant porté sur 31 enfants atteints d'une HS non-allergique aux AINS, tous les enfants ont toléré les TPM effectués avec de faibles doses de

paracétamol, de nimésulide et de tolmétine (doxycycline), mais deux enfants ont réagi lors du TPM effectué avec de fortes doses de paracétamol. Dans l'étude de Pacor et al. [50], tous les patients atteints d'HS non allergique aux AINS ont toléré le rofecoxib. Enfin, dans une autre étude, De Weck et al. montrent que, *in vitro*, les AINS (aspirine, diclofénac, naproxène) activent non seulement les basophiles des patients atteints d'urticaire ou asthme exacerbés par les AINS, mais aussi, aux fortes concentrations, les basophiles des sujets témoins tolérant parfaitement ces médicaments [51]. Dans la discussion, les auteurs suggèrent aussi que l'activation des basophiles par les AINS pourrait être favorisée par des « signaux de danger », tels une inflammation chronique/récurrente (asthme, urticaire chronique) ou par des facteurs plus occasionnels (infection, fièvre, etc.).

Plus encore qu'avec les autres médicaments, la classification usuelle des réactions d'HS médicamenteuse, qui postule que les réactions immédiates (≤ 1 heure) résultent d'une HS IgE-médiée et les réactions non-immédiates comme étant médiées par des IgM/IgG (vaccins et hormones injectables, notamment) ou par des lymphocytes T, est remise en cause par certains auteurs. D'autres classifications chronologiques existent donc, qui identifient aussi des réactions « accélérées » (\leq quelques heures après l'administration du médicament ou de la substance biologique), qui peuvent résulter d'une réaction d'HS immédiate de survenue tardive, d'une réaction par complexes immuns à IgM/IgG (phénomène d'Arthus local, maladie sérique généralisée), d'une réaction d'HS retardée de survenue précoce, ou, notamment lorsqu'il s'agit des antalgiques, antipyrétiques et AINS, d'une réaction d'HS non allergique [52,53] (Fig. 2).

La classification des réactions d'HS en fonction des mécanismes impliqués, de leur chronologie et des facteurs de risque est indiquée dans le Tableau 1 [54]. Compte-tenu, chez les enfants, de la relative rareté des comorbidités plus

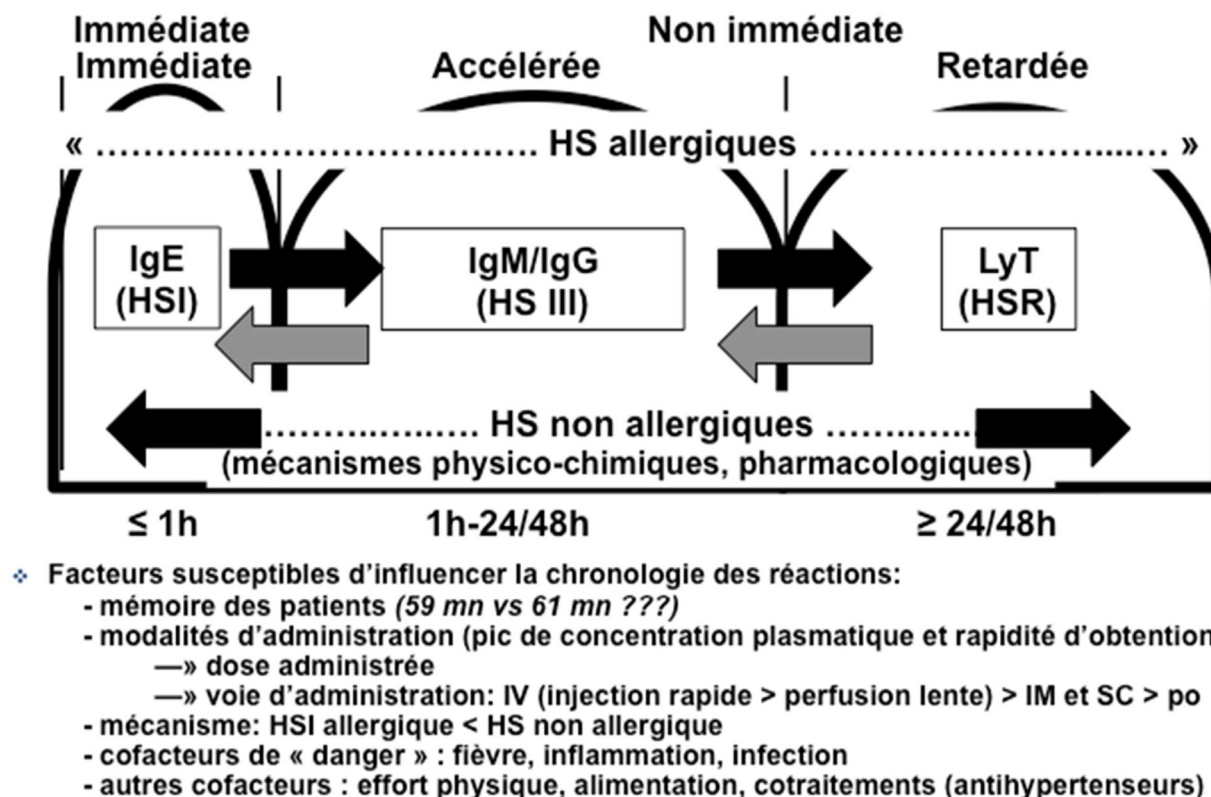


Fig. 2. Relations entre chronologie des réactions d'HS aux AINS et mécanismes physiopathologiques impliqués (d'après la référence [52]). Abréviations : IgE : immunoglobulines E ; HSI : hypersensibilité immédiate ; IgM/IgG : immunoglobulines M/G ; LyT : lymphocytes T ; HSR : hypersensibilité retardée ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse.

Tableau 1

Classification des réactions d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS chez l'adulte (d'après la référence [54]).

1) Réactions d'HS allergique	Pathologies sous-jacentes	Chronologie	Mécanisme
Urticaires/œdèmes aigus, anaphylaxie (parfois conjonctivite, rhinite, asthme)	Atopie (inconstante)	Immédiate/accéléérée	IgE-médié
Urticaires non-immédiates, EMP, eczéma, EPF/ENPF, toxidermies sévères, néphrites, etc.	Aucune (connue)	Retardée (usuellement ≥ 24 h)	Lymphocytes T-médié
2) Réactions d'HS non-allergique			
Réactions respiratoires exacerbées par les AINS	Rhinite, asthme, polypose	Immédiate/accéléérée	Inhibition de la COX-1
Réactions cutanées exacerbées par les AINS	Urticaire chronique/récidivante, angio-œdème	Immédiate/accéléérée	Inhibition de la COX-1
Réactions cutanées induites par les AINS	Généralement aucune (peut précéder le développement d'une urticaire chronique)	Immédiate/accéléérée	Probable inhibition de la COX-1
Réactions respiratoires induites par les AINS	Généralement aucune	Immédiate/accéléérée	Probable inhibition de la COX-1
Réactions mixtes induites par les AINS	Généralement aucune	Immédiate/accéléérée	Probable inhibition de la COX-1

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; COX-1 : cyclo-oxygénase-1 ; EMP : exanthème maculo-papuleux ; EPF : érythème pigmenté fixe ; ENPF : érythème non pigmenté fixe.

fréquemment retrouvées chez les adultes (urticaires/œdèmes chroniques/récidivants, rhinite, asthme, polypose nasosinusienne) et de la fréquence relativement élevée des réactions mixtes (à la fois ou en alternance cutanées, avec un fréquent œdème péri-orbitaire, et respiratoires), une classification adaptée aux enfants, regroupant toutes les réactions d'HS non-allergique, qu'elles soient induites ou exacerbées par les AINS, a été récemment proposée pour cette tranche d'âge [55] (Tableau 2).

Les revues générales et certains articles récents concluent encore actuellement que, comme chez l'adulte, la majorité des réactions d'HS aux AINS chez l'enfant résulte d'une HS non-allergique [3,54,56–59]. Pourtant, les résultats de diverses études récentes, basées sur l'histoire clinique des enfants, les résultats des TC (lorsqu'ils ont été effectués) et/ou des TPM, indiquent que, selon la nature et la chronologie des réactions, 17,5 à 68 % des enfants explorés pour suspicion d'HS aux AINS sont réellement atteints d'une HS à ces médicaments, allergique dans 42 à 80 % des cas, suggérant donc que, chez les enfants et adolescents, les réactions d'HS allergique aux AINS seraient au moins aussi, sinon plus, fréquentes que les réactions d'HS non-allergique [58–61]. Cette notion est confirmée par les résultats d'une étude prospective en cours dans le service de pneumo-allergologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades, ayant inclus 238 enfants et adolescents rapportant 346 réactions de type allergique à un ou plusieurs antalgiques, antipyrétiques et AINS, immédiates et non-immédiates dans respectivement 40,5 % et 59,5 % des cas, des résultats qui indiquent qu'un diagnostic d'HS à ces médicaments a été porté chez 72 enfants (34,8 %), allergique dans 44 cas (61 %) et non allergique dans 28 cas (39 %) (Ponvert C et al. *Allergic and non allergic hypersensitivity to non-opioid analgesics, antipyretics and NSAIDs in children: results of a study based on clinical history, skin and challenge tests: in prep*).

3. Facteurs de risque

La grande majorité des études déjà évoquées indique que, tant chez l'enfant que chez l'adulte, les principaux facteurs de risque d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS sont un terrain atopique personnel, l'augmentation de l'âge, la précocité et la gravité des réactions (HS allergiques et non-allergiques), *a fortiori* lorsqu'elles surviennent à la consommation de médicaments faiblement inhibiteurs de la COX-1 (HS non-allergiques), ainsi que la répétition des réactions à un ou plusieurs AINS.

Même si elles sont relativement rares chez l'enfant, les pathologies chroniques, respiratoires (rhinite/rhinoconjonctivite ± asthme allergiques, et polypose naso-sinusienne) ou cutanées (urticaire et/ou œdème chroniques/récidivants), peuvent être exacerbées lors de la consommation d'AINS. Dans une étude récente ayant porté sur 976 enfants asthmatiques et 2000 enfants témoins en bonne santé, 10 (1 %) enfants asthmatiques rapportaient des réactions d'HS aux AINS, confirmée par la positivité des TPM chez 9 enfants (0,9 %), contre un seul enfant témoin (0,005 %) chez lequel le diagnostic d'HS aux AINS a été infirmé sur la bonne tolérance du TPM [62]. Dans une autre étude prospective ayant inclus 81 enfants turcs atteints d'urticaire chronique/récidivante, les prévalences des HS aux AINS prouvées par les TPM ont été de 10 % chez les enfants atteints d'urticaire récidivante et de 24 % chez les enfants atteints d'urticaire chronique, des prévalences très supérieures à celles rapportées dans la population pédiatrique générale [59]. Chez les enfants atteints de réactions cutanées et/ou respiratoires exacerbées par les AINS, le risque d'exacerbation et la gravité des exacerbations sont augmentés lors de la consommation d'AINS fortement inhibiteurs de la COX-1. C'est ainsi que, dans l'étude de Debley et al. [32], ayant porté sur 100 enfants asthmatiques soumis à des TPM en double insu contre placebo, seuls 2 % des enfants ont réagi à l'ibuprofène, une proportion plus faible que celle qui

Tableau 2

Classification des réactions d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS adaptée à l'enfant (d'après la référence [55]).

Réaction (type)	Clinique	Chronologie	Facteurs de risque	Réactivité croisée	Mécanisme
HS allergique immédiate	Urticaire/œdème, anaphylaxie	Immédiate (≤ 1 h)	ND	Non	IgE-médié
HS allergique non-immédiate	Variée (urticaire/œdème, SSJ/NET, EPF)	Retardée (≥ 24 h)	ND	Non	Lymphocytes T-médié
HS non-allergique	Urticaire/œdème, rhinite/conjonctivite, anaphylaxie	Aiguë (immédiate à plusieurs heures)	Oui	Oui	Inhibition de la COX-1

HS : hypersensibilité ; ND : non déterminé ; SSJ : syndrome de Stevens-Johnson ; NET : nécro-épidermolyse toxique ; COX-1 : cyclo-oxygénase-1.

est rapportée dans la littérature pour l'aspirine et les autres AINS fortement inhibiteurs de la COX-1 (10–30 %) [63]. La bonne prise en charge de ces pathologies est un élément important du traitement des réactions cutanées et/ou respiratoires exacerbées par les AINS (voir plus loin). Dans certaines études, la prise d'AINS a été suivie du développement d'urticaires chroniques/récidivantes, persistant pendant de nombreuses années [64], rien ne permettant de déterminer si c'était la prise d'AINS qui avait induit cette urticaire chronique/récidivante ou bien si les AINS avaient révélé une prédisposition, restée latente, à l'urticaire chronique. Dans une étude prospective de 190 patients atteints d'HS non-allergique aux AINS, 110 patients atteints d'HS allergique à ces mêmes médicaments et 152 sujets témoins tolérant parfaitement les AINS, tous suivis pendant une douzaine d'années, Doña et al. indiquent qu'une urticaire chronique/récidivante s'est développée respectivement chez 6,15 %, 5,45 % et 5,92 % de ces trois groupes de sujets ($p = \text{NS}$), et les auteurs concluent que, si les AINS sont susceptibles de révéler une urticaire chronique/récidivante infraclinique, ils ne sont pas à l'origine de cette pathologie [65].

Si, chez les adultes, le sexe masculin représente un facteur de risque d'HS aux AINS, il n'en serait pas de même chez les enfants, chez lesquels les garçons seraient tout autant atteints que les filles.

Enfin, il est classique de contre-indiquer les médicaments considérés comme « histamino-libérateurs », parmi lesquels les AINS, chez les patients, adultes ou enfants, atteints de maladies mastocytaires. Pourtant, selon les résultats d'une étude récente ayant porté sur 30 patients adultes (étude prospective) et 191 autres patients (étude rétrospective), tous atteints de mastocytose ou de syndrome d'activation mastocytaire (SAM), la fréquence des réactions aux AINS a été de 3–4 %, une fréquence à peine supérieure à celle rapportée dans la population générale [66].

4. Diagnostic

Chez les enfants et adolescents, comme avec les antibiotiques, le principal diagnostic différentiel des réactions aux AINS, sauf lorsqu'elles sont très préoccupantes, est l'infection et/ou la fièvre ayant motivé la prise des médicaments. La démarche diagnostique, que ce soit chez l'enfant ou l'adulte, dépend largement du mécanisme présumé (allergique ou non-allergique), qui n'est pas simple à déterminer lorsque les patients n'ont pas repris d'AINS depuis leur réaction ou ne rapportent pas de réaction de type allergique avant cette réaction, ainsi que sur l'estimation du risque de récurrence (potentiellement) grave.

La démarche classique (interrogatoire, TC, puis TPM si les TC sont négatifs) n'est pas toujours appliquée, d'une part parce que de nombreuses réactions relèvent d'une HS non-allergique pour laquelle les TC sont inutiles et, d'autre part, parce que la sensibilité et la spécificité des TC, qu'ils soient à lecture immédiate ou à lecture retardée, sont très imparfaites. Par ailleurs, la sensibilité et la spécificité des tests *in vitro* explorant l'activation IgE-médiée ou non IgE-médiée des cellules effectrices (basophiles) et des tests explorant les réactions d'HS retardée (HSR) sont très variables d'un médicament et d'un test à un autre. Actuellement, les tests *in vitro* censés explorer les réactions d'HS aux AINS ne sont donc pas validés.

Tableau 3

Concentrations maximales non irritantes des AINS (d'après Ponvert C et al., in prep : déjà cité).

AINS	Prick-tests	IDR (lecture immédiate)	IDR (lecture retardée)	Patch-tests (sérum physiologique)
Aspirine	25 mg/mL	2,5 mg/mL	25 mg/mL	250 mg/mL
Ibuprofène	200 mg/mL	NA	NA	200 mg/mL
Kétoprofène	100 mg/mL	0,01 mg/mL	0,1 mg/mL	100 mg/mL
Paracétamol	10 mg/mL	10 mg/mL	10 mg/mL	10 mg/mL

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IDR : intradermoréactions ; NA : non applicable.

Le diagnostic des réactions d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS repose donc essentiellement sur une histoire clinique évocatrice (réactions immédiates et/ou graves, et/ou à caractère répétitif, survenant lors de prises isolées d'AINS) ou, dans les cas moins évocateurs, sur les TPM.

4.1. Tests cutanés

Bien qu'ayant été positifs chez des patients, adultes et enfants, atteints d'HS allergique à un (une famille de) antalgique, antipyrétique ou AINS, avec, parfois, des réactions syndromiques [33,59,67–76], les TC à lecture immédiate (prick-tests, intradermoréactions) et à lecture retardée (intradermoréactions, patch-tests) ne sont pas standardisés, ont une sensibilité globalement faible et variable d'un médicament à un autre, et, de ce fait, ne sont pas validés [14,15].

Selon les recommandations européennes, les dilutions/concentrations jugées non irritantes et recommandées pour les TC aux AINS sont les suivantes : médicament non dilué pour les prick-tests, dilué pour atteindre une concentration de 0,1 mg/mL pour les intradermoréactions (IDR), qu'elles soient à lecture immédiate ou retardée, et dilué à 10 % en vaseline pour les patch-tests [77]. Cependant, d'autres concentrations ont été proposées pour certains AINS tels le paracétamol (jusqu'à 10 mg/mL en prick-test et en IDR) et 40 mg/mL (IDR)–400 mg/mL (prick-tests et patch-tests) pour le métamizole [14].

Selon les résultats de l'étude effectuée dans le service de pneumo-allergologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades, déjà évoquée plus haut (Ponvert C et al. : in prep), la spécificité des TC effectués avec les AINS a été excellente (92–100 %), sous réserve qu'ils soient effectués à des concentrations non irritantes (indiquées dans le Tableau 3). La sensibilité globale des TC à lecture immédiate a été de 20 %, pour atteindre 28,6 % pour l'aspirine et le paracétamol, et 33,3 % chez les enfants rapportant des réactions anaphylactiques au paracétamol, et celle des TC à lecture retardée a été de 23 %. Ce faisant, le diagnostic d'HS allergique aux AINS a le plus souvent été porté sur une histoire clinique hyper-évoctrice ou sur les résultats des TPM.

Si la majorité des études publiées indique que la sensibilité des TC aux AINS est faible, ces tests ne sont peut-être pas à négliger, au moins chez les patients rapportant des réactions évoquant une HSI ou non-immédiate à certains AINS comme, par exemple, le métamizole. C'est ainsi que, dans une étude ayant inclus 51 patients atteints d'HS allergique immédiate à la dipyrone (métamizole/noramidopyrine), prouvée par la positivité des TPM, la sensibilité des TC à lecture immédiate (IDR) a été de 41 %, pour une spécificité de 85,7 % [78]. Dans une autre étude, 137 patients ayant une allergie prouvée à la noramidopyrine par la positivité des TPM, immédiate dans 132 cas et non-immédiate chez les 5 autres patients, la sensibilité des TC à lecture immédiate a été de 75,4 % et celle des TC à lecture retardée de 60 % [79]. Des IDR et/ou patch-tests ont également été positifs chez des patients rapportant des éruptions retardées aux oxycams [80,81] et aux profènes [82,83].

4.2. Tests in vitro

Par des méthodes artisanales, des IgE spécifiques ont été détectées dans le sérum de quelques rares patients rapportant des réactions très évocatrices d'HSI à l'aspirine [84,85] et à la propylphénazone [86], mais le faible nombre de patients et de sujets témoins étudiés ne permet pas de déterminer la sensibilité et la spécificité de ce test qui, par ailleurs, n'est pas commercialisé.

L'intérêt, au moins théorique, des autres tests *in vitro*, comme le test de la libération d'histamine (TLH), le test de la libération des leucotriènes (CAST : *cellular allergen stimulation test*) et les tests d'activation des basophiles en cytométrie de flux (TAB), résulte du fait que l'activation cellulaire induite par l'antigène/allergène peut tout aussi bien résulter d'un mécanisme IgE-médié que d'une action pharmacologique (HS non-allergique) de la substance testée. Cependant, la valeur diagnostique de ces tests est très variable d'un AINS à un autre, d'un test à un autre pour un même AINS, et d'un laboratoire à un autre pour un même AINS et un même test [87–91]. Dans une étude de 25 patients atteints d'HS allergique ou non allergique aux AINS, la sensibilité et la spécificité du CAST ont respectivement été de 21 et 88 % (aspirine) et de 33 et 100 % (paracétamol) [92]. Dans cette même étude, la sensibilité et la spécificité du test de la libération d'histamine (THL) ont été de 53 et 35 % (aspirine) et de 33 et 53 % (paracétamol), la combinaison des résultats des CAST et THL n'ayant pas amélioré la sensibilité et la spécificité. Dans l'étude multicentrique et multinationale de Sanz et al. [88], ayant inclus 66 patients allergiques ou intolérants aux AINS et 30 sujets témoins tolérant parfaitement ces médicaments, la spécificité du CAST et du TAB a varié entre 74 % et 100 % selon les médicaments testés (aspirine, paracétamol, métamizole, diclofénac, naproxène) et le test utilisé. La sensibilité du CAST a varié entre 12,9 % (paracétamol) et 58,9 % (naproxène), et celle du TAB entre 11,7 % (paracétamol) et 54,8 % (naproxène). Par ailleurs, la sensibilité des tests a été très variable, pour un même médicament, d'un test à un autre. C'est ainsi, par exemple, que, pour l'aspirine, la sensibilité du CAST a été de 20 % et celle du TAB de 47,1 %. Pour le métamizole, la sensibilité du CAST a été de 35,5 % et celle du TAB de 15 %. En tenant compte des résultats des deux tests pour tous les AINS testés, la sensibilité globale a été de 72 %, pour une spécificité de 70 %. Ce faisant, au moins l'un des tests, pour au moins l'un des médicaments testés, a été positif chez presque les trois quarts des patients allergiques ou intolérants, mais aussi chez 30 % des sujets témoins non allergiques/non intolérants. Dans l'étude de Weck et al. [89], en tenant compte des résultats du CAST et du TAB pour plusieurs AINS de familles différentes, la sensibilité et la spécificité globales ont été respectivement de 34–41 % et 47–91 %, et restent donc très imparfaites. De plus, comme cela a été établi pour d'autres médicaments, et notamment les bêtalactamines, ces tests *in vitro* ont tendance à se négativer relativement rapidement, ce qui explique peut-être leur faible sensibilité lorsqu'ils sont effectués trop tardivement. Dans l'étude de Gómez et al., déjà citée [78], la sensibilité des TAB effectués avec la noramidopyrine a été de 54,9 % (et jusqu'à 85,7 % chez les patients ayant des TC positifs) lorsque les tests ont été effectués rapidement (en moyenne 8 mois après la réaction allergique), mais n'a plus été que de 22 % six mois plus tard, et a été pratiquement nulle au 24–30^e mois. Enfin, ces tests ne peuvent être effectués que par certains laboratoires bien équipés et bien entraînés, sont gourmands en sang, doivent être effectués extemporanément (aussitôt, ou presque, après le prélèvement de sang), et ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. En l'état actuel, ces tests ne sont pas validés.

La valeur diagnostique des tests *in vitro* explorant les réactions d'HS retardée, tels le test d'activation/prolifération lymphocytaire (TAL/TPL) et l'ELISPOT (*Enzyme-linked immunosorbent spot*) – interféron-gamma (IFN-gamma), reste inconnue pour les antalgiques, antipyrétiques et AINS, même si elle paraît correcte

pour certains autres médicaments comme les bêtalactamines, les sulfamides anti-infectieux, les anti-épileptiques et certains anti-rétroviraux [93]. De plus, ces tests se heurtent aux mêmes problèmes méthodologiques que les tests explorant les réactions immédiates, et, en l'état actuel, les TAL/TPL et les ELISPOTs ne sont pas validés chez les patients rapportant des réactions non-immédiates aux AINS.

4.3. Tests de provocation/réintroduction

Compte tenu de la faible valeur diagnostique des TC et des tests *in vitro*, le diagnostic d'HS allergique ou non allergique aux AINS repose donc essentiellement sur une histoire clinique très évocatrice et, dans les cas moins évocateurs et posant des problèmes de diagnostic différentiel avec d'autres médicaments, sur les TPM [8,14,15,19]. Ces derniers sont le plus souvent effectués par voie orale, sur 24 à 48 heures, sous surveillance étroite en milieu de type hospitalier. Le principe consiste à administrer au patient, toutes les 20–30 mn, des doses tout d'abord très faibles, puis progressivement croissantes, de l'AINS suspecté, jusqu'à atteindre la dose déclenchante ou, en l'absence de réaction, la dose cumulée adéquate en fonction de l'âge et du poids du patient [94,95].

Le protocole recommandé par l'ENDA/EAACI chez les adultes consiste, en premier lieu, à rechercher une possible réactivité croisée entre l'AINS suspect et un AINS fortement inhibiteur de la COX-1, soit sur la base de l'anamnèse, soit par un TPM (généralement effectué avec l'aspirine). Si cette notion est retrouvée, le diagnostic le plus probable est celui d'une HS non-allergique et la suite du bilan (histoire clinique du patient ou TPM) cherchera à identifier des AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1 susceptibles d'être tolérés. Si le(s) AINS fortement inhibiteur(s) de la COX-1 est (sont) toléré(s), le diagnostic retenu est celui d'une HS allergique à l'AINS suspect (± les autres AINS de la même famille chimique) qui sera (seront) le(s) seul(s) à être contre-indiqué(s).

Blanca-Lopez et al. ont fait effectuer, en première intention, des TPM à l'aspirine chez 116 enfants rapportant des réactions de type allergique aux AINS, dont 26 % se sont révélés atteints d'une HS à ces médicaments [96]. Cette procédure diagnostique (un seul TPM) a permis de diagnostiquer rapidement une HS non-allergique chez 83 % des enfants et une HS allergique chez les 17 % des enfants restants. Dans une autre étude, chez 56 enfants présumés allergiques aux AINS, une HS aux AINS a été confirmée chez 21 enfants (37,5 %), dont 17 (81 %) atteints d'une HS non-allergique (réagissant au TPM à l'aspirine) et 4 (19 %) atteints d'une HS allergique (ne réagissant pas au TPM à l'aspirine, mais seulement au TPM effectué avec l'AINS suspect) [97]. Les auteurs indiquent que si les TPM effectués en première intention avaient été effectués avec les AINS suspects, il aurait fallu 3 fois plus de TPM pour porter le diagnostic d'HS allergique ou non-allergique.

Pour autant, chez les enfants chez lesquels les réactions de type allergique survenant lors de traitements par des antalgiques, antipyrétiques et AINS ne résultent pas d'une HS à ces médicaments, mais sont bien souvent la conséquence de la fièvre, l'infection ou/et l'inflammation ayant motivé la prescription de ces médicaments, certaines équipes effectuent, soit directement, soit sur la négativité des TC, un TPM avec le(s) AINS suspect(s) avant d'effectuer des TPM additionnels avec d'autres AINS (Fig. 3) [14,56,57,59,98,99]. Bien entendu, cette procédure n'est retenue que chez les enfants rapportant des réactions relativement peu préoccupantes, ces TPM n'étant pas effectués chez les enfants rapportant des réactions anaphylactiques ou des toxidermies (potentiellement) sévères (sauf, éventuellement, si un autre médicament associé à l'AINS peut-être suspecté).

Enfin, avant de faire effectuer des TPM avec le(s) AINS suspect(s) et/ou avec des AINS fortement inhibiteurs de la COX-1, d'autres équipes (dont la nôtre) cherchent préalablement à vérifier la tolé-

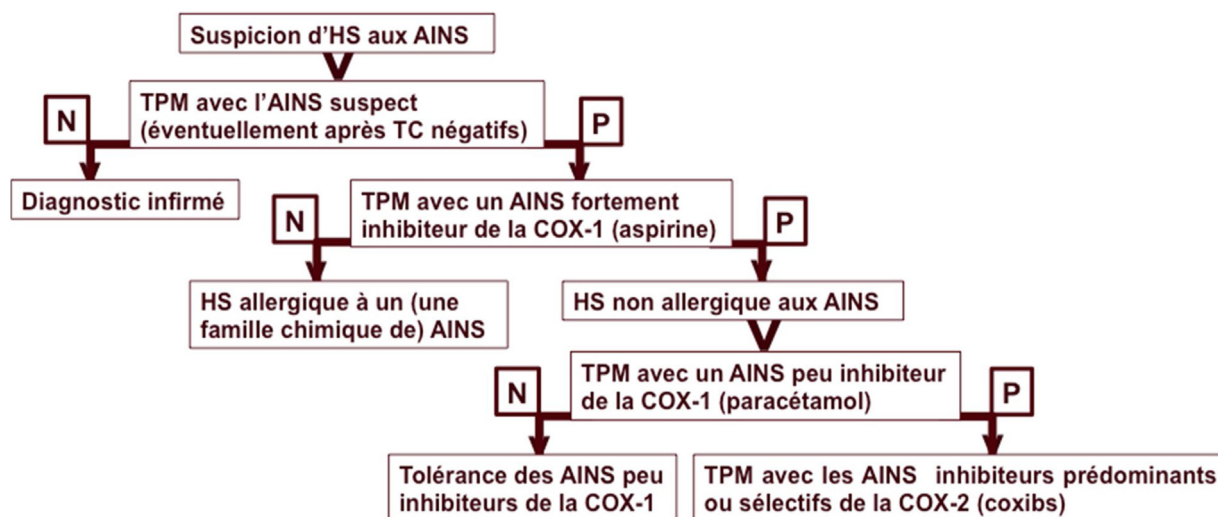


Fig. 3. Algorithme diagnostique proposé par l'ENDA/EAACI chez les enfants et adolescents rapportant des réactions présumées liées à une hypersensibilité aux AINS (d'après les références [14] et [15]). Légende : HS : hypersensibilité ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; TPM : test de provocation médicamenteuse ; COX : cyclo-oxygénase ; N : négatif ; P : positif.

rance des AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1 (paracétamol notamment), soit sur la base de l'histoire clinique de l'enfant, soit la base de la réponse à un TPM. En effet, les médicaments faiblement inhibiteurs de la COX-1 sont tolérés par 50 à 98 % des patients, enfants notamment, intolérants aux AINS fortement inhibiteurs de la COX-1 [3,18,31,32,61,100].

Bien que la valeur prédictive négative (VPN) des TPM aux antalgiques, antipyrétiques et AINS soit jugée excellente [101–103], les patients atteints d'une HS non-allergique aux AINS doivent être informés que cette tolérance peut être mise en défaut s'ils consomment de trop fortes doses de ces médicaments [18,32,48,49,104].

Enfin, chez les patients atteints de rhinite et/ou d'asthme présumés liés ou aggravés par l'aspirine et les AINS, certains auteurs effectuent des tests de provocation par voie inhalée ou nasale à l'acétyl-salicylate de lysine, soit d'emblée, soit en complément des TPM par voie orale (TPO) [105,106]. Il existe en effet parfois des discordances entre les TPO et les TPM respiratoires [107].

4.4. Diagnostic différentiel

Des cas isolés ou de courtes séries d'anaphylaxies alimentaires induites par la prise concomitante d'AINS ont été rapportés et peuvent représenter un diagnostic différentiel d'HS allergique ou non allergique aux AINS [108,109]. Le déclenchement des réactions à des aliments bien tolérés en temps ordinaire, chez des patients tolérant par ailleurs les AINS, résulterait d'une augmentation, induite par les AINS, de la perméabilité intestinale. Il s'ensuivrait une pénétration rapide des aliments dans l'organisme, puis une activation des mastocytes et des basophiles, à la fois par l'aliment (activation IgE-médiée) et, peut-être, par les AINS (signal de co-activation non allergique). Ces rares cas d'anaphylaxie alimentaire induite par les AINS ont essentiellement été rapportés chez des adultes. Nous n'avons diagnostiqué aucun cas d'anaphylaxie alimentaire induite par les AINS chez l'enfant, que ce soit dans une étude basée sur l'histoire clinique des enfants et les TPM [18] ou dans l'étude en cours, déjà citée, basée sur l'histoire clinique, les TC à lecture immédiate et retardée, et les TPM (Ponvert C et al., in prep.).

Enfin, Gaig et al. [110] rapportent le cas exceptionnel d'un patient présentant des urticaires et œdèmes répétés lors de la prise de métamizole associée à des antibiotiques (amoxicilline et lincomycine). Chez ce patient, les TC et TPM effectués séparément avec le

métamizole, l'amoxicilline et la lincomycine ont été négatifs, mais les symptômes ont récidivé lors des TPM effectués avec le métamizole associé aux antibiotiques. En revanche, les TPM effectués avec le nimésulide (un inhibiteur prédominant de la COX-2) seul et associé à l'amoxicilline ont été bien tolérés. Les auteurs suggèrent que les antibiotiques pourraient, chez certains patients, interférer avec le métabolisme COX-1-dépendant de l'acide arachidonique. À notre connaissance, aucun autre cas comparable n'a été rapporté dans la littérature.

5. Prise en charge

En l'état actuel, chez les patients atteints d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, la prévention des récurrences repose sur l'éviction durable des médicaments déclenchant, et sur le recours à des antalgiques, antipyrétiques et AINS bien tolérés, des autres familles chimiques, voire de la même famille chimique (Fig. 4), chez les patients atteints d'une HS allergique, et à des médicaments plus faiblement inhibiteurs de la COX-1 chez les patients atteints d'une HS non-allergique [3,18,31,32,61,100], après avoir fait la preuve qu'ils sont bien tolérés (TPM et/ou histoire clinique).

Chez les patients atteints d'HS non-allergique, il est indispensable de prendre en charge de la façon la plus efficace possible les pathologies sous-jacentes (rhinite/asthme, urticaire chronique/récurrente), lorsqu'elles existent, et les médicaments antalgiques, antipyrétiques et AINS courants de choix seront le paracétamol (s'il est toléré), les oxicams (méloxicam) et certains profènes (diclofenac, notamment), le nimésulide (retiré de la vente) et les coxibs qui, malheureusement en France, ne sont pas autorisés chez les enfants. Le rapport d'activité inhibitrice COX-1/COX-2 est indiqué dans le Tableau 4 [111]. Chez les patients atteints d'une HS non-allergique aux AINS, cependant, comme cela a déjà été évoqué à plusieurs reprises, le recours à ces médicaments moins/peu inhibiteurs de la COX-1 doit être prudent puisque des AINS tolérés à faibles doses peuvent induire une réaction lorsqu'ils sont administrés à fortes doses [46–50]. Ces patients doivent donc disposer d'une « trousse d'urgence » contenant au minimum des antihistaminiques, voire des corticoïdes orodispersibles, au cas où ils présenteraient une réaction.

Chez les patients rapportant des réactions bénignes à modérément sévères, il est aussi possible de prescrire des antihistaminiques, qui diminueraient le risque et l'importance des réactions [112,113]. Certains auteurs ont également préconisé



Fig. 4. Œdème du visage et rhinoconjonctivite de chronologie accélérée lors d'un test de provocation par voie orale à l'ibuprofène chez un adolescent atteint d'une HS allergique à cet AINS et tolérant les autres AINS, autres profènes (kétoprofène) inclus.

Tableau 4
Rapport d'activité inhibitrice COX-1/COX-2 des antalgiques, antipyrétiques et AINS les plus couramment utilisés (DCI et dénominations commerciales les plus courantes en France), de la plus faible vers la plus forte (d'après la référence [111]).

DCI	Noms commerciaux
Coxibs	Celebrex®
Meloxicam	Mobic®
Paracétamol	
Diclofénac	Voltaire®
Sulindac	Arthrocline®
Acide méfénamique	Ponstyl®
Piroxicam	Feldène®
Acide niflumique	Nifluril®
Fénoprofène	Nalgésic®
Métamizole (noramidopyrine)	Viscéralgine® (arrêt de commercialisation)
Ibuprofène	Advil®, Antarène®
Naproxène	Apranax®, Naprosyne®
Aspirine	
Indométacine	Indocid®
Kétoprofène	Profénid®, Toprec®, Ketum®
Flurbiprofène	Antadys®, Cébutid®, Strefen®
Kétorolac	formes locales seules disponibles

les antagonistes des leucotriènes (montelukast) [114–117]. Si les antihistaminiques et le montelukast semblent avoir une bonne efficacité dans les manifestations cutanées et respiratoires bénignes à modérément sévères, leur efficacité dans les réactions plus graves induites par les AINS est contestée [118–120].

Dans notre expérience, un enfant rapportant plusieurs urticaires/œdèmes accélérés bénins lors de prises de paracétamol et d'ibuprofène pour fièvre ou inflammation, mais chez lequel le TC avait été négatifs et les TPM (effectués à l'hôpital × 48 h en dehors de tout épisode fébrile, inflammatoire ou infectieux) avaient été parfaitement tolérés, a présenté des récurrences lors de nouvelles prises d'ibuprofène et de paracétamol, à domicile, à l'occasion d'épisodes fébriles. Ces récurrences ne se sont plus produites lorsque l'enfant a été traité par des antihistaminiques (paracétamol) et des antihistaminiques associés au montelukast (ibuprofène) lors de traitements ultérieurs.

D'autres médicaments, comme les opiacés, l'azopropazone (non disponible en France), la benzidamine (qui, en France, n'existe que sous forme locale : Opalgyn® pour soins vaginaux) et la tolmétine (doxycycline) peuvent représenter une alternative chez les rares patients intolérants à tous les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS [121–126]. Cependant, l'activité anti-inflammatoire de ces médicaments est faible.

Enfin, bien qu'aucune étude n'ait été rapportée chez les enfants, l'efficacité des méthodes d'accoutumance (induction de tolérance, « desensitization » en anglais), reconnue chez les adultes rapportant des réactions respiratoires exacerbées par les AINS, est discutée

dans les urticaires et/ou œdèmes, et dans les réactions anaphylactiques [127–130].

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Settupane RA. Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med* 1983;74:102–9.
- [2] Botey J, Ibero M, Malet A, Marin A, Eserverri JL. Aspirin-induced recurrent urticaria and recurrent angioedema in non-atopic children. *Ann Allergy* 1984;53:265–7.
- [3] Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca E. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;13:376–80.
- [4] Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions over a 10-year period. *Pediatrics* 2006;118:555–62.
- [5] Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;2:45–50.
- [6] Orhan F, Karakas T, Çakir M, Akkol N, Bahat E, Sommez FM, et al. Parental reported drug allergy in 6- to 9-year-old urban school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:82–5.
- [7] Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish allergy services. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;2:45–50.
- [8] Gomes ER, Brockow K, Kuyuku S, Saretta F, Mori M, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI drug allergy interest group. *Allergy* 2016;171:149–61.
- [9] Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:e39–44.
- [10] Standing JF, Ooi K, Keady S, Howard RF, Savage I, Wong ICK. Prospective observational study of adverse drug reactions to diclofenac in children. *Brit J Clin Pharmacol* 2009;68:243–51.
- [11] Sturkenboom M, Nicolosi A, Cantarutti L, Mannino S, Picelli G, Scamarcia A, et al. Incidence of mucocutaneous reactions in children treated with niflumic acid, other non-steroidal anti-inflammatory drugs or non-opioid analgesics. *Pediatrics* 2005;116:26–33.
- [12] Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Brit J Clin Pharmacol* 2005;59:718–23.
- [13] Tan VAK, Gerez IFA, Van Bever HP. Prevalence of drug allergy in Singaporean children. *Singapore Med J* 2009;50:1158–61.
- [14] Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA position paper: diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:469–80.
- [15] Cavkaytar O, du Toit G, Caimmi D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:25–35.
- [16] Rachelefski GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER. Aspirin intolerance in chronic childhood asthma: detected by oral challenge. *Pediatrics* 1975;56:443–8.
- [17] Alves C, Romeira AM, Abreu C, Carreiro-Martins P, Gomes E, Leira-Pinto P. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45:40–7.
- [18] Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to cyclooxygenase-inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol* 2008;18:1–5.
- [19] Martin-Munoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Diaz-Pena JM, Garcia-Ara C, Boyano T, et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *Investig Allergol Clin Immunol* 1999;9:172–7.

- [20] Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. In: Szczeklik A, Gryglewski R, Vane J, editors. Eicosanoids, aspirin and asthma. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 299-315.
- [21] Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh H, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675-80.
- [22] Aun V, Blanca M, Sabino Garro L, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:414-20.
- [23] Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013;68:929-37.
- [24] Van der Klauw MM, Wilson JHP, Stricker BHCH. Drug-induced anaphylaxis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1355-63.
- [25] Vivolo V, Blanca M, Sabino-Garro L, Ribeiro MR, Kalil J, Abilio-Motta A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:414-20.
- [26] Deng Q, Fang X, Zeng Q, Lu J, Jing C, Huang J. Severe cutaneous adverse drug reactions of Chinese inpatients: a meta-analysis. *An Bras Dermatol* 2017;92:345-9.
- [27] Salman SM, Kibbi AG. Vascular reactions in children. *Clin Dermatol* 2002;20:11-5.
- [28] Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123:e297-304.
- [29] Ferrándiz-Pullido C, Garcia-Fernández D, Dominguez-Sampedro P, Garcia-Patos V. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1153-9.
- [30] Menniti-Ippolito F, Saggiocca L, Da Cas R, Saggiomo G, Di Nardo R, Traversa G. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. *Arch Dis Child* 2001;84:430-1.
- [31] Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P, et al. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children. *Allergy* 2005;60:1174-7.
- [32] Debley JS, Carter ER, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J Pediatr* 2005;147:233-8.
- [33] Donà I, Blanca-Lopez N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernandez J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;41:86-95.
- [34] Klar H, Sotosek N, Selb J, Kosnik M. Selective hypersensitivity to a single non-steroidal anti-inflammatory drug. *Acta Dermatovenereol APA* 2019;28:97-101.
- [35] Rosado A, Vives R, Gonzalez R, Rodriguez J. Can NSAIDs intolerance disappear? A study of three cases. *Allergy* 2003;58:689-90.
- [36] Döna I, Barrionuevo E, Salas M, Cornejo-García JM, Perkins JR, Bogas G, et al. Natural evolution in patients with non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema. *Allergy* 2017;72:1346-55.
- [37] Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common alterations in eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:771-5.
- [38] Kim SH, Choi JH, Park HS, Holloway JW, Lee SK, Park CS, et al. Association of thromboxane A2 receptor gene polymorphism with the phenotype of acetyl salicylic acid-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:585-90.
- [39] Palikhe NS, Kim SH, Lee HY, Kim JH, Yo YM, Park HS. Association of thromboxane A2 receptor (TBXA2R) polymorphism in patients with aspirin-intolerant acute urticaria. *Clin Exp Allergy* 2011;41:179-85.
- [40] Vidal C, Porras-Hurtado L, Cruz R, Quiralte J, Cardona V, Colas C, et al. Association of thromboxane A1 synthase (TBXAS1) gene polymorphism with acute urticaria induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:989-91.
- [41] Blanca M, Oussalah A, Cornejo-García JA, Blanca-Lopez N, Guéant-Rodríguez RM, Dona I, et al. GNAI2 variants predict non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in a genome-wide study. *Allergy* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/all.14100> [in press].
- [42] Kim TH, Chang HS, Park SM, Nam BY, Park JS, Rhim T, et al. Association of angiotensin-I-converting enzyme gene polymorphisms with aspirin intolerance in asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1127-37.
- [43] Lee JU, Park JS, Chang HS, Park CS. Complementary participation of genetics and epigenetics in development of NSAID-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:779-94.
- [44] Lympny PA, Welsh KI, Christie PE, Schmitz-Schumann M, Kemeny DM, Lee TH. An analysis with sequence-specific oligonucleotide probes of the association between aspirin-induced asthma and antigens of the HLA system. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:114-23.
- [45] Quiralte J, Sanchez-García F, Torres MJ, Blanco C, Castillo R, Ortega N, et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:685-9.
- [46] Jerschow E, Ren Z, Hudes G, Sanak M, Morales E, Schuster V, et al. Utility of low-dose oral aspirin challenges for diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:321-8.
- [47] Kim YJ, Lim KH, Kim MY, Jo EJ, Lee SY, Lee SE, et al. Cross-reactivity to acetaminophen and celecoxib according to the type of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:156-62.
- [48] Settignano RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD, et al. Prevalence of cross-sensitization with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-5.
- [49] Topal E, Celiskoy MH, Gamse-Sayan Y, Sancak R. The value of clinical history for the diagnosis of immediate non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity and safe alternative drugs in children. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:57-63.
- [50] Pacor ML, Di Lorenzo G, Bisai B, Barbagallo M, Corrocher R. Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2002;32:397-400.
- [51] De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Jeremann JM, Kowalski M, Medrala W, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study: II-Basophil activation by non-steroidal anti-inflammatory drugs and its impact on pathogenesis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:39-57.
- [52] Bircher AJ, Scherer-Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: inconsistency in the use of the classification of immediate and non-immediate reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:263-4.
- [53] Torres MJ, Salas M, Ariza A, Fernández TD. Understanding the mechanisms in accelerated drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:308-14.
- [54] Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bąbsek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification, diagnosis and management (Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA). *Allergy* 2011;66:818-29.
- [55] Cousin M, Chiriac A, Molinari M, Demoly P. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:743-8.
- [56] Yilmaz O, Ertoyl-Karagöl IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge proven non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy* 2013;68:1555-61.
- [57] Arikoglu T, Aslan G, Derici Yildirim D, Birgul Batmaz S, Kuyucu S. Discrepancies in the diagnosis and classification of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions in children. *Allergol Int* 2017;66:418-24.
- [58] Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:151-9.
- [59] Cavkaytar O, Yilmaz EA, Karaatmaca B, Buyukiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167:211-21.
- [60] Guvenir H, Dibek-Misirlioglu E, Vezir E, Toyran M, Ginis T, Civelek E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity among children. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:386-93.
- [61] Calvo-Campoverde K, Giner-Munoz MT, Valdez M, Rojas-Valquez M, Lozana-Blasco J, Machinena A, et al. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs. *An Pediatr (Barc)* 2016;84:148-53.
- [62] Guvenir H, Misirlioglu ED, Capanoglu M, Buyukiryaki B, Onay ZR, Ginis T, et al. The frequency of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:26-32.
- [63] Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres-Jaén MJ, et al. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions (a review). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:259-69.
- [64] Asero R. Multiple non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cutaneous disease: what differentiates patients with and without underlying chronic spontaneous urticaria? *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163:114-8.
- [65] Doña I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Gomes F, Fernandez J, Zambonino MA, et al. NSAID-induced urticaria/angioedema does not evolve in chronic urticaria: a 12-year follow-up study. *Allergy* 2014;69:438-44.
- [66] Hermans MAW, van der Vet SQA, van Hagen PM, Gerth van Wijk R, van Daele PLA. Low frequency of acetyl salicylic acid hypersensitivity in mastocytosis: the results of a double-blind, placebo-controlled challenge study. *Allergy* 2018;73:2055-62.
- [67] Cirstea M, Cirje M, Suhaci G. The diagnostic value of intradermal skin tests with penicilloyl-dextran and aspirin-polylysine. *Physiologie* 1986;23:237-43.
- [68] Ibanez MD, Alonzo E, Munoz MC, Martinez E, Laso MT. Delayed hypersensitivity reactions to paracetamol (acetaminophen). *Allergy* 1996;51:121-3.
- [69] Del Pozzo MD, Lobera T, Blasco A. Selective hypersensitivity to diclofenac. *Allergy* 2000;55:412-3.
- [70] Takahama H, Kubota Y, Mizoguchi M. A case of anaphylaxis due to ibuprofen. *J Dermatol* 2000;27:337-40.
- [71] Sainte-Laudy J, Vallon C. Nine cases of suspected IgE-mediated anaphylaxis induced by aspirin. *Allergy Clin Immunol Int J World Allergy Org* 2002;14:220-2.
- [72] Astarita C, Savoia A, Sepe C, Alagia-Ivo AM, Di Scala G. Selective hypersensitivity with positive immediate skin tests with nimesulide. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:415-6.
- [73] Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanisms and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:60-4.

- [74] Picaud J, Beaudouin E, Renaudin JM, Pirson F, Metz-Favre C, Dron-Gonzalez M, et al. Anaphylaxis to diclofenac: nine cases reported to the Allergy Vigilance Network in France. *Allergy* 2014;69:1420–3.
- [75] De Pasquale T, Buonomo A, Illuminati I, D'Alco S, Pucci S. IgE-mediated anaphylaxis to ketoprofen: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:79–80.
- [76] Numata T, Fukushi R, Ito T, Tsuboi R, Harada K. Acetaminophen anaphylaxis diagnosed by skin prick-tests. *Allergol Int* 2016;65:490–1.
- [77] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin tests concentrations for systematically administered drugs: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702–12.
- [78] Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1217–24.
- [79] Blanca-Lopez N, Pérez-Sánchez N, Agundez JA, García-Martin E, Torres MJ, Cornejo-García JA, et al. Allergic reactions to metamizole: immediate and delayed responses. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:223–30.
- [80] Trujillo MJ, de Barrio M, Rodríguez A, Moreno-Zazo M, Sanchez I, Pelta R, et al. Piroxicam-induced photodermatitis and cross-reactivity among oxicams: a case report. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:133–6.
- [81] Montoro J, Diaz M, Genis C, Lozano A, Bertomeu F. Non-pigmenting cutaneous-mucosal fixed drug eruption due to piroxicam. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:53–5.
- [82] Romano A, Petrantonio F. Delayed hypersensitivity to flurbiprofen. *J Intern Med* 1997;241:81–3.
- [83] Nettis E, Giordano MC, Colanardi MT, Paradizo A, Ferrannini A, Tursi A. Delayed-type hypersensitivity rash from ibuprofen. *Allergy* 2003;58:539–40.
- [84] Daxun Z, Becker WM, Schulz KH, Schlaak M. Sensitivity to aspirin: a new serological diagnostic method. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993;3:72–8.
- [85] Zhu DX, Zhao L, Mo L, Li HL. Drug allergy: identification and characterization of IgE reactivities to aspirin and related compounds. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:160–8.
- [86] Himly M, Jahn-Schmid B, Pitterschscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882–8.
- [87] Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antepara I, Urrutia I, Jauregui I, et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy* 2003;58:312–7.
- [88] Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58–72.
- [89] De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. I. Clinical findings and in-vitro diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:355–69.
- [90] Bavbeck S, Inkiogullari A, Dursun AB, Güloglu D, Akan M, Elhan AH, et al. Upregulation of CD63 and CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of non-steroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:261–70.
- [91] Abuaf N, Rostane H, Barbara J, Toly-Ndour C, Gaouar H, Mathelier-Fusade P, et al. Comparison of CD63 up-regulation induced by NSAIDs on basophils and monocytes in patients with NSAID hypersensitivity. *J Allergy* 2012;2012:9.
- [92] Lebel B, Messad D, Kvedariene K, Rougier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001;56:688–92.
- [93] Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809–20.
- [94] Cormican LF, Farooque S, Altmann DR, Lee TH. Improvements in oral aspirin challenge for the diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2005;35:717–22.
- [95] Kurek M, Grubska-Suchanek E. Challenge tests with food additives and aspirin in the diagnosis of chronic urticaria. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:463–9.
- [96] Blanca-Lopez N, Haroun-Diaz E, Ruano FJ, Perez-Alzate D, Somoza ML, Vasquez de la Torre Gaspar M, et al. Acetyl salicylic acid challenge in children with hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs differentiates between cross-intolerant and selective responders. *J Allergy Immunol Pract* 2018;6:1226–35.
- [97] Simsek IE, Cogurlu MT, Aydogan M. Two approaches for diagnosis of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:389–93.
- [98] Blanca-Lopez N, Cornejo-García JA, Plaza-Seron MC, Dona I, Torres-Jaén MJ, Canto G, et al. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:259–69.
- [99] Blanca-Lopez N, Cornejo-García JA, Perez-Alzate D, Péres-Sánchez M, Plaza-Seron MC, Dona I, et al. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:385–95.
- [100] Corzo JL, Zambonino MA, Munoz C, Mayorga C, Requena G, Urda A, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brit J Dermatol* 2014;170:725–9.
- [101] Demoly P. Controverse: les tests de provocation médicamenteux assurent toujours le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:240–3.
- [102] Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1410–4.
- [103] Bommarito L, Zisa G, Riccobono F, Villa E, D'Antonio C, Calamari AM, et al. Avoidance of non-steroidal anti-inflammatory drugs after negative provocation tests in urticaria/angioedema reactions: real-world experience. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:303–6.
- [104] Settignano RE, Stevenson DD. Cross-reactivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:26–33.
- [105] Mellilo G, Balsano G, Bianco S, Dahlen B, Godard P, Kowalsky ML, et al. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma (Report of the INTERASTHMA Working Group on standardization of inhaled provocation tests in aspirin-induced asthma). *Allergy* 2001;56:899–911.
- [106] Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1991;46:405–9.
- [107] Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:562–5.
- [108] Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, Kunimi Y, Matsuki M, Inoue Y, et al. Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not exercise. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:233–7.
- [109] Moneret-Vautrin DA. Facteurs de risque d'anaphylaxie alimentaire sévère : rôle confirmé de certaines classes de médicaments. *Med Sci* 2010;26:719–23.
- [110] Gaig P, Bartra J, Garca-Ortega P, Richart C. Antibiotic-induced NSAID intolerance. *Allergy* 2001;56:81–2.
- [111] Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004;18:790–804.
- [112] Asero R. Cetirizine pre-medication prevents acute urticaria induced by weak COX-1 inhibitors in multiple NSAID reactors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010;42:174–7.
- [113] Trautmann A, Anders D, Stoevesandt J. H1-antihistamine pre-medication in NSAID-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1205–12.
- [114] Israel E, Fisher AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of asthmatic-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:147–51.
- [115] Morais-Almeida M, Marinho S, Gaspar A. Montelukast in two atopic patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: 5-year follow-up. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:277–85.
- [116] Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria: a double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additives and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607–14.
- [117] White A, Ludington E, Mehra P, Stevenson DD, Simon RA. Effect of leukotriene modifier drugs on the safety of oral aspirin challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:688–93.
- [118] Stevenson DD. Adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1998;18:773–98.
- [119] Enrique E, Garcia-Ortega P, Gaig P, San Miguel MM. Failure of montelukast to prevent anaphylaxis to diclofenac. *Allergy* 2019;54:529–30.
- [120] Hamad AM, Sutcliffe AM, Knox AJ. Aspirin-induced asthma: clinical aspects, pathogenesis and management. *Drugs* 2004;64:2417–32.
- [121] Gutgesell C, Fuchs T. Azopropazone in aspirin intolerance. *Allergy* 1999;54:897–8.
- [122] Karakaya G, Kalyoncu AF. Old and forgotten but cheap and safe alternatives for analgesic-intolerant patients: shall the allergists remember that they are still in the market? 2003. p. 349–50 [Abst].
- [123] Nizankowska E, Czemiawska-Mysic G, Bochenek C, Szczeklik A. Tolerance of azopropazone in hypersensitivity to pyrazolones and in aspirin-induced asthma. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1992;S12:22 [Abst].
- [124] Nizankowska E, Bochenek C, Czemiawska-Mysic G, Szczeklik A. Tolerance of pyrazolone derivative azopropazone in hypersensitivity to pyrazolone drugs. *Allergol J* 1994;3:320–6.
- [125] Nettis E, Di Paola R, Napoli G, Ferrannini A, Tursi A. Benzydamine: an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drug in patients with nimesulide-induced urticaria. *Allergy* 2002;57:442–5.
- [126] Yilmaz O, Karagol IHE, Topal E, Demirsoy MS, Turkut S, Bakirtas A. Tolmetin: an option for multiple NSAID hypersensitivity in a preschooler. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013;26:164–5.
- [127] Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settignano RE, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:172–4.
- [128] Ozyigit CP, Galera C, Bousquet PJ, Piot C, Demoly P. Protocole d'induction de tolérance pour l'hypersensibilité à l'aspirine. *Rev Fr Allergol* 2011;51:485–91.
- [129] Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:801–4.
- [130] Sweet JM, et al. Long-term effects of aspirin desensitization: treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:59–65.