

## Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens <sup>☆</sup>

### Allergic and pseudoallergic reactions to analgics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs

C. Ponvert\*, P. Scheinmann

*Service de pneumologie et allergologie pédiatriques,  
université René-Descartes–Paris-V, hôpital Necker–Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France*

Disponible sur internet le 06 septembre 2006

#### Résumé

Les antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont très largement utilisés, mais les réactions présumées allergiques à ces médicaments sont relativement rares, notamment chez l'enfant. Il s'agit essentiellement d'urticaires et/ou angioœdèmes. Viennent ensuite des réactions respiratoires (rhinite et/ou asthme) et, beaucoup plus rarement, des réactions anaphylactiques–anaphylactoïdes ou à type de toxidermie (potentiellement) sévère. Chez certains patients, les réactions résulteraient d'une hypersensibilité (HS) spécifique d'un médicament ou des médicaments d'une même famille, avec, parfois, des tests cutanés positifs en lecture immédiate ou retardée. Cependant, la majorité des réactions résulte d'une HS non spécifique–non allergique (intolérance), expliquant la fréquence élevée des réactivités croisées entre les divers antalgiques, antipyrétiques et AINS, paracétamol inclus. Le diagnostic de ces réactions repose sur une histoire clinique convaincante et/ou les tests de provocation–réintroduction. Sur ces bases, seuls 13 à 50 % des patients rapportant des réactions présumées allergiques aux antalgiques, antipyrétiques et AINS seraient réellement intolérants à ces médicaments. Les principaux facteurs de risque d'intolérance aux antalgiques, antipyrétiques et AINS sont une atopie personnelle et l'âge. Dans notre expérience, près de 50 % des enfants consultant pour suspicion d'allergie/intolérance aux antalgiques, antipyrétiques et AINS se sont révélés intolérants à ces médicaments. Le risque a été particulièrement élevé chez les enfants rapportant des réactions aux AINS (aspirine, ibuprofène), et plus faible chez les enfants rapportant des réactions au paracétamol. En revanche, tous les enfants intolérants au paracétamol ont été intolérants aux AINS, alors que la majorité des enfants intolérants aux AINS a toléré le paracétamol.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Analgics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used, but suspected allergic reactions to these drugs are rare, especially in children. Most frequent reactions are cutaneous (urticaria, angioedema) and respiratory (rhinitis, asthma). Other reactions (anaphylaxis or anaphylactoid reactions, potentially harmful toxidermias) are rare. In a few patients, reactions may result from a specific (allergic) hypersensitivity (HS), with positive responses in prick and intradermal tests (anaphylaxis, immediate urticaria and/or angioedema) and in intradermal and patch tests (non-immediate reactions). However, most reactions result from a non-specific (non-allergic) HS (intolerance), with a frequent cross-reactivity between the various families of analgics, antipyretics and NSAIDs, including acetaminophen (paracetamol). Based on a convincing clinical history and/or positive responses in challenge tests, intolerance to analgics, antipyretics and NSAIDs has been diagnosed in 13 to 50% of the patients with allergic-like reactions to these drugs. Risk factors for HS to analgics, antipyretics and NSAIDs are a personal atopy and age. In our experience, 50% of the children with allergic-like reactions to antipyretics, analgics and NSAIDs were diagnosed intolerant

<sup>☆</sup> CR de conférence aux Journées du CFP<sup>2</sup>A (17–18 octobre 2006, Maison de la Chimie, Paris, France).

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [claud.ponvert@nck.ap-hop-paris.fr](mailto:claud.ponvert@nck.ap-hop-paris.fr) (C. Ponvert).

to these drugs. Risk was high in children reporting reactions to NSAIDs (aspirin, ibuprofen) and lower in children reporting reactions to paracetamol. All the children intolerant to paracetamol were also intolerant to NSAIDs. In contrast, most children with NSAID intolerance were tolerant to paracetamol. A personal history of atopy and a mean age  $\geq 8$  years were significant risk factors for intolerance to antalgics, antipyretics and NSAIDs.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Antalgiques ; Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; Antipyrétiques ; Hypersensibilité médicamenteuse ; Enfant

*Keywords* : Antalgics; Antipyretics; Child; Drug hypersensitivity; Non-steroidal anti-inflammatory drugs

## 1. Épidémiologie

Après la rhinite et l'asthme, les réactions présumées liées à une hypersensibilité (HS) aux médicaments et substances biologiques représentent une cause fréquente de consultation en allergologie. Selon les données de la littérature, portant sur des patients tout-venant ou hospitalisés, la prévalence de ces réactions varie entre 3 % et 15 % [1–5]. Les réactions présumées allergiques aux médicaments seraient moins fréquentes chez les enfants que chez les adultes [6,7], mais cette différence disparaîtrait après ajustement en fonction de l'exposition médicamenteuse [8] et n'est pas retrouvée par tous, au moins en ce qui concerne les réactions aux antibiotiques [9].

Les substances les plus fréquemment accusées, tant chez l'enfant que chez l'adulte, sont les médicaments anti-infectieux (40–70 %), puis les antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ( $\approx 20$  %) [3,10,11]. La prévalence des réactions d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS est ainsi estimée entre 0,3 et 1 % dans la population générale [12–14]. Elle est nettement plus élevée chez les patients atteints d'urticaire chronique ou d'asthme (1,5–30 %) [12,15–21], ainsi que chez les patients atopiques, quelle que soit leur maladie allergique [22–26]. Cette association entre atopie et réactions d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS pourrait résulter d'une activabilité particulièrement élevée, y compris par des facteurs non spécifiques, des basophiles, mastocytes et éosinophiles des patients atopiques. Ont également été rapportées des associations avec certains antigènes d'histocompatibilité comme, par exemple, HLA-D11 (réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves) [27], HLA-DQw7 (urticaires et angioœdèmes aux pyrazolés) [28], et HLA-DQw2 (asthme) [29,30].

Les réactions liées à une possible HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS seraient moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. Dans une étude prospective randomisée, ayant porté sur 27 000 enfants de moins de deux ans traités, pendant quelques jours, par de l'ibuprofène ou du paracétamol, aucune réaction de type allergique n'a été rapportée [31]. Dans une autre étude pédiatrique, Martin-Munoz et al. [32] montrent que les réactions aux antalgiques, antipyrétiques et AINS ne représentent que 10 % des réactions présumées allergiques aux médicaments. Sur 754 réactions adverses aux médicaments, survenues chez des enfants hospitalisés, seules 15 (2 %) ont évoqué une possible allergie ou intolérance aux antalgiques, antipyrétiques et AINS [33]. Enfin, dans une

étude ayant porté sur des enfants et des adultes rapportant des réactions aux AINS, 75 % des diagnostics d'allergie ou intolérance à ces médicaments ont été portés chez des adultes et seulement 25 % chez des enfants [34].

Les résultats des études ayant comporté un bilan allergologique (tests de provocation notamment, mais aussi, parfois, tests cutanés et/ou tests *in vitro*) montrent que seuls 13 à 50 % des patients rapportant des réactions aux antalgiques, antipyrétiques et AINS sont réellement allergiques ou intolérants à ces médicaments [17,28,32,35–38]. La probabilité de porter le diagnostic d'HS aux AINS est d'autant plus élevée que les patients rapportent des réactions immédiates et graves [36,37].

## 2. Aspects cliniques

Les réactions aux antalgiques, antipyrétiques et AINS les plus fréquemment rapportées sont des réactions cutanées (urticaire et/ou angioœdème notamment), puis des manifestations respiratoires (rhinite et/ou asthme), les autres manifestations (réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves et toxidermies potentiellement sévères) étant rares [39,40]. Dans l'étude de Schubert et al. [38], ayant porté sur 260 patients de tous âges consultant pour suspicion d'allergie ou intolérance aux AINS, 61,5 % des patients rapportaient une urticaire et/ou un angioœdème, 24,2 % une rhinite ou un asthme, 10,8 % des réactions cutanées mal identifiées, et 3,5 % des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes plus ou moins graves. Enfin, dans une étude récente, 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'urticaire et/ou angioœdème, quatre (2,4 %) des symptômes respiratoires ou oculaires isolés, 24 (14,6 %) des symptômes cutanés et respiratoires, et 16 (9,7 %) une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde grave [36].

## 3. Physiopathologie

Les mécanismes des réactions d'HS aux AINS ont été largement étudiés. Si, chez quelques rares patients, les symptômes relèvent d'une réaction d'HS spécifique, soit dépendante des IgE (certaines réactions anaphylactiques et urticaires ou angioœdèmes de chronologie immédiate ou accélérée), soit dépendante des lymphocytes T (éruptions maculopapuleuses, érythèmes pigmentés fixes, toxidermies potentiellement sévères)

res), la majorité des réactions résulte d'une HS non allergique (non spécifique) liée à une « intolérance » pharmacologique.

### 3.1. Réactions liées à une hypersensibilité non allergique

La notion selon laquelle la grande majorité des réactions aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, résulte d'une HS non allergique est étayée par de multiples études montrant un taux très élevé de réactivité croisée, non seulement entre les AINS fortement inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) (25–100 %), mais aussi, chez 2 à 50 % des patients, avec des AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1 (paracétamol, coxibs), lors d'expositions à de fortes doses de ces médicaments [17,24,25,34,37,41–51]. La notion selon laquelle les réactions d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS résultent d'une intolérance pharmacologique, à la fois dépendante de l'activité inhibitrice du médicament sur la COX-1 et de la dose de médicament administrée est également étayée par le fait que la grande majorité des patients intolérants au paracétamol est aussi intolérante aux AINS classiques [36,52,53].

Le mécanisme de l'HS non allergique aux AINS consisterait en un blocage de la production des prostaglandines (PGs), et notamment de la PGE<sub>2</sub>, suite à une inhibition de la COX-1. La PGE<sub>2</sub> exerce des effets inhibiteurs sur la 5-lipo-oxygénase (5LO), une enzyme responsable de la production des leucotriènes (LTs) histaminolibérateurs, 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 B<sub>4</sub> et C<sub>4</sub> et, finalement, du LTD<sub>4</sub>, par les basophiles, les mastocytes et les éosinophiles, et une histaminolibération non spécifique [54–58]. Des taux élevés de LTs ont été détectés, à l'état basal, dans le sérum et les urines des patients atteints d'asthme ou d'urticaire chronique associés à une intolérance aux AINS [59–63]. Des taux élevés de leucotriènes ont également été détectés dans les sécrétions et les muqueuses respiratoires des patients atteints de rhinite et/ou asthme associés à une intolérance aux AINS [64–67]. Après test de provocation (TP) par les AINS, ces taux, déjà significativement supérieurs à ceux détectés chez les sujets témoins, augmentent de façon très importante. Enfin, certains auteurs ont rapporté une amélioration des symptômes chez les patients traités par des antileucotriènes [68,69]. Les AINS stimulent également la production de certaines cytokines pro-inflammatoires et histaminolibératrices comme l'interleukine (IL)-1, l'IL-5 et le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) [70,71].

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 [58], dont la guérison, chez certains patients, pourrait expliquer, à plus ou moins long terme, le retour à une tolérance des AINS [72,73]. Une prédisposition génétique pourrait aussi être en cause. C'est ainsi que la fréquence de l'allèle (–444)C de la LTC<sub>4</sub>-synthase est particulièrement élevée chez les patients atteints d'urticaire

chronique idiopathique et/ou d'asthme associés à une intolérance à l'aspirine [61].

### 3.2. Réactions d'hypersensibilité allergique (spécifique)

Des cas relativement rares de réactions immédiates ou très accélérées (anaphylaxie, urticaire et/ou angioœdème, rhinite et/ou asthme) spécifiques d'un AINS ou d'une famille d'AINS, associés à une tolérance des autres antalgiques, antipyrétiques et AINS ont été rapportés, chez des enfants et des adultes, pour l'aspirine [74,75], les anthranilyques [76], les arylcarboxyliques [77–79], les fénamates [80,81], les pyrazolés [28,82], le paracétamol [83–91], et les coxibs [92,93]. La tolérance des autres antalgiques, antipyrétiques et AINS, et, dans certains cas, la positivité des tests cutanés (TC) à lecture immédiate à l'aspirine–polylysine [94], aux arylcarboxyliques [77], aux anthranilyques [76], aux fénamates [81], aux pyrazolés [28, 82], et au paracétamol [86,89], et/ou des RASTs artisanaux aux dérivés de l'acide acétylsalicylique [74,95], suggèrent fortement que ces réactions résulteraient d'une HS immédiate (HSI) aux AINS. Les réactions sélectives au paracétamol pourraient aussi s'expliquer par une intolérance pharmacologique résultant de mécanismes distincts de ceux qui sont impliqués dans l'intolérance aux AINS. En effet, le paracétamol est un inhibiteur faible de la COX-1, et certaines études récentes suggèrent qu'il pourrait exercer ses effets antalgiques et antipyrétiques par son action inhibitrice sur un variant de la COX-1, la COX-3, initialement découverte chez le chien [96]. Toutefois, l'activité de cette enzyme n'est inhibée que très lentement et que par de très fortes doses de paracétamol, et, chez les rongeurs et dans l'espèce humaine, les protéines dont la synthèse est codée par le gène de la COX-3 ne sont produites qu'en faibles quantités et paraissent dépourvues de toute activité du type cyclo-oxygénase. Il paraît donc peu probable que les réactions de type allergique au paracétamol résultent de l'activité inhibitrice de ce médicament sur la COX-3 [97].

Des réactions non immédiates comme, par exemple, des éruptions eczématiformes ou maculopapuleuses (EMP) à l'ibuprofène [98,99], d'EMP ou de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) au paracétamol [100,101], ont également été rapportées chez des patients tolérant les autres antalgiques, antipyrétiques et AINS. Cette tolérance et, dans certains cas, la positivité des TC à lecture retardée (intradermoréactions et/ou patch-tests) effectués avec les AINS accusés [98–101], voire la réactivation de la réaction par les TC [101], suggèrent fortement, là encore, que ces réactions résulteraient d'une HS retardée (HSR) spécifique aux AINS.

## 4. Diagnostic

Compte tenu du fait que la majorité des réactions aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, résulte d'une intolérance pharmacologique, le diagnostic des réactions d'HS à ces médicaments repose essentiellement sur une histoire clinique évocatrice (réactions immédiates et graves, et/ou à caractère

répétitif, survenant lors de prises isolées d'AINS) ou, dans les cas moins évocateurs, sur les tests de provocation.

#### 4.1. Tests cutanés

Les TC à lecture immédiate (pricks, intradermoréactions) et à lecture retardée (intradermoréactions et/ou patch-tests) sont habituellement négatifs, sauf dans les rares cas où les réactions résultent d'une HS spécifique, IgE-dépendante [28,76,77,81,82,86,89,91,94], ou non IgE-dépendante [98–101]. Dans tous les cas, la valeur diagnostique des TC à lecture immédiate aux AINS est inconnue ou faible, et, même dans les cas très évocateurs d'HSI, le diagnostic est le plus souvent porté sur la positivité des TPO [28,32,75–79,81–83,86,88,89,91,92]. Selon Del Pozo et al. [77], la sensibilité des TC à lecture immédiate serait de 16,6 % pour les aryl-carboxyliques. La sensibilité et la spécificité des TC seraient de 70 et 73 %, respectivement, pour l'aspirine [94], et de 50 et 100 % pour les pyrazolés [28,82]. En revanche, la valeur diagnostique des TC à lecture retardée serait bonne [98–101].

#### 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 [74,95], mais le faible nombre de patients et de sujets témoins étudiés ne permet pas de déterminer la sensibilité et la spécificité de ce test.

Dans le but d'éviter les TPO, potentiellement dangereux, divers auteurs ont cherché à déterminer la sensibilité et la spécificité des tests d'histaminolibération (THL) et de libération des leucotriènes (CAST : *cellular allergen stimulation test*), et du test d'activation des basophiles (TAB) en cytométrie de flux chez les patients rapportant des réactions plus ou moins évocatrices d'une HSI aux AINS. L'intérêt, au moins théorique de ces tests, résulte du fait que l'activation cellulaire induite par l'antigène-allergène peut tout aussi bien résulter d'un mécanisme dépendant des IgE que d'une action pharmacologique de la substance testée. Selon Gamboa et al. [82], la sensibilité et la spécificité des THL et du CAST aux pyrazolés seraient respectivement de 42,3 et 100 %, et de 52 et 90 %. Selon Lebel et al. [102], la sensibilité et la spécificité de ces mêmes tests seraient de 53 et 35 % (THL), et 21 et 88 % (CAST) pour l'aspirine, et de 33 et 44 % (THL) et 33 et 100 % (CAST) pour le paracétamol. Dans l'étude de Sanz et al. [103], la sensibilité et la spécificité du CAST et du TAB sont extrêmement variables d'un AINS à un autre et selon le test effectué, sans corrélations entre les résultats du CAST et ceux du TAB. 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 73,3 et 71,4 %, et restent donc très imparfaites.

Tableau 1

Test de provocation à l'aspirine (service de pneumoallergologie pédiatrique, hôpital Necker–Enfants-Malades, Paris, France)

Enfant (nom et prénom) :

Poids :

Test de provocation oral de l'aspirine (*Aspégic* : sachets de 250 mg).

Dose journalière moyenne : 25 mg/kg par 24 heures  $\times$ ... kg =...

Dose cumulée (si possible supérieure ou égale aux deux tiers de la dose journalière), soit :

Consignes de préparation : dix sachets d'Aspégic 250 mg à diluer dans 100 ml d'eau (soit 25 mg/ml).

Progression des doses : toutes les 20 à 30 minutes, en débutant à :

•  $\leq 1/100^e$  de la dose journalière en cas d'intolérance probable ;

•  $\leq 1/25^e$  de la dose journalière en cas d'intolérance douteuse.

| Temps (mn/h) | Flacon (n°) | Dose (ml) | Dose unitaire (mg) | Dose cumulée (mg) | Observations |
|--------------|-------------|-----------|--------------------|-------------------|--------------|
|              |             | 0,05      | 1,25               | 1,25              |              |
|              |             | 0,1       | 2,5                | 3,75              |              |
|              |             | 0,25      | 6,25               | 10                |              |
|              |             | 0,5       | 12,5               | 22,5              |              |
|              |             | 1         | 25                 | 47,5              |              |
|              |             | 2         | 50                 | 97,5              |              |
|              |             | 4         | 100                | 197,5             |              |
|              |             | 6         | 150                | 347,5             |              |
|              |             | 8         | 200                | 547,5             |              |
|              |             | 10        | 250                | 797,5             |              |
|              |             | 12        | 300                | 1097,5            |              |
|              |             | 14        | 350                | 1447,5            |              |

Conclusion. NB : arrêt des bêta-2-stimulants 12 heures avant, de la théophylline et des cromones 48 heures avant, et des glucocorticoïdes 12 jours avant.

Tableau 2

Test de provocation à l'Ibuprofène (service de pneumoallergologie pédiatrique, hôpital Necker–Enfants-Malades, Paris, France)

Enfant (nom et prénom) :

Poids :

Test de provocation oral de l'Ibuprofène (*Advil/Nureflex* : suspension buvable à 20 mg/ml).

Dose journalière : 20 à 30 mg/kg par 24 heures  $\times$ ... kg =...

Dose cumulée (si possible supérieure ou égale aux deux tiers de la dose journalière), soit :

Consignes de préparation : utiliser le flacon d'origine à 20 mg/ml.

| Temps (mn/h) | Flacon (n°) | Dose (ml) | Dose unitaire (mg) | Dose cumulée (mg) | Observations |
|--------------|-------------|-----------|--------------------|-------------------|--------------|
|              |             | 0,10      | 2                  | 2                 |              |
|              |             | 0,25      | 5                  | 7                 |              |
|              |             | 0,5       | 10                 | 17                |              |
|              |             | 1         | 20                 | 37                |              |
|              |             | 2         | 40                 | 77                |              |
|              |             | 3         | 60                 | 137               |              |
|              |             | 4         | 80                 | 217               |              |
|              |             | 6         | 120                | 337               |              |
|              |             | 8         | 160                | 497               |              |
|              |             | 10        | 200                | 697               |              |
|              |             | 12        | 240                | 937               |              |
|              |             | 14        | 280                | 1217              |              |

Conclusion. NB : arrêt des bêta-2-stimulants 12 heures avant, de la théophylline et des cromones 48 heures avant, et des glucocorticoïdes 12 jours avant.

#### 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 non ou peu évocateurs, sur les

Tableau 3

Test de provocation au paracétamol (service de pneumoallergologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris, France)

Enfant (nom et prénom) :

Poids :

Test de provocation oral du paracétamol (Doliprane : sachets de 100 et 300 mg).

Dose journalière : 25 mg/kg par 24 heures  $\times$ ... kg =...

Dose cumulée (si possible supérieure ou égale aux deux tiers de la dose journalière), soit :

Consignes de préparation :

- flacon n° 1 : un sachet de Doliprane poudre orale à 100 mg dilué dans 10 ml d'eau (soit 10 mg/ml) ;
- flacon n° 2 : quatre sachets de Doliprane poudre orale à 300 mg dilués dans 40 ml d'eau (soit 30 mg/ml).

Progression des doses : toutes les 20 à 30 minutes, en débutant à  $\leq 1/100^{\circ}$  de la dose journalière.

| Temps (mn/h)                  | Flacon (n°) | Dose (ml) | Dose unitaire (mg) | Dose cumulée (mg) | Observations |
|-------------------------------|-------------|-----------|--------------------|-------------------|--------------|
| <i>Flacon n° 1 (10 mg/ml)</i> |             |           |                    |                   |              |
| 1                             |             | 0,1       | 1                  | 1                 |              |
| 1                             |             | 0,25      | 2,5                | 3,5               |              |
| 1                             |             | 0,50      | 5                  | 8,5               |              |
| 1                             |             | 0,75      | 7,5                | 16                |              |
| 1                             |             | 1         | 10                 | 26                |              |
| 1                             |             | 1,5       | 15                 | 41                |              |
| 1                             |             | 2         | 20                 | 61                |              |
| 1                             |             | 3         | 30                 | 91                |              |
| 1                             |             | 4,5       | 45                 | 136               |              |
| <i>Flacon n° 2 (30 mg/ml)</i> |             |           |                    |                   |              |
| 2                             |             | 2         | 60                 | 196               |              |
| 2                             |             | 3         | 90                 | 286               |              |
| 2                             |             | 4         | 120                | 406               |              |
| 2                             |             | 5         | 150                | 556               |              |
| 2                             |             | 6         | 180                | 736               |              |
| 2                             |             | 7         | 210                | 946               |              |

Conclusion. NB : arrêt des bêta-2-stimulants 12 heures avant, de la théophylline et des cromones 48 heures avant, et des glucocorticoïdes 12 jours avant.

tests de provocation/réintroduction [28,32,75–79,81–83,86,88,89,91,92].

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 minutes, 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 [104,105]. Les protocoles utilisés dans le Service de pneumoallergologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades pour l'aspirine, l'ibuprofène et le paracétamol sont indiqués dans les Tableaux 1, 2 et 3. Chez les patients réagissant à un AINS fortement inhibiteur de la COX-1, il est recommandé d'effectuer un/des TPO avec au moins un médicament peu inhibiteur (paracétamol, coxib), dans le but de déterminer si les patients peuvent tolérer ces antalgiques, antipyrétiques et AINS. Toutefois, les patients doivent être informés que cette tolérance peut être mise en défaut s'ils consomment de trop fortes doses de ces médicaments [49].

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'acétylsalicylate de lysine, soit d'emblée, soit en complément

des TPO [106,107]. Il existe en effet des discordances entre les TPO et les tests de provocation respiratoire [15,108].

## 5. Prise en charge

En l'état actuel, chez les patients atteints d'une HS allergique ou non allergique aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, la prévention des récurrences repose sur l'éviction durable des médicaments déclenchants, et sur le recours, lorsqu'il est possible, à des antalgiques, antipyrétiques et AINS bien tolérés. Cependant, comme il a été évoqué plus haut, le recours à ces médicaments doit être prudent puisque, au moins dans les HS non allergiques, des AINS tolérés à faibles doses peuvent induire une réaction lorsqu'ils sont administrés à fortes doses [49].

Suite à la découverte par Widal et al. [109], puis Zeiss et Lockey [110], d'une période réfractaire faisant suite à une réaction à l'aspirine, chez certains de leurs patients, certaines équipes proposent une « désensibilisation » (accoutumance), dont les résultats, bons selon les uns, seraient décevants selon d'autres [111–113]. Dans tous les cas, l'usage de cette méthode est limité par ses risques de déclenchement inopiné, et son efficacité à long terme dépend de l'observance des doses d'entretien, qui ne doivent pas être espacées de plus de 48 heures [114–117]. Enfin, si la « désensibilisation » est relativement efficace dans les rhinites et/ou asthmes associés à une intolérance aux AINS, son efficacité dans les autres pathologies (cutanées notamment) est très faible [55,118].

Certains auteurs ont préconisé les antagonistes des leucotriènes, mais les résultats des études effectuées chez des patients intolérants aux AINS, encourageants pour certains [68,69], ont été décevants pour d'autres [55,118–121]. D'autres auteurs ont montré que la benzydamine, ou *N,N*-diméthyl-3[(1-benzyl-1*H*-indazol-3-yl)ossi]-1-propanamine, un AINS sans activité sur le métabolisme de l'acide arachidonique et agissant essentiellement par ses effets inhibiteurs sur la production des cytokines pro-inflammatoires [122–126], était bien tolérée chez la majorité des patients intolérants aux AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1 et « inhibiteurs sélectifs » de la COX-2 [127]. Cependant, au moins en France, cet anti-inflammatoire n'existe que sous forme locale (Opalgyn<sup>®</sup>). Enfin, même si leurs activités anti-inflammatoires sont faibles, d'autres substances, comme les opiacés faibles (Codéfan<sup>®</sup>, Contramal<sup>®</sup>, Topalgic<sup>®</sup>, Zamudol<sup>®</sup>) et l'azopropazone, un dérivé des pyrazolés très faiblement inhibiteur de la COX-1 et de la COX-2 [128], mais qui ne semble pas être disponible en France, peuvent, dans une certaine mesure, se substituer aux antalgiques, antipyrétiques et AINS classiques, et sont parfaitement tolérées par les patients intolérants aux AINS [129–132].

## Références

- [1] Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs: a report from the Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Med Assn* 1976; 235:918–23.
- [2] Borda IT, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *J Am Med Assn* 1968;205:645–7.

- [3] Haddi E, Charpin M, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990; 45:236–9.
- [4] Hurwitz N. Admissions to hospital due to drugs. *BMJ* 1969;1:539–40.
- [5] Rebelo Gomes E, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309–16.
- [6] Beltrani VS. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1998;18:867–95.
- [7] Hung OR, Bands C, Laney G, Drover D, Stevens S, MacSween M. Drug allergies in a surgical population. *Can J Anaesth* 1994;41:1149–55.
- [8] Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991;114:956–66.
- [9] Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000;136:849–54.
- [10] Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *J Am Med Assn* 1992;268:2845–57.
- [11] Hunziker T, Kunzi EP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997;52:388–93.
- [12] Botey J, Ibero M, Malet A, Marin A, Eseverri JL. Aspirin-induced recurrent urticaria and recurrent angioedema in non atopic children. *Ann Allergy* 1984;53:265–7.
- [13] Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:599–607.
- [14] Settignano GA. Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med* 1983; 74:102–9.
- [15] Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:562–5.
- [16] Falliers CJ. Aspirin and subtypes of asthma: risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:141–7.
- [17] Jenkins C, Castello J, Hodge L. Systematic review of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434–40.
- [18] Rachelefsky GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER. Aspirin intolerance in chronic childhood asthma detected by oral challenge. *Pediatrics* 1975;56:443–8.
- [19] Settignano GA, Chafee FH, Klein DE. Aspirin intolerance II. Prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53:200–4.
- [20] Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64: 500–6.
- [21] Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002;57:569–74.
- [22] Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. The atopic trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1996;51:16–23.
- [23] Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999;54: 428–35.
- [24] Pastorello EA, Zara C, Riario-Sforza GG, Pravettoni V, Incorvaia C. Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1998;53:880–4.
- [25] Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101–6.
- [26] Speer F, Denison TR, Baptist JE. Aspirin allergy. *Ann Allergy* 1981;46: 123–6.
- [27] Quiralte J, Sanchez-Garcia F, Torres MJ, Blanco C, Castillo R, Ortega N, et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:685–9.
- [28] Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1153–8.
- [29] 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.
- [30] Mullarkey MF, Thomas PS, Hansen JA, Webb DR, Nisperos B. Association of aspirin-sensitive asthma with HLA-DQw2. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:261–3.
- [31] Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:e39–e44.
- [32] 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. *Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9: 172–7.
- [33] Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:718–23.
- [34] Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:376–80.
- [35] Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:713–6.
- [36] Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'enfant : résultats d'une étude de 164 cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:369 (Abst).
- [37] Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1366–9.
- [38] Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005;15:164–7.
- [39] Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:177–80.
- [40] Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma : advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913–21.
- [41] Asero R. Multiple sensitivity to NSAIDs. *Allergy* 2000;55:893–4.
- [42] Asero R. Tolerability of rofecoxib. *Allergy* 2001;56:916–7.
- [43] Carmona MJ, Blanca M, Garcia A, Fernandez S, Burgos F, Miranda A, et al. Intolerance to piroxicam in patients with adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:873–9.
- [44] 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.
- [45] Enrique E, Cistero-Bahima A, San Miguel-Moncin MM, Alonso R. Rofecoxib should be tried in NSAID hypersensitivity. *Allergy* 2000; 55:1090.
- [46] Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among young, asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675–e680.
- [47] Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic S. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 2000;53:1231–3.
- [48] Nettis E, Marcandrea M, Ferrannini A, Tursi A. Tolerability of nimesulide and paracetamol in patients with NSAID-induced urticaria/angioedema. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001;23:343–54.
- [49] Settignano RA, Stevenson DD. Cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:26–33.
- [50] Settignano RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in

- aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480–5.
- [51] Valero A, Baltasar M, Enrique E, Pau L, Dordal MT, Cistero A, et al. NSAID-sensitive patients tolerate rofecoxib. *Allergy* 2002;57:1214.
- [52] Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Les réactions d'hypersensibilité au paracétamol chez l'enfant : une revue de la littérature à propos d'un cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:523–6.
- [53] Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children. *Allergy* 2005;60:1174–7.
- [54] Arnaud A. Allergy and intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Rev Allergy Immunol* 1995;13:245–51.
- [55] Bircher AJ. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non IgE-mediated pathomechanisms. *Eur J Dermatol* 1999;9:657–63.
- [56] Cousin F, Philips K, Favier B, Nicolas JF. Drug-induced urticaria. *Eur J Dermatol* 2001;11:181–7.
- [57] Goetzl EJ, Valacer DJ, Payan DG, Wong MY. Abnormal response to aspirin of leukocyte oxygenation of arachidonic acid in adults with aspirin intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:693–8.
- [58] Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588–93.
- [59] Christie TE, Pagari P, Ford Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1025–9.
- [60] Lee TK. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:S34–6.
- [61] 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.
- [62] Mita H, Endoh S, Kudoh M, Kawagishi Y, Kobayashi M, Taniguchi M, et al. Possible involvement of mast cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001;56:1061–7.
- [63] Picado G, Ramis I, Rosello J, Prat J, Bulbena O, Plaza V, et al. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:65–9.
- [64] Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Overexpression of leukotriene C4-synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998;101:834–46.
- [65] Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, et al. Direct evidence for a role of the mast cells in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1046–56.
- [66] Kowalski ML, Sliwiska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P, et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:580–98.
- [67] Sladek K, Dworski R, Soja J, Sheller JR, Nizankowska E, Oates JA, et al. Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:940–6.
- [68] Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:147–51.
- [69] 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 additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607–14.
- [70] Endres S, Whitaker RED, Ghorbani R, Meydani SM, Dinarello CA. Oral aspirin and ibuprofen increase cytokine-induced synthesis of IL-1 $\beta$  and of tumor necrosis factor- $\alpha$  ex vivo. *Immunology* 1996;87:264–70.
- [71] Sousa AR, Lams BEA, Pfister R, Christie PE, Schmitz M, Lee TH. Expression of interleukin-5 and granulocyte colony-stimulating factor in aspirin-sensitive and non aspirin-sensitive asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1384–9.
- [72] Rosado A, Vives R, Gonzalez R, Rodriguez J. Can NSAIDs intolerance disappear? A study of three cases. *Allergy* 2003;58:689–90.
- [73] 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.
- [74] Daxun Z, Becker WM, Schulz KH, Schlaak M. Sensitivity to aspirin : a new serological diagnostic method. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1993;3:72–8.
- [75] Kubota Y, Koga T, Nakayama J. In vitro released interferon- $\gamma$  in the diagnosis of drug-induced anaphylaxis. *Eur J Dermatol* 1999;9:559–60.
- [76] Fernandez-Rivas M, De La Hoz B, Cuevas M, Davila I, Quirce S, Losada E. Hypersensitivity to anthranilic acid derivatives. *Ann Allergy* 1993;71:515–8.
- [77] Del Pozo MD, Lobera T, Blasco A. Selective hypersensitivity to diclofenac. *Allergy* 2000;55:412–3.
- [78] Gala G, Blanco R, Quirce S, Perez-Camo I, Alvarez-Fernandez JA, Diez-Gomez ML. Diclofenac-induced urticaria with aspirin tolerance. *Allergy* 1998;53:623–4.
- [79] Prieto A, Herrero T, Rubio M, Tomero P, Baeza ML, Velloso A, et al. A case of anaphylaxis to naproxen. *Allergy* 2005;60:660–1.
- [80] Matheu V, Sierra Z, Gracia MT, Caloto M, Alcazar MM, Martinez MI, et al. Morniflumate-induced urticaria-angioedema. *Allergy* 1998;53:812–3.
- [81] Takahama H, Kubota Y, Mizoguchi M. A case of anaphylaxis due to ibuprofen. *J Dermatol* 2000;27:337–40.
- [82] Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antépara I, Urrutia I, Jauregui I, et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy* 2003;58:312–7.
- [83] Ellis M, Haydik A, Gillman S, Cummins L, Cairo MS. Immediate adverse reactions to paracetamol in children: evaluation of histamine release and spirometry. *J Pediatr* 1989;114:654–6.
- [84] Grant JA, Weiler JM. A report of a rare immediate reaction after ingestion of acetaminophen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:227–9.
- [85] Leung R, Plomley R, Czarny D. Paracetamol anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 1992;22:831–3.
- [86] Martin JA, Lazaro M, Cuevas M, Alvarez Cuesta E. Hipersensibilidad al paracetamol. *Med Clin (Bare)* 1993;4:44.
- [87] Mendizabal S, Diez-Gomez ML. Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance. *Allergy* 1998;53:457–8.
- [88] Ownby DR. Acetaminophen-induced urticaria and tolerance of ibuprofen in an eight-year-old child. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:151–2.
- [89] Sabbah A, Sainte-Laudy J, Drouet M, Lauret MG, Loiry M. Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au paracétamol : à propos de trois cas. *Allergie Immunol* 1997;XXIX:60–3.
- [90] Vidal C, Perez-Carral C, Gonzalez-Quintela A. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:320–1.
- [91] Vieluf D, Vieluf I, Brockow B, Abeck D. Positive intracutaneous and oral provocation tests in a child with an anaphylactoid reaction to paracetamol. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:356 (Abst).
- [92] Grob M, Pichler WJ, Wüthrich B. Anaphylaxis to celecoxib. *Allergy* 2002;57:264–5.
- [93] Schuster C, Wüthrich B. Anaphylactic drug reaction to celecoxib and sulfamethoxazole: cross-reactivity or coincidence. *Allergy* 2003;58:1072.
- [94] Cirstea M, Cirje M, Suhaciu G. The diagnostic value of intradermal skin tests with penicilloyl-dextran and aspirin-polylysine. *Physiologie* 1986;23:237–43.
- [95] Zhu DX, Zhao L, Mo L, Li HL. Drug allergy: identification and characterization of IgE reactivities to aspirin and related compounds. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:160–8.
- [96] Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13926–31.

- [97] Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:1–7.
- [98] Nettis E, Giordano D, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A, Tursi A. Delayed-type hypersensitivity rash from ibuprofen. *Allergy* 2003;58:539–40.
- [99] Romano A, Pietrantonio F. Delayed hypersensitivity to flurbiprofen. *J Intern Med* 1997;241:81–3.
- [100] Ibanez MD, Alonzo E, Munoz MC, Martinez E, Laso MT. Delayed hypersensitivity reaction to paracetamol (acetaminophen). *Allergy* 1996;51:121–3.
- [101] Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematic pustulosis. *Arch Dermatol* 2003;139:1181–3.
- [102] Lebel B, Messaad 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.
- [103] 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 nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58–72.
- [104] Cormican LJ, Farooque S, Altmann DR, Lee TH. Improvements in an oral aspirin challenge for the diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2005;35:717–22.
- [105] 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.
- [106] Mellilo G, Balsano G, Bianco S, Dahlén 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 inhalation provocation tests in aspirin-induced asthma). *Allergy* 2001;56:899–911.
- [107] Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1991;46:405–9.
- [108] Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3:527–34.
- [109] Widal MF, Abrani P, Lenmoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922;30:189–92.
- [110] Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:440–8.
- [111] Bianco S, Robuschi M, Petrigli C. Treatment of aspirin idiosyncrasy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:222.
- [112] Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Long-term effects of aspirin desensitization : treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:59–65.
- [113] Szmids M, Czelewska I, Kowalski ML, Rozniecki J. Tolerance of acetylsalicylic acid induced in ASA-sensitive asthmatics does not depend on initial adverse reaction. *Allergy* 1987;42:182–5.
- [114] Baldocchi G, Vervloet D, Charpin J. Acetylsalicylic acid therapy in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1983;75:560.
- [115] Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180–6.
- [116] Stevenson DD, Pleskow WW, Schatz M, Keiger RS. Aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma : a double-blind, cross-over study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:500–7.
- [117] Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751–8.
- [118] Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal 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* 1999;54:529–30.
- [120] Hamad AM, Sutcliffe AM, Knox AJ. Aspirin-induced asthma: clinical aspects, pathogenesis and management. *Drugs* 2004;64:2417–32.
- [121] Ohnishi-Inoue Y, Mitsuya K, Horio T. Aspirin-sensitive urticaria: provocation with a leukotriene receptor antagonist. *Br J Dermatol* 1998;138:483–5.
- [122] Cioli V, Corradino C, Scorza Barcellona P. Review of pharmacological data on benzydamine. *Int J Tissue React* 1985;7:205–13.
- [123] Riboldi E, Frascaroli G, Transidico P, Luini W, Bernasconi S, Mancini F, et al. Benzydamine inhibits monocyte migration and MAPK activation induced by chemotactic agonists. *Br J Pharmacol* 2003;140:377–83.
- [124] Sironi M, Pozzi P, Polentarutti N, Benigni F, Coletta L, Guglielmotti A, et al. Inhibition of inflammatory cytokine production and protection against endotoxin toxicity by benzydamine. *Cytokine* 1996;8:710–6.
- [125] Sironi M, Milanese C, Vecchi A, Polenzani L, Guglielmotti A, Coletta I, et al. Benzydamine inhibits the release of tumor necrosis factor-alpha and monocyte chemotactic protein-1 by *Candida albicans*-stimulated human peripheral blood cells. *Int J Clin Lab Res* 1997;27:118–22.
- [126] Sironi M, Massimiliano L, Transidico P, Pinza M, Sozzani S, Mantovani A, et al. Differential effect of benzydamine on pro- versus anti-inflammatory cytokine production: lack of inhibition of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:17–9.
- [127] Nettis E, Di Paola R, Napoli G, Ferrannini A, Tursi A. Benzydamine: an alternative nonsteroidal anti-inflammatory drug in patients with nimesulide-induced urticaria. *Allergy* 2002;57:442–5.
- [128] Riendeau D, Charleson S, Cromlish W, Mancini JA, Wong E, Guay J. Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75:1088–95.
- [129] Gutgesell C, Fuchs T. Azopropazone in aspirin intolerance. *Allergy* 1999;54:897–8.
- [130] 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? In: *Proc XXIIth Congress of the EAACI, Paris. 2003. p. 349–50 (Abst).*
- [131] Nizankowska E, Czemiawska-Mysic G, Bochenek G, Szczelik A. Tolerance of azopropazone in hypersensitivity to pyrazolones and in aspirin-induced asthma. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1992;S12:22 (Abst).
- [132] Nizankowska E, Bochenek G, Czemiawska-Mysic G, Szczelik A. Tolerance of pyrazolidine derivative azopropazone in hypersensitivity to pyrazolone drugs. *Allergo J* 1994;3:320–6.