

COMMENT J'EXPLORE...

UNE SUSPICION D'ALLERGIE AU PARACÉTAMOL CHEZ L'ENFANT

THIMMESCH M (1), SCIACCA M (2), GADISSEUR R (3), EL ABD K (1)

RÉSUMÉ : Le paracétamol (acétaminophène) est une molécule reconnue dans le monde entier pour ses vertus anti-inflammatoires et antalgiques. Alors que les effets secondaires sont rares, certains patients présentent une hypersensibilité allergique ou non allergique à cette molécule. L'anamnèse permet d'orienter le diagnostic. Les sensibilité et spécificité du dosage des IgE spécifiques pour le paracétamol, les tests cutanés et les autres tests de provocation *in vitro* ont été très peu étudiés. Le test de provocation orale reste l'examen de référence pour infirmer ou affirmer le diagnostic. En cas d'hypersensibilité confirmée au paracétamol, il est important de rechercher un traitement alternatif. Dans cet article, nous décrivons l'ensemble de la prise en charge à partir d'un cas clinique.

MOTS-CLÉS : *Hypersensibilité/allergie au paracétamol - Enfant*

HOW I EXPLORE... A SUSPICION OF PARACETAMOL ALLERGY IN CHILDREN

SUMMARY : Paracetamol (acetaminophen) is a molecule recognized worldwide for its anti-inflammatory and analgesic properties. While side effects are rare, some patients have allergic or non-allergic hypersensitivity to this molecule. Anamnesis helps to guide the diagnosis. The sensitivity and specificity of the specific IgE assay for paracetamol, skin tests and other *in vitro* challenge tests have been poorly studied. The oral provocation test remains the gold standard to confirm the diagnosis. In case of confirmed hypersensitivity to paracetamol, it is important to search for an alternative treatment. In this article, we describe a clinical case and its management.

KEYWORDS : *Paracetamol hypersensitivity/allergy - Children*

INTRODUCTION

Le paracétamol (acétaminophène) est l'antalgique le plus utilisé dans le monde médical et peut être administré chez le nouveau-né, la femme enceinte et la personne âgée. Les effets secondaires sont rares, le plus fréquent étant l'hépatotoxicité lors d'un surdosage. Plus rarement, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse (HSM) ont été décrits dans la littérature. Dans cet article, nous relatons l'histoire clinique d'un adolescent avec une suspicion d'allergie au paracétamol, puis nous revoyons l'ensemble de la prise en charge.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient, âgé de 14 ans, chez qui on suspecte une allergie au paracétamol. A deux reprises, il a présenté des réactions après prise de cette molécule. La première remonte à septembre 2017 où des céphalées et un urticaire accompagné d'une dyspnée sont apparus 2h30 après la prise d'1 g de paracétamol. En octobre 2017, après la même prise d'1 g, il a à nouveau présenté un urticaire. Il en avait pourtant déjà

reçu auparavant, mais à une dose moindre de 500 mg par prise. Il avait également déjà pris de l'ibuprofène à la dose de 400 mg.

Sur base de cette suspicion d'allergie, le patient est admis en hôpital de jour pour la réalisation d'un test de provocation orale. Trente-cinq minutes après la dose cumulée d'un gramme de paracétamol, il ressent une gêne respiratoire au niveau de la gorge sans signe de dyspnée, accompagnée d'un urticaire au niveau de la nuque. Trente minutes plus tard, malgré la prise orale d'un anti-histaminique et de méthylprednisolone, son urticaire et la gêne respiratoire persistent et des râles sibilants apparaissent à l'auscultation pulmonaire. Il reçoit une injection intra-musculaire d'adrénaline et s'améliore rapidement. La tryptase, reflet de la dégranulation mastocytaire, dosée 60 minutes après le début de la réaction est à 3,6 µg/l pour une valeur de base à 2,6 µg/l, ce qui ne constitue pas une augmentation significative.

Six semaines plus tard, un bilan exhaustif est réalisé en débutant par des intradermoréactions au paracétamol, au diclofénac et à l'acide acétylsalicylique, négatives aux lectures à trente minutes, deux jours et sept jours. Par la suite, un test d'activation des basophiles s'avère négatif pour le paracétamol, l'acide acétylsalicylique ainsi que le diclofénac. Enfin, deux tests de provocation orale, réalisés à un mois d'intervalle pour l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique, n'entraînent aucune réaction. Afin d'exclure un syndrome de Widal, une nasofibroscopie et un scanner des sinus sont réalisés mais ne mettent pas en évidence de polyposse nasale. En conclusion, le patient a donc pré-

(1) Pédiatre Pneumo-Allergologue, CHC Clinique de l'Espérance, Montegnée, Belgique.
(2) Pneumo-Allergologue adulte, CHC Clinique de l'Espérance, Montegnée, Belgique.
(3) Chef de Laboratoire, Département de Chimie clinique, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Classification selon Kidon et coll (4), des réactions d'HSM aux AINS chez l'enfant de 0 à 9 ans.

Type de réaction	Réactivité croisée	Clinique	Chronologie	Mécanisme d'action	Influence de cofacteurs
Hypersensibilité non allergique aux AINS	Réactivité croisée entre les différents AINS (non allergique)	Urticaire, angio-œdème, dyspnée, rhinite, conjonctivite, anaphylaxie	Immédiate (quelques minutes à quelques heures)	Inhibition Cox-1	Possible
AINS isolé, induisant urticaire, angio-œdème et anaphylaxie	Absence de réaction croisée entre les AINS (allergique)	Urticaire, angio-œdème, anaphylaxie	Immédiate (< 1 heure)	IgE-médiée	Inconnue
AINS isolé induisant une réaction retardée	Absence de réaction croisée entre les AINS (allergique)	Symptômes et organes atteints variés (érythème pigmenté fixe, nécrolyse épidermique toxique, néphrite)	Réaction tardive (> 24 h après le contact)	Cellule T-médiée	Inconnue

senté une hypersensibilité non allergique isolée au paracétamol.

DISCUSSION

Les réactions isolées au paracétamol sont rares, en particulier chez l'enfant, et résultent le plus souvent d'une intolérance plutôt que d'une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il est difficile d'établir une prévalence d'HSM au paracétamol. Par contre, la prévalence des HSM aux AINS est estimée de 0,6 % à 5,7 % selon les études, et serait l'HSM la plus fréquente après les réactions aux antibiotiques (2). Lors d'une suspicion d'allergie au paracétamol, il est important de distinguer l'hypersensibilité allergique qui implique un mécanisme immunologique de type IgE-médié ou lié aux lymphocytes T, et l'hypersensibilité non allergique. Une partie de l'action du paracétamol est liée à l'inhibition de la cyclo-oxygénase de type 1 (COX-1), comme les autres AINS, et peut être responsable, dans certains cas, d'une HSM non allergique et de réactions croisées entre les différents AINS. Cependant, le paracétamol, comme les coxibs sélectifs pour la COX-2, sont faiblement inhibiteurs de la COX-1 et donnent moins souvent des réactions d'HSM que les AINS fortement inhibiteurs de la COX-1, tels que l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique (1).

La classification habituelle chez l'adulte divise les HSM aux AINS en cinq classes (3). Les réactions réellement allergiques comprennent 2 types de réactions : anaphylaxie ou angio-œdème/urticaire induit par un AINS isolé et réaction retardée induite par un AINS isolé. Les réactions d'HSM non allergiques sont compo-

sées de 3 sous-classes : maladie respiratoire exacerbée par les AINS, maladie urticarienne exacerbée par les AINS et urticaire/angio-œdème induit par les AINS.

Cette classification ne répond pas toujours aux réactions rencontrées chez l'enfant. En effet, des réactions non allergiques mixtes avec des symptômes respiratoires et cutanés sont plus souvent décrites chez l'enfant. Une nouvelle classification a été proposée par l'EAACI/ENDA en 2018 (4), distinguant trois groupes chez l'enfant âgé de 0 à 10 ans (Tableau I) :

- anaphylaxie ou angio-œdème/urticaire induit par un AINS isolé;
- réaction retardée induite par un AINS isolé;
- HSM non allergiques aux AINS.

Par contre, à partir de 10 ans jusque 19 ans, la classification des HSM aux AINS se rapproche de la classification des adultes avec, cependant, une différence dans les HSM non allergiques où l'urticaire/angio-œdème induit par les AINS est remplacé par l'urticaire/angio-œdème/anaphylaxie associé ou non à des symptômes respiratoires (Tableau II) (4).

L'exploration d'une HSM au paracétamol n'est pas toujours aisée, car les mécanismes d'action ne sont pas tous bien compris. L'anamnèse reste la première étape de l'enquête allergologique. Il est important de préciser le délai entre la prise du médicament et la réaction, le type de symptômes, la prise antérieure d'AINS et de paracétamol, ainsi que la dose prise lors de l'incident. En fonction de l'anamnèse, des examens complémentaires seront réalisés, et souvent complétés par un test de provocation orale.

L'HSM d'origine allergique isolée au paracétamol est rare. On distingue chronologi-

Tableau II. Classification selon Kidon et coll (4), des réactions d'HSM aux AINS chez l'enfant de 10 à 19 ans

Type de réaction	Réactivité croisée	Clinique	Chronologie	Mécanisme d'action	Influence de cofacteurs
Maladie respiratoire exacerbée par les AINS	Réactivité croisée entre les différents AINS (non allergique)	Obstruction bronchique, dyspnée, et/ou congestion nasale, rhinorrhée	Immédiate (quelques minutes à quelques heures)	Inhibition Cox-1	Certaine avec asthme et rhino-conjonctivite
Maladie cutanée exacerbée par les AINS	Réactivité croisée entre les différents AINS (non allergique)	Papules et/ou angio-œdème	Immédiate (quelques minutes à quelques heures)	Inhibition Cox-1	Certaine avec urticaire chronique
Urticaire, angio-œdème, anaphylaxie induite par les AINS	Réactivité croisée entre les différents AINS (non allergique)	Papules et/ou angio-œdème, avec ou sans symptômes respiratoires	Immédiate (quelques minutes à quelques heures)	Inconnu, probablement inhibition Cox-1	Inconnue
AINS isolé, induisant urticaire, angio-œdème et anaphylaxie	Absence de réaction croisée entre les AINS (allergique)	Urticaire, angio-œdème, anaphylaxie	Immédiate (< 1 heure)	IgE-médiée	Inconnue
AINS isolé induisant une réaction retardée	Absence de réaction croisée entre les AINS (allergique)	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction cutanée et muqueuse (exanthème maculo-papuleux, érythème pigmenté fixe) - Maladie d'hypersensibilité complexe (nécrolyse épidermique toxique, hyperéosinophilie médicamenteuse, pustulose exanthématique aiguë généralisée) - Atteinte spécifique d'un organe (hépatite, néphrite) 	Réaction tardive (> 24 h après le contact)	Cellule T-médiée	Inconnue

quement des réactions immédiates (urticaire/angio-œdème et anaphylaxie) et les réactions retardées (toxidermies). Lors d'une anaphylaxie ou urticaire/angio-œdème induite par un seul AINS, la réaction surviendra généralement dans les minutes à quelques heures suivant la prise du médicament. A l'anamnèse, la prise d'autre AINS est, en général, bien tolérée. La clinique suggère une réaction allergique IgE-médiée. Les prick-tests et les intradermoréactions (IDR) ne sont pas encore validés (4) et ils sont parfois négatifs alors que le test de provocation orale (TPO) sera positif (5, 6). La concentration recommandée de paracétamol pour les prick-tests est de 10 mg/ml et les intradermo-réactions (IDR) de 1 mg/ml (4). Le dosage des IgE n'est pas souvent une aide utile au diagnostic et n'est pas disponible en pratique courante. L'élévation de la tryptase, dosée lors d'une réaction immédiate, peut plaider en faveur d'une réaction immédiate. Elle sera considérée comme significativement augmentée si la valeur de la tryptase lors de l'incident allergique est supérieure à 2 ng/ml et à la valeur de la tryptase de base multipliée par 1,2 (7). L'intérêt du test d'activation aux basophiles n'a pas été étudié pour le para-

cétamol chez l'enfant (4). Pour notre patient, le prick-test, les IDR et le test d'activation des basophiles se sont révélés négatifs. L'augmentation de la tryptase n'était pas significative lors du TPO.

Lors d'une réaction retardée induite par un seul AINS, ce sont le plus souvent des toxidermies qui sont retrouvées : rash maculo-papuleux, urticaire, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), érythème pigmenté fixe et nécrolyse épidermique toxique (8). Les IDR au paracétamol et les patch-tests n'ont pas été validés pour les réactions retardées, de même que le test de transformation lymphoblastique réalisé en laboratoire (4). En fonction de la réaction initiale, un TPO sera également proposé au patient. Il sera, par contre, contre-indiqué en cas de toxidermie sévère (nécrolyse épidermique toxique, DRESS syndrome, PEAG) (4).

Lors d'une HSM non allergique chez l'enfant, un urticaire, un angio-œdème, une dyspnée, une rhino-conjonctivite ou une réaction anaphylactique, peuvent survenir rapidement après l'ingestion du médicament. Les réactions cliniques seront d'autant plus importantes si la molécule est fortement inhibitrice de la COX-1.

Les tests cutanés sont négatifs, et les tests de laboratoires inutiles. C'est le TPO qui permettra à nouveau de confirmer ou non le diagnostic (4).

Etant donné que les réactions sont très souvent peu spécifiques, il est important de réaliser un TPO afin de confirmer ou infirmer le diagnostic, et si ce test est positif pour une molécule, il faudra trouver une alternative au traitement de la douleur et de la fièvre. Dans l'étude de Boussetta et coll, 25 patients pédiatriques présentaient une suspicion d'allergie au paracétamol, mais seul un patient a présenté un TPO positif, d'où l'importance de cet examen (9). Réaliser un TPO est déconseillé lors d'une réaction sévère. La dose initiale de paracétamol sera basse : 1/10 à 1/4 de la dose habituelle adaptée au poids. La dose totale cumulée sera de 15 à 20 mg/kg pour le paracétamol. Le test sera stoppé lors de l'apparition de signes d'anaphylaxie (4). En cas de positivité d'un TPO au paracétamol, il est important de définir s'il s'agit d'une réaction isolée ou croisée avec d'autres AINS, et de rechercher une alternative en cas de fièvre ou de douleur. Les molécules les plus souvent testées en pédiatrie sont l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique.

Concernant notre patient, les tests cutanés négatifs, la différence non significative entre le taux de tryptase au moment du TPO et au temps de base, et la tolérance des autres AINS, plaident en faveur d'une HSM non allergique isolée au paracétamol, distincte de celle impliquée classiquement dans l'intolérance aux AINS classique, dont le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé (10). La classification des HSM aux AINS, proposées par l'EAACI/ENDA pour l'adulte et l'enfant, reste encore imparfaite et ne permet pas de classer toutes les réactions (11).

CONCLUSION

Devant toute suspicion d'HSM au paracétamol, il est important de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. La classification proposée par l'EAACI/ENDA est mieux adaptée pour l'enfant et distingue les HSM allergiques avec des réactions isolées pour une molécule et les HSM non allergiques avec des réactions croisées entre les différents AINS. L'anamnèse permet d'orienter les examens complémentaires. Les tests cutanés et les tests en laboratoire ne sont pas validés. Le TPO reste l'examen de référence, et, en cas de positivité, doit faire rechercher une alternative au traitement de la fièvre et de la douleur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ponvert C.— Allergic and non-allergic hypersensitivity to non-opioid analgesics, antipyretics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: epidemiology, clinical aspects, pathophysiology, diagnosis and prevention. *Arch Pediatr*, 2012, **19**, 556-560.
2. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, et al.— Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014, **34**, 507-524, vii-viii.
3. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al.— Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2013, **68**, 1219-1232.
4. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, et al.— EAACI/ENDA position Paper : Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, **29**, 469-480.
5. Bachmeyer C1, Vermeulen C, Habki R, Blay F, et al.— Acetaminophen (paracetamol) induced anaphylactic shock. *South Med J*, 2002, **95**, 759-760.
6. de Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, et al.— Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000, **85**, 508-511.
7. Castells M.— Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, **140**, 321-333.
8. Wémeau-Stervinou L, Tercé G, Bailliez C, et al.— L'allergie au paracétamol. *Rev Fr Allergol*, 2011, **51**, 332-335.
9. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, et al.— Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy*, 2005, **60**, 1174-1177.
10. Boussetta K, Ponvert C, Karila et al, 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**, 523-526.
11. Cousin M, Chiriak A, Molinari N, et al.— Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, **27**, 743-748.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Thimmesch, Pneumo-Allergologie pédiatrique, CHC Clinique de l'Espérance, 4420 Montegnée, Belgique.

Email : Matthieu.thimmesch@chc.be