

Intolérance aux inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines

Michael Fricker^{a, b}, Werner Pichler^a, Arthur Helbling^{a, c}

^a Allergologisch-Immunologische Poliklinik, Universitätsklinik für Rheumatologie, klinische Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern

^b Praxisgemeinschaft Möriegen

^c Allergiestation Zieglerhospital, Medizinische Klinik, Spital Netz Bern AG, Bern

Quintessence

- Les intolérances aux inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont fréquentes, affectant 0,5 à 1,9% de la population.
- Parmi les symptômes cliniques de l'intolérance aux inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines figurent l'urticaire, l'angio-œdème, la bronchoconstriction, la rhino-conjonctivite et dans de rares cas, l'anaphylaxie avec défaillance circulatoire au cours des quelques minutes à 3–4 heures après application du médicament.
- Le diagnostic de l'intolérance aux inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines repose sur l'anamnèse et sur des tests de provocation (orale et bronchique). Les tests cutanés sont généralement infructueux.
- L'intolérance aux inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines est avant tout liée à une altération au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique, qui résulte de l'inhibition de la cyclo-oxygénase 1.
- Ainsi, il convient d'éviter tous les inhibiteurs puissants de la synthèse des prostaglandines inhibant la cyclo-oxygénase 1 en cas d'intolérance connue.
- Il est essentiel d'identifier des médicaments alternatifs pour le traitement des états inflammatoires et des douleurs.
- Les patients présentant des symptômes cutanés tolèrent le plus souvent l'acide acétylsalicylique à faible dose (100 mg/jour) pour l'inhibition de l'agrégation thrombocytaire.
- Les patients devraient porter sur eux une carte d'urgence précisant le traitement alternatif.

Introduction

Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui sont de puissants inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (ISPG) s'observent encore et toujours dans la pratique clinique quotidienne en raison de la prescription fréquente et de la prise largement répandue de ces substances [1]. Environ un quart de toutes les réactions d'intolérance médicamenteuse sont liées à un traitement par ISPG. Ces réactions incluent des effets indésirables «pharmacologiques» comme des complications gastro-intestinales (ulcères), une insuffisance rénale ou une rétention hydrique accrue, avant tout en cas de maladies cardiaques [2]. Les manifestations cliniques de certains effets indésirables des ISPG s'apparentent à une réaction allergique aiguë, avec urticaire, angio-œdème ou bronchospasme. En raison de l'absence de preuves d'un mécanisme IgE-dépendant, ces réactions sont appelées «réactions pseudo-allergiques» et elles sont regroupées sous l'entité «réactions

d'hypersensibilité» ou «intolérances à l'aspirine, aux AINS ou aux ISPG». Sur le plan clinique, il est impossible de faire la distinction entre une réaction allergique et une réaction pseudo-allergique! La prévalence des réactions d'hypersensibilité aux ISPG s'élève à 21–30% chez les patients atteints d'urticaire chronique et à 2–23% chez les patients atteints d'asthme. Dans la population générale, elle s'élève à 0,5–1,9% [3–5]. Dans l'intolérance aux ISPG, le blocage de la cyclo-oxygénase (avant tout de la COX-1) résulte en une altération du métabolisme de l'acide arachidonique, avec entre autres une diminution de la production de la prostaglandine E2 (PGE2) et une augmentation de l'expression des leucotriènes [6].

Manifestations cliniques

En fonction du mode d'application du médicament, les manifestations suivantes apparaissent généralement en l'espace de quelques minutes à quelques heures (le plus souvent <3 heures): urticaire, angio-œdème, rhino(conjonctivite) et bronchospasmes; les chutes tensionnelles allant jusqu'au choc anaphylactique sont rares. Les réactions ne sont pas les mêmes chez tous les patients; elles peuvent concerner uniquement la peau ou les voies respiratoires, mais peuvent aussi toucher les deux organes [7].

En principe, on distingue trois types d'intolérance aux AINS (tab. 1 ↩):

1. avec maladie sous-jacente
 - a) de la peau (urticaire chronique, angio-œdème)
 - b) des voies respiratoires (asthme, polyposse nasale, rhinosinusite chronique)
2. sans maladie sous-jacente
3. Manifestation avec urticaire/angio-œdèmes et asthme.

Abréviations:

AAS	acide acétylsalicylique
AECD	aspirin-exacerbated cutaneous disease
AERD	aspirin-exacerbated respiratory disease
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
ASL	acétylsalicylate de lysine
CAST	cellular antigen stimulation test (test de stimulation leucocytaire)
COX	cyclo-oxygénase
ISPG	inhibiteur de la synthèse des prostaglandines
LTC4	leucotriène C4
PGD2	prostaglandine D2
PGE2	prostaglandine E2
TAB	test d'activation des basophiles
TTL	test de transformation lymphocytaire



Michael Fricker

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Tableau 1. Manifestations variables sur le plan clinique d'une intolérance aux inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (modifié d'après Borges [7]).

1. Avec maladie sous-jacente
a) de la peau (urticaire chronique, angio-œdèmes récidivants): AECD (aspirin-exacerbated cutaneous disease, maladie cutanée exacerbée par l'aspirine)
b) des voies respiratoires (asthme, polypose nasale, rhino-sinusite chronique): AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease, maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine)
2. Sans maladie sous-jacente, survenue spontanée
a) manifestations (urticaire aiguë/angio-œdème ou asthme) déclenchées par de multiples inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines
b) manifestations (urticaire aiguë/angio-œdème ou asthme) déclenchées par des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines isolés
3. Manifestation avec urticaire/angio-œdème et asthme (concerne env. 2–5% des patients avec AERD)

Les réactions aux ISPG s'observent le plus souvent chez des patients ayant une maladie sous-jacente (groupe 1). La prise d'un ISPG résulte en une exacerbation de la maladie sous-jacente, avec aggravation de l'urticaire ou de la maladie respiratoire (rhinopathie/asthme). En cas de maladie sous-jacente bien contrôlée par un traitement, les exacerbations suite à la prise d'un ISPG sont moins fréquentes. L'intolérance aux ISPG peut également précéder une urticaire ou un asthme en cours de développement ou constituer le premier symptôme de la maladie sous-jacente. L'aggravation de l'urticaire ou de la maladie respiratoire est également appelée maladie cutanée exacerbée par l'aspirine (aspirin-exacerbated cutaneous disease, AECD) [8] ou maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)

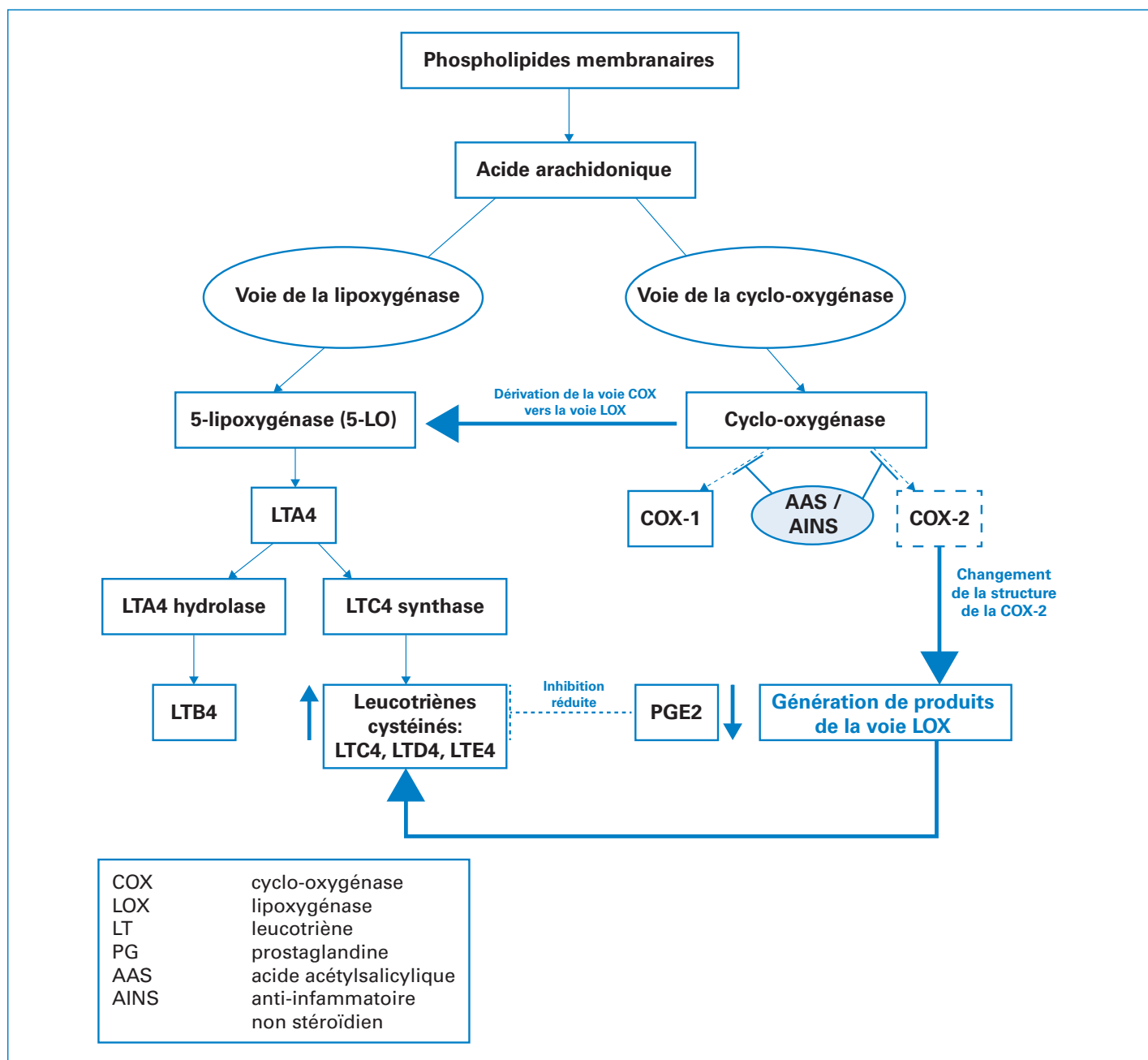


Figure 1
Mécanisme pathogénique (d'après [16], réimpression avec autorisation).

[7]. Ces dénominations peuvent être trompeuses dans la mesure où les réactions ne surviennent pas uniquement suite à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS), mais également suite à la prise d'ISPG comme le diclofénac, l'acide méfénamique, etc.

Dans le groupe 1b, il convient également de comptabiliser les patients présentant la triade polypose nasale, asthme et intolérance à l'aspirine, connue sous le nom de maladie de Widal ou de triade de Samter [9]. Souvent, ces patients ne savent pas que la dégradation de leur asthme est conditionnée par la prise d'AINS car ils souffrent fréquemment d'asthme sévère.


Le déclenchement d'une réaction d'intolérance dépend d'une part de la dose et d'autre part, de la puissance de l'inhibition de la COX-1 induite par les ISPG. Ainsi, en cas d'AECD, l'AAS peut être toléré jusqu'à une dose de 300 mg; en cas d'AERD, la dose seuil est généralement nettement inférieure à 100 mg d'AAS. Par ailleurs, il existe des patients qui tolèrent bien certains médicaments de cette classe thérapeutique, malgré une anamnèse suggestive d'une intolérance aux ISPG. Ainsi, un patient sans maladie sous-jacente peut bien tolérer l'acide méfénamique malgré des réactions pseudo-allergiques récidivantes à l'AAS. Le mécanisme pathogénique à la base de cette tolérance variable n'est pas clair.

Parfois, des cofacteurs, comme les infections virales, la fièvre, l'effort physique ou la prise d'alcool, conjugués à la prise d'AINS, sont à l'origine de réactions générales [10]. Ainsi, pour citer un exemple, un patient migraineux tolère sans problème 1 comprimé d'aspirine


500 mg, alors qu'il développe en très peu de temps une urticaire généralisée en cas d'infection virale concomitante.

L'intolérance aux ISPG touche à part égale les femmes et les hommes. Les réactions aux pyrazolones ne s'observent pratiquement plus de nos jours, car ces médicaments ne sont plus que rarement prescrits.

Physiopathologie

Les ISPG et l'AAS provoquent une diminution de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) (fig. 1 ). Cette inhibition exerce une action anti-inflammatoire, antiphlogistique et analgésique. Les ISPG comme l'ibuprofène, le diclofénac, l'acide méfénamique, l'indométacine, le naproxène ou l'AAS bloquent les deux isoenzymes (COX-1 et COX-2) de façon dose-dépendante. En cas d'intolérance aux ISPG, l'isoforme constitutive de la cyclo-oxygénase 1 est principalement bloquée, ce qui entraîne une réduction de la PGE2 (protectrice). Dans une étude récente, il a été montré que les inhibiteurs de la COX-2 n'influençaient pas la biosynthèse de la prostaglandine D2 (PGD2), un médiateur ayant une puissante action bronchoconstrictrice [11]. D'un autre côté, des leucotriènes cystéinés sont produits en grandes quantités et des médiateurs comme la PGD2 et le leucotriène C4 (LTC4) sont libérés des mastocytes, se traduisant par la formation d'œdèmes, la production de mucus et par une bronchoconstriction. Le mécanisme est considéré comme établi et il fournit une explication tangible à l'asthme induit par l'aspirine [6]. Ainsi, lors du déclenchement d'une réaction d'intolérance, celle-ci n'est pas tant conditionnée par la «structure» de l'ISPG utilisé mais beaucoup plus par le mécanisme d'action avec blocage de la cyclo-oxygénase 1. Les mécanismes physiopathologiques ne sont néanmoins pas totalement élucidés et ils s'appliquent moins bien aux réactions purement cutanées liées aux ISPG [12]. Avant tout pour les réactions survenant dans le cadre d'une AERD, une prédisposition génétique pourrait également être impliquée [13]. Les réactions IgE-médiées aux ISPG sont rares et les manifestations d'hypersensibilité médiées par les cellules T, qui s'accompagnent avant tout d'exanthèmes maculo-papuleux, sont encore plus rares [14].

Diagnostic

Le diagnostic (fig. 2 ) repose en premier lieu sur l'anamnèse. En cas de réactions générales répétées aux ISPG, la piste de l'intolérance est à privilégier, avant tout en présence de symptômes cutanés [15, 16]. Les exceptions sont les exacerbations en cas d'urticaire chronique et d'asthme insuffisamment contrôlé. Après prise d'ISPG, ces exacerbations ne s'observent plus lorsque l'urticaire chronique est en régression ou lorsque l'asthme est bien contrôlé. Les tests cutanés ne sont pas utiles pour le diagnostic d'une intolérance. Dans le contexte des ISPG, ils peuvent contribuer à identifier une vraie allergie au diclofénac ou aux pyra-

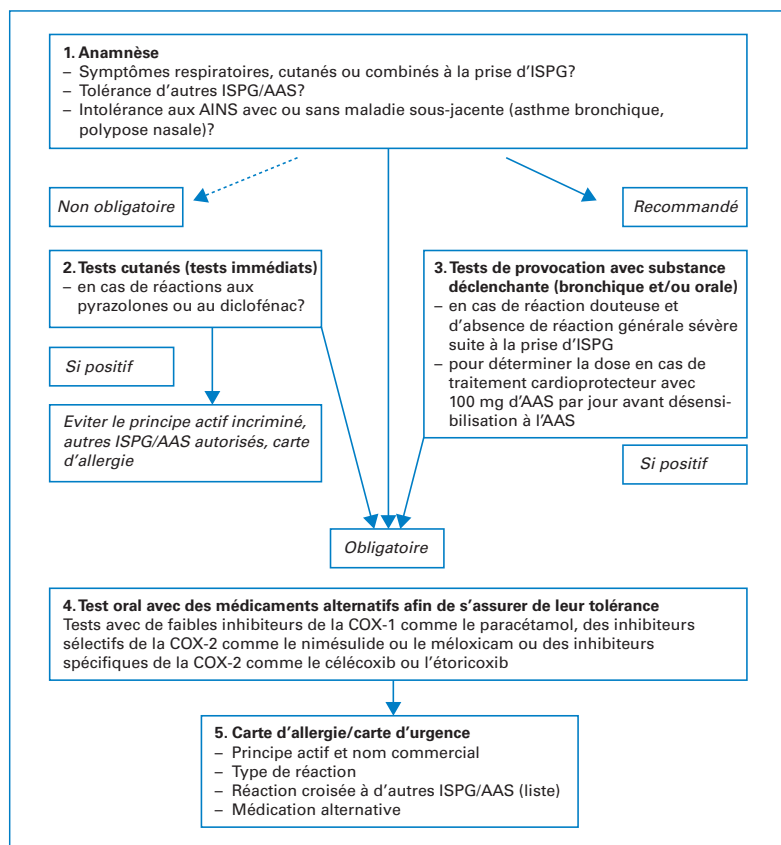


Figure 2

Marche à suivre en cas de suspicion d'intolérance aux inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines.

Tableau 2. Médicaments – ISPG/AAS et pyrazolones.

AINS/AAS:	Pyrazolones:
Acide acétylsalicylique	Aminophénazone
Diclofénac	Mofébutazone
Dexibuprofène	Novaminsulfone/métamizol
Dexkétoprofène	Oxyphenbutazone
Etodolac	Phénazone
Flurbiprofène	Phénylbutazone
Ibuprofène	Propylphénazone
Indométhacine	
Lornoxicam	
Acide méfénamique	
Naproxène	
Piroxicam	

Schéma de provocation orale/inhalée avec AAS (ASL)

Sur la base de l'anamnèse et d'examen préliminaires, ajustement des doses initiales; ne pas réaliser en cas de VEMS <70%.

ASL inhalé		AAS oral (suite à l'ASL inhalé)	
- 5 mg	5 mg	- 80 mg	80 mg
- 10 mg	15 mg	- 160 mg	240 mg
- 20 mg	35 mg	- 320 mg	560 mg
- 40 mg	75 mg	- (500 mg)	(1060 mg)
	(dose unique) (dose cumulée)		(dose unique) (dose cumulée)

Provocation inhalée

Contre-indications: asthme bronchique mal contrôlé et VEMS <70%.
Si possible, arrêt des β_2 -agonistes 24 heures avant la provocation.
Administration d'ASL toutes les 1/2 h, avec mesure du VEMS.
Test positif si diminution du VEMS $\geq 20\%$ par rapport à la valeur initiale et/ou symptômes cliniques tels que dyspnée, sensation de constriction thoracique, toux persistante, sibilances, rhinorrhée aiguë, conjonctivite.
Si diminution du VEMS de 15 à 19% par rapport à la valeur initiale, réduction de la dose suivante de moitié par rapport à la dose prévue.


Provocation orale

Contre-indications: asthme bronchique mal contrôlé et VEMS <70%.
Si possible, arrêt des β_2 -agonistes 24 heures avant la provocation.
Administration toutes les 1/2(-3) h en cas de bonne tolérance et de paramètres vitaux stables (pression artérielle, pouls, débit expiratoire de pointe).
Test positif si réactions nasales-oculaires (souvent), respiratoires (voir ci-dessus) ou cutanées (urticaire ou angio-œdème).

À l'issue de la provocation, garder le patient sous surveillance médicale durant 2 heures.

Avant le départ du patient, lui remettre un kit d'urgence (2 comprimés d'un antihistaminique oral, 2 comprimés de prednisone à 50 mg). Remettre un bronchodilatateur aux asthmatiques.

zolones, ce qui est néanmoins rare. Les examens sérologiques comme la recherche d'IgE spécifiques, le TTL (test de transformation lymphocytaire), le TAB (test d'activation des basophiles) et le CAST (cellular antigen stimulation test – test de stimulation leucocytaire) ne sont pas suffisamment validés pour la pratique clinique quotidienne et ils sont dès lors d'une utilité limitée.

En cas d'anamnèse univoque, il n'est pas nécessaire de pratiquer des tests de provocation (fig. 3 ) pour confirmer une réaction sévère après prise d'ISPG (par ex. anaphylaxie), d'autant plus que les tests de provocation ne sont positifs que dans environ un tiers des cas [4, 17]. Il convient de tenir compte des différentes doses seuil pour le déclenchement d'une réaction cutanée (dose d'AAS généralement ≥ 250 mg) et respiratoire (AAS <100 mg).

En revanche, il est indispensable de tester un traitement alternatif, si celui-ci n'a pas encore été trouvé auparavant ou si la question d'une inhibition de l'agrégation thrombocytaire par AAS se pose. Les provocations peuvent être réalisées par voie orale, bronchique, nasale ou intraveineuse. La provocation orale est surtout indiquée chez les patients présentant des réactions cutanées, alors que la provocation bronchique s'adresse avant tout à ceux présentant des réactions respiratoires [17, 18]. En Suisse, la provocation bronchique se pratique par ex. à la *Hochgebirgsklinik* à Davos et chez nous, à la *Allergologisch-Immunologische Poliklinik*. Il s'agit d'un test de provocation bronchique spécifique avec de l'acétylsalicylate de lysine (ASL) à doses croissantes, qui permet de bien maîtriser l'examen. Avec ce type de test de provocation, aucune réaction cardiovasculaire n'est attendue et la chute du volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) et le bronchospasme sont généralement bien traitables. Si le test est négatif, il est possible d'enchaîner immédiatement avec une provocation orale par AAS ou une désensibilisation à l'AAS. L'évaluation diagnostique telle qu'elle est pratiquée dans notre centre s'appuie sur l'algorithme présenté dans la figure 2.

Traitement

Pour le traitement d'une réaction cutanée ou respiratoire aiguë, en plus de l'arrêt du traitement par ISPG/AAS, il faut initier un traitement par antihistaminiques oraux ou intraveineux, stéroïdes oraux ou intraveineux, bronchodilatateurs inhalés ou adrénaline intramusculaire (dose initiale 0,3–0,5 mg i.m.), en fonction des manifestations cliniques [19].


En cas de suspicion d'une intolérance aux ISPG/AAS, le patient doit éviter tous les AINS, en particulier les AINS conventionnels et les inhibiteurs de la COX-1, y compris l'AAS (tab. 2 ). Il convient de signaler aux patients quels médicaments sont potentiellement dangereux, en leur donnant une carte d'allergie et une liste des ISPG à éviter (y compris divers produits génériques). Par ailleurs, les patients devraient être informés des médicaments alternatifs qu'ils peuvent prendre en cas d'états inflammatoires, de douleurs, de fièvre, etc. Il s'agit généralement du paracétamol et des inhibiteurs de la COX-2 [20]. Comme ces deux classes de substances

Figure 3

Schéma illustrant la provocation orale/inhalée par AAS (ASL) (modifié d'après [17]).

peuvent aussi parfois déclencher des réactions générales et des réactions d'intolérance, il est indispensable de pratiquer un test de provocation contrôlé. En particulier le paracétamol à des doses >1 g (par prise) conduit à des exacerbations asthmatiques chez environ 20% des patients atteints de la maladie de Widal, car le paracétamol peut également inhiber la COX-1 de manière dose-dépendante. Une provocation peut éventuellement être réalisée au cabinet du médecin de famille, lorsque celui-ci connaît le procédé de test et a de l'expérience dans le traitement des réactions allergiques [19]. Il est impossible de différencier les réactions pseudo-allergiques et allergiques sur le plan clinique; le traitement est le même.

Chez les patients atteints d'AERD (maladie de Widal), une désensibilisation à l'AAS peut être envisagée [21]. En administrant de l'AAS – à des doses initialement croissantes –, cette mesure vise le développement d'une tolérance, avec un effet anti-inflammatoire exercé sur la maladie sous-jacente. La polyposse nasale réfractaire aux traitements (interventions chirurgicales répétées, prises fréquentes de stéroïdes oraux) se prête le mieux à ce traitement, car il permet d'éviter les récurrences et leurs complications (par ex. infections) [22]. La désensibilisation est moins indiquée en cas d'asthme sévère lorsqu'elle a pour objectif une réduction médicamenteuse (par ex. corticostéroïdes inhalés). Avant toute désensibilisation à l'AAS, il est nécessaire de confirmer l'intolérance et l'indication doit être justifiée. En cas de traitement optimisé de l'asthme, il n'est souvent plus possible de mettre en évidence une intolérance à l'AAS. Nous réalisons d'abord un test de provocation par inhalation d'ASL et déterminons la dose seuil [17]. En fonction de l'intention et des possibilités, la désensibilisation peut être réalisée à cette dose avec une augmentation posologique ambulatoire ou avec une initiation du traitement lors d'un séjour hospitalier [23]. En cas de désensibilisation réussie, les patients tolèrent généralement à nouveau d'autres ISPG. L'inconvénient du traitement à long terme sont les événements indésirables de l'AAS, qui ont été observés à des doses allant jusqu'à 1300 mg dans différentes études [22, 24], ainsi

que la courte période réfractaire de 3 à 4 jours après l'arrêt du médicament, par ex. en raison d'une maladie [25]. Plusieurs questions restent encore ouvertes: La désensibilisation à l'AAS en cas d'AERD peut-elle réellement permettre d'obtenir un effet à long terme? Quelles doses d'AAS sont nécessaires et pour quelle durée? Une réduction graduelle de la dose au fil du temps est-elle pertinente? etc. Ces aspects doivent être considérés en rapport avec les effets indésirables parfois non négligeables. Actuellement, dans notre centre, nous réalisons la désensibilisation à l'AAS en cas d'AERD avec indication d'une agrégation thrombocytaire et en cas de polyposse nasale réfractaire aux traitements. L'état actuel des connaissances indique que la désensibilisation à l'aspirine n'est pas bénéfique en cas d'AECD.

Des études ayant évalué des antagonistes des leucotriènes ont montré un effet positif sur l'AERD [26], mais il est impossible de recommander ces substances sans réserve. Par ailleurs, des études tentent de déterminer dans quelle mesure les patients peuvent tirer des bénéfices des traitements anti-IgE.

Correspondance:

Dr Michael Fricker
Oberarzt Allergologisch-Immunologische Poliklinik
Universitätsklinik für Rheumatologie, klinische Immunologie
und Allergologie
Inselspital Bern
CH-3010 Bern
michael.fricker@insel.ch

Références recommandées

- Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:773–86.
- Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:13–21.
- Nizankowska E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy.* 2007;62:1111–8.
- Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:406–10.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. Une patiente de 23 ans a réagit à la prise de Irfen 400 mg en l'espace d'une demi-heure, avec apparition d'urticaire généralisée. Elle s'est soignée elle-même avec un antihistaminique oral et les symptômes ont disparu 3 heures plus tard. Depuis 2 ans, elle présente de temps à autre des papules, dont la cause est restée confuse malgré une évaluation médicale.

- A La patiente ne doit plus prendre d'ibuprofène.
- B La patiente doit éviter l'ibuprofène et tous les autres ISPG.
- C La patiente peut à nouveau prendre de l'ibuprofène et tous les autres ISPG après la régression d'une urticaire.
- D L'ibuprofène peut être prescrit sous traitement prophylactique par stéroïdes.
- E L'acide acétylsalicylique (1 g) peut être prescrite comme alternative.

2. Un patient de 45 ans est hospitalisé suite à une crise d'asthme aiguë. Un quart d'heure avant la crise, il avait pris de l'aspirine 500 mg en raison de céphalées. Quel analgésique peut être prescrit au patient lors de sa sortie de l'hôpital?

- A Acide méfénamique.
- B Ibuprofène.
- C Diclofenac.
- D Chlorhydrate de tramadol.
- E Acide acétylsalicylique.

Prostaglandinsynthesehemmer-Intoleranz

Intolérance aux inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Demoly P, Viola M, Rebelo-Gomes E, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity, in Pichler WJ (Hrsg) Drug hypersensitivity. Basel, Karger; 2007. p. 2–17.
- 2 Wirth HP, Hürlimann R, Flückiger T. NSAR und COX-2-Hemmer: die häufigsten unerwünschten Wirkungen. SMF. 2006;6:284–9.
- 3 Vally H, Taylor M, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma in Australian asthmatic patients. Thorax. 2002;57:569–74
- 4 Jenkins C, Costello C, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ 2004;328:434–40.
- 5 Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A, Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. Clin Exp Allergy. 2011;41:96–103.
- 6 Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;118:773–786.
- 7 Sánchez-Borges M. NSAID Hypersensitivity (respiratory, cutaneous and generalized, anaphylactic symptoms). Med Clin North Am. 2010; 94(4): 853–64.
- 8 Grzelewska-Rzymowska I, Schmidt M, Rozniecki J. Urticaria/angioedema-type sensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Diagnostic value of anemnesis and challenge test with acetylsalicylic acid. J Invest Allergol Clin Immunol. 1992;2:191–5.
- 9 Widal MF, Abrami P, Lenmoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. Presse Med. 1922;30:189–92.
- 10 Wölbling F, Fischer J, Biedermann T: Kofaktoren der Anaphylaxie. Allergo J. 2008;17:563–8.
- 11 Daham K, Song WL, Lawson JA, Kupczyk M, Gülich A, Dahlen SE, FitzGerald GA, Dahlen B. Effects of celecoxib on major prostaglandins in asthma. Clin Exp Allergy. 2010; 41: 36–45.
- 12 Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: Common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:771–5.
- 13 Szczeklik A, Sanak M, Simon Hu. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. Lancet. 1997; 350:1599–600.
- 14 Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:142–62.
- 15 Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, Rosado A, Rondón C, Campo P, Agúndez JA, Blanca M, Canto G. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. Clin Exp Allergy. 2010; 41:86–95.
- 16 Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:13–21
- 17 Zahnd R, Fricker M, Caversaccio M, Pichler WJ, Helbling A. Ambulante, inhalative Bronchoprovokation mit L-Acetylsalicylsäure: diagnostischer Test bei Verdacht auf Aspirin/NSAID-Intoleranz. Allergologie. 2009. 32/4: 128–35.
- 18 Nizankowska E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy. 2007. 62:1111–8.
- 19 Helbling A, Fricker M, Bircher A, Eigenmann P, Eng P, Köhli-Wiesner A, Müllner G, Pichler W, Schmid-Grendelmeier P, Spertini F. Notfallbehandlung beim Allergischen Schock. SMF. 2011;12:206–212.
- 20 Miedany YE, Youssef S, Ahmed I, Gaafary ME. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenas-1 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:105–9.
- 21 Macy E, Bernstein JA, Casells M et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory diseases: a practice paper. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:172–4.
- 22 Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RC. Aspirin desensitization of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long term outcomes. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:751–8.
- 23 Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin exazerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123:406–10
- 24 White AA, Hope AP, Stevenson DD. Failure to maintain an aspirin-desensitized state in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:446–8.

- 25 Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1976;57:440–8
- 26 Dahlen SE, Malmström K, Nizankowska E, Reiss TF, Szczeklik A. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotrien antagonist. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;165:9–14.