

Fait clinique

Les réactions d'hypersensibilité au paracétamol chez l'enfant :
une revue de la littérature à propos d'un cas

Hypersensitivity reactions to paracetamol in child:
a review based on one clinical case

K. Boussetta^a, C. Ponvert^{b,*}, C. Karila^b, M. Le Bourgeois^b, J. de Blic^b, P. Scheinmann^b

^a Service de médecine infantile B, hôpital d'enfants de Tunis, 1007 Bab-Saadoun, Tunis, Tunisie

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

Reçu le 1 juillet 2004 ; accepté le 19 juillet 2004

Disponible sur internet le 21 août 2004

Résumé

Les réactions présumées allergiques au paracétamol (acétaminophène) sont rares, notamment chez l'enfant. Cependant, un diagnostic d'hypersensibilité au paracétamol a été effectué chez un certain nombre de patients rapportant des réactions diverses, notamment des urticaires et/ou angio-œdèmes de chronologie immédiate ou accélérée. Dans la majorité des cas, ces réactions se sont inscrites dans le cadre plus large d'une hypersensibilité non-allergique (ou intolérance) aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais des réactions isolées au paracétamol, avec tolérance de l'aspirine et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, ont été rapportées. Il s'est agi, pour l'essentiel, de réactions anaphylactiques et de toxidermies (potentiellement) sévères, à type de pustulose exanthématique aiguë généralisée ou de nécroépidermolyse toxique. Nous rapportons le cas d'un enfant consultant pour suspicion d'allergie ou d'intolérance au paracétamol. Chez cette enfant, deux prises isolées de paracétamol, à quelques mois d'intervalle, ont induit des réactions accélérées à type d'angio-œdème, et de conjonctivite avec gêne respiratoire. Le diagnostic d'hypersensibilité non allergique aux antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens a été retenu sur la base de l'histoire clinique hautement suggestive et sur la positivité du test de provocation par voie orale à l'aspirine. Sur la base de cette observation et d'une revue de la littérature, les auteurs discutent les mécanismes, pharmacologiques dans la majorité des cas, des réactions de type allergique au paracétamol.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Allergic-like reactions to paracetamol (acetaminophen) are rare. Paracetamol allergic and non-allergic hypersensitivity has been diagnosed in a few patients with skin and/or respiratory symptoms, immediate and accelerated urticaria and angioedema especially. Most patients with hypersensitivity to paracetamol reacted also to anti-inflammatory drugs (i.e. acetyl-salicylic acid), suggesting that their reactions resulted from a non-allergic hypersensitivity. However, anaphylactic reactions, and potentially harmful toxidermias (i.e. acute generalised exanthematic pustulosis) have been related to specific paracetamol allergic hypersensitivity, with tolerance to anti-inflammatory drugs.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Enfant ; Hypersensibilité médicamenteuse ; Paracétamol ; Acétaminophène ; Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Keywords : Acetaminophen; Child; Drug hypersensitivity; Non steroidal anti-inflammatory drugs; Paracetamol

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : khedija.boussetta@rns.tn (K. Boussetta), pneumo.pediatric@nck.ap-hop-paris.fr (C. Ponvert).

1. Introduction

Malgré une consommation largement répandue, les réactions d'hypersensibilité (HS) allergique ou non allergique au paracétamol (acétaminophène) demeurent rares, notamment chez l'enfant [1–3]. Toutefois, des réactions à type d'urticaire, angio-œdème, dyspnée, rhinite, etc., de chronologie immédiate ou accélérée [1,2], et de rares réactions de type anaphylactique, ont été rapportées chez un certain nombre de patients [1,4,5].

Les réactions au paracétamol s'inscrivent le plus souvent dans le cadre plus large d'une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [6]. Cependant, des réactions isolées au paracétamol, avec tolérance de l'aspirine et des autres AINS, ont été décrites [7,8].

Nous rapportons ici un cas pédiatrique d'HS au paracétamol, et discutons les particularités de cette pathologie médicamenteuse rare.

2. Observation

Jeanne L. est une enfant âgée de sept ans six mois, qui nous a été adressée pour suspicion d'allergie ou d'intolérance au paracétamol. Durant la petite enfance Jeanne avait eu une dermatite atopique et une probable allergie aux protéines du lait de vache. Il n'existait pas d'antécédents atopiques familiaux évidents. Les parents de Jeanne étant de fervents adeptes

de l'homéopathie, aucune notion de traitement par des antibiotiques, antipyrétiques, antalgiques et AINS, incluant le paracétamol, n'a été retrouvée avant les premières manifestations cliniques évoquant une possible HS médicamenteuse.

À l'âge de six ans quatre mois, Jeanne a reçu une première dose de paracétamol, le soir, pour des céphalées. Au réveil, une dizaine d'heures plus tard, elle a développé un angio-œdème isolé du visage, les symptômes régressant en trois à quatre heures après l'arrêt du médicament. Dix mois plus tard, Jeanne a pris à nouveau du paracétamol, toujours pour des céphalées, et, une dizaine d'heures plus tard, a présenté une nouvelle réaction associant une conjonctivite et une gêne respiratoire, très probablement bronchique. Les symptômes se sont améliorés en trois à quatre heures, après un traitement aux urgences associant des corticoïdes injectables et des nébulisations de bronchodilatateurs. Lors de ces deux épisodes, le paracétamol avait été consommé aux doses usuelles.

Cette histoire clinique très évocatrice, comportant des symptômes de chronologie accélérée, récidivant lors de deux prises exclusives de paracétamol, a fait retenir le diagnostic d'HS au paracétamol. Le test de réintroduction par voie orale (TPO) au paracétamol (Tableau 1) n'a, par conséquent, pas été effectué.

Un TPO à l'aspirine a été réalisé en ouvert (Tableau 2), en milieu hospitalier, sous surveillance stricte pendant 48 heures, et après arrêt de tout médicament antiallergique. La prise d'aspirine a déclenché une urticaire généralisée, au matin du

Tableau 1

TPO au paracétamol (Doliprane®) (Protocole utilisé dans le service de pneumoallergologie pédiatrique de l'hôpital Necker–Enfants-Malades : non publié)

Enfant (nom et prénom) :

Poids :

Dose journalière : 50 mg/kg/24 heures × kg = ...

Dose cumulée (supérieure ou égale aux 2/3 de la dose journalière), soit

Consignes de préparation :

- flacon 1 : 1 sachet de poudre orale à 100 mg dilué dans 10 ml d'eau (soit 10 mg/ml) ;
- flacon 2 : 4 sachets de poudre orale à 300 mg dilués dans 40 ml d'eau (soit 30 mg/ml).

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

- ≤ 1/100^e de la dose journalière en cas d'intolérance probable.
- ≤ 1/25^e de la dose journalière en cas d'intolérance douteuse.

Temps (en minute/heure)	Flacon n° (mg/ml)	Dose (en ml)	Dose unitaire (en mg)	Dose cumulée (en mg)
	1 (10 mg/ml)	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
	2 (30 mg/ml)	2	60	196
	2	3	90	286
	2	4	120	406
	2	5	150	556
	2	6	180	736
	2	7	210	946
	2	etc.		

Tableau 2

TPO à l'aspirine (Aspegic®) (Protocole utilisé dans le service de pneumo-allergologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants-Malades : non publié)

Enfant (nom et prénom) :

Poids :

Dose journalière moyenne : 60 mg/kg/24 heures × kg = ...

Dose cumulée (supérieure ou égale aux 2/3 de la dose journalière), soit

Consignes de préparation : 10 sachets à 250 mg à diluer dans 100 ml d'eau (soit 25 mg/ml)

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

• $\leq 1/100^{\circ}$ de la dose journalière en cas d'intolérance probable ;• $\leq 1/25^{\circ}$ de la dose journalière en cas d'intolérance douteuse.

Temps (en minute/heure)	Dose (en ml)	Dose unitaire (en mg)	Dose cumulée (en mg)
	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
	etc.		

3^e jour, après le retour au domicile. Ainsi, sur la base de l'histoire clinique et du résultat du TPO à l'aspirine, le diagnostic d'HS non allergique au paracétamol et aux AINS a été retenu.

3. Commentaires

Les réactions d'HS allergique ou non allergique au paracétamol sont rares, et très peu d'études sur ce sujet ont été publiées [1–3]. Un diagnostic d'HS au paracétamol a été retenu chez 13 des 84 patients (15,5 %) étudiés par Kvedarienne et al. [1], sur la base d'une histoire clinique très évocatrice ($n = 2$) ou de la positivité du TPO ($n = 11$). Nous avons récemment rapporté les résultats d'une étude portant sur 25 enfants adressés pour des réactions présumées allergiques au paracétamol [3]. Dans cette étude, le diagnostic d'HS au paracétamol n'a été retenu que chez un enfant, confirmant ainsi les données de la littérature. Les réactions présumées allergiques au paracétamol sont le plus souvent de chronologie immédiate ou accélérée [1–4], mais quelques réactions retardées ont été rapportées [1,3,9]. Dans le cas de Jeanne, les deux réactions au paracétamol ont été accélérées.

Les réactions cutanées sont de loin les plus fréquentes [1–3]. Le plus souvent, il s'agit d'urticaires et/ou angio-œdèmes, mais ont également été rapportées des éruptions maculopapuleuses, des érythèmes plus ou moins bien identifiés, et de rares cas de toxidermies (potentiellement) sévères, à type de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) [10]. Un cas de PEAG a été récemment rapporté par Maschiah et al. [10], au décours d'un patch-test positif au paracétamol. Ces réactions cutanées s'expliqueraient par une stimulation spécifique des lymphocytes T [11]. Des réactions

systémiques [10], et de rares cas d'anaphylaxie [1,4,5] ont également été décrits. Dans notre observation, les manifestations cliniques induites par le paracétamol ont été cutanéomucqueuses et bronchiques.

Chez les patients rapportant des réactions présumées allergiques au paracétamol, il est rare que l'histoire clinique soit hautement suggestive, sauf lorsqu'il s'agit de réactions anaphylactiques graves, comme cela a été le cas chez deux des 84 patients étudiés par Kvedarienne et al. [1], ou de réactions reproductibles, comme chez notre patiente. Ainsi, dans la majorité des cas, un TPO est indispensable. En effet, les tests cutanés (TC) à lecture immédiate (prick-tests et intradermo-réactions) et les tests in vitro (dosage des IgE spécifiques, tests de la libération d'histamine ou des leucotriènes, etc.) n'ont pas fait la preuve de leur sensibilité et de leur spécificité, non plus que de leurs valeurs diagnostique et prédictive [2,5,7,8,12]. C'est pourquoi les TC et les tests in vitro n'ont pas été effectués chez notre patiente.

L'HS au paracétamol s'intègre le plus souvent dans le cadre plus large d'une HS non spécifique aux AINS. Dans l'étude d'Asero [6], ayant porté sur 261 patients rapportant des réactions urticariennes aux AINS, un diagnostic d'HS à un ou plusieurs AINS a été porté chez 36 % des patients, sur la base de l'histoire clinique ou des résultats des TPO réalisés avec différents AINS. Notre patiente s'est également révélée intolérante à l'aspirine. Toutefois, des cas d'HS isolée au paracétamol, avec tolérance de l'aspirine [7] ou de l'ibuprofène [8] ont été rapportés. Cette réactivité sélective au paracétamol pourrait résulter de plusieurs types de mécanismes :

- une intolérance pharmacologique résultant de mécanismes distincts de ceux impliqués dans l'intolérance aux AINS. En effet, l'inhibition de la cyclo-oxygénase-1 (Cox-1), qui rend compte des effets pharmacologiques de

l'aspirine et des autres AINS, ne semble pas pouvoir expliquer toutes les réactions observées avec le paracétamol [13]. C'est ainsi que le paracétamol est un inhibiteur faible de la Cox-1, que seuls moins de 5 % des sujets intolérants à l'aspirine réagissent au paracétamol, et qu'il existe des sujets intolérants au paracétamol mais qui tolèrent les autres AINS [7,8,13]. Certaines études récentes suggèrent que le paracétamol inhibe préférentiellement une autre isoenzyme, la Cox-3 [13] ;

- une authentique HS allergique au paracétamol, comme le suggèrent certaines études montrant des TC positifs en lecture immédiate et l'existence d'IgE spécifiques du paracétamol [5], notamment chez les patients rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes, et, surtout, des réactions anaphylactiques. Des réactions d'HS retardée, documentées par la positivité des patch-tests, ont également été rapportées [9].

La survenue possible d'un bronchospasme en cas d'HS au paracétamol, et l'existence d'une réactivité croisée, inconstante mais non exceptionnelle, entre le paracétamol et l'aspirine, font discuter l'innocuité du paracétamol chez l'asthmatique. Dans une revue récente de la littérature sur l'asthme induit par l'aspirine, Jenkins et al. [13] proposent des recommandations selon lesquelles le paracétamol reste l'antalgique de choix pour les asthmatiques intolérants à l'aspirine et/ou aux autres AINS. Les asthmatiques de moins de 40 ans, et ceux qui n'ont jamais consommé d'aspirine, doivent être informés du risque d'asthme induit par l'aspirine. Pour ces patients, les auteurs recommandent également le paracétamol en première intention, et, si les AINS sont indispensables, ils recommandent d'effectuer la première prise sous contrôle médical.

4. Conclusion

Les réactions relevant d'une HS, allergique ou non allergique, au paracétamol sont rares chez l'enfant. Le diagnostic d'HS au paracétamol repose sur l'histoire clinique des patients, et, lorsque les antécédents sont douteux, sur les TPO. Actuellement, les TC à lecture immédiate et les tests in vitro

(dosage des IgE sériques spécifiques et tests d'activation cellulaire) ne sont pas disponibles en pratique courante, et n'ont pas fait la preuve de leurs valeurs diagnostiques et prédictives.

L'HS au paracétamol s'inscrit le plus souvent dans le cadre plus large d'une HS non allergique aux AINS. Chez l'asthmatique, le paracétamol reste l'antalgique de choix, même s'il existe une réactivité croisée entre le paracétamol et l'aspirine, et même si certaines études suggèrent que la consommation fréquente de paracétamol est susceptible d'augmenter le risque de wheezing.

Références

- [1] Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godart 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.
- [2] Ellis M, Haydik I, 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.
- [3] Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in child: a study of 25 cases. *Allergy* 2004; in prep.
- [4] Van Diem L, Grillat JP. Anaphylactic shock induced by paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:389–90.
- [5] Martin JA, Lazaro M, Cuevas M, Alvarez Cuesta E. Hipersensibilidad al paracetamol. *Med Clinica* 1993;4:44.
- [6] Asero R. Multiple sensitivity to NSAIDs. *Allergy* 2000;55:893–4.
- [7] Mendizabal S, Diez-Gomez ML. Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance. *Allergy* 1998;53:457–8.
- [8] Ownby DR. Acetaminophen-induced urticaria and tolerance of ibuprofen in an eight-year-old child. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:151–2.
- [9] Ibanez MD, Alonzo E, Munoz MC, Martinez E, Laso MT. Delayed hypersensitivity reaction to paracetamol (acetaminophen). *Allergy* 1996;51:121–3.
- [10] Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 2003;139:1181–3.
- [11] Roujeau JC. Toxidermies médicamenteuses : quelques nouveautés. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:71–4.
- [12] Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rougier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-Leukotriene Release Test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001;56:688–92.
- [13] Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systemic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434–40.