

Résumé :

Introduction : Le paracétamol est un antalgique très utilisé dans la population générale avec peu d'effets indésirables. Cependant, quelques cas d'anaphylaxie à cette molécule ont été rapportés et les explorations allergologiques sont en général négatives.

Case report : Un patient de 19 ans, atopique, a présenté une urticaire généralisée avec angioedème du visage, dyspnée puis malaise avec perte de connaissance en Novembre 2017, dans l'heure suivant la prise d'un comprimé de paracétamol 1000mg. Le tableau avait régressé en 30min après prise d'antihistaminique et prednisolone. Auparavant, le patient tolérait bien les anti-inflammatoires non stéroïdiens. En Octobre 2018, le prick-test paracétamol (10mg/mL) était négatif, ainsi que l'intradermo-réaction (IDR)  $10^{-2}$  (0,1mg/mL). Une dose de 50mg de paracétamol per os a été donnée avec une bonne tolérance. La deuxième série de tests s'est déroulée un mois plus tard : le prick-test et l'IDR  $10^{-2}$  étaient positifs. Le test d'activation des basophiles (TAB) était positif à 40 % en présence du paracétamol (témoin négatif 2% et témoin positif 93 %). Le TAB était négatif chez un patient témoin. En Février 2019, le prick-test et l'IDR  $10^{-2}$  étaient négatifs, mais l'IDR  $10^{-1}$  était positive. Le test de provocation labiale au paracétamol a été bien toléré, mais la réintroduction de 1000mg de paracétamol per os a provoqué une urticaire du tronc et une toux dans l'heure suivant la prise, sans autres symptômes systémiques. Une rapide résolution des symptômes a été obtenue sous antihistaminique intra-veineux (dexchlorpheniramine). La tryptasémie était normale à 90min.

Discussion : Nous avons diagnostiqué un rare cas d'hypersensibilité immédiate allergique au paracétamol et contre-indiqué la prise future de ce médicament chez ce patient. L'absence de signes de gravité peut expliquer la normalité de la tryptasémie lors de la dernière réaction.

Conclusion : Nous avons donc mis en évidence un rare cas d'hypersensibilité immédiate allergique au paracétamol avec une IDR et un TAB positifs. Les TAB au paracétamol pourraient être intéressants, en complément des tests cutanés et de l'histoire clinique.

Abstract :

Introduction : Paracetamol is an analgesic used in general population with few side-effects. However rare anaphylactic reactions to this molecule have been reported, for which allergy workup usually stayed negative, conversely to our case.

Case-report: A 19-year-old atopic patient presented generalized urticaria with facial angioedema, dyspnea and loss of consciousness in November 2017, one hour after ingestion of a single dose of 1000mg paracetamol. Symptoms improved in 30 min with oral antihistamine and prednisolone. Before this reaction, nonsteroidal anti-inflammatory drugs were tolerated.

In October 2018, immediate-reading prick-test (10 mg/ml) and intradermal test (IDT)  $10^{-2}$  (0.1

mg/ml) performed with paracetamol were negative. An oral intake of 50mg paracetamol was well-tolerated. A second series of skin tests was performed one month later: paracetamol prick-test and IDT were positive. Basophil activation test (BAT) was positive at 40 % in the presence of paracetamol (negative control 2% and positive control 93 %). The BAT was negative in a control patient. In February 2019, a third series of skin tests with paracetamol was performed: prick-test and IDT  $10^{-2}$  were negative, but IDT  $10^{-1}$  (1 mg/ml) was positive. Labial challenge test with paracetamol prick solution was well tolerated. One hour after an oral drug challenge with 1000mg paracetamol, the patient developed chest urticaria and cough without other systemic symptoms. He recovered rapidly with intravenous antihistamine (dexchlorpheniramine). Tryptasemia was normal at 90 minutes.

Discussion: We diagnosed an allergic hypersensitivity to paracetamol and future intake of paracetamol was contraindicated. The absence of severe symptoms could explain the normal tryptasemia during the last reaction.

Conclusion: We report a rare case of immediate allergic hypersensitivity to paracetamol with positive IDT and basophil activation test. The BAT could be a reliable tool, in addition to skin tests and clinical history.

Mots clés : paracétamol, allergie, anaphylaxie, prick-test, test d'activation des basophiles.

Keywords: Paracetamol, allergy, anaphylaxis, prick-test, basophil activation test

## INTRODUCTION

Le paracétamol est un antalgique très utilisé dans la population générale avec peu d'effets indésirables. Cependant des réactions d'hypersensibilité immédiates, parfois sévères, peuvent survenir avec, dans la majorité des cas, des explorations allergologiques négatives ce qui fait évoquer le diagnostic de réaction d'hypersensibilité immédiate non allergique [1-3]. L'allergie IgE-médiée au paracétamol existe mais reste exceptionnelle [4,5].

## OBSERVATION

Un patient de 19 ans, atopique, a présenté en novembre 2017, dans l'heure suivant la prise d'un comprimé de paracétamol (Dafalgan<sup>®</sup> 1g), une urticaire généralisée avec angioedème du visage, dyspnée, puis malaise avec perte de connaissance. Le tableau a régressé en 30 min après prise d'antihistaminique et prednisolone. Le patient avait déjà présenté la veille une urticaire généralisée dans l'heure suivant la prise du même comprimé. Un épisode similaire s'était déjà déroulé après la prise de paracétamol en Juillet 2017. Le patient tolérait le paracétamol avant ces deux réactions. Il n'y avait pas d'autre antécédent d'hypersensibilité aux médicaments, en particulier aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (avant et depuis la réaction).

Le bilan réalisé en Octobre 2018 retrouvait : un dosage de tryptase basale normal (1.4 µg/l), un prick-test paracétamol (10 mg/ml) et une IDR  $10^{-2}$  (0.1 mg/ml) négatifs en lecture à 20 minutes. Une dose de 50 mg de paracétamol per os a été bien tolérée. Une deuxième série de tests a été réalisée un mois plus tard. Le prick-test paracétamol (10 mg/ml) était alors positif avec une papule de 5 mm de diamètre (témoin positif histamine 9 mm). L'IDR  $10^{-2}$  (0.1 mg/ml) était positive, avec un doublement de la papule d'injection (Figure 1). L'IDR contrôle (sérum physiologique) était négative.

Le test d'activation des basophiles (TAB) était positif à 40 % en présence du paracétamol, avec un

témoin négatif à 2 % et un témoin positif à 93 %. Un TAB réalisé chez un patient sans antécédents d'hypersensibilité au paracétamol était négatif à 1 % en présence de paracétamol, avec un témoin négatif à 2 % et un témoin positif à 58 %.

Un test de provocation oral au paracétamol (solution à 10 mg/ml) en 4 temps espacés de 20 minutes (vestibulaire, labial, lingual, gargarisme sans ingestion) a été réalisé en Mars 2019 et était négatif, mais la réintroduction de 1000mg de paracétamol per os a provoqué une urticaire du tronc et une toux dans l'heure suivant la prise, sans signe systémique associé. Les symptômes ont régressé rapidement sous polaramine (dexchlorpheniramine). La tryptasémie était normale à 90 minutes.

Nous avons porté le diagnostic d'hypersensibilité allergique au paracétamol et contre-indiqué la prise future de ce médicament chez ce patient.

## DISCUSSION

Les réactions anaphylactiques induites par le paracétamol sont rares mais peuvent être sévères. Elles sont en général considérées comme non allergiques bien que le mécanisme de l'activation mastocytaire reste souvent obscur.

Nous rapportons un cas d'hypersensibilité immédiate allergique au paracétamol. En faveur de l'allergie IgE-médiée, nous retenons : (i) les tests cutanés positifs (en particulier le prick-test) ; (ii) le TAB positif ; (iii) le test de réintroduction du médicament (à forte dose) qui a induit une réaction d'hypersensibilité. Jacquier JP et coll. avaient présenté un cas similaire en 2017, avec 3 réactions d'hypersensibilité immédiate au paracétamol peu sévères (grade 1) chez un patient de 50 ans [5]. Seule l'IDR  $10^{-1}$  (1 mg/ml) au paracétamol était positive ainsi que le TAB à 52 % avec un témoin négatif à 3,6 % et un témoin positif à 88 %. Les tests de provocation oraux n'avaient pas été réalisés. Le patient avait donc reçu une contre-indication du paracétamol.

Cependant plusieurs caractéristiques de notre cas clinique sont surprenantes dans le contexte d'une allergie IgE-médiée: (i) le délai de 1h entre la prise du médicament et les symptômes, qui nous paraît un peu long; (ii) l'absence d'augmentation de la tryptase pendant l'accident induit par la réintroduction de 1g de paracétamol ; (iii) l'absence de réaction locale (urticaire muqueuse) lors des tests de provocation labial et buccal ; (iv) surtout la nécessité de doses élevées de paracétamol pour déclencher les symptômes. En effet, les symptômes ont été déclenchés par la prise de 1g de paracétamol en mars 2019 alors que 50 mg de la molécule avaient été bien tolérés en octobre 2018 ; (v) enfin, les symptômes présentés lors du test de provocation oral à 1g de paracétamol ont été modérés sans signe systémique, ce qui, là aussi, va à l'encontre d'une allergie IgE-médiée.

Toutes ces observations jettent un doute sur la réalité du diagnostic d'allergie IgE-médiée au paracétamol que nous avons posé. En fait nous n'avons que très peu de connaissance des mécanismes à l'origine des réactions anaphylactiques induites par le paracétamol et de façon plus générale par les AINS. Aucun travail n'a formellement démontré la présence d'IgE (ou d'IgG) anti-paracétamol en utilisant des techniques immuno-chimiques. Dans les rares cas d'allergie IgE-médiée au paracétamol, le diagnostic repose classiquement sur des tests cutanés positifs, témoins de l'activation mastocytaire, et/ou des tests d'activation des basophiles circulants [4,5]. Or le paracétamol est capable, comme d'autres médicaments, d'induire la dégranulation mastocytaire en dehors de toute sensibilisation IgE ou IgG [6]. Des travaux anciens mais très documentés sur des mastocytes péritonéaux de rat ont en effet montré que l'oxydation du paracétamol pouvait induire

la production de composés intermédiaires réactifs capables d'entraîner la dégranulation mastocytaire [6,7].

Notre observation montre l'intérêt des tests allergologiques dans l'exploration des réactions anaphylactiques au paracétamol. Les tests cutanés ont été positifs, en particulier le prick, plus spécifique que les IDR, ainsi que le TAB. Selon l'ENDA/EAACI, la concentration non irritante pour les IDR au paracétamol serait de 0,1 mg/ml [8]. Le TAB en cytométrie de flux au paracétamol aurait une sensibilité de 11,7% et une spécificité de 100 % selon Sanz et al. [9]. La faible sensibilité du TAB au paracétamol ainsi que des tests cutanés peu fiables incitent à aller jusqu'à des tests de provocation oraux au paracétamol chez des patients ayant présenté des réactions initiales peu sévères (Grade 1-2 selon la classification de Ring et Messmer). Ceci est confirmé dans la littérature où les IDR au paracétamol ainsi que les TAB sont peu faits au profit de prick-tests et de tests de provocation oraux [2].

## CONCLUSION

Nous avons donc mis en évidence un rare cas d'hypersensibilité immédiate allergique au paracétamol avec une IDR et un TAB positifs. Les TAB au paracétamol pourraient être intéressants, en complément des tests cutanés et de l'histoire clinique.

## Références

- [1] Couto M, Gaspar A, Morais-Almeida M. Selective anaphylaxis to paracetamol in a child. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012; 44:163–6.
- [2] Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois ML, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy.* 2005;60:1174-7.
- [3] Bachmeyer C, Vermeulen C, Habki R, Blay F, Leynadier F. Acetaminophen (paracetamol)-induced anaphylactic shock. *South Med J.* 2002;95:759-60.
- [4] Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159:60–4
- [5] Jacquier JP, Pernollet M, Logerot S. Cas clinique d'hypersensibilité immédiate au paracétamol. *La revue de l'ANAFORCAL.* 2014;111:7-10. Available at: <http://www.federation-anaforcal-internationale.org/wpcontent/.../anaforcal111netnew.pdf>.
- [6] Masini E, Lodovici M, Fantozzi R, Brunelleschi S, Conti A, Mannaioni PF. Histamine release by free radicals: paracetamol-induced histamine release from rat peritoneal mast cells after in vitro activation by monooxygenase. *Agents Actions.* 1986;18:85-8.
- [7] Mannaioni PF, Masini E. The release of histamine by free radicals. *Free Radic Biol Med.* 1988;5:177-97.
- [8] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68 :702–12.
- [9] 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.

**FIGURE**

Figure 1 : Tests cutanés : IDR positive au paracétamol (0,1 mg/ml)

