

■ Revues générales

Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux antipyrétiques, antalgiques non opiacés et AINS chez l'enfant

RÉSUMÉ : Les antipyrétiques, antalgiques non opiacés et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent la seconde cause d'hypersensibilité (HS) médicamenteuse présumée chez les enfants et adolescents, après les anti-infectieux et sont à l'origine de nombreuses anaphylaxies et toxidermies sévères.

Chez les enfants, de nombreuses réactions résultent de la fièvre, l'infection ou l'inflammation ayant motivé leur prescription. Lorsqu'il s'agit d'une réelle HS, elle peut être allergique, IgE-médiée ou médiée par des lymphocytes T, spécifique d'un ou plusieurs médicament(s) de la même famille chimique. Elle peut aussi être non allergique ("intolérance" pharmacologique), impliquant plusieurs familles chimiques différentes.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'histoire clinique (HC) et les tests de provocation médicamenteuse (TPM).

La prévention des récives repose sur l'administration d'AINS des autres familles chimiques dans les HS allergiques. Dans les HS non allergiques, elle repose sur l'administration d'AINS faiblement inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-1 et un contrôle optimal des pathologies cutanées et respiratoires préexistantes. Enfin, les réactions bénignes aux AINS peuvent, dans une certaine mesure, être prévenues par des antihistaminiques et/ou anti-leucotriènes.



C. PONVERT

Service de Pneumo-Allergologie pédiatrique
Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

■ Données épidémiologiques

Malgré une importante consommation des antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS, la prévalence des réactions présumées "allergiques" à ces médicaments est relativement faible dans la population générale, et nettement plus faible chez les enfants que chez les adultes ($\leq 0,3-2\%$) [1-5].

Si les réactions présumées liées à une HS à ces médicaments sont rares, notamment chez l'enfant, chez qui elles résultent souvent de la fièvre, l'infection et l'inflammation ayant motivé le traitement, notamment lorsqu'il

s'agit de réactions peu préoccupantes (urticaires/œdèmes sans gravité, exanthèmes maculopapuleux, éruptions mal étiquetées), elles viennent toutefois au second rang des présomptions d'HS médicamenteuse (25-30 %), après les anti-infectieux [6], les antalgiques, antipyrétiques et AINS étant une cause importante d'anaphylaxie médicamenteuse [7-9] et de toxidermies sévères [10, 11]. De plus, les bilans effectués chez les enfants rapportant des réactions de type allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS montrent qu'au moins 15-30 % des réactions rapportées sont réellement dues à une HS médicamenteuse, contre moins de 10-15 % des



Fig. 1 : Œdème du visage de chronologie accélérée lors d'un TPM à l'ibuprofène chez un enfant atteint d'une HS allergique sélective à cet AINS, mais tolérant les autres AINS, kétoprofène inclus.

réactions aux anti-infectieux [3, 12]. Un diagnostic d'HS a été porté chez 35 % des nombreux enfants explorés dans notre service pour suspicion "d'allergie" aux antalgiques, antipyrétiques et AINS (non publié).

Aspects cliniques et physiopathologie

Chez l'enfant et l'adolescent, les réactions présumées liées à une HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS les plus fréquentes sont des réactions cutanées (urticaire et/ou œdème, du visage notamment) (fig. 1), puis des manifestations respiratoires (rhinite et/ou asthme), les réactions anaphylactiques graves et les toxidermies sévères étant rares même si, du fait des biais de sélection, ces dernières représentent un motif important de consultation dans les unités d'allergologie spécialisées [5].

Les antalgiques, antipyrétiques et AINS comportent une dizaine de familles chimiques différentes (tableau I). Il existe donc des réactions d'HS allergique, médiées par des IgE ou des lymphocytes T, spécifiques d'un ou plusieurs médicament(s) d'une même famille chimique, mais ne concernant pas les autres familles d'AINS. Ces médicaments ont également des propriétés pharmacologiques communes, liées à leur capacité à inhiber les cyclo-oxygénases (COX-1 et -2)

Familles chimiques et DCI	Noms commerciaux des principaux médicaments administrables par les voies orales et injectables en France
Salicylés : ● acide acétylsalicylique (seul ou associé) ● autres salicylés : diflunisal	Aspirine®, Aspégic®, Aspro®, Catalgine®/Algonévriton®, Antigrippine®, Détoxalgine® Dolobis®
Aryl-acétiques (arylalkanoïdes) ● diclofénac ● aclofénac	Diclofénac®, Voldal®, Voltarène®, Xénid® Cartrex®
Aryl-propioniques (profènes) ● ibuprofène ● kétoprofène ● naproxène ● flurbiprofène ● acide tiaprofénique	Advil®, Antarène®, Antarène-Codéine® Profenid®, Ketum®, Toprec® Apranax®, Naprosyne® Antadys®, Cébutide® Surgam®
Aryl-carboxyliques (oxicams) ● piroxicam ● ténoxicam ● méloxicam ● nabumétone	Feldène®, Piroxicam® Tilcotil® Mobic® Nabucox®
Fénamates ● acide niflumique ● acide méfénamique	Nifluryl® Ponstyl®
Pyrazolés ● phénylbutazone (butazolidine) ● dipyrone (métamizole, amidopyrine)	Novalgine®
Indoliques (indométacine)	Indocid®
Paracétamol seul	Claradol®, Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan®, Fébrectol®, Paracétamol®
Paracétamol + aspirine	Afébryl®
Paracétamol associé	Codoliprane®, Diantalvic®, Fébrectol®, Fervex®
Coxibs (pas avant 12 ans en principe) ● célécoxib ● étoricoxib ● rofecoxib ● valdecoxib	Celebrex® Arcoxia®(pas avant 16 ans) Vyoxx®(retiré) Bextra®

Tableau I : Classification par familles chimiques des antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS.

Revue générale

(fig. 2), expliquant l'existence de réactions d'HS non allergique ("intolérance" pharmacologique) affectant des médicaments de familles chimiques différentes. Ces dernières réactions résultent d'un blocage de la voie de la COX-1, blocage dont l'origine reste mal connue (prédisposition génétique, infections par des virus "lents", modifications épigénétiques?), avec, pour conséquence, une inhibition de la production de la prostaglandine E2 (PGE2), cette prostaglandine exerçant des effets inhibiteurs sur la libération des leucotriènes (LTs), eux-mêmes puissamment histamino libérateurs, vasodilatateurs et vasoperméatifs, et constricteurs du muscle lisse. Ce faisant, l'inhibition de la COX-1 entraîne indirectement une libération accrue des LTs par des cellules diverses avec, pour conséquences, la survenue de réactions cutanées et/ou respiratoires. Des concentrations élevées de LTs ont été détectées dans le sérum et les urines des patients atteints d'HS non allergique aux AINS.

Les réactions d'HS non allergique peuvent survenir chez des patients atteints de pathologies cutanées ou respiratoires préexistantes (urticaire/œdème chronique, rhinite, conjonctivite, asthme et polyposse nasale) et sont caractérisées par une exacerbation de ces pathologies. Mais elles peuvent aussi survenir chez des patients sans comorbidités et être à l'origine de symptômes "induits" par les AINS. Qu'il s'agisse de réactions exacerbées ou induites, les risques de réaction et de gravité des réactions augmentent avec le rapport d'inhibition COX-1/COX-2 des médicaments [13, 14]. Selon les données de la littérature, les réactions d'HS allergique seraient plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes (≥ 45-50 % vs 30-40 %). Dans l'étude menée dans notre service et évoquée plus haut, un diagnostic d'HS allergique a été porté chez près des 2/3 des enfants atteints d'une HS aux AINS.

La classification générale des réactions d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS est indiquée dans le **tableau II** [15].

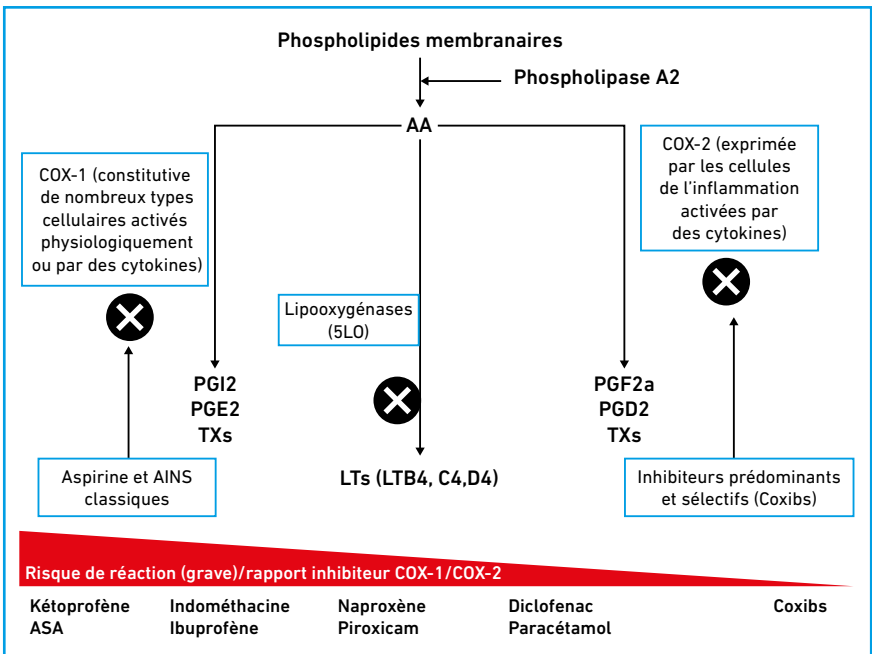


Fig. 2 : Mécanismes pharmacologiques des réactions d'HS non allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS. **Abréviations :** AA (acide arachidonique), AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens), COX-1 (cyclo-oxygénase-1), COX-2 (cyclo-oxygénase-2), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), ENDA (European Network of Drug Allergy), 5-LO (5-lipo-oxygénase), LTs (leucotriènes), PG (prostaglandines), TXs (thromboxanes).

Caractéristiques	Pathologies sous-jacentes	Chronologie	Mécanisme
1) HS allergique			
Urticaires/œdèmes aigus, anaphylaxie, parfois respiratoires	Atopie (inconstante)	Immédiate/ accélérée (usuellement ≤ 1-6h)	IgE-médié
Urticaires retardées, EMP, toxiidermies ± sévères	Aucune (connue)	Retardée (usuellement ≥ 24h)	Lymphocytes T-médié
2) HS non allergique			
R. respiratoires exacerbées par AINS	Rhinite, asthme, polyposse	Immédiate/ accélérée (usuellement ≤ 1-6h)	Inhibition de la COX-1
R. cutanées exacerbées par les AINS	Urticaires/œdèmes chroniques/ récidivants		
R. respiratoires induites par les AINS	Généralement aucune		Probable inhibition de la COX-1
R. cutanées induites par les AINS	Généralement aucune (peut précéder une urticaire chronique)		
R. mixtes (cutanées et respiratoires) induites par les AINS	Généralement aucune		
Abréviations: AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), COX-1 (cyclo-oxygénase-1), EMP (exanthème maculopapuleux), HS (hypersensibilité), R (réactions)			

Tableau II : Classification des réactions d'HS aux AINS chez l'adulte et le grand adolescent, d'après [15].

POINTS FORTS

- Les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS sont la seconde cause d'HS médicamenteuse suspectée, et une cause fréquente d'anaphylaxie médicamenteuse et de toxidermie sévère.
- Bien que, notamment chez les enfants, de nombreuses réactions résultent de la fièvre, l'infection ou l'inflammation, une HS est confirmée chez au moins 15-30 % des patients rapportant des réactions de type allergique à ces médicaments.
- Les réactions d'HS à ces médicaments peuvent être allergiques, IgE-médiées (urticaires/œdèmes et anaphylaxies, de chronologie immédiate) ou médiées par des lymphocytes T (toxidermies retardées), spécifiques d'un ou plusieurs médicament(s) d'une même famille chimique.
- Elles peuvent aussi être non allergiques, liées aux propriétés pharmacologiques des médicaments et impliquant plusieurs familles chimiques ("intolérances croisées"). Ces réactions peuvent se manifester par des exacerbations de pathologies préexistantes (urticaire/œdème chronique, rhinite/asthme/polypose, exacerbées par les AINS), mais peuvent aussi survenir chez des individus sans comorbidités (réactions induites par les AINS).
- Le diagnostic repose essentiellement sur l'HC, d'autant plus évocatrice que les réactions sont graves (réactions immédiates et/ou anaphylactiques, toxidermies plus ou moins sévères) et qu'elles se répètent (réactions à un/des médicament(s) de la même famille ou à des AINS de familles chimiques différentes, *a fortiori* si fortement inhibitrices de la COX-1), et sur les TPM effectués avec le(s) médicament(s) suspect(s) (réactions peu préoccupantes) ou d'autres AINS (autres réactions).
- La prévention des récives repose sur l'administration d'AINS alternatifs, peu inhibiteurs de la COX-1 dans les HS non allergiques, ou de n'importe quelle autre famille chimique dans les HS allergiques. Elle repose aussi sur le contrôle optimal des comorbidités chez les patients qui en sont atteints (symptômes exacerbés par les AINS).

Une autre classification a été proposée chez l'enfant, compte-tenu de la relative rareté, dans cette tranche d'âge, des urticaires/œdèmes chroniques et des asthmes avec polyposé nasale (**tableau III**) [16], même si cette classification a été récemment critiquée [17].

■ Diagnostic

Les tests cutanés (TC) aux AINS (pricks, intradermoréactions et patch-tests, selon la nature et la chronologie des symptômes) ont une sensibilité faible et une spécificité variable ou inconnue, et ne sont pas validés, même s'ils peuvent avoir une certaine utilité dans les réactions immédiates et/ou anaphylactiques IgE-médiées, et dans les toxidermies retardées sévères [8, 9, 15]. Dans notre expérience, ces tests, effectués à des concentrations non irritantes, ont une bonne spécificité (90-100 %), mais leur sensibilité globale est faible (20-25 %), même si elle est légèrement supérieure chez les enfants rapportant des anaphylaxies et des toxidermies (potentiellement) sévères.

Les examens biologiques ne sont pas validés car inexistantes (dosages des IgE spécifiques pour les réactions immédiates), ou peu explorés (tests d'activation lymphocytaire et ELISPOTs pour les réactions retardées), ou de sensibilité et spécificité très imparfaites (tests d'activation des basophiles pour les réactions immédiates/accélérées), et ne pouvant être effectués que dans de

Réactions (type)	Manifestations cliniques	Chronologie	Facteurs de risque	Réactivité croisée	Mécanisme
HS allergique immédiate	Urticaire/œdème, anaphylaxie	Immédiate (≤ 1 h)	ND	Non	IgE-médié
HS allergique non immédiate	Urticaire/œdème, toxidermie	Retardée (≥ 24 h)	ND	Non	Lymphocytes -médié
HS non allergique	Urticaire/œdème, rhinite/conjonctivite, asthme, anaphylaxie	Aiguë (1-6 h usuellement)	Urticaire/œdème chronique, rhinite, asthme	Oui	Inhibition de la COX-1
Abréviations : COX-1 (cyclo-oxygénase-1), HS (hypersensibilité), ND (non déterminé)					

Tableau III : Classification des réactions d'HS aux AINS adaptée à l'enfant, d'après [16].

Revue générale

rares laboratoires bien équipés et bien entraînés. En pratique, le diagnostic repose donc essentiellement sur l'histoire clinique (HC) des patients et sur les résultats des tests de provocation médicamenteuse (TPM) effectués avec le médicament suspect (réactions peu préoccupantes) ou avec d'autres AINS (autres réactions) [8, 9, 15].

Le diagnostic d'HS allergique est simple à faire lorsque le patient rapporte des réactions à un/des médicament(s) d'une même famille chimique, associées à une bonne tolérance des médicaments des autres familles, et notamment des médicaments fortement inhibiteurs de la COX-1. De même, le diagnostic d'HS non allergique est aisément porté chez les patients rapportant des réactions à des médicaments de familles différentes, en particulier lorsque les réactions s'aggravent avec le pouvoir inhibiteur des médicaments sur la COX-1. Mais, bien souvent, après une réaction à un AINS, les patients renoncent aux autres AINS, exception faite du paracétamol qui est le plus souvent bien toléré. Il est ainsi difficile de faire la preuve de la réalité de leur HS et, si HS il y a, de sa nature allergique ou non allergique. Mis à part les TC et les

tests *in vitro*, dont les limites ont été évoquées plus haut, le diagnostic repose sur des TPM avec un AINS fortement inhibiteur de la COX-1 (classiquement l'aspirine). Ces tests doivent être effectués sous surveillance dans des unités spécialisées capables de prendre en charge rapidement d'éventuelles réactions (potentiellement) graves. Un diagnostic d'HS allergique est porté si le patient tolère l'AINS fortement inhibiteur de la COX-1, et un diagnostic d'HS non allergique si le patient réagit au TPM effectué avec l'AINS fortement inhibiteur de la COX-1. Il convient alors d'identifier, par d'autres TPM ou l'HC, les médicaments plus faiblement inhibiteurs de la COX-1 qui pourront être tolérés.

L'algorithme diagnostique général des réactions d'HS aux antalgiques, anti-pyrétiques et AINS est indiqué dans le **tableau IV** [15]. Celui proposé plus spécifiquement chez les enfants et adolescents est indiqué dans la **figure 3** [8, 9].

Prévention des récives

Une fois établie la réalité de l'HS médicamenteuse et sa nature, allergique ou non

allergique, la prévention des récives repose sur :

>>> Dans les HS allergiques, l'administration d'AINS des autres familles chimiques, voire d'autres médicaments de la même famille chimique que l'AINS responsable des réactions allergiques après avoir contrôlé leur tolérance sur la base de l'HC du patient ou par des TPM. Toutefois, compte-tenu du large choix d'AINS alternatifs et du risque élevé d'allergénicité croisée entre les AINS d'une même famille chimique, cette démarche est rarement effectuée.

>>> Dans les HS non allergiques, l'administration d'AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1 (**tableau V**) [18-20], après avoir prouvé qu'ils sont bien tolérés, et un contrôle optimal des pathologies cutanées et respiratoires exacerbées par les AINS, lorsqu'elles existent [21-23]. Le recours aux médicaments peu inhibiteurs de la COX-1 doit cependant être prudent puisque les AINS tolérés à faible dose et/ou pendant un temps court peuvent induire une réaction lorsqu'ils sont administrés à fortes doses, par voie injectable, et/ou pendant une longue période,

Histoire clinique				
Chronologie des réactions	Aiguë (≤ 24h)			Retardée (≥ 24h)
Symptômes	Respiratoires	Cutanés	Cutanés et/ou anaphylactiques	Divers (surtout cutanés)
Pathologies préexistantes	Asthme/rhino-sinuite/ polypose	Urticaire/œdème chronique	Aucune classiquement	Aucune
Réactivité croisée ?	Réactions à d'autres inhibiteurs de la COX-1		Réactions sélectives	Oui/non
Algorithme diagnostique				
Tests cutanés	Non		Pricks/IDR*	Patches ± IDR*
Biologie	TAB*		sIgE*, TAB*	TAL*, TPL*
TPM	TPO (+++), ± voie nasale/inhalée		TPO (si TC négatifs)	TPO (après réflexion)
TPM alternatif	Oui (si TPO précédent positif)		Oui (avec précaution)	Oui (avec précaution)
Abréviations : EAACI (<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>), ENDA (<i>European Network of Drug Allergy</i>), COX-1 (cyclo-oxygénase-1), IDR (intradermoréaction), sIgE (dosage des IgE spécifiques), TAB (test d'activation des basophiles), TAL (test d'activation lymphocytaire, TPL (test de prolifération lymphocytaire), TPM (test de provocation médicamenteuse), TPO (test de provocation orale), *(tests ayant une valeur diagnostique limitée).				

Tableau IV : Algorithme diagnostique général des réactions d'hypersensibilité aux AINS proposé par l'ENDA/EAACI, d'après [15].

Revue générale

y compris lorsqu'il s'agit du paracétamol et des coxibs [1, 24, 25]. Les réactions bénignes aux AINS, tant exacerbées qu'induites (urticaire/œdème sans signes de gravité notamment), peuvent,

dans une certaine mesure, être prévenues par des antihistaminiques et/ou anti-leucotriènes administrés en même temps que les AINS [21, 26]. Enfin, chez les rares enfants chez lesquels aucun

antalgique, antipyrétique ou AINS n'est toléré, la lutte contre la fièvre repose sur les moyens physiques (rafraîchissement de l'atmosphère et du corps, et hydratation), celle contre la douleur sur l'application locale de froid et les opiacés légers, et celle contre l'inflammation sur l'administration d'antagonistes des leucotriènes (peu anti-inflammatoires) et, surtout, de corticoïdes.

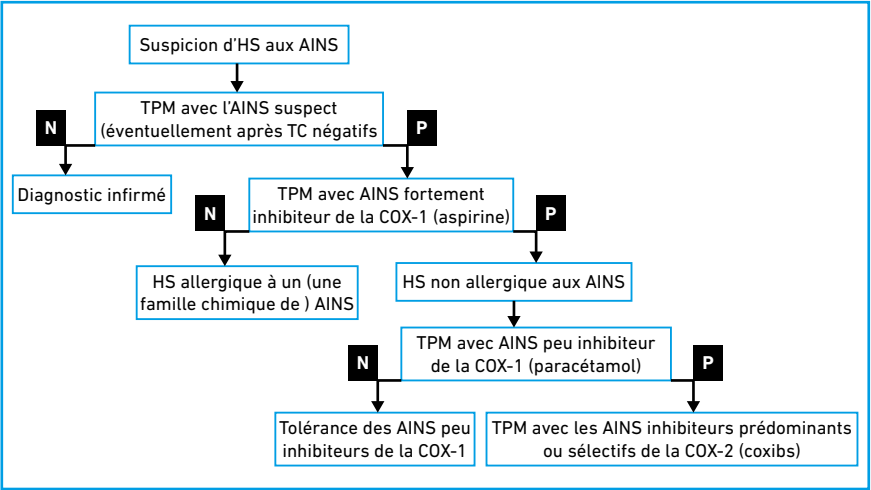


Fig. 3 : Algorithme diagnostique proposé par l'ENDA/EAACI chez les enfants et jeunes adolescents rapportant des réactions présumées liées à une hypersensibilité aux AINS, sauf dans les anaphylaxies et toxidermies (potentiellement) sévères. D'après [8 et 9]. **Abbreviations :** AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), COX-1 (cyclo-oxygénase-1), COX-2 (cyclo-oxygénase-2), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), ENDA (European Network of Drug Allergy), HS (hypersensibilité), N (négatif/toléré), P (positif/induisant une réaction), TC (tests cutanés), TPM (test de provocation médicamenteuse).

DCI	Noms commerciaux principaux
Coxibs	Celebrex®
Meloxicam	Mobic®
Paracétamol	Paracétamol®, Doliprane®, Efferalgan®, etc.
Diclofénac	Voltarène®
Sulindac	Arthrocline®
Acide méfénamique	Ponstyl®
Piroxicam	Feldène®
Acide niflumique	Nifturyl®
Fénoprophène	Nalgésic®
Métamizole (noramidopyrine)	Viscéralgine® (arrêt), Novalgine®
Ibuprofène	Advil®, Antarène®
Naproxène	Apranax®, Naprosyne®
Aspirine	Aspegic®, Aspro®, etc.
Indométacine	Indocid®
Kétoprofène	Profénid®, Toprec®, Ketum®
Flurbiprofène	Antadys®, Cébutide®, Strefen®
Kétorolac	Formes locales seules disponibles

Tableau V : 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), du plus faible vers le plus fort, d'après [17].

BIBLIOGRAPHIE

1. SETTIPANE RA. Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med*, 1983;74: 102-109.
2. BOTEY J, IBERO M, MALET A *et al*. Aspirin-induced recurrent urticaria and recurrent angioedema in non-atopic children. *Ann Allergy*, 1984;53:265-267.
3. GOMES ER, BROCKOW K, KUYUKU S *et al*. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI drug interest group. *Allergy*, 2016;171:149-161.
4. LESKO SM, MITCHELL AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*, 1999;104:e39-44.
5. 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;59:718-723.
6. TAN VAK, GIREZ IFA, VAN BEVER HP. Prevalence of drug allergy in Singaporean children. *Singapore Med J*, 2009;50:1158-1161.
7. AUN V, BLANCA M, SABINO-GARRO L *et al*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014;2:414-420.
8. KIDON M, BLANCA-LOPEZ N, GOMES E *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;29:469-480.
9. CAVKAYTAR G, DU TOIT G, CAIMMI D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:25-35.
10. DENG Q, FANG X, ZENG Q *et al*. Severe cutaneous adverse drug reactions of Chinese inpatients: a meta-analysis. *An Bras Dermatol*, 2017;92:345-349.

11. FERRANDIZ-PULLIDO C, GARCIA-FERNANDEZ D, DOMINGUEZ-SAMPEDRO P *et al.* 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;25:1153-1159.
12. ALVES C, ROMEIRA AM, ABREU C *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2017;45:40-57.
13. SANCHEZ-BORGES M, CAPRILES-BEHRENS E, CABALLERO-FONSECA E. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004;13:376-380.
14. DONA I, BLANCA-LOPEZ N, CORNEJO-GARCIA JA *et al.* Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of responses. *Clin Exp Allergy*, 2011;41:86-95.
15. KOWALSKI ML, MAKOWSKA JS, BLANCA M *et al.* Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification, diagnosis and management (Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA). *Allergy*, 2011;66:818-829.
16. COUSIN M, CHIRIAC A, MOLINARI M *et al.* Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016;27:743-748.
17. ARIKOGLU T, DEMIRHAN A, OZHAN AK *et al.* Evaluation of different protocols for classification of pediatric hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Children with underlying allergic disease should be a separate subgroup. *Allergy Asthma Proc*, 2024;45:14-23.
18. WARNER TD, MITCHELL JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*, 2004;18:790-804.
19. CALVO-CAMPOVERDE K, GINER-MUNOZ MT, VALDEZ M *et al.* Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs. *An Pediatr (Barc)*, 2016;84:148-153.
20. CORZO JL, ZAMBONINO MA, MUNOZ C *et al.* Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brit J Dermatol*, 2014;170:725-729.
21. TRAUTMANN A, ANDERS D, STOEVE SANDT J. H-1 antihistamine premedication in NSAID-associated urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016;4:1205-1212.
22. CORSO J, DIEZ S, CARDONA R. Clinical control of CSU with antihistamines allows for tolerance of NSAID-exacerbated cutaneous disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:3577-3583.
23. PACOR ML, DI LORENZO C, 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;31:1607-1614.
24. DONA I, BLANCA-LOPEZ N, JAGEMANN LR *et al.* Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2011;66:1428-1433.
25. TOPAL E, CELISKÖY MH, GAMSE-SAYAN Y *et al.* 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.
26. PEREZ C, SANCHEZ-BORGES M, CAPRILES E. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2001;108:1060-1061.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.