

ANNÉE 2014

N° 017

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Marylène BRIANT

Présentée et soutenue publiquement le 23 Avril 2014

**HYPERSENSIBILITE AU PARACETAMOL : Etude des
réactions cutanées immunologiques et non
immunologiques à partir des cas de la base nationale de
pharmacovigilance.**

Président : Mr Alain PINEAU, Professeur de toxicologie

Membres du jury : Mme Gwenaëlle VEYRAC, Praticien Hospitalier
Mme Anaïs PIPET, Médecin pneumologue-allergologue

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Madame Gwenaëlle VEYRAC, pour m'avoir confié ce travail de recherche, pour m'avoir soutenu, orienté et conseillé tout au long de cette thèse. Merci aussi pour votre disponibilité et votre grande générosité.

Mes remerciements vont également au Docteur Anaïs PIPET, pour la lecture attentive qu'elle a faite de mon travail (malgré un planning chargé!). Un grand merci pour les observations et remarques émises qui m'ont été particulièrement enrichissantes.

A Monsieur Alain PINEAU qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

A toute l'équipe de pharmacovigilance, pour leur accueil chaleureux.

J'aimerais également remercier Madame MONNIER et Madame MAURY pour m'avoir si bien accueillie dans leur officine, ainsi que pour l'expérience qu'elles m'ont transmise.

Sans oublier mes collègues de travail, Odile, Françoise, Dominique, Emilie, Gwendoline et le petit Nolann pour leurs encouragements, leur bonne humeur et tous les bons moments passés ensemble.

Evidemment, à toi Sébastien, à ta présence à mes côtés depuis presque 10 ans et sans qui rien de tout cela n'aurait eu de sens.

A mes amis.

Mes dernières pensées iront à ma famille :

- A mes parents, pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir encouragée sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre présence dans les moments les plus dures malgré mon attitude changeante lors des révisions d'examen. Je tiens énormément à vous.
- A mes frères, Nicolas et Adrien, pour nos nombreux foux rires et notre complicité qui j'espère ne cessera jamais; je vous souhaite bonheur et réussite.

**HYPERSENSIBILITE AU PARACETAMOL :
Etude des réactions cutanées
immunologiques et non immunologiques
à partir des cas de la base nationale de
pharmacovigilance.**

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	11
SIGLES ET ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION.....	17
<u>PARTIE I: GENERALITES</u>	19
I. RAPPELS SUR L'HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE	20
I. 1. Introduction	20
I. 2. Epidémiologie	20
I. 3. Définitions/Généralités	21
I. 3. 1. Définition de l'hypersensibilité médicamenteuse	21
I. 3. 2. Distinction entre sensibilisation et allergie	21
I. 3. 3. Antigène, haptène et allergène	22
I. 4. Classification des réactions d'hypersensibilité	23
I. 4. 1. Classification de Gell et Coombs	23
I. 4. 2. Hypersensibilité immédiate/intermédiaire/ retardée	23
I. 4. 3. Classification de l'ombrelle	24
I. 5. Les mécanismes en jeu dans l'hypersensibilité médicamenteuse	25
I. 5. 1. Les principaux médiateurs de la réaction inflammatoire allergique	25
I. 5. 2. Les mécanismes d'hypersensibilité immunologiques	26
I. 5. 2. 1. L'hypersensibilité de type I	26
I. 5. 2. 2. L'hypersensibilité de type II	27
I. 5. 2. 3. L'hypersensibilité de type III	28
I. 5. 2. 4. L'hypersensibilité de type IV	29
I. 5. 3. Les mécanismes d'hypersensibilité non allergique	31
I. 5. 4. Les réactions croisées	33
I. 5. 5. Terrain atopique et réactions d'hypersensibilité médicamenteuses	33
I. 5. 6. L'influence de la psychologie dans les réactions d'hypersensibilité	34
I. 6. Manifestations cliniques de l'hypersensibilité médicamenteuse	34
I. 6. 1. Les réactions anaphylactiques	34
I. 6. 2. Les manifestations cutanées	36
I. 6. 2. 1. L'exanthème maculeux et maculo-papuleux	37
I. 6. 2. 2. L'érythème pigmenté fixe	38
I. 6. 2. 3. Les nécrolyses épidermiques toxiques	38
I. 6. 2. 3. 1. Le syndrome de Stevens-Johnson	39
I. 6. 2. 3. 2. Le syndrome de Lyell	39
I. 6. 3. Asthme et œdème laryngé	40
I. 7. Le diagnostic allergologique des réactions médicamenteuses	41
I. 7. 1. Explorations allergologiques de l'allergie médicamenteuse	41
I. 7. 1. 1. Les tests <i>in vivo</i>	41
I. 7. 1. 1. 1. Les tests cutanés	42
I. 7. 1. 1. 1. 1. Les tests cutanés immédiats	43
I. 7. 1. 1. 1. 1. 1. Le prick-test	43
I. 7. 1. 1. 1. 1. 2. L'IDR	44
I. 7. 1. 1. 1. 1. 3. Le scratch-test	44

II. 4. Effets secondaires-CI-PE-Interactions médicamenteuses	74
II. 4. 1. Effets secondaires du paracétamol	74
II. 4. 2. Contre-indications au paracétamol	74
II. 4. 3. Mises en garde et précautions d'emploi	75
II. 4. 4. Interactions médicamenteuses	75
II. 5. Intoxication aiguë au paracétamol	76
II. 5. 1. Facteurs explicatifs	76
II. 5. 2. Symptomatologie d'une intoxication aiguë au paracétamol	77
II. 5. 3. Prise en charge d'une intoxication aiguë au paracétamol	78
II. 5. 4. Autres situations à risque	78
III. DEFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE	80
III. 1. Définition et missions	80
III. 2. Déclaration de l'effet indésirable	81
III. 3. Méthode d'imputabilité	82
III. 3. 1. L'imputabilité intrinsèque	83
III. 3. 1. 1. Les critères chronologiques	83
III. 3. 1. 2. Les critères sémiologiques	84
III. 3. 1. 3. Détermination de l'imputabilité intrinsèque	85
III. 3. 2. L'imputabilité extrinsèque	85
III. 4. Imputabilité et hypersensibilité médicamenteuse	86

PARTIE II: ETUDE REALISEE A PARTIR DES CAS DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

I. PRESENTATION DE L'ETUDE	89
I. 1. Introduction	89
I. 2. Critères d'inclusion des cas dans l'étude	89
I. 2. 1. Sélection des cas	89
I. 2. 2. Etude à part des cas d'hypersensibilité secondaires à la manipulation professionnelle de paracétamol injectable	90
II. RESULTATS DE L'ETUDE	92
II. 1. La population recensée	92
II. 1. 1. Le profil épidémiologique de la population	92
II. 1. 1. 1. Le sexe	92
II. 1. 1. 2. L'âge et le nombre d'enfants recensés	93
II. 1. 1. 3. La présence d'antécédents d'hypersensibilité	94
II. 1. 2. Etiologie de la prise de paracétamol	95
II. 2. Les manifestations d'hypersensibilité observées	96
II. 2. 1. Les effets recensés	96
II. 2. 1. 1. Présentation des effets	96
II. 2. 1. 2. Définition des effets	97
II. 2. 1. 3. La gravité des effets	98
II. 2. 2. Les manifestations d'hypersensibilité selon le profil de la population	99
II. 2. 3. L'évolution des cas	106
II. 2. 3. 1. Présentation des évolutions	106
II. 2. 3. 2. Mise sous traitement correcteur	107
II. 2. 3. 2. 1. Les cas concernés	107

II. 2. 3. 2. 2. Les circonstances pouvant orienter le recours à un traitement correcteur	107
II. 3. La molécule en cause	110
II. 3. 1. Données sur le paracétamol	110
II. 3. 1. 1. Les spécialités concernées	110
II. 3. 1. 2. La voie d'administration	111
II. 3. 1. 3. La posologie utilisée lors de la réaction d'hypersensibilité	111
II. 3. 2. Données sur la chronologie des réactions.....	115
II. 4. Les explorations allergologiques	118
II. 4. 1. La pratique des examens allergologiques	118
II. 4. 2. Les examens allergologiques	121
II. 4. 2. 1. Les types de tests pratiqués	121
II. 4. 2. 2. Suivi des recommandations sur les tests allergologiques	126
II. 4. 2. 3. Les tests pratiqués	128
II. 4. 3. Les résultats des tests	133
II. 4. 3. 1. Présentation des résultats des tests	133
II. 4. 3. 2. Etude sur les variations des résultats des tests	136
II. 4. 3. 3. Résultats des tests et contre-indication au paracétamol	140
II. 5. L'imputabilité du paracétamol	142
II. 5. 1. Présentation des différentes imputabilités	142
II. 5. 2. Analyse des imputabilités	143
II. 6. Le diagnostic final de l'hypersensibilité au paracétamol	145
II. 7. Les hypersensibilités médicamenteuses associées et les réactions dites croisées ...	146
II. 7. 1. Aux AINS	146
II. 7. 1. 1. Les molécules en cause	146
II. 7. 1. 2. Le profil de la population	147
II. 7. 2. Aux antibiotiques	148
II. 7. 2. 1. Les molécules en cause	148
II. 7. 2. 2. Le profil de la population	148
III. SYNTHÈSE ET ANALYSE DES RESULTATS	150
III. 1. Le profil de la population présentant une hypersensibilité au paracétamol	150
III. 2. Les manifestations d'hypersensibilité observées	150
III. 2. 1. Les manifestations d'hypersensibilité selon le profil de la population	151
III. 2. 2. L'évolution des cas	151
III. 3. La molécule en cause	152
III. 3. 1. Données sur le paracétamol	152
III. 3. 2. Données sur la chronologie des symptômes	153
III. 4. Les explorations allergologiques	154
III. 4. 1. La pratique des examens allergologiques	154
III. 4. 2. Les examens allergologiques	154
III. 4. 2. 1. Les types de tests pratiqués	154
III. 4. 2. 2. Suivi des recommandations sur les tests allergologiques	155
III. 4. 2. 3. Les tests pratiqués	156
III. 4. 3. Les résultats des tests	157
III. 5. L'imputabilité du paracétamol	157
III. 6. Les hypersensibilités médicamenteuses associées et les réactions dites croisées .	158
III. 6. 1. Aux AINS	158
III. 6. 2. Aux antibiotiques	158

PARTIE III: DONNEES DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION 159

I. Introduction	160
II. La prévalence de l'hypersensibilité au paracétamol	160
III. Les hypersensibilités isolées au paracétamol	161
III. 1. Le profil de la population	161
III. 2. Les manifestations d'hypersensibilité observées	162
III. 2. 1. Les manifestations cutanées	163
III. 2. 2. Les réactions anaphylactiques graves	165
III. 2. 3. Les manifestations autres	165
III. 3. L'influence du terrain atopique	167
III. 4. Données sur la molécule	167
IV. Les réactions d'hypersensibilité associée entre le paracétamol et les AINS	168
IV. 1. La prévalence des hypersensibilités associées entre le paracétamol et les AINS ...	169
IV. 2. Le profil de la population	172
IV. 3. L'influence du terrain atopique	172
IV. 4. Les manifestations d'hypersensibilité observées	173
IV. 4. 1. Réactions anaphylactiques peu sévères	173
IV. 4. 2. Bronchospasmes, dyspnées, réactions anaphylactiques de grade III	174
IV. 4. 3. Aggravation des symptômes avec les prises	174
IV. 5. Données sur la molécule	175
IV. 5. 1. Délai d'apparition des symptômes et dose de paracétamol utilisée	175
IV. 5. 2. Réactions d'hypersensibilité « croisée » doses-dépendantes	175
V. Données sur les mécanismes en jeu	176
V. 1. Hypersensibilité immédiate ou retardée au paracétamol	176
V. 2. Les mécanismes physiologiques rapportés	177
V. 3. Métabolite du paracétamol en jeu	180
V. 4. Facteurs qui modulent l'hypersensibilité au paracétamol	180
VI. Les explorations allergologiques	181
VI. 1. Les tests cutanés	181
VI. 2. Les tests <i>in vitro</i>	181
VI. 3. Les tests de réintroduction	183
VII. Hypersensibilité au paracétamol chez l'enfant	186
VII. 1. Prévalence de l'HS au paracétamol chez l'enfant	186
VII. 2. Mécanisme de l'HS au paracétamol chez l'enfant	186
VII. 3. Les manifestations d'HS au paracétamol chez l'enfant	187
VIII. Les alternatives thérapeutiques	187
VIII. 1. Réutilisation du paracétamol	188
VIII. 2. Utilisation d'autres AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1	188
VIII. 3. Utilisation des coxibs	189
VIII. 4. Utilisation du montelukast	190
IX. Phénomène d'hypersensibilité médicamenteuse multiple	191
IX. 1. Aux antibiotiques	191
IX. 2. A d'autres molécules	192
X. Paracétamol et asthme	193
X. 1. Augmentation de l'utilisation du paracétamol et augmentation de l'asthme	193
X. 2. Etudes montrant l'implication du paracétamol dans l'asthme	194
X. 2. 1. Relation entre la fréquence d'utilisation du paracétamol et la survenue de l'asthme	194
X. 2. 2. Augmentation de la sévérité de l'asthme chez les asthmatiques	195

X. 2. 3. Paracétamol et autres maladies atopiques	195
X. 3. Mécanismes supposés de l'asthme au paracétamol	196
X. 4. Paracétamol intra-utérin et asthme	197
XI. Hypersensibilité au paracétamol injectable chez les professionnels de santé	198
XII. Conclusion	200
 ANNEXES	 202
BIBLIOGRAPHIE	217

FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Classification de l'ombrelle	24
<u>Figure 2</u> : Les mécanismes de l'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs	30
<u>Figure 3</u> : Les mécanismes en jeu dans les manifestations pseudo-allergiques.....	32
<u>Figure 4</u> : Place des différents tests diagnostiques	54
<u>Figure 5</u> : Structure chimique du paracétamol	61
<u>Figure 6</u> : L'inhibition hypothétique des COX par les AINS et le paracétamol	67
<u>Figure 7</u> : Biotransformation du paracétamol	73
<u>Figure 8</u> : Schéma simplifié de l'organisation de la pharmacovigilance à l'échelon régional et national	81
<u>Figure 9</u> : Répartition des hypersensibilités au paracétamol selon l'âge	93
<u>Figure 10</u> : Répartition des manifestations d'hypersensibilité selon le sexe	99
<u>Figure 11</u> : Répartition des manifestations d'hypersensibilité selon l'âge [1]	100
<u>Figure 12</u> : Répartition des manifestations d'hypersensibilité selon l'âge [2]	100
<u>Figure 13</u> : Répartition des manifestations d'hypersensibilité selon l'âge [3]	101
<u>Figure 14</u> : Gravité des cas recensés selon la présence ou non d'antécédent d'hypersensibilité	103
<u>Figure 15</u> : Répartition des manifestations d'hypersensibilité selon la présence d'un syndrome infectieux	104
<u>Figure 16</u> : Gravité des manifestations d'hypersensibilité selon la présence ou non d'un syndrome infectieux	105
<u>Figure 17</u> : Présence ou non d'un traitement correcteur	107
<u>Figure 18</u> : Traitement correcteur selon l'âge	109
<u>Figure 19</u> : Répartition des personnes ayant bénéficié d'un traitement selon la présence d'éventuels antécédents d'hypersensibilité	110
<u>Figure 20</u> : Posologie déclarée selon l'âge	112
<u>Figure 21</u> : Posologie déclarée selon le sexe	113
<u>Figure 22</u> : Répartition des posologies déclarées selon le type de manifestation d'hypersensibilité	114

<u>Figure 23</u> : Délais de survenue des symptômes selon le type de manifestation d'hypersensibilité décrite	116
<u>Figure 24</u> : Répartition des délais de survenue des réactions selon la présence ou non d'un contexte infectieux.....	117
<u>Figure 25</u> : Pratique des examens allergologiques selon l'âge	118
<u>Figure 26</u> : Pratique des examens allergologiques selon le type de manifestation d'hypersensibilité	119
<u>Figure 27</u> : Pratique des examens allergologiques selon la gravité de l'effet	120
<u>Figure 28</u> : Répartition des types de tests selon l'âge	122
<u>Figure 29</u> : Répartition des types de tests selon les manifestations d'hypersensibilité	124
<u>Figure 30</u> : Répartition des types de tests selon les délais de survenue des symptômes	125
<u>Figure 31</u> : Condition de réalisation des tests biologiques	126
<u>Figure 32</u> : Condition de réalisation des tests réalistes oraux	127
<u>Figure 33</u> : Répartition des tests biologiques selon les manifestations d'hypersensibilité ..	129
<u>Figure 34</u> : Répartition des tests cutanés selon les manifestations d'hypersensibilité	131
<u>Figure 35</u> : Répartition des tests cutanés selon la chronologie des symptômes	132
<u>Figure 36</u> : Résultats des tests biologiques	134
<u>Figure 37</u> : Résultats des tests cutanés	134
<u>Figure 38</u> : Résultats des tests réalistes	135
<u>Figure 39</u> : Répartition des imputabilités attribuées au paracétamol selon la présence ou non d'explorations allergologiques	143
<u>Figure 40</u> : Répartition des imputabilités attribuées au paracétamol selon la manifestation d'hypersensibilité	144

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Méthode de détermination des scores chronologiques	84
<u>Tableau 2</u> : Méthode de détermination des scores sémiologiques	85
<u>Tableau 3</u> : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque	85
<u>Tableau 4</u> : Nombre d'hypersensibilité au paracétamol déclarées par années	92
<u>Tableau 5</u> : Répartition des hypersensibilités au paracétamol selon le sexe	92
<u>Tableau 6</u> : Age des enfants recensés	93
<u>Tableau 7</u> : Nombre de cas présentant des antécédents d'HS médicamenteuse ou atopique	94
<u>Tableau 8</u> : Age des enfants qui présentent des antécédents d'hypersensibilité	95
<u>Tableau 9</u> : Nombre de personnes présentant une hypersensibilité au paracétamol en fonction du contexte ayant conduit à sa prise	95
<u>Tableau 10</u> : Les manifestations d'hypersensibilité constatées	96
<u>Tableau 11</u> : Rappel des caractéristiques des réactions anaphylactiques de grade I, II, III et IV selon la classification de Ring et Messmer	97
<u>Tableau 12</u> : La gravité des cas recensés	98
<u>Tableau 13</u> : Distinction des cas graves	98
<u>Tableau 14</u> : Répartition des manifestations d'hypersensibilité chez l'enfant	101
<u>Tableau 15</u> : Manifestations d'hypersensibilité observées selon la présence d'antécédents atopiques ou d'HS médicamenteuse	102
<u>Tableau 16</u> : Evolution des cas	106
<u>Tableau 17</u> : Données sur les personnes présentant une évolution avec séquelle	106
<u>Tableau 18</u> : Molécules utilisées en cas de traitement correcteur	107
<u>Tableau 19</u> : Répartition des traitements correcteurs selon le type de manifestation d'hypersensibilité	108
<u>Tableau 20</u> : Les spécialités recensées	110
<u>Tableau 21</u> : La voie d'administration utilisée	111
<u>Tableau 22</u> : Les doses de paracétamol administrées	111
<u>Tableau 23</u> : HS au paracétamol et délai d'apparition de l'effet	115
<u>Tableau 24</u> : Nombre de cas présentant des explorations allergologiques	118

<u>Tableau 25</u> : Pratique des explorations allergologiques selon la chronologie d'apparition des symptômes.....	121
<u>Tableau 26</u> : Nombre de tests de réintroduction réalisés seuls pour chaque manifestation d'hypersensibilité	127
<u>Tableau 27</u> : Tests biologiques réalisés	128
<u>Tableau 28</u> : Tests cutanés réalisés	130
<u>Tableau 29</u> : Tests réalistes effectués	132
<u>Tableau 30</u> : Dose de paracétamol pour laquelle le test d'exposition donne un résultat positif	135
<u>Tableau 31</u> : Présentation des cas pour lesquels le paracétamol a été formellement contre-indiqué	141
<u>Tableau 32</u> : Les imputabilités du paracétamol	142
<u>Tableau 33</u> : Tests effectués dans les hypersensibilités au paracétamol dont l'imputabilité est douteuse	143
<u>Tableau 34</u> : Eléments diagnostiques de l'hypersensibilité au paracétamol	145
<u>Tableau 35</u> : Liste des AINS impliqués dans des réactions d'hypersensibilité associées au paracétamol	146
<u>Tableau 36</u> : Répartition des hypersensibilités aux AINS selon le sexe	147
<u>Tableau 37</u> : Répartition des hypersensibilités aux AINS selon l'âge	147
<u>Tableau 38</u> : Répartition des hypersensibilités aux AINS selon la présence ou non d'antécédents d'hypersensibilité	147
<u>Tableau 39</u> : Liste des antibiotiques impliqués dans des réactions d'hypersensibilité	148
<u>Tableau 40</u> : Répartition des hypersensibilités aux antibiotiques selon le sexe	148
<u>Tableau 41</u> : Répartition des hypersensibilités aux antibiotiques selon l'âge	149
<u>Tableau 42</u> : Répartition des hypersensibilités aux antibiotiques selon la présence ou non d'antécédents d'hypersensibilité	149
<u>Tableau 43</u> : Nombre de cas selon l'âge d'après les données de la littérature	162

SIGLES ET ABREVIATIONS

5-HETE: 5-Hydroxyeicosatetraenoic acid

5-HPETE : 5-Hydroperoxyeicosatetraenoic acid

AA : Acide Arachidonique

ACTH : AdrenoCorticoTropic Hormone

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : ALanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

ASA : Acide acétylsalicylique

ASAT : ASpartate Amino Transférase

ATB : Antibiotique

BDT : Basophil Degranulation Test

BHE : Barrière HématoEncéphalique

B/R : bénéfices/risques

CAST : Cellular Antigen Stimulation Test

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CI : Contre-Indication

COX : Cyclooxygénase

CPR : Comprimé

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CRTH2 : Chemoattractant Receptor on TH2 cells

CSS: Syndrome de Churg-Strauss

CYP1A2 : Cytochrome P450 1A2

CYP2D6 : Cytochrome P450 2D6

CYP2E1 : Cytochrome P450 2E1

DCI: Dénomination Commune Internationale

DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

ECP : Protéine Cationique Eosinophilique

ELISPOT : Enzyme-Linked Immunosorbent Spot

EMA : European Medicines Agency

EPF : Erythème Pigmenté Fixe

FDA : Food and Drug Administration

FEV1 : Forced Expiratory Volume in 1 second

HS : Hypersensibilité

HSI : Hypersensibilité Immédiate

HSR : Hypersensibilité retardée

IDR : Intradermoréaction

IFN : Interféron

IgE : Immunoglobuline E

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL-1/ IL-4/ IL-6/ IL-10 : Interleukine-1/ -4/ -6/ -10

INR : International Normalized Ratio

ITS : ImmunoThérapie Spécifique

LDH : Lactate dehydrogenase

LTC4 : Leucotriène C₄

LTE4 : Leucotriène E₄

Ly T : Lymphocyte T

MBP : Protéine Basique Majeure

NAC : N-acétylcystéine

NAPAP : N-acétyl-para-aminophénol

NAPQI : N-acétyl p-benzoquinone imine

NR : Non Renseigné

NSFP : Ne se fait plus

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PE : Précautions d'emploi

PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

PG : Prostaglandine

PGD2 : Prostaglandine D₂

PGE2 : Prostaglandine E₂

PGHS : Prostaglandine H2 Synthase

POX: Peroxydase

PRIST : Paper RadiolImmunoSorbent Test

PT : Prick-Test

RAST : RadioAllergoSorbent Test

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

ROAT : Repeated Open Application Test

Sd: Syndrome

SNC : Système Nerveux Central

SSJ : Syndrome de Stevens Johnson

TAB : Test d'Activation des Basophiles

TC : Test cutané

TEN : Toxic Epidermal Necrolysis

TH1 : T helper type 1

TH2 : T helper type 2

TPO : Test de Provocation par voie Orale

TTL : Test de Transformation Lymphocytaire

INTRODUCTION

Le paracétamol fait partie des médicaments les plus prescrits et les plus consommés dans le monde pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques. En effet, les trois médicaments les plus consommés en France sont tous à base de paracétamol et totalisent plus de 260 millions de doses vendues par an (Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®). Cette molécule, accessible aux patients en vente libre en France comme dans de nombreux pays, est largement utilisée dans la population générale, en particulier chez le nouveau-né, le sujet âgé ou la femme enceinte. Etant considéré comme très sûr, il a l'avantage en plus d'être peu coûteux, d'avoir peu de contre-indications, de pouvoir être prescrit à tout âge et d'être dénué d'effets indésirables lorsqu'il est utilisé à la posologie recommandée. Ainsi, le paracétamol est devenu l'analgésique et l'antipyrétique de première intention dans le traitement de la douleur le plus utilisé chez l'Homme.

Alors que les effets toxiques du paracétamol aux doses supra-thérapeutiques sont bien connus, l'apparition de réactions « allergiques » au paracétamol, pourtant rapportée par les consommateurs et les professionnels de la santé, est souvent ignorée. Ces cas, rarement décrits, existent néanmoins et peuvent avoir des conséquences gravissimes. Aujourd'hui nous voulons renforcer la connaissance de ces cas graves et montrer qu'une molécule aussi banalisée que le paracétamol peut se révéler dangereuse pour une certaine population.

Notre étude s'appuie sur les déclarations de manifestations d'hypersensibilité secondaires à la prise de paracétamol transmises par les centres régionaux de pharmacovigilance français. Placés en première ligne dans la surveillance du médicament, les CRPV sont les premiers témoins de l'évolution du rapport bénéfice/risque du médicament après sa mise sur le marché. Chaque notification répertoriée a été analysée, les données ont ensuite été regroupées en tableaux et graphiques afin d'apprécier au mieux l'incidence et les caractéristiques de l'hypersensibilité au paracétamol. Nous nous sommes ensuite intéressés aux données de la littérature; après une large recherche sur la publication des articles et des études en rapport avec l'hypersensibilité au paracétamol nous avons comparé les résultats de notre enquête avec ceux que reflète la littérature.

A l'issue de cette thèse nous espérons sensibiliser le grand public et les professionnels de santé sur l'existence de manifestations d'hypersensibilité graves au paracétamol et apporter aux professionnels de santé des éléments de réponse sur « l'allergie » au paracétamol.

PARTIE I: GENERALITES

I. Rappels sur l'hypersensibilité médicamenteuse

I. 1. Introduction

Les allergies médicamenteuses représentent une part importante de la iatrogénie liée aux médicaments et sont responsables d'une mortalité, d'une morbidité et de surcoûts mal évalués. Elles sont un problème fréquent, voire quasi-quotidien, pour le médecin prescripteur. L'hypersensibilité médicamenteuse est un sujet complexe dont le diagnostic est encore trop rarement confirmé. D'une part, de nombreuses réactions font suite à des prises médicamenteuses et ressemblent à de l'allergie mais ne sont pas liées aux médicaments ou ne procèdent pas d'un mécanisme allergique; en effet leurs mécanismes sont variés et loin d'être parfaitement appréhendés. D'autre part, les réactions d'hypersensibilité dues aux médicaments sont très hétérogènes, leurs manifestations sont multiples, allant d'une simple urticaire au choc anaphylactique ou au décollement cutané parfois mortel. De plus, la prise concomitante de plusieurs médicaments, ainsi que le chevauchement des symptômes avec la maladie initiale rendent le diagnostic difficile. C'est ce que nous allons aborder dans ces prochaines pages, mais il convient avant toute chose, de définir ce que signifie le terme « allergies médicamenteuses », avant de les décrire d'un point de vue physiopathologique, clinique et diagnostique.

I. 2. Epidémiologie:

La fréquence des réactions allergiques consécutives à la prise d'un médicament est très mal connue; ces réactions ne sont observées que chez un faible pourcentage de patients traités et sont imprévisibles. On estime tout de même qu'environ 5% des sujets de tous âges sont allergiques à un ou plusieurs médicaments (1). Dans l'absolu pratiquement tous les médicaments et additifs utilisés dans leur fabrication sont capables d'induire des effets secondaires à type d'allergie. Néanmoins certaines substances pharmacologiques ont un risque particulièrement élevé à déclencher des hypersensibilités ; il faut citer :

- les myorelaxants utilisés en anesthésie générale, responsables de la moitié des réactions d'hypersensibilité.
- les antibiotiques, en particulier les pénicillines qui seraient responsables de 10 à 40 réactions allergiques pour 100000 injections (l'allergie aux β -lactamines est la plus fréquente, elle correspond à environ 25 à 45% des réactions allergiques aux médicaments).
- les analgésiques
- les protéines étrangères (vaccins, enzymes)

Les adultes seraient les plus souvent touchés compte tenu d'une plus grande utilisation de médicaments. (2)

I. 3. Définitions / Généralités:

I. 3. 1. Définition de l'hypersensibilité médicamenteuse:

L'hypersensibilité médicamenteuse regroupe l'ensemble des manifestations cliniques non désirées provoquées par l'exposition à une molécule chimique pharmacologique, à dose tolérée par des sujets normaux. Il se produit une réponse immunitaire non désirée à l'encontre de cette substance exogène, qui, en général, ne nuit pas à l'organisme. Les personnes concernées par ce type de réaction présentent une réponse immunitaire excessive, qui devient nocive et aboutit à différentes manifestations cliniques. Elle ne survient que chez un nombre limité d'individus.

A travers toutes les hypersensibilités on distingue:

- les allergies, qui mettent en jeu une reconnaissance immunologique spécifique
- les hypersensibilités non allergiques, qui sont dépourvues de mécanisme immunologique spécifique.

Un individu ne naît pas allergique, il naît avec une constitution génétique qui le prédispose à devenir allergique par exposition à l'allergène. Dans le cadre des allergies IgE médiées, cette prédisposition génétique est à l'origine d'un déséquilibre entre les lymphocytes CD4 TH1 et TH2, et favorise la différenciation des lymphocytes CD4 en lymphocytes CD4 TH2 stimulant l'induction des IgE. En d'autres termes, pour devenir allergique, il faut avoir une constitution génétique particulière et être exposé à l'allergène ; si l'une de ces conditions manque, les symptômes allergiques ne pourront se manifester. (3)

I. 3. 2. Distinction entre sensibilisation et allergie:

Par « sensibilisation », il faut entendre un phénomène biologique, sans référence à la présence de symptôme clinique. Il s'agit de l'induction initiale de la réponse immune en réponse à un allergène: lors d'un contact avec un allergène, l'organisme se sensibilise, il y a formation d'anticorps et/ou de lymphocytes spécifiques contre cet allergène mais il n'y a pas encore de symptôme clinique, cela correspond au temps nécessaire à la production d'anticorps et pour certains à leur fixation sur les cellules effectrices. Une sensibilisation nécessite en général 7 à 10 jours après le premier contact avec le traitement, c'est pourquoi la réaction allergique ne survient pas lors de la primo-administration. C'est seulement lors d'une réexposition à cet allergène que survient une réaction allergique.

Les individus atteints d'allergie sont donc ceux qui, sensibilisés, ont des symptômes adverses secondaires au développement de cette reconnaissance immunitaire spécifique. L'allergie correspond ainsi à l'expression clinique d'une sensibilisation. La réaction peut être reproduite par le médicament, même avec des quantités très faibles et cesse à l'arrêt du médicament. Ce n'est pas un phénomène obligatoire, 10 à 20% de sujets sensibilisés n'ont pas de manifestations cliniques. (4)

I. 3. 3. Antigène, haptène et allergène:

Un antigène est une substance qui, introduite dans l'organisme, provoque la formation d'anticorps spécifiques. Ce sont surtout les protéines et les glycoprotéines qui ont un effet antigénique, les substances de faible poids moléculaire, seules, ne peuvent pas déclencher une réaction immunitaire mais peuvent devenir antigéniques après fixation à des protéines; c'est ce qui définit un haptène. En effet, un haptène est une petite molécule avec un potentiel immunogénique, mais en l'absence de transporteur est incapable de stimuler la production d'anticorps. Un allergène est un antigène capable de provoquer une réaction allergique.

Seuls quelques médicaments ont un poids moléculaire suffisamment élevé pour se comporter comme des antigènes complets, capables d'induire la sensibilisation d'un patient. Il s'agit en général de protéines: insuline, ACTH, autres hormones... Mais la plupart des médicaments sont des substances chimiques simples, de faible poids moléculaire, et se comportent comme des haptènes. Seuls certains d'entre eux ayant des groupements -NH₂ ou -CH₃ sont dits réactifs car ils peuvent se fixer facilement par liaisons covalentes aux protéines circulantes et devenir des antigènes capables de déclencher une réaction immunitaire spécifique. C'est le complexe haptène-protéine qui sera considéré comme antigénique et qui servira de base pour la reconnaissance immunitaire. Certaines molécules médicamenteuses peuvent se fixer directement sur les macromolécules biologiques pour former des déterminants antigéniques, d'autres vont nécessiter une ou plusieurs étapes de métabolisation pour aboutir à la formation d'une espèce réactive à l'origine de la formation d'un déterminant antigénique. Pour comprendre les réactions immunologiques aux médicaments, il faut connaître le ou les sites de fixation des protéines sur la molécule médicamenteuse, les principales voies de métabolisation du médicament et la structure tridimensionnelle de l'haptène qui va déterminer la structure de l'épitope. (5)

I. 4. Classification des réactions d'hypersensibilité:

Il existe plusieurs classifications des réactions d'hypersensibilité, la plus connue étant la classification de Gell et Coombs.

I. 4. 1. Classification de Gell et Coombs:

Au début des années 60, Gell et Coombs ont proposé une classification pour mieux comprendre les différentes réactions allergiques. En fonction des mécanismes, ils ont défini quatre types d'hypersensibilité:

- l'hypersensibilité de type immédiat (type I)
- l'hypersensibilité de type cytotoxique (type II)
- l'hypersensibilité médiée par des complexes immuns (type III)
- l'hypersensibilité à médiation cellulaire (type IV).

L'hypersensibilité de type immédiat est la forme la plus connue. Les réactions faisant intervenir le complément (type II et III) sont plus rares. Cette classification a remplacé l'ancienne classification française fondée sur le temps d'apparition des symptômes après contact avec l'allergène.

I. 4. 2. Hypersensibilité immédiate, intermédiaire, retardée:

Cette classification se base sur le délai d'apparition des symptômes après contact avec l'allergène.

- Les accidents de type immédiat (I) se développent en quelques secondes ou minutes après la prise du médicament et donnent lieu à des urticaires, des angioedèmes, des bronchospasmes ou des chocs anaphylactiques. Les symptômes régressent rapidement à l'arrêt du médicament.
- Les accidents de type retardé (IV) se développent en quelques jours (pas avant 24 à 72 H) et durent souvent plusieurs jours voire plusieurs semaines. Ils peuvent être responsables de toxidermies sévères.
- Les accidents semi-retardés surviennent entre 6 et 24H après la prise du médicament. L'aspect clinique est souvent celui d'une toxidermie érythémato-oedémateuse avec parfois altération de l'état général mais sans atteinte des autres organes. Plusieurs hypothèses ont été soulevées quant à sa physiopathologie: par analogie avec la classification de Gell et Coombs, il peut s'agir d'une hypersensibilité de type III, ou bien d'une hypersensibilité Immédiate qui tarde à se manifester, ou à l'inverse d'une hypersensibilité retardée d'apparition précoce. (6)

I. 4. 3. Classification de l'ombrelle:

Plus récemment, une nouvelle nomenclature a été proposée qui sépare l'hypersensibilité allergique, due à une reconnaissance immunologique précise, et l'hypersensibilité non allergique. A travers les hypersensibilités allergiques, cette classification fait la distinction entre les mécanismes IgE-dépendants et non IgE-dépendants et, parmi les hypersensibilités IgE dépendantes, elle divise les hypersensibilités non-atopiques et atopiques.

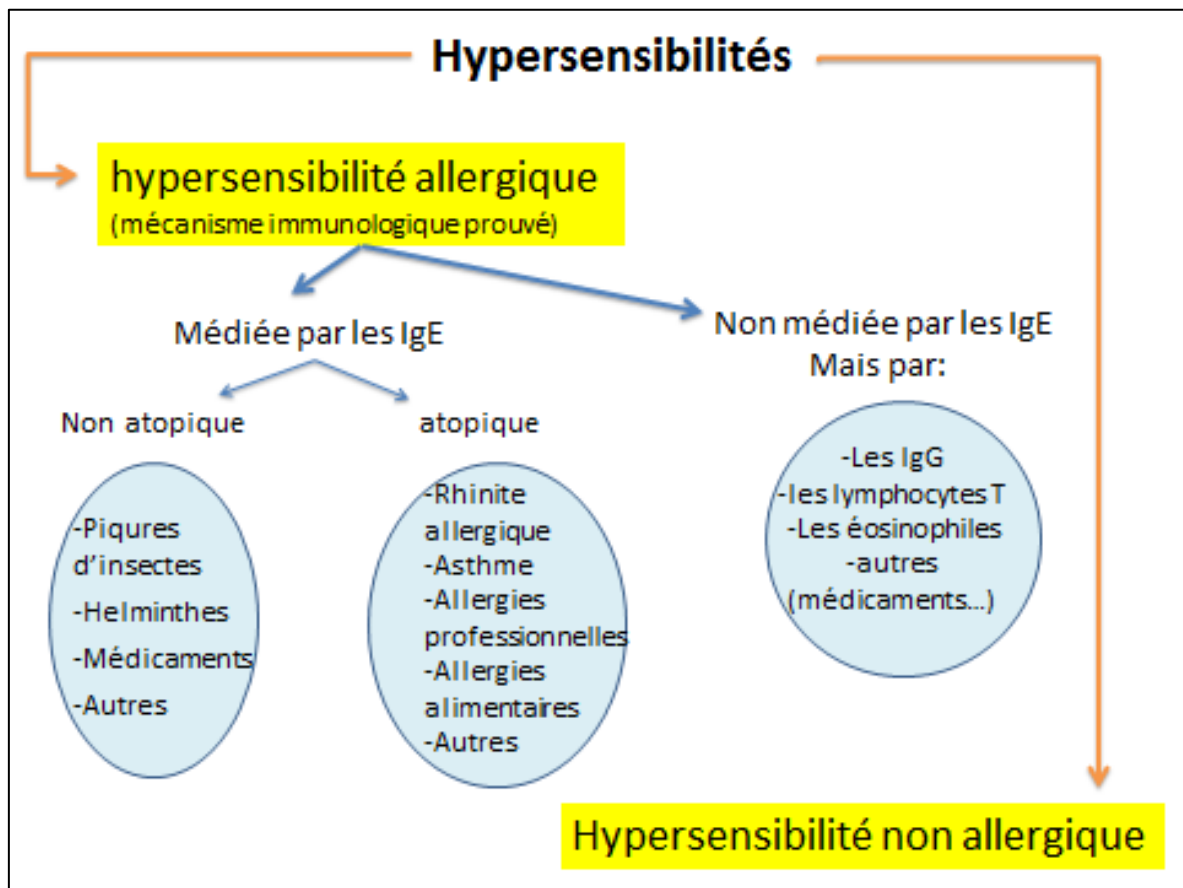


Figure 1 : Classification de l'ombrelle

I. 5. Les mécanismes en jeu dans l'hypersensibilité médicamenteuse:

I. 5. 1. Les principaux médiateurs de la réaction inflammatoire allergique:

De nombreux médiateurs participent à la réaction inflammatoire allergique ; parmi ces médiateurs on distingue:

- Des médiateurs vaso-actifs du mastocyte tissulaire ou du polynucléaire basophile circulant qui dépendent soit de la membrane (médiateurs néoformés) soit du granule (médiateurs préformés que sont l'histamine et la tryptase).
- Des facteurs chimiotactiques agissant sur les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les monocytes, les macrophages, les lymphocytes et les fibroblastes.
- Des anaphylatoxines du complément dont les fragments C3a, C4a et C5a
- Des neuropeptides
- Des enzymes.

Les médiateurs néoformés (encore appelés facteurs lipidiques), dérivent de l'acide arachidonique libéré des phospholipides membranaires lors de l'activation cellulaire des mastocytes et des basophiles. Ils proviennent de trois voies principales:

- la voie de la cyclooxygénase: elle conduit à la formation de prostaglandines, médiateurs puissants de l'inflammation (dont la PGD2) qui possèdent des propriétés vaso-actives et un effet contracturant sur les muscles lisses plus prolongés que l'histamine. Cette voie conduit également à la formation du thromboxane A2, puissant vasodilatateur mais qui apparaît surtout dans la phase tardive de l'inflammation.
- la voie de la lipooxygénase: elle permet d'une part, la libération des dérivés de l'acide eicosatétraoïque (5-HPETE, 5-HETE) qui sont fortement chimioattractifs pour les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles; et, d'autre part, la libération des leucotriènes.
- la voie du PAF-acéther: à l'origine d'un chimiotactisme puissant pour les éosinophiles, d'une vasodépression et d'une bronchoconstriction.

Tous ces médiateurs sont responsables de l'inflammation allergique que caractérise la triade de Lewis « érythème, œdème et prurit ». Ils possèdent de nombreuses propriétés notamment vasodilatatrices, chimioattractives, broncho/coronaroconstrictives et sont à l'origine de symptômes allergiques spécifiques à chaque organe-cible. La traduction clinique (symptômes et intensité) de la libération des médiateurs pré-formés et néo-formés dépend du lieu et de la quantité de médiateurs libérés, aussi la dégranulation des basophiles circulants donne plutôt une réaction systémique, alors que la dégranulation des mastocytes au sein des tissus donne des réactions d'organes (peau, voies respiratoires, voies digestives...). (7)

I. 5. 2. les mécanismes d'hypersensibilité immunologiques:

I. 5. 2. 1. L'hypersensibilité de type I

L'hypersensibilité immédiate correspond à l'ensemble des pathologies induites par la présence d'IgE spécifiques d'un allergène. Les IgE sont des anticorps sécrétés par les plasmocytes, dérivés des lymphocytes B. Tout individu fabrique des IgE, mais ce qui caractérise l'allergique c'est qu'il en produit de manière excessive. Le délai habituel d'apparition des symptômes se situe de quelques minutes à 1 heure après la dernière prise. L'allergie médiée par les IgE est la forme d'allergie la plus commune et entraîne des symptômes anaphylactiques. Ce type de réaction se rencontre surtout avec les antibiotiques (dont les bêta-lactamines, les sulfamides), les pyrazolés et les protéines étrangères.

L'hypersensibilité immédiate résulte de l'interaction entre le médicament (allergène ou haptène) et les IgE spécifiques présentes à la surface des mastocytes ou des polynucléaires basophiles. En effet, les IgE synthétisées et sécrétées suite au premier contact avec l'allergène médicamenteux se fixent sur les récepteurs exprimés au niveau de la membrane de ces cellules effectrices de l'allergie immédiate. Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, ce dernier se fixe sur les IgE ; lorsqu'un antigène se lie à deux molécules d'IgE fixées à la surface des cellules effectrices, une modification membranaire en résulte et permet la pénétration intracellulaire de calcium aboutissant à 3 phénomènes principaux responsables des symptômes classiques de la réaction immédiate:

- la libération de substances préformées dans les vacuoles comme l'histamine et la tryptase par dégranulation brutale des basophiles et des mastocytes.
- la synthèse des médiateurs lipidiques comme les prostaglandines (en particulier la PGD2 ou la PGE2) et les leucotriènes (dont le LTC4).
- l'induction et la production de cytokines proallergiques, surtout l'IL-4 et l'IL-5.

La libération de ces médiateurs aboutit à divers tableaux cliniques: urticaire, rhinite allergique, bronchospasme, réactions d'anaphylaxie (choc anaphylactique, œdème de Quincke...). Les symptômes dépendent du type, de la quantité, et de la proportion de ces différents médiateurs.

- Au niveau de l'arbre bronchique: l'ensemble de ces médiateurs provoquent une broncho-constriction, un œdème de la paroi des voies respiratoires et une augmentation de la sécrétion des muqueuses.
- Au niveau de la peau, ils induisent une vasodilatation avec passage de liquide formant ainsi des papules et parfois un œdème de Quincke. L'érythème accompagnateur est dû à une vasodilatation induite par l'histamine.
- Au niveau du nez ils déclenchent une obstruction nasale, des crises d'éternuement et un écoulement nasal.
- Au niveau systémique: les symptômes typiques de ces médiateurs sont la chute de la tension artérielle.

Les mastocytes et les basophiles jouent le rôle de starter de la réaction allergique. De nombreuses autres cellules participent à des degrés divers à la réaction allergique de type immédiat; d'une manière générale, le recrutement et l'activation de ces cellules effectrices, dites « secondaires » n'interviennent que dans un second temps lors de la phase tardive de la réaction. Les polynucléaires éosinophiles sont probablement les principales cellules effectrices secondaires de l'allergie immédiate chez l'homme, une réaction inflammatoire plus importante suit leur activation ultérieure. L'activation de ces cellules effectrices secondaires résulte essentiellement des effets chimiotactiques et activateurs des médiateurs et cytokines libérés par les mastocytes. Ces cellules s'accumulent et libèrent à leur tour des médiateurs vaso-actifs et cytotoxiques dont la protéine basique majeure (MBP) par les polynucléaires neutrophiles ou la protéine cationique éosinophilique (ECP) par les éosinophiles. Ces enzymes exercent des effets cytotoxiques à l'origine de lésions de l'épithélium cutané et muqueux, des effets pro-inflammatoires à l'origine du chimiotactisme des mastocytes, des basophiles et des autres cellules effectrices, et des effets neurotoxiques à l'origine du prurit et de l'hyperréactivité nasale ou bronchique. Tout ceci aboutit à une pérennisation de la réaction en un processus pouvant persister quelques heures. De plus, un environnement riche en IL-4 facilite la synthèse d'histamine et la persistance de la réaction inflammatoire. La réponse allergique IgE-dépendante évolue donc classiquement en 2 stades, précoce et tardif. (8)

I. 5. 2. 2. L'hypersensibilité de type II

Cette hypersensibilité est rencontrée au cours de certaines cytopénies immuno-induites. L'allergie de type II ressemble aux maladies auto-immunes contrairement aux trois autres formes d'hypersensibilité, cependant les anticorps ne se dirigent pas contre des auto-antigènes mais contre des antigènes exogènes qui sont exprimés au niveau de la cellule cible, (le plus souvent des cellules hématopoïétiques). Le délai d'apparition des symptômes est de 5 à 15 jours. Ce type de réaction se rencontre surtout après administration de quinine, benzodiazépines, indométacine, sulfamides et métabolites de pénicilline.

Il s'agit de réactions entraînant l'apparition d'anticorps cytotoxiques survenant le plus souvent après une administration prolongée du médicament. Classiquement, le médicament (sous forme d'haptène) lié aux protéines de surface des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes) est la cible d'anticorps IgG (voire IgM). Les complexes ainsi formés activent le système du complément ; cela aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui, de par son activité enzymatique, va lyser la cellule cible. Certains de ces anticorps, une fois fixés sur leur cible vont aussi attirer d'autres cellules capables de phagocyter la cellule cible (les monocytes, les macrophages) ou de la détruire plus ou moins complètement par des mécanismes enzymatiques.

Parmi les réactions cliniques qui en découlent, on note des hémolyses avec thrombocytopénies, des anémies hémolytiques, des leucocytopénies, voire des pancytopénies. Le purpura thrombopénique médicamenteux est un exemple d'hypersensibilité cytotoxique médiée par les IgG. (9, 10)

I. 5. 2. 3. L'hypersensibilité de type III

Cette hypersensibilité fait appel aux IgG (voire IgM) qui sont dirigées contre des antigènes solubles. Les symptômes cliniques surviennent dans un intervalle de 6 à 16 heures dans les formes localisées, on parle encore d'allergie semi-retardée, et de 7 à 20 jours dans les formes généralisées. Lorsque la production de complexes immuns cesse, les lésions tendent à régresser. Les médicaments représenteraient 10% à 30% de ces étiologies; les benzodiazépines, l'indométacine, les sulfamides, les sels d'or ou les produits plasmatiques sont connus pour pouvoir déclencher de telles réactions.

Ainsi des complexes antigène médicamenteux-anticorps se forment et s'accumulent, le plus souvent au niveau des glomérules du rein et de la peau pour devenir cliniquement pathogènes. Une fois déposés le long des vaisseaux ou même après avoir traversé cette paroi, les complexes immuns à IgM et ou à IgG sont capables d'attirer des cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles), qui pénètrent ensuite dans la paroi du vaisseau. Il s'ensuit une inflammation des petits vaisseaux (vascularite) pouvant aboutir dans les cas les plus sévères à une nécrose. Les granulocytes (dont les polynucléaires neutrophiles) phagocytent les immuns complexes déposés et libèrent leurs enzymes lysosomiales responsables des lésions tissulaires. Ces lésions tissulaires ou vasculaires sous-jacentes à la réaction inflammatoire avec activation du complément font référence « au phénomène d'Arthus ». Les vascularites et la maladie sérique en sont les formes cliniques les plus fréquentes. Les symptômes de la maladie

sérique se manifestent plus tard, une à deux semaine après l'administration d'un médicament, et associent de la fièvre, des arthralgies, des rashes cutanés et parfois une glomérulonéphrite.

Cependant ce mécanisme n'est pas unique, les immuns complexes peuvent induire des lésions en l'absence de complément et de polynucléaires neutrophiles selon des mécanismes encore obscurs. (11)

I. 5. 2. 4. L'hypersensibilité de type IV

Ce type d'hypersensibilité correspond à l'hypersensibilité retardée, elle n'est pas apparente avant 24 heures en moyenne et présente généralement son maximum d'intensité dans les 48 à 72 heures après le deuxième contact avec l'antigène. Le délai retardé de cette réponse reflète le temps nécessaire pour que les cellules immunocompétentes spécifiques soient activées et recrutées. Cette hypersensibilité se différencie des trois autres en ce sens qu'elle ne fait pas intervenir des anticorps mais des cellules immunocompétentes; ici, ce sont les lymphocytes T spécifiques d'un antigène qui sont responsables de ces réactions. Là encore, cette réaction ne peut jamais survenir au tout premier contact avec l'allergène, il y a nécessité d'une phase de sensibilisation préalable. Il s'agit d'un mécanisme important en allergie médicamenteuse.

Les lymphocytes T sont activés après avoir été au contact de l'allergène médicamenteux porté par les cellules présentatrices d'antigène. Les lymphocytes T, sensibilisés et activés, sont mobilisés dans des délais de 12 à 48 heures après la réintroduction médicamenteuse. Ces lymphocytes T cytotoxiques arrivent via la circulation sanguine à l'organe cible et produisent des cytokines inflammatoires et cytotoxiques vis à vis des cellules de l'organe correspondant (notamment vis-à-vis des kératinocytes). Les cytokines inflammatoires libérées sont aussi responsables du recrutement et de l'activation des macrophages et d'autres cellules inflammatoires non spécifiques. Toutes ces interactions aboutissent en général à la lyse cellulaire. Ce groupe d'affection est hétérogène et la prédominance de tel ou tel clone T spécifique oriente certainement l'expression clinique. (12)

Les manifestations cliniques caractéristiques peuvent être classées en fonction du délai d'apparition et du principal effecteur immunitaire non spécifique en jeu en réponse à l'activation des lymphocytes T, ainsi on distingue:

- l'eczéma de contact (en 5 à 21 jours) avec action des monocytes: hypersensibilité de type IV a.
- les DRESS (en 2 à 6 semaines) avec inflammation éosinophilique: hypersensibilité de type IV b.
- les toxidermies graves, tels l'érythème pigmenté fixe (EPF) (inférieur à 2 jours), le syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson (en 7 à 21 jours), le syndrome de babouin (en 48 à 72 heures) avec nécrose des kératinocytes: hypersensibilité de type IV c.

- la PEAG (moins de 2 jours si patient sensibilisé) avec action des neutrophiles: hypersensibilité de type IV d.

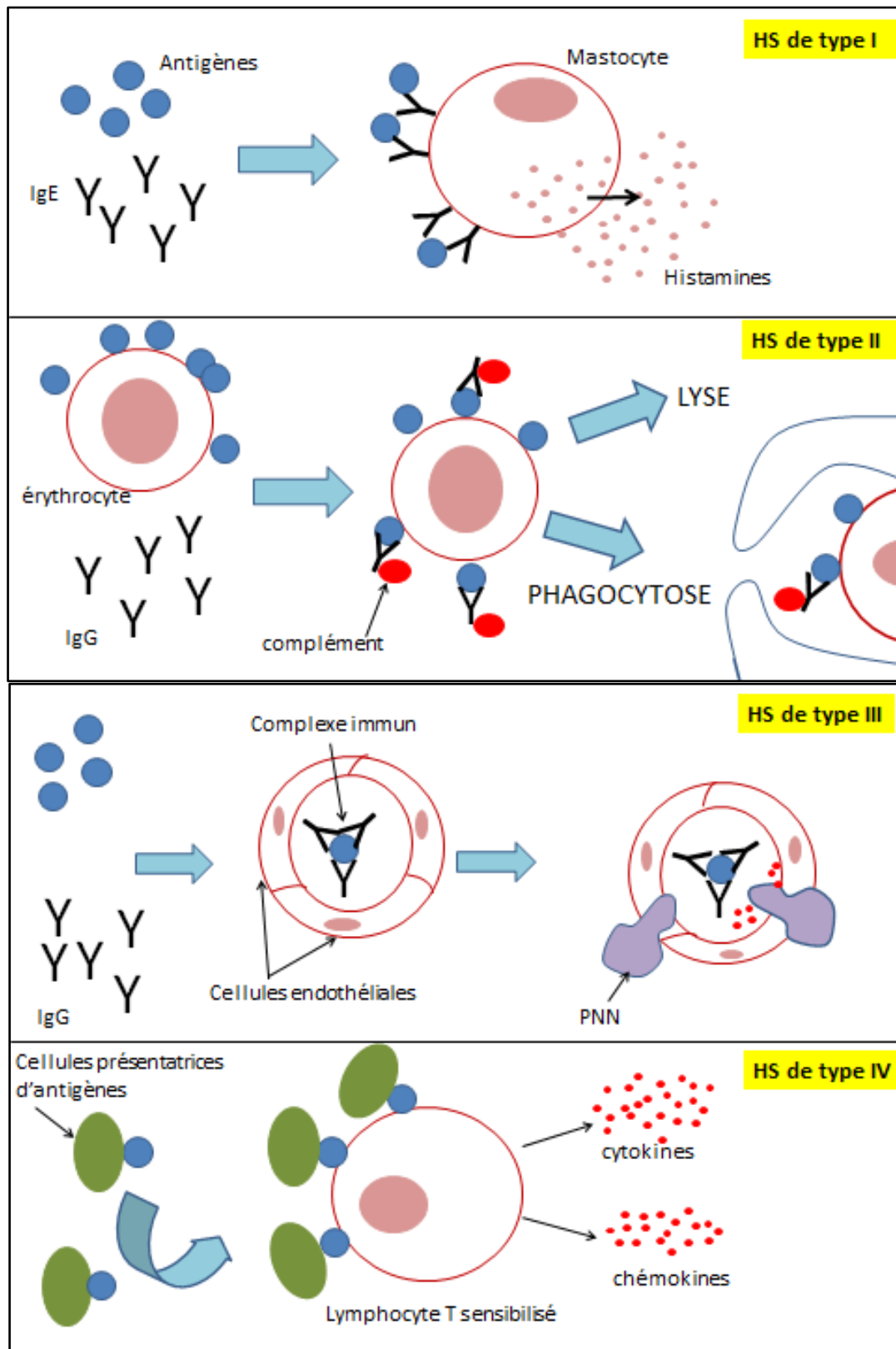


Figure 2 : Les mécanismes de l'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs.

Les mécanismes immunologiques sont en fait souvent plus complexes car un même médicament peut mettre en jeu plusieurs types de sensibilisation.

I. 5. 3. Les mécanismes d'hypersensibilité non allergique:

De nombreux médicaments peuvent entraîner par différents mécanismes des réactions d'hypersensibilité non allergique. Des substances, identiques à celles intervenant dans les hypersensibilités avec mécanismes immunologiques, sont libérées sans mise en jeu du système antigène-anticorps ou de la reconnaissance spécifique lymphocytaire. Ces réactions médicamenteuses donnent des tableaux cliniques voisins de ceux réalisés par un processus immun mais l'étendue de la réaction est en général dose-dépendante et ne nécessite pas de sensibilisation préalable. Bien qu'encore mal compris, quelques mécanismes d'hypersensibilité non allergique ont pu être mis en évidence:

La stimulation directe des cellules effectrices:

Certains médicaments activent directement les mastocytes et les basophiles, aboutissant à une libération des médiateurs. Ceci peut être le résultat de plusieurs mécanismes:

- par action pharmacologique directe du médicament sur la membrane des mastocytes et des basophiles.
- par action cytotoxique du médicament sur les mastocytes et les basophiles.
- par déplacement de l'histamine du granule, on parle de médicaments histamino-libérateurs.

C'est le cas notamment des produits de contraste iodés, des dérivés opiacés, de la vancomycine et des myorelaxants.

L'activation directe du complément:

Certains médicaments, tel le thiopental ou les produits de contrastes iodés, activent directement le complément et induisent notamment la libération des anaphylatoxines C3a, C4a et C5a, qui provoquent une dégranulation des mastocytes ainsi qu'une contraction des muscles lisses.

La modification du métabolisme de l'acide arachidonique:

L'acide arachidonique (AA) est normalement métabolisé en de nombreux composés hautement actifs comme les prostaglandines, le thromboxane et les leucotriènes agissant comme médiateurs locaux avec une faible durée de vie; ils sont notamment impliqués dans la formation de l'œdème inflammatoire ou de l'invasion leucocytaire. Certains médicaments agissent en déviant le métabolisme de l'acide arachidonique par blocage de la voie de la cyclo-oxygénase, plus précisément en bloquant la prostaglandine synthétase. L'acide arachidonique est donc métabolisé par défaut uniquement par la voie de la lipo-oxygénase. Ceci aboutit à un déséquilibre dans la production des prostaglandines pro-inflammatoires et à une synthèse accrue de dérivés de la lipo-oxygénase (surproduction des leucotriènes).

L'accumulation de leucotriènes bronchoconstricteurs entraîne asthme et/ou urticaire chez les patients présentant une sensibilité accrue aux leucotriènes, notamment aux leucotriènes LTE4. Ce mécanisme d'action concerne surtout les AINS dont l'aspirine. (13)

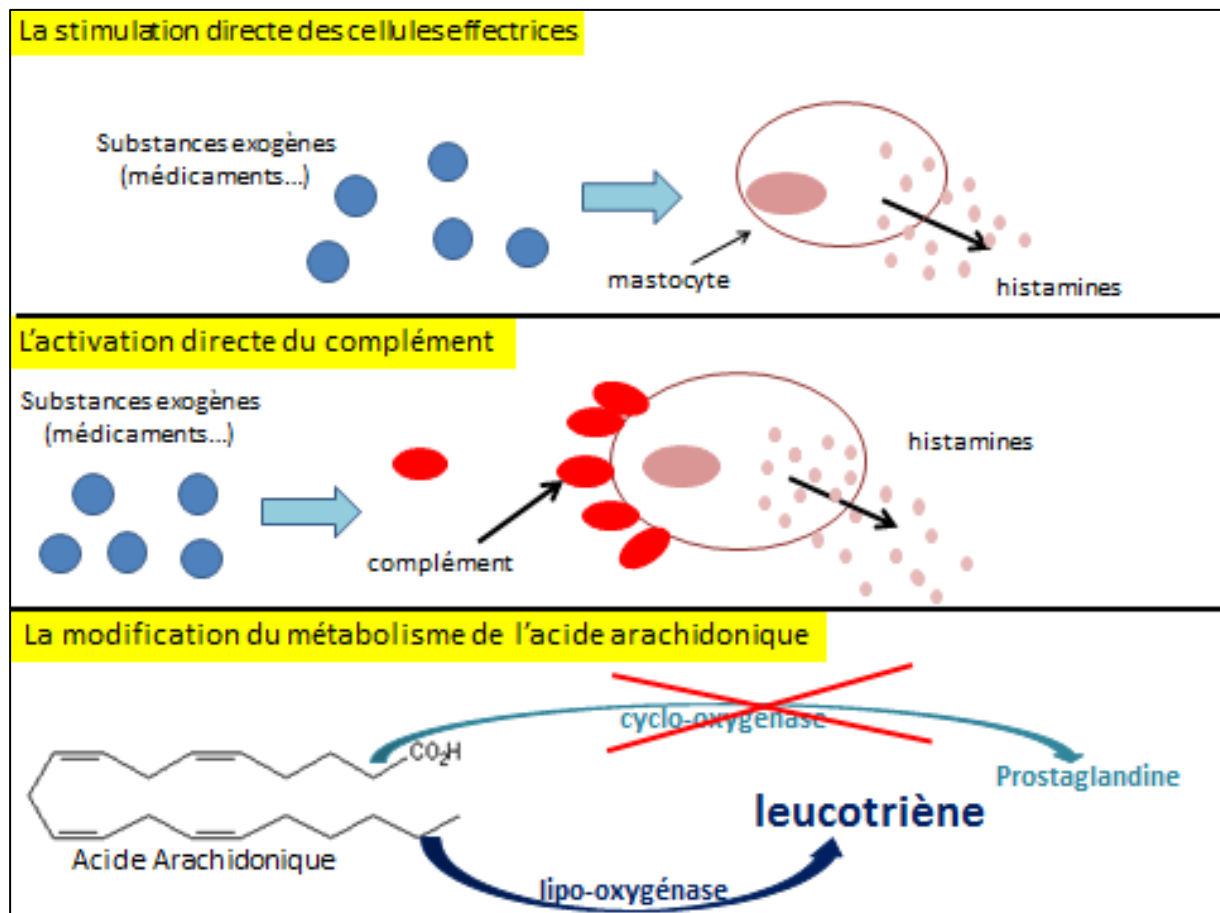


Figure 3 : Les mécanismes en jeu dans les manifestations pseudo-allergiques (13).

I. 5. 4. Les réactions croisées:

L'allergie croisée entre un sensibilisant primaire A et un composé B correspond à une sensibilisation à deux substances chimiques différentes, mais qui partagent entre elles des analogies fonctionnelles et/ou structurales telles que les cellules immunocompétentes spécifiques ne les différencient pas. Des réactions croisées ont ainsi été observées entre certains médicaments ayant une structure commune (comme le noyau β -lactame des pénicillines et des céphalosporines); en effet deux ou plusieurs allergènes se lient aux mêmes IgE lorsqu'ils ont des épitopes communs ou très proches. Les IgE dirigées contre un allergène sont ainsi également capables de reconnaître les épitopes d'allergènes semblables. De ce fait, un individu allergique à un allergène peut ensuite réagir vis-à-vis d'un autre sans obligatoirement avoir été en contact avant et sans sensibilisation préalable. L'allergie croisée se rencontre dans 4 circonstances définies par C. Benezra et H. Maibach:

- « A et B sont chimiquement et structuralement apparentés
- A est métabolisé en un composé apparenté à B

-B est métabolisé en un composé apparenté à A

-A et B sont métabolisés en composés apparentés. » (14)

L'analogie de la fonction chimique permet de définir les allergies de groupe et de mettre le malade en garde contre une allergie à des produits de structure voisine.

L'allergie croisée doit être différenciée de la « polysensibilisation » ou de la « co-sensibilisation » qui font référence à une allergie simultanée ou successive à plusieurs substances chimiques, n'ayant aucune analogie de structure et n'ayant pas de métabolites communs.

I. 5. 5. Terrain atopique et réactions d'hypersensibilités médicamenteuses:

L'atopie correspond à l'aptitude génétiquement déterminée à fabriquer des anticorps d'isotype IgE; il existe donc une prédisposition héréditaire. Les principales manifestations de l'atopie sont l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique.

Les allergies médicamenteuses sont rarement associées à la diathèse atopique, ainsi le terrain atopique ne serait pas un facteur favorisant. Les patients atopiques ne semblent donc pas prédisposés à développer une allergie médicamenteuse, mais si réaction allergique il y a, leur réaction est souvent plus sévère. En effet, la sévérité des réactions anaphylactiques est plus importante chez les atopiques; de même, ils seraient davantage prédisposés à déclencher une réaction anaphylactique, mais les données sont encore insuffisantes. (15)

I. 5. 6. L'influence de la psychologie dans les réactions d'hypersensibilité:

Des facteurs neurologiques et psychologiques peuvent probablement influencer les réactions allergiques. Des situations de stress psychique aboutissent à une sécrétion élevée de médiateurs qui favorisent une réaction pro-inflammatoire au niveau de la peau et des muqueuses par augmentation de la capacité de réaction des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Les facteurs psychiques pourraient donc jouer un rôle important dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse; aussi la libération d'histamine peut être déclenchée par des états affectifs comme la peur, le stress, l'excitation, la rage, la culpabilité, les frayeurs, les déceptions... D'autre part, il faut également mentionner la possibilité de conditionnement avec l'apparition de symptômes allergiques survenant par le simple fait que la personne s'imagine en présence d'un allergène spécifique (15). Le terme « d'effet nocebo » a été créé pour désigner ce phénomène, par opposition à l'effet placebo.

I. 6. Manifestations cliniques de l'hypersensibilité médicamenteuse:

Il est impossible de décrire toutes les manifestations cliniques de l'hypersensibilité aux médicaments en raison de leur extrême polymorphisme. Seules les réactions les plus fréquentes seront mentionnées.

I. 6. 1. Les réactions anaphylactiques:

L'anaphylaxie est une réaction aiguë menaçant le pronostic vital par la survenue d'un état de choc anaphylactique, d'un œdème de Quincke asphyxique ou d'une crise d'asthme aiguë grave. Parmi l'ensemble des manifestations cliniques faisant suite à un phénomène allergique, toutes causes confondues, les chocs anaphylactiques représentent 3 à 6% des cas. Les médicaments sont les plus fréquemment responsables de ces réactions qui représentent elles-mêmes les plus graves des réactions allergiques. (15)

Le risque d'anaphylaxie est plus élevé lorsque la substance en cause est administrée par voie parentérale du fait de la diffusion plus rapide de l'allergène dans l'organisme. Dans ce type de réaction, la symptomatologie est toujours rapide après l'administration du médicament, 5 à 60 minutes, rarement après. L'anaphylaxie se manifeste par un ensemble de symptômes d'installation et de progression rapides touchant simultanément plusieurs organes cibles (au moins deux). Les manifestations cliniques consistent en l'apparition de phénomènes vasoplégiques plus ou moins intenses associés de façon inconstante à des troubles gastro-intestinaux, respiratoires, cutanés, voire neurologiques. Il existe une corrélation entre la soudaineté du début et la gravité des symptômes. La sévérité d'une réaction anaphylactique peut varier d'une réaction généralisée à type d'urticaire aiguë, à une mort brutale en 3 à 4 minutes.

Jusqu'en 2006, le terme d'anaphylaxie était réservé à la réaction immunologique aiguë de mécanisme IgE-dépendant. A côté de ce mécanisme IgE-dépendant on distinguait les réactions anaphylactoïdes (hypersensibilité non allergique) aboutissant aux mêmes symptômes. Bien que la clinique ne permette pas de les différencier, ces réactions se distinguent des réactions anaphylactiques, car elles ne sont pas médiées par des anticorps IgE et l'existence d'une exposition préalable au produit incriminé n'est pas nécessaire ; il est donc possible qu'elles se déclarent dès la primo-administration, c'est à dire lors du premier contact avec la substance exogène. Néanmoins, la symptomatologie clinique accompagnant ces réactions est généralement moins sévère (moins d'atteintes respiratoires ou cardiovasculaires) que lors d'une réaction immunologique, car la libération d'histamine est habituellement moins massive et les autres médiateurs néoformés ne sont qu'exceptionnellement impliqués. On a tendance à regrouper les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes puisque leurs présentations cliniques et leurs traitements sont identiques; de plus, depuis 2006, quel que soit le mécanisme (IgE dépendant ou non) seul le terme « réaction anaphylactique » doit être utilisé avec la distinction « allergique » ou « non allergique ». Environ 50% des anaphylaxies sont allergiques, dont l'intensité est en général indépendante de la quantité d'allergènes concernés; l'autre moitié des anaphylaxies est non allergique, et l'intensité de la réaction est souvent dose dépendante. (7, 16)

Plusieurs classifications des réactions d'anaphylaxie ont été proposées, la plus couramment utilisée étant celle de Ring et Messmer qui regroupe les symptômes selon leur degré de gravité; aussi on distingue 5 stades selon le degré de sévérité croissante de la réaction d'anaphylaxie:

- Stade 0: réaction locale avec un érythème inférieur à 8 cm et une tuméfaction inférieure à 4cm.

- Stade I: réaction systémique légère avec des signes cutanéomuqueux plus ou moins généralisés (flush, urticaire, érythème et prurit). L'hyperactivité de la muqueuse respiratoire se traduit par de la rhinorrhée et de la dysphonie. De discrets symptômes généraux comme de l'agitation et des céphalées peuvent également apparaître.
- Stade II: réaction systémique prononcée avec atteinte multi-viscérale modérée: à côté des manifestations cutanées on constate des symptômes cardiovasculaires (hypotension, tachycardie et éventuellement arythmie), une dyspnée, des symptômes gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée) et de l'anxiété.
- Stade III: réaction systémique sévère avec atteinte multi-viscérale sévère: il s'agit du choc anaphylactique. Le tableau clinique, menaçant le pronostic vital, se caractérise par les symptômes qui suivent: atteinte cutanéomuqueuse avec œdèmes, œdème également présent au niveau des muqueuses de l'arbre respiratoire supérieur (langue, pharynx, larynx et trachée) pouvant être particulièrement dangereux et aboutir à une obstruction des voies aériennes supérieures. De plus, l'activation des mastocytes avec libération des médiateurs au niveau pulmonaire aboutit à un bronchospasme ce qui est une autre cause potentielle de dyspnée. Les symptômes cardiovasculaires sont plus marqués avec hypotension et tachycardie sévères. Enfin des troubles de la conscience dus à une anoxie cérébrale peuvent se manifester. Une prise en charge en milieu de réanimation doit avoir lieu le plus rapidement possible.
- Stade IV: arrêt cardiorespiratoire.

Parfois la réaction débute par des prodromes à type de malaise général, angoisse, faiblesse. Un prurit palmo-plantaire est particulièrement évocateur d'un début d'anaphylaxie.

Cette classification évite de surestimer les symptômes, comme par exemple parler d'anaphylaxie devant une urticaire généralisée simple.

Le traitement d'urgence du choc anaphylactique repose sur l'adrénaline intramusculaire, étant le médicament le plus efficace contre la vasoplégie, secondairement accompagnée de corticoïdes et d'anti-histaminiques. L'injection d'adrénaline doit nécessairement être rapide pour être efficace, en attendant l'administration intraveineuse d'adrénaline à plus forte dose. Des mesures de réanimation (remplissage vasculaire et oxygénothérapie) peuvent être nécessaires. Tout patient ayant souffert de réaction d'anaphylaxie sévère doit bénéficier d'un bilan allergologique afin d'en rechercher la cause. Le risque mortel lié à l'absence d'utilisation d'adrénaline doit encourager la prescription au patient d'adrénaline auto-injectable dès lors qu'il y a eu anaphylaxie sévère; cependant elle est malheureusement très insuffisante malgré les recommandations par les directives internationales. Tout patient ayant présenté un choc ou un œdème de Quincke doit donc être muni d'une trousse d'urgence avec adrénaline auto-injectable et doit être éduqué à l'auto-injection intra-musculaire; en effet, une formation à son utilisation doit être envisagée étant donné que moins de 5% des détenteurs en réalise un usage justifié (17).

I. 6. 2. Les manifestations cutanées (autres que l'urticaire)

La peau est l'organe cible le plus impliqué dans les réactions médicamenteuses, que le médicament soit administré par voie générale ou appliqué sur la peau ou les muqueuses. Les principales réactions cutanées aux médicaments sont par ordre de fréquence: les exanthèmes, l'urticaire, les éruptions pigmentées fixes, la dermatite exfoliatrice, la photosensibilisation, le syndrome de Stevens-Johnson, les nécrolyses épidermiques, le purpura et les vascularites.

I. 6. 2. 1. L'exanthème maculeux et maculo-papuleux

Ce sont les formes les plus fréquentes de toxidermie médicamenteuse, elles restent bénignes. La liste des médicaments inducteurs de toxidermie exanthémique ne cesse de s'allonger; du point de vue de la fréquence, ce sont les antibiotiques qui sont les plus nocifs. Ces symptômes surviennent n'importe quand, entre le premier jour et la troisième semaine après administration du médicament, cependant il existe un pic d'incidence au neuvième jour. La physiopathologie de ces toxidermies est mal connue, un double mécanisme III et IV pourrait être en cause. L'éruption, prurigineuse, se traduit par des macules rougeâtres avec un aspect légèrement purpurique des lésions. La symptomatologie est non fébrile. Elle atteint préférentiellement le tronc et persiste jusqu'à 2 semaines après l'arrêt des médicaments.

Parmi les exanthèmes maculo-papuleux on distingue la pustulose-exanthématique-aiguë-généralisée (PEAG). Cette manifestation clinique est plus rare, non grave, de cause le plus souvent médicamenteuse et témoigne d'une réaction d'hypersensibilité de type IV. Son début est brutal, fébrile, et se manifeste en particulier au niveau du tronc, des plis axillaires et inguinaux. La clinique se caractérise par l'extension rapide d'une éruption scarlatiforme recouverte de petites pustules. Son évolution est rapidement favorable après arrêt du médicament en cause et ne nécessite pas de traitement spécifique; elle peut toute fois laisser une desquamation superficielle. Le délai entre la prise du médicament et la survenue de l'éruption peut être très bref, de quelques heures à 48 heures ou plus long (15 à 21 jours). Ces deux chronologies différentes pourraient correspondre à deux groupes de malades: un groupe déjà sensibilisé au médicament en cause avec la survenue rapide de l'éruption et un autre groupe non sensibilisé au médicament avec une réaction plus longue. (18)



I. 6. 2. 2. L'érythème pigmenté fixe:

L'éruption cutanée témoignant d'un érythème pigmenté fixe (EPF) est très stéréotypée, elle est constituée par la présence d'une ou plusieurs taches rouges sombres, œdématisées, nettement circonscrites, de quelques centimètres de diamètre voire plus (10 à 20 cm). Parfois, elles peuvent se recouvrir de vésicules ou de bulles en leur centre. Le prurit est rare et les signes généraux sont généralement absents. En quelques jours, la lésion disparaît en laissant une pigmentation homogène de couleur ardoisée; ces plaques asymptomatiques persistent ainsi plusieurs mois et sont à l'origine de séquelles pigmentées dans un tiers des cas.

Un des éléments essentiels de ce tableau clinique est la fixité des lésions car, lors de prises médicamenteuses ultérieures, elles récidivent toujours exactement au même endroit, renforçant la pigmentation au fur et à mesure des poussées. D'autres taches sont également susceptibles d'apparaître. Les sites de prédilection de l'EPF sont les mains, les poignets, la région ano-génitale et les muqueuses; néanmoins n'importe quelle partie du corps peut être atteinte. La pathogénie de ce type de toxidermie fait intervenir un mécanisme d'hypersensibilité de type IV. Parmi les principaux médicaments responsables le paracétamol et les salicylés en font partie.



Représentation d'un EPF (19)

I. 6. 2. 3. Les nécrolyses épidermiques toxiques:

Face à une hypersensibilité médicamenteuse, on peut mettre en évidence:

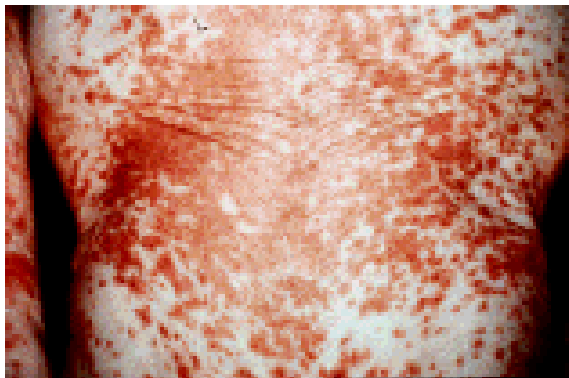
- le syndrome de Stevens-Johnson
- le syndrome de Lyell

Ces syndromes ont en commun un décollement cutané avec une nécrose de l'épiderme. Ils sont induits par les mêmes médicaments et présentent une physiopathologie inconnue. Les principales classes médicamenteuses en cause sont: les AINS, les sulfamides, les dérivés de la pénicilline et les anticonvulsivants (barbituriques, carbamazépine,

phénytoïne). Dans ces toxidermies, l'intervention d'un mécanisme immunologique est probable mais n'a jamais été démontré, bien que de nombreux arguments se soient accumulés (le délai de survenu, les données histo-immunologiques proches de ce que l'on observe dans un rejet de greffe cutanée et la mise en évidence de lymphocytes réagissant avec le médicament inducteur). (20)

I. 6. 2. 3. 1. Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ):

Après une phase prodromique pseudogrippale, des lésions maculopapuleuses ou pseudo-urticariennes apparaissent sur l'ensemble du revêtement cutané. L'atteinte muqueuse, constante dans le SSJ, associe un érythème et des érosions douloureuses. On note également des lésions bulleuses et érosives, ces bulles peuvent se rejoindre et ainsi aboutir à un décollement plus ou moins étendu de la peau. Une altération de l'état général, une fièvre, des arthralgies et une atteinte pulmonaire peuvent survenir; les pneumopathies sont fréquemment associées au tableau clinique par atteinte des muqueuses bronchiques. Dans le SSJ, les décollements épidermiques sont limités à moins de 10% de la surface corporelle. La cause principale de ce syndrome reste très majoritairement une toxidermie médicamenteuse, même si certaines bactéries et virus peuvent aussi en être à l'origine. (21)



Représentation d'un syndrome de Stevens-Johnson (19)

I. 6. 2. 3. 2. Le syndrome de Lyell:

Il s'agit de la forme la plus sévère des nécrolyses épidermiques toxiques. Le délai de survenu est habituellement de 12 jours après administration du médicament responsable, moins de 2 jours dans les exceptionnels cas de récives.

Ce syndrome est caractérisé par une nécrose épidermique se traduisant, durant les premières heures, par un exanthème maculopapuleux avec atteinte de l'état général et sensation de « cuisson » cutanée. Un décollement bulleux survient avec apparition de lambeaux épidermiques, le derme mis à nu est rouge vif, humide, et très douloureux. Le décollement cutané représente plus de 30% de la surface corporelle, pouvant aboutir à une épidermolyse quasi-généralisée, donnant au patient l'aspect d'un « grand brûlé ». Les localisations muqueuses sont constantes et très intenses avec érythèmes et érosions

profuses douloureuses. L'atteinte buccale, faite d'érosion et de bulles extensives au carrefour pharyngo-laryngé, à la trachée et à l'œsophage pose des problèmes importants pour l'alimentation ainsi que pour la respiration. L'atteinte oculaire est quasi-constante avec un risque majeur de séquelles graves. Les signes généraux: hyperthermie, asthénie, malaise sont constants. Les phanères sont fréquemment touchés avec chute des cils et des sourcils et onycholyse. L'étendue du dénudement cutané est rapidement responsable de désordres hydro-électrolytiques difficiles à compenser. Les complications infectieuses, les broncho-pneumopathies et les septicémies sont à redouter. L'atteinte hématologique avec anémie, leucopénie, et thrombopénie aggrave le pronostic.

L'évolution est cependant favorable dans 70% des cas. La guérison est lente, environ quatre semaines, plus lente encore sur les muqueuses, et laisse une alopecie et une hyperpigmentation séquellaire. Malgré les mesures de réanimation, le taux de mortalité est voisin de 30%; ce sont le *sepsis*, les pneumopathies et la décompensation des tares associées à l'âge qui constituent les principales causes de décès. (22)



Représentation d'un syndrome de Lyell (19)

I. 6. 3. Asthme et œdème laryngé:

Ils peuvent survenir au cours d'une réaction d'anaphylaxie générale ou isolément. Dans ce dernier cas, il peut s'agir de thérapeutique(s) administrée(s) par voie générale ayant un tropisme bronchique comme l'aspirine. (2)

I. 7. Le diagnostic allergologique des réactions médicamenteuses:

Le diagnostic de l'allergie médicamenteuse est difficile car de nombreux patients qualifient « d'allergiques » des réactions qui sont en fait toxiques ou pharmacologiques. Les souvenirs sont souvent flous, l'anamnèse étant pourtant fondamentale. En outre, le patient a souvent pris plusieurs médicaments contenant plusieurs principes actifs et additifs potentiellement allergisants et les méthodes de diagnostic demeurent très imparfaites. En effet, les tests mis à disposition sont loin d'être fiables surtout si le médicament n'est pas un antigène complet. Il est donc nécessaire, avant de débiter les tests allergologiques, d'effectuer un interrogatoire soigneux et d'examiner tout particulièrement la relation chronologique entre les prises médicamenteuses et le début des symptômes.

Une fois la nécessité des tests allergologiques cutanés justifiée, il faut s'assurer que le patient n'ait pas dans son traitement habituel des molécules pouvant diminuer les résultats des tests allergologiques, c'est le cas des antihistaminiques, des glucocorticoïdes ou de certains médicaments psychotropes. Dans ce cas, il convient de les arrêter auparavant; l'intervalle sans prise de médicament dépend de leur demi-vie d'élimination dans l'organisme (cinq jours suffisent en général pour les anti-histaminiques). D'autre part, des études ont montré que les tests cutanés utilisés pour le diagnostic d'allergie aux médicaments pouvaient s'avérer négatifs, chez des patients authentiquement allergiques, lorsqu'ils étaient effectués trop tôt après la réaction. On admet la possibilité d'un épuisement momentané de la réponse immunitaire suite à une sursollicitation du système immunitaire, c'est pourquoi on peut manquer des diagnostics si le laps de temps entre la survenue de la réaction et la date des tests est trop courte. De même, les tests explorant une hypersensibilité immédiate (HSI) aux médicaments peuvent se négativer en quelques années selon les médicaments chez de nombreux patients authentiquement allergiques. Il se pose donc le problème du moment optimal pour effectuer le bilan allergologique. Ainsi, en pratique courante, il est recommandé de débiter le bilan d'allergie aux médicaments environ six semaines après la réaction. On considère que le bilan garde une bonne valeur diagnostique jusqu'à deux ans après la réaction (au-delà, le risque de tests cutanés faussement négatifs augmente de façon importante. (23)

A noter qu'il n'y a pas d'âge limite pour réaliser des tests allergiques. En cas de médicament composé de plusieurs principes actifs, chaque composant est testé séparément.

I. 7. 1. Explorations allergologiques de l'allergie médicamenteuse:

I. 7. 1. 1. Les tests *in vivo*:

Ils sont réalisés avec précaution, des accidents ayant été notés aussi bien lors des tests de provocation réalistes que lors des tests cutanés. En effet, les tests cutanés peuvent exceptionnellement provoquer une réaction syndromique, donc au-delà du territoire cutané. De même, les tests épicutanés semblent comporter peu de risques, cependant une réaction urticarienne de contact est toujours possible, avec quelques fois une urticaire plus diffuse voire même un accident anaphylactique; c'est pourquoi deux lectures, une précoce à 20 minutes et une retardée à 48 heures sont indispensables. De plus, pour éviter que le patient réagisse plus fortement que prévu, il faut toujours commencer par une dose d'allergène située nettement en dessous du seuil auquel on s'attend à une réaction. D'autre part, la mise en place de ces tests nécessite de disposer à proximité d'une trousse d'urgence comportant des antihistaminiques, des corticoïdes, de l'adrénaline injectable et des β -mimétiques en aérosol. Un matériel de réanimation doit également être à portée de main. Pour réaliser n'importe quels tests *in vivo* il est impératif d'obtenir le consentement éclairé du patient.

Une autre notion, beaucoup moins prise en compte, est le risque de resensibilisation induite par le bilan allergologique: diverses études, notamment chez des patients explorés pour suspicion d'allergie aux bêta-lactamines, ont suggéré que les tests cutanés et, plus

probablement les tests de réintroduction pourraient réactiver une sensibilisation IgE-dépendante non détectable initialement, et faire ainsi courir le risque de réaction anaphylactique plus ou moins grave lors d'une exposition fortuite ou d'un traitement ultérieur par le médicament en cause. (24). Selon divers auteurs, 5 à 10% des patients dont le bilan initial, test cutané et test de provocation réaliste, est négatif positif leur test cutané à lecture immédiate 2 à 4 semaines plus tard. Ces études ont donc suggéré l'utilité d'un second bilan, effectué quelques semaines après le bilan initial, pour mettre en évidence une éventuelle réactivation de la sensibilisation au médicament. (24, 25)

I. 7. 1. 1. 1. Les tests cutanés:

Ils représentent le premier temps du bilan allergologique, leur résultat est indispensable à l'allergologue pour la poursuite éventuelle du bilan et l'établissement du diagnostic voire du traitement. Ils doivent être effectués dans tous les cas en première intention et avant toute autre investigation, en particulier avant les examens biologiques.

La positivité d'un test cutané doit être interprétée par rapport à un témoin négatif et à un témoin positif. Comme solution de contrôle on utilise pour les témoins positifs : le phosphate de codéine à 9%, substance qui provoque une dégranulation spontanée et non spécifique des mastocytes cutanés et/ou le chlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml, substance qui évalue la réactivité des récepteurs vasculaires à l'histamine. Pour le témoin négatif, le diluant de l'allergène est utilisé. L'absence de réaction au témoin négatif élimine un dermographisme; le dermographisme est une forme connue d'urticaire physique, sans rapport avec l'allergie, qui se déclenche suite à une libération d'histamine par simple contact physique. Les témoins positifs doivent faire apparaître un œdème de diamètre supérieur ou égal à 3 mm dans les 20 minutes suivant le début du test; la négativité des témoins positifs doit faire rechercher une cause d'anergie cutanée, par exemple la prise d'anti-histaminiques H1 qui atténue ou éteint la réactivité cutanée.

Pour éviter toute réaction faussement positive, tout test cutané doit être appliqué sur une peau saine. La peau ne nécessite aucune préparation au préalable et les patients doivent être avertis de ne pas prendre de douche pendant la durée du test pour éviter l'élimination du produit ou le décollement du patch s'il y a lieu.

Ils sont réalisables dès le premier mois de la vie, lorsque la peau réagit aux témoins positifs. A noter que la réactivité cutanée est moins importante chez le jeune enfant que chez l'enfant plus grand.

I. 7. 1. 1. 1. 1. Les tests cutanés d'allergie immédiate:

En l'état actuel des connaissances, les tests cutanés tels le prick-test et l'intra-dermoréaction (IDR) sont la référence pour le diagnostic des allergies IgE-dépendantes. Leur but est de rechercher les IgE spécifiques d'un allergène fixées sur les mastocytes cutanés. Lorsque l'allergène approprié couple les IgE fixées sur les mastocytes, ces cellules sont activées et libèrent leurs médiateurs. Les médiateurs vaso-actifs produisent un œdème, un

érythème et un prurit (triade de Lewis) débutant 5 minutes après le début du test et présentant une réaction maximale entre 10 et 20 minutes. Cette réaction immédiate est suivie par l'infiltration progressive du derme par des éosinophiles et des neutrophiles entraînant, 4 à 8 heures après, une réaction non immédiate caractérisée essentiellement par un œdème inflammatoire. Ces tests, traduisant la réaction immédiate IgE-dépendante, sont lus 10 à 20 minutes après leur réalisation.

Ils doivent idéalement être effectués avec la forme injectable de la substance accusée, ainsi qu'avec les substances appartenant à la même famille et à des familles proches dans le but de détecter une éventuelle réactivité croisée chez les patients ayant présenté des réactions anaphylactiques graves.

I. 7. 1. 1. 1. 1. 1. Le prick-test:

La technique la plus utilisée dans le bilan d'une réaction de type immédiat est celle du prick-test (PT). Elle consiste à piquer l'épiderme à l'aide d'aiguilles spéciales au travers d'une goutte d'un extrait allergénique (parfois dilué jusqu'à 10 fois en cas de choc) préalablement déposée à la surface de la peau. La solution antigénique est ensuite séchée. Les tests doivent être pratiqués sur la face antérieure de l'avant-bras ou au niveau du dos le cas échéant, notamment chez le nourrisson, en respectant une distance de 2 cm entre les piqûres. Les critères de positivité consistent en l'apparition d'un œdème et dépendent de la taille du témoin positif; en pratique, on considère que le test cutané est positif lorsque le diamètre de l'œdème, lu à la quinzième minute, est supérieur ou égal à la moitié du diamètre obtenu avec le témoin positif et de diamètre supérieur de 3 mm à celui obtenu avec le témoin négatif. Si l'on suspecte la survenue de réactions retardées, l'apparition d'un érythème ou de papules est éventuellement évaluée 6 à 48 heures plus tard.

Les pricks-tests sont de réalisation rapide, sont peu douloureux et peu onéreux. Néanmoins la valeur prédictive diagnostique des prick-tests est inférieure à celle des IDR. (25)

I. 7. 1. 1. 1. 1. 2. L'intra-dermo réaction:

Cette technique est plus délicate, plus douloureuse et expose davantage à des réactions systémiques, mais elle est plus sensible que le prick-test. Cette technique n'est d'ailleurs pas réalisée dans le bilan de toxidermies graves comme le syndrome de Stevens Johnson ou le syndrome de Lyell.

Elle consiste à injecter sous l'épiderme 0,01 jusqu'à 0,05 ml d'allergène médicamenteux dilué avec des dilutions croissantes (1/100; 1/10) toutes les 20 à 30 minutes jusqu'à atteindre la solution pure en l'absence de résultat. On utilise des solutions d'allergène plus diluées par rapport au prick test en raison du risque de réaction systémique. Les tests sont lus au bout de 15 à 20 minutes, la survenue d'une papule érythémateuse est recherchée dont le diamètre doit être au moins égal au double de celui de la papule initiale. En cas de réactions retardées, l'IDR peut être lue à 6, 24, 48 heures et parfois jusqu'à plusieurs jours.

I. 7. 1. 1. 1. 3. Le scratch-test:

Le « scratch-test » n'est plus du tout utilisé du fait du risque de passage à une réaction systémique. Ce test consistait à réaliser une scarification superficielle de la peau puis à y déposer la goutte d'allergène médicamenteux pour faire pénétrer une partie du produit sous la peau. Une incision de 1 cm de long était généralement pratiquée sur la face intérieure de l'avant-bras sans provoquer de saignement. Etait considérée comme résultat positif la survenue de papules érythémateuses 20 minutes après le début du test.

I. 7. 1. 1. 1. 2. Les tests cutanés d'allergie retardée:

Les tests à lecture retardée, encore appelés tests épicutanés sont utiles dans l'évaluation des manifestations retardées d'hypersensibilité de type IV. Tout sujet positif aux patch-tests doit être considéré comme sensibilisé et susceptible de développer une réaction allergique. En cas de négativité du patch-test, un scratch-test, voire une IDR peuvent être envisagés. Si nécessaire, il faut refaire le test à distance. L'intrication des mécanismes conduit certains à proposer prick-tests et patch-tests. (26)

I. 7. 1. 1. 1. 2. 1. Le patch-test:

Le patch test sous occlusion est la méthode la plus classique. La substance médicamenteuse est appliquée sous un patch allergologiquement neutre, cette occlusion dure 48H. Dans les toxidermies sévères comme le DRESS, le SSJ, ou le syndrome de Lyell, les tests épicutanés sont débutés à faibles concentrations (à 0,1%), celles-ci sont ensuite augmentées très progressivement pour éviter l'éventuelle toxidermie. Une lecture précoce des tests peut être faite après 20 minutes si on suspecte une réaction d'hypersensibilité immédiate mais dans l'hypersensibilité retardée les tests sont retirés après 48 à 72 heures. Une première lecture est effectuée 20 à 30 minutes après pour éviter les erreurs dues à l'effet de pression, d'occlusion ou d'arrachement, une deuxième lecture est effectuée à J4 ou J5. Si les tests sont négatifs, une dernière lecture est recommandée à J7. Les réactions positives sont définies par la présence d'au moins un érythème et un œdème, en l'absence de réaction le test est négatif, en cas d'érythème le test est considéré comme douteux.

Une variante du patch test, « l'open test » est utilisé pour supprimer l'effet irritant inhérent à l'occlusion. L'application directe de la substance sur la peau n'est alors pas suivie d'une occlusion.

I. 7. 1. 1. 1. 2. 2. Le ROAT test:

Le ROAT ou « Repeated Open Application Test » est un test ouvert, il consiste à appliquer de manière répétée, deux à trois fois par jour, l'allergène dilué pendant au moins 7 jours pouvant parfois être prolongé jusqu'à 21 jours. Le ROAT test est utilisé lorsqu'un allergène suspecté comme étant l'allergène responsable s'est avéré faussement négatif lors des tests épicutanés. En effet, une sensibilisation à un produit donné n'est pas toujours détectée à l'aide de tests épicutanés: l'allergène en cause peut être présent à une

concentration trop basse ou avoir une biodisponibilité insuffisante pour pénétrer suffisamment dès la première application. Cependant ce test est applicable surtout pour les produits pharmaceutiques à usage local. Evidemment cette méthode ne s'applique pas à des produits potentiellement irritants et le test suppose une collaboration active du patient et donc une confiance vis-à-vis de lui. (26)

I. 7. 1. 1. 1. 2. 3. Le scratch-patch-test:

Abandonné de par sa dangerosité, il réunissait à la fois le scratch-test et le patch-test et permettait de combiner la lecture précoce, 20 minutes après la scarification et la lecture retardée, 48 heures après la mise en place du test épicutané.

Le problème majeur de l'utilisation des tests cutanés dans l'allergie médicamenteuse est leur manque de fiabilité. En effet, ils sont fiables pour des antigènes complets mais n'ont que peu de valeur pour les haptènes qui entraînent bien souvent des réactions cutanées négatives. Ainsi les allergènes vrais, tels que les myorelaxants ou les hormones peuvent être testés avec ces méthodes mais les valeurs diagnostiques et prédictives des tests cutanés sont incertaines, voire franchement mauvaises pour de nombreux autres médicaments se comportant comme des haptènes.

I. 7. 1. 1. 2. Les tests réalistes:

Les tests réalistes sont encore appelés « tests de réintroduction », « *challenge test* », ou « tests de provocation ». Le but de ces tests est de reproduire, sous une forme atténuée, l'effet allergique et d'identifier ainsi l'agent causal. Ces tests apportent la preuve d'un lien direct entre une sensibilisation causée par le médicament et la pathologie observée. Ainsi, la reproduction des symptômes lors d'une nouvelle administration du médicament suspect fournit un argument formel de sa responsabilité dans la réaction d'hypersensibilité. La valeur diagnostique des tests réalistes n'est cependant pas absolue; en effet, la réintroduction du médicament suspect peut être bien supportée par certains patients, malgré une responsabilité certaine du médicament dans l'accident allergique. Ce phénomène peut résulter du fait que les conditions favorables au déclenchement des symptômes peuvent ne pas être réunies lors de l'épreuve de provocation, par exemple la modification du métabolisme du médicament liée à une infection; il peut aussi résulter d'une perte de la sensibilisation médicamenteuse, surtout lorsque la réaction allergique est ancienne, ou tout simplement, il peut être négatif en cas de posologie insuffisante dans le cas d'une hypersensibilité non allergique. (25) Inversement, certains patients déclenchent des symptômes lors de ces tests, en dehors de toute allergie sous-jacente, par effet « *nocebo* » (avec une prédominance de symptômes légers à modérés, et volontiers subjectifs).

Il existe plusieurs types de tests réalistes; certains sont systémiques, d'autres sont locaux:

→ Systémiques: tests de réintroduction oraux ou injectables (IV, IM, SC)

→ Locaux: tests par voie bronchique, nasale ou labiale

Ce sont les tests de réintroduction par voie orale qui sont majoritairement utilisés pour tester la responsabilité d'un médicament dans une réaction d'hypersensibilité. Ces tests sont obligatoirement réalisés par des équipes entraînées et habituées à prendre en charge des allergies médicamenteuses, en milieu hospitalier avec chariot d'urgence accessible. Ces précautions sont justifiées par le risque de déclencher une réaction anaphylactique sévère, en cas d'authentique allergie IgE médiée sous-jacente. Le médicament réintroduit doit comporter un intérêt médical pour le patient, et il faut toujours s'assurer du consentement éclairé de ce dernier.

Lors de la réalisation de ces tests, les patients sont le plus souvent admis en début de matinée, à jeun ou après petit déjeuner léger selon les équipes, perfusés selon le niveau de risque anaphylactique. Il n'existe pas de protocole universel de test de réintroduction médicamenteux : par prudence, on donne en général de petites doses avant d'administrer la dose thérapeutique, de façon à limiter l'intensité d'une réaction allergique immédiate si elle survient. Il faut en revanche éviter de réaliser une progression trop lente des doses qui constituerait une accoutumance et non plus un test de réintroduction, avec des risques de résultats faux négatifs. Ainsi, certaines équipes font le test de réintroduction avec seulement 2 doses : $1/10^{\text{ème}}$ puis dose thérapeutique adaptée à l'âge et à la physiologie du patient. Pour comparaison, les protocoles d'accoutumance médicamenteux débutent souvent au $1/1000000^{\text{ème}}$ de dose, avec des paliers extrêmement progressifs (plus de 10 paliers parfois pour atteindre la dose thérapeutique). En général, les doses sont administrées toutes les 30 minutes, en l'absence de réaction adverse, et après contrôle du pouls et de la tension. Les patients sont surveillés encore quelques heures après la dernière dose ; là encore, il n'existe pas de protocole universel, mais les équipes s'accordent autour de 2 à 4 heures de surveillance, selon les médicaments en cause, et les histoires cliniques décrites par les patients. Ce temps de surveillance hospitalier correspond au risque anaphylactique, justifiant une présence médicale sur place. En cas de possible réaction retardée (type IV de Gell et Coombs), les patients retournent à leur domicile munis des coordonnées du service d'allergologie référent, pour signaler toute manifestation d'allure allergique dans les jours qui suivent et être revus en consultation au besoin. (27)

Les tests de réintroduction sont réalisés en cas de doute sur la responsabilité d'un médicament dans une histoire d'allure allergique, lorsque plusieurs médicaments sont suspectés. Ils sont aussi effectués afin de vérifier l'absence d'allergie croisée (ex : chez un patient allergique prouvé aux pénicillines, des tests avec des alternatives au sein des beta-lactamines sont mis en place). Ils n'interviennent jamais en première position; toujours après une phase d'anamnèse et toujours après avoir vérifié la négativité des tests cutanés au médicament que l'on souhaite réintroduire, lorsque ces tests existent et sont validés.

Il y a contre-indication absolue aux tests de réintroduction en cas de réactions sévères au médicament suspecté (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson, DRESS, atteinte organique...). Aucun test de réintroduction ne peut être réalisé sous traitement β -bloquant ou anti-histaminique, ces molécules pouvant masquer voire aggraver les réactions. Le médecin responsable demandera donc d'interrompre ces médicaments avant la pratique des tests en précisant quand ils doivent être arrêtés. (27)

Les tests de réintroduction locaux comportent nettement moins de risques anaphylactiques, mais sont plus rarement utilisés pour diverses raisons (lourdeur de la procédure, spécialités médicamenteuses n'existant pas toutes sous une forme galénique adaptée à la voie locale, sensibilité plus faible pour diagnostiquer une allergie).

I. 7. 1. 2. Les tests *in vitro*:

La biologie est très pauvre en matière d'allergie médicamenteuse; pour le paracétamol, ainsi que pour de nombreuses molécules, on ne dispose d'aucune technique biologique en routine. Les tests *in vitro* d'allergie médicamenteuse sont peu utilisés car la méthodologie souvent lourde, ne se conçoit très souvent que dans des centres spécialisés, et n'est donc pas accessible en pratique quotidienne. Mais surtout on reproche à ces tests l'absence de sensibilité. La sensibilité d'un test correspond à la fréquence de positivité de ce test dans la population allergique. Elle est à distinguer de la notion de spécificité qui correspond à la fréquence de négativité de ce test dans la population non allergique. Un test peu sensible est donc acceptable s'il est parfaitement spécifique car dans ce cas sa positivité aura une valeur certaine. Un test beaucoup plus sensible aura éventuellement moins d'intérêt si sa spécificité est médiocre car dans ce cas la positivité du test est peu significative puisqu'elle ne fait pas la distinction entre un allergique (vrai positif) et un non allergique (faux positif). Il est donc très souhaitable de connaître pour chacun de ces tests biologiques les sensibilités et spécificités, ce qui n'est malheureusement pas toujours le cas. (23)

Ces tests, seuls, n'ont donc aucune valeur prédictive lors d'une éventuelle réintroduction médicamenteuse, quant à la présence ou à l'absence d'une réaction. De plus, même si une quantité d'anticorps IgE ou de substances à doser peut être déterminée, cette valeur, malheureusement, n'est pas corrélée au degré de sévérité clinique.

On effectue ces tests sur des prélèvements variés comme le sang, les urines ou par exemple les sécrétions nasales.

I. 7. 1. 2. 1. Dosage des IgE sériques:

I. 7. 1. 2. 1. 1. Dosage des IgE sériques totales:

Dans l'organisme, les IgE sont présentes sous deux « états »: libres dans le sérum (par conséquent dosables) et fixées sur les polynucléaires basophiles circulants et les mastocytes tissulaires. Comme vu précédemment, elles interviennent dans l'hypersensibilité immédiate de type I. En raison de leur faible concentration sérique (variable de 12.5 à 125 UI/ml), les IgE sont mesurées à l'aide de techniques immunologiques différentes de celles utilisées pour le dosage des autres immunoglobulines (= technique du PRIST). On considère que des valeurs sériques au-delà de 150 UI/ml parlent en faveur d'une allergie. Cependant les valeurs normales augmentent avec l'âge et une valeur normale d'IgE totales n'exclut pas une maladie allergique. En effet, le dosage des IgE totales peut être normal chez 20 à 30% des

patients porteurs d'une allergie certaine et, à l'inverse, l'élévation des IgE sériques n'est pas spécifique de l'allergie. Ce taux peut être augmenté dans diverses circonstances pathologiques non liées à l'allergie comme dans des parasitoses, dans des déficits immunitaires, ou pour cause de tabagisme (...). En définitive, le rapport intérêt/coût du dosage des IgE totales limite ces indications et n'a aucune pertinence diagnostique dans un bilan allergologique. (28)

I. 7. 1. 2. 1. 2. Dosage des IgE sériques spécifiques:

Le dosage des IgE spécifiques se fait généralement par une technique enzymatique appelée « RAST ». L'allergène est incubé avec le sérum à tester et la fixation des IgE spécifiques de l'allergène présent est révélée par un anti-IgE marqué. Un taux inférieur à 0,10 kU/L est considéré comme négatif, une zone grise est définie pour des valeurs comprises entre 0,36 et 0,75 (résultat considéré comme incertain) et un test est dit positif pour des taux supérieurs.

Il est possible de rechercher les IgE anti-médicaments dans le cadre du bilan d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. A l'inverse de la faible spécificité du dosage des IgE sériques totales dans le diagnostic de l'allergie, le dosage des IgE spécifiques d'allergène est d'une grande importance. Ce dosage est le test biologique par excellence qui permet d'affirmer une sensibilisation et d'accréditer, en fonction de l'expression clinique, un mécanisme allergique de type I. Mais attention, ce dosage ne se substitue pas à la réalisation des tests cutanés. En effet la sensibilité de ce test est généralement inférieure à celle des tests cutanés et leur spécificité est très faible pour certains médicaments. Les dispositions légales (arrêté du 5 novembre 2003) ont exigé que le médecin fournisse le résultat des tests cutanés lors de la prescription d'un dosage d'IgE spécifiques. Bien qu'il existe globalement une bonne corrélation entre les tests cutanés d'allergie et les « RASTS », le degré de positivité de ces tests peut varier avec l'âge, la nature de l'allergène médicamenteux et le degré d'exposition du patient. (28)

Ce test sert donc à confirmer la positivité des tests cutanés ou à interpréter des tests cutanés négatifs en présence de signes cliniques évocateurs de réaction d'hypersensibilité immédiate. Ainsi, la présence seule de ce test ne permet pas d'affirmer une allergie clinique. D'autre part, ce test n'est possible que dans de rares cas, car très peu d'antigènes médicamenteux sont disponibles (trop onéreux, technique de dosage non disponible en routine, kits inexistant...). Comme les autres tests biologiques pratiqués en allergologie, la valeur des IgE spécifiques dosées ne correspond pas au degré de sévérité des symptômes allergiques du patient. (2)

I. 7. 1. 2. 2. Dosage des médiateurs mastocytaires sériques:

Il s'agit de doser dans le sérum du patient des médiateurs, issus des mastocytes et/ou des polynucléaires basophiles, libérés au cours des réactions d'hypersensibilité IgE-dépendantes (de type I). En effet la probabilité que la symptomatologie clinique soit liée à une réaction d'hypersensibilité immédiate est augmentée en présence d'une élévation des marqueurs que sont la tryptase sérique et l'histamine plasmatique, même si une concentration normale de leur dosage n'exclut pas le diagnostic allergique. Ces dosages sont surtout utilisés pour préciser le mécanisme pathogénique de réactions allergiques graves

telles que le choc anaphylactique. Contrairement aux autres tests biologiques utilisés en allergologie, les valeurs de l'histaminémie et de la tryptasémie sont d'autant plus élevées que la réaction est sévère. Associer le dosage de l'histamine à celui de la tryptase dans les réactions modérées augmente la performance diagnostique de ces dosages.

I. 7. 1. 2. 2. 1. Le dosage de la tryptase sérique:

Les tryptases sont des protéases contenues dans les granules des mastocytes uniquement, ce sont donc des marqueurs spécifiques de l'activation mastocytaire. La physiologie des tryptases reste largement méconnue, autant son rôle biologique, son métabolisme, son élimination, que sa place dans les fonctions mastocytaires de défense anti-infectieuse et de présentation de l'antigène. Cette enzyme était souvent présentée comme un simple témoin de dégranulation mastocytaire sans réelle importance. Or après sa libération, ce médiateur serait impliqué dans la dégradation et le remodelage des matrices extracellulaires, dans la production et le recrutement de médiateurs pro-inflammatoires, dans la prolifération fibroblastique et la synthèse de collagène. (29)

Le dosage de la tryptase sérique est utilisé aujourd'hui pour le diagnostic des chocs d'anaphylaxie, en effet l'augmentation franche de la concentration de tryptase sérique ($> 25\mu\text{g/L}$) est en faveur d'un mécanisme immunologique IgE-dépendant. Ainsi, à la phase aiguë, le taux maximal de tryptase sérique atteint au cours de certains chocs anaphylactiques est corrélé avec l'amplitude de la baisse de pression artérielle. En revanche, les réactions comportant uniquement des signes cutanés et/ou respiratoires s'accompagnent rarement d'une augmentation de la tryptase. Les concentrations de tryptase sériques sont donc normales ou peu augmentées dans les réactions anaphylactiques de grade 1 et de grade 2. Par ailleurs, sa demi-vie d'élimination est tardive (environ 90 minutes), permettant des prélèvements plus tardifs par rapports à ceux effectués avec l'histamine, pouvant aller jusqu'à plusieurs heures après une réaction. Les délais optimaux de prélèvement sont toutefois de 15 à 60 minutes pour le grade 1 et 2, 30 minutes à 2 heures pour les grades 3 et 4 mais la positivité du test excède souvent 6 à 8 heures pour les grades de sévérité élevée. (30)

Du fait de l'importante dispersion des valeurs normales d'un individu à l'autre, un échantillon à distance de la réaction est nécessaire pour interpréter les faibles augmentations. De même, sans lien apparent avec les phénomènes allergiques, le taux basal de tryptase sérique est augmenté chez le très jeune enfant et chez la personne âgée en cas d'insuffisance rénale. (29) Exceptionnellement, des augmentations de concentration de la tryptase basale, non liées à un accident allergique, peuvent également être observées chez des patients ayant une mastocytose systémique ou une leucémie myéloïde aiguë; le dosage des tryptases sériques peut donc également être utilisé pour le diagnostic et le suivi des mastocytoses systémiques et de certaines hémopathies malignes.

I. 7. 1. 2. 2. 2. Le dosage de l'histamine sérique:

L'histamine, très instable, est plus difficilement dosable que la tryptase. Elle est présente à la fois au sein des granules des mastocytes et des basophiles. La comparaison des dosages d'histamine et de tryptase sérique permet de différencier les réactions

mastocytaires, de celles dues exclusivement aux basophiles. Ainsi, lorsque l'on observe chez un patient une histamine augmentée et une tryptase normale, il s'agit le plus souvent d'un mécanisme non spécifique par dégranulation exclusive des basophiles.

Le pic d'histamine est observé dès la première minute qui suit la réaction puis l'histamine disparaît avec une demi-vie d'élimination beaucoup plus courte que la tryptase (10 à 20 minutes); ainsi, si le délai entre les signes cliniques et le prélèvement est trop long, l'histamine libérée est métabolisée et sa concentration peut être trouvée normale à l'origine de faux négatifs. Le dosage du taux plasmatique d'histamine doit donc être effectué le plus précocement possible après le début de la réaction surtout en cas de réaction peu sévère. Pour les réactions cutanéomuqueuses isolées (de grade 1), le délai idéal se situe moins de 15 minutes après la réaction, pour les réactions de grade 2, avant 30 minutes et pour les réactions sévères avant 2 heures. (28, 29)

I. 7. 1. 2. 3. Le dosage des leucotriènes:

Ce test, encore appelé test de stimulation leucocytaire (CAST) consiste à doser les leucotriènes (notamment D4, C4 et E4) libérés de la membrane des granulocytes. Il s'effectue de la même manière que le test de dégranulation des basophiles. Le CAST a un meilleur rendement diagnostique que le dosage des IgE spécifiques et peut donc être utilisé à des fins diagnostics pour les allergies de type I. (23)

I. 7. 1. 2. 3. Les autres tests cellulaires ayant un intérêt plus limité :

I. 7. 1. 2. 3. 1. Le test de dégranulation des basophiles:

Le test de dégranulation des basophiles (BDT), encore appelé test de libération de l'histamine, ou test d'histamino-libération des cellules au contact de l'antigène, consiste à doser l'histamine libérée lors de la dégranulation des basophiles. Lors de ce test, on incube dans une éprouvette un granulocyte basophile issu du sang du patient avec l'allergène incriminé pendant 30 minutes, on dose ensuite le taux d'histamines libérées dans la solution. Sa réalisation doit se faire à distance de l'accident clinique soit 6 à 8 semaines après. Les tests de dégranulation des basophiles n'ont absolument aucune valeur dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse et n'indiquent pas la présence d'une hypersensibilité de type I car des mécanismes non immunologiques, tels par exemple que l'intolérance à l'aspirine, peuvent entraîner des réponses positives. De plus, étant délicats à effectuer et à interpréter, ces tests sont peu utilisés en dehors de certains centres spécialisés. En outre, le délai d'acheminement du prélèvement doit être inférieur à 24 heures. Le véritable intérêt du test d'histamino-libération existe lors d'une discordance entre les tests allergologiques. (31)

I. 7. 1. 2. 3. 2. Le test d'activation des basophiles:

Le test d'activation des basophiles (TAB) par cytométrie en flux semble être un examen complémentaire fiable pour confirmer le diagnostic d'une allergie, en particulier IgE-médiée. Ce test semble également détecter les réactions croisées en complément des tests cutanés. Cependant, ce test, hautement spécifique n'est pas très sensible; de plus, il a été observé que les produits chimiques, tels les médicaments, suscitent une activation moins prononcée des basophiles que les allergènes protéiques, tels les allergènes inhalés ou alimentaires. D'autres études sont donc obligatoires avant que ce test puisse entrer dans les protocoles d'utilisation courante. (32)

I. 7. 1. 2. 3. 3. Le test de transformation lymphocytaire:

Le Test de Transformation Lymphocytaire (TTL) ou Test de Prolifération Lymphocytaire (TTB) permet la mise en évidence, pour un patient sensibilisé, de la prolifération des lymphocytes spécifiques du médicament incriminé. Ce test contribue à explorer une hypersensibilité de type IV. Il a souvent été reproché à cet examen son manque de sensibilité, la lourdeur et la longueur de sa réalisation (3 à 5 jours) et la nécessité de recourir à un radioélément. De nouvelles techniques permettant de s'affranchir de l'emploi des radioéléments ont été récemment testées, notamment la technique ELISPOT qui paraît très prometteuse. Simple à mettre en œuvre, elle permet la numération des lymphocytes T spécifiques du médicament en cause. C'est l'IFN gamma, cytokine de type 1 produite au cours des réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) par les lymphocytes T spécifiques, qui est détectée. Cette méthode est particulièrement sensible, sa spécificité est excellente et l'obtention des résultats est rapide. Si ces résultats se confirment, l'ELISPOT IFN gamma pourrait faire partie des tests utilisés in vitro lors de l'exploration des hypersensibilités retardées aux médicaments. (23, 33)

I. 7. 1. 2. 3. 4. Le dosage de la protéine cationique éosinophile:

La protéine cationique éosinophile (ECP), médiateur cytotoxique et neurotoxique, est libérée par les leucocytes éosinophiles via un mécanisme de dégranulation. Elle n'est qu'un marqueur de l'activation des éosinophiles et se trouve élevée lors de réactions allergiques mais aussi lors de pathologies parasitaires ou lors du syndrome d'éosinophilie non allergique. Les valeurs sériques de l'ECP semblent être en général très variables et ne sont souvent pas élevées en cas de manifestations allergiques touchant l'arbre respiratoire supérieur. Le dosage de l'ECP peut cependant s'avérer utile dans le suivi thérapeutique. (23)

I. 7. 1. 2. 3. 5. Le dosage d'une hyperéosinophilie:

Traditionnellement, l'hyperéosinophilie sanguine, (devant être supérieure à 400 éléments/mm³) est associée à l'allergie. Mais la recherche d'une hyperéosinophilie n'a aucun intérêt dans le diagnostic allergique car comme pour le dosage des IgE sériques totales elle est inconstante et peut également être élevée dans d'autres situations pathologiques comme les parasitoses. De plus, une hyperéosinophilie peut être masquée par une infection ou par la prise de corticoïdes. (34)

Ainsi la plupart des tests allergiques in vitro présentent une valeur diagnostique très variable selon les médicaments et ne sont pas validés ou sont tombés en désuétude. Ces tests biologiques ont donc une utilité limitée. Toutefois, ils pourraient présenter un certain intérêt diagnostique en complément des tests cutanés qu'ils ne remplacent pas. Ils sont donc utiles pour compléter le bilan allergique lorsque les résultats de ce dernier sont douteux ou éventuellement négatifs ou en cas de contre-indication à réaliser les bilans allergiques in vivo : grossesse, risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité difficilement contrôlable, prise de médicament immunosuppresseur, maladies systémiques sévères concomitantes...

Face à des manifestations d'hypersensibilité médicamenteuse, le diagnostic repose avant tout sur l'examen clinique des patients à la phase aiguë lorsque cela est possible, sur une anamnèse détaillée et sur le résultat des tests cutanés. En l'état actuel, les tests in vitro ne présentent qu'un intérêt limité, et, finalement, le diagnostic de certitude repose sur les tests de réintroduction. Un des problèmes majeurs du diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse est la prise de risque que cela comporte en cas de test de réintroduction, et la possibilité de faux négatifs (27). En outre, il faut préciser au patient que l'absence d'allergie à un temps t ne garantit pas l'absence d'allergie pour la vie; il est toujours possible qu'il développe une allergie médicamenteuse à l'avenir, qu'il faudra explorer. Enfin, les réactions de type II et III sont encore plus difficiles à mettre en évidence puisqu'on ne dispose pas de test in vivo pour ce type d'hypersensibilité (excepté le test de Coombs avec l'anémie hémolytique). En cas de positivité des tests diagnostiques pour un médicament, il faut rechercher une sensibilisation croisée avec les autres molécules chimiques proches commercialisées.

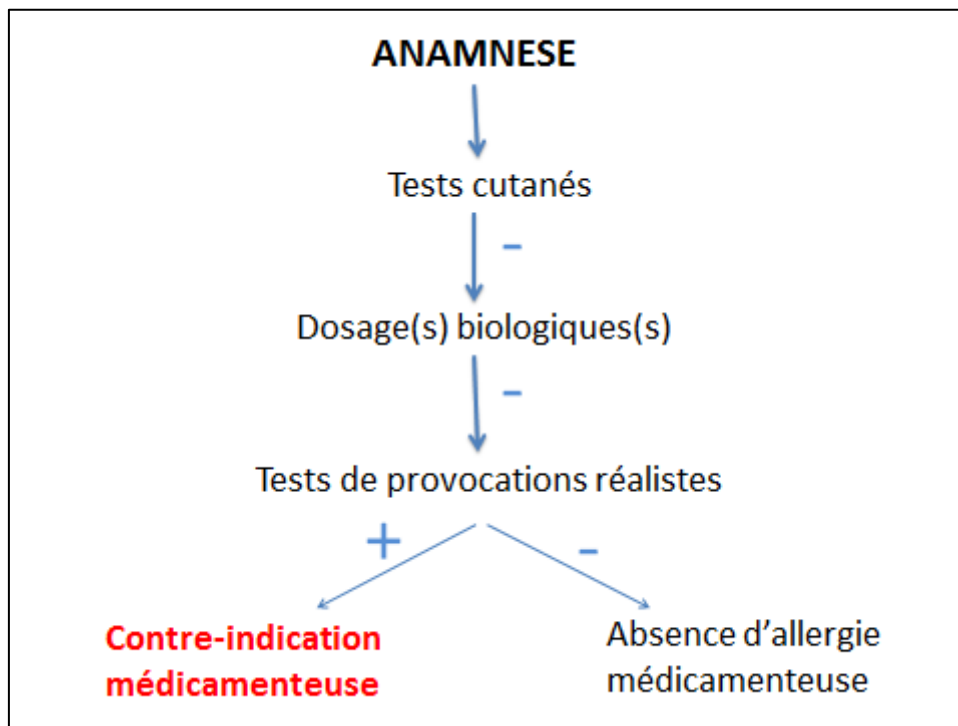


Figure 4 : Place des différents tests diagnostiques (28).

I. 7. 2. Explorations de l'hypersensibilité non allergique:

Il n'existe pratiquement aucun moyen de diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse non allergique faute d'en connaître le mécanisme précis. Les tests réalistes sont le seul moyen de confirmer ou d'infirmer la responsabilité d'un médicament lorsque les symptômes relèvent d'une hypersensibilité non allergique. Il existe toutefois des modalités particulières de diagnostic pour quelques familles de médicaments. A titre d'exemple, pour les antibiotiques, il convient d'abord d'effectuer des tests cutanés et en cas de négativité, des tests de réintroduction par voie orale ; pour les AINS les tests cutanés n'ont aucun intérêt et seul les tests réalistes oraux, lorsqu'ils sont indiqués sont utiles au diagnostic. D'autre part, il n'existe pas de test biologique actuellement disponible capable de mettre en évidence un mécanisme d'hypersensibilité non allergique (23). Il faut citer tout de même l'intérêt, en aigu, des dosages d'histamine et de tryptase qui, lorsqu'ils sont réalisés dans les délais corrects, permettent de faire le distinguo entre réaction d'histamino-libération non spécifique et authentique allergie IgE médiée (dans le premier cas la tryptase n'augmente pas, dans le second, si).

I. 8. Les modalités thérapeutiques:

I. 8. 1. L'éviction médicamenteuse:

Lorsque l'allergie médicamenteuse est démontrée, ou que la gravité des manifestations décrites contre-indique la poursuite du bilan jusqu'au test de réintroduction, il est formellement recommandé au patient d'éviter le médicament suspect à vie. Cela passe par un temps d'éducation thérapeutique, réalisé en consultation, la molécule causale devant être connue par le patient. Celui-ci doit également disposer d'une carte d'allergie, à toujours garder sur lui, signalant la (ou les) allergies, idéalement avec le descriptif des symptômes présentés et la justification du diagnostic d'allergie. En outre, une alerte est placée dans le dossier médical du patient, une lettre est envoyée pour informer les médecins généralistes et les consultants. Dans le cadre d'une allergie médicamenteuse, il est indispensable de fournir au patient une liste détaillée des divers médicaments contenant l'agent causal, et de vérifier avant chaque traitement, si le patient n'est pas allergique à ce médicament. En cas de réaction croisée, la liste des médicaments à éviter doit également lui être transmise. Il est également très utile de préciser sur la carte d'allergique les médicaments de la même famille bien tolérés par le patient, pouvant être utilisés comme alternatives.

I. 8. 2. L'accoutumance médicamenteuse:

Si le médicament est absolument nécessaire au patient, une accoutumance médicamenteuse peut être proposée. Cela a surtout été étudié en cas de réaction allergique de type 1, mais est aussi souvent tenté pour des réactions de type 4 en dehors des toxidermies sévères (contre-indication absolue à toute reprise du médicament), voire pour des réactions d'hypersensibilité non allergique. Cette méthode consiste à « amadouer » initialement l'organisme par des doses très faibles et très progressivement croissantes du médicament auquel il est allergique, pour atteindre au bout de quelques heures à plusieurs jours la dose thérapeutique requise. La « tolérance » immune ainsi développée n'est que transitoire, et il faut répéter ce protocole à chaque nouvelle introduction du médicament ; ceci est donc surtout utilisé pour des cures antibiotiques lorsqu'aucune alternative satisfaisante n'est possible, ou pour des cures de chimiothérapie. Ces protocoles sont toujours assez lourds, longs, nécessitant une parfaite information du patient car les risques de réactions allergiques restent importants, et un encadrement hospitalier dans un service rompu à ce type de pratique. Les mécanismes d'action ne sont pas encore parfaitement élucidés, plusieurs hypothèses ont été émises (35):

- La saturation lente des récepteurs aux IgE des mastocytes, n'entraînant pas leur dégranulation
- L'épuisement progressif du stock cellulaire des médiateurs disponibles
- La modification de l'isotype des immunoglobulines spécifiques de l'allergène.
- L'apparition de lymphokines diminuant l'activation des cellules de l'inflammation allergique.

I. 8. 3. Etude des anti-IgE dans l'hypersensibilité médicamenteuse:

Une alternative thérapeutique récente apparaît comme une voie d'avenir du traitement antiallergique, elle concerne les travaux sur les anti-IgE. Cette méthode consiste à employer des anticorps monoclonaux anti-IgE qui s'opposent à la fixation des IgE sur les

récepteurs des cellules de l'inflammation, en particulier les polynucléaires basophiles et les mastocytes. Actuellement employé comme traitement de dernière intention dans les asthmes allergiques mal contrôlés par les autres thérapeutiques, ce traitement a été ponctuellement utilisé pour permettre la montée des doses de venins d'hyménoptères chez des patients ne tolérant pas la désensibilisation (réactions anaphylactiques pour de petites doses, empêchant la poursuite du protocole habituel de désensibilisation). Il est possible qu'il présente un intérêt pour limiter le risque d'anaphylaxie en cas d'accoutumances médicamenteuses répétées, mais cela n'a pas été étudié à notre connaissance; de plus, l'efficacité de ce traitement étant retardée de plusieurs semaines après la première administration, ceci ne peut se concevoir que chez des patients devant recevoir, sans urgence, plusieurs cures d'un médicament auquel ils sont prouvés allergiques.

I. 9. Exemple de l'hypersensibilité à l'Aspirine®:

Il est important de reconnaître les patients souffrant d'une hypersensibilité à l'Aspirine® (acide acétylsalicylique) tant cette intolérance est potentiellement dangereuse; à l'inverse, il ne faudrait pas contre-indiquer à tort les AINS, inhibiteurs non sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), dont l'Aspirine®, dont les indications sont larges.

I. 9. 1. Les manifestations cliniques:

L'intensité de la symptomatologie est très variable pouvant aller de la simple rhinite à des manifestations non allergiques mais mettant en péril la vie des patients. D'une manière générale, l'hypersensibilité à l'Aspirine® peut se manifester par des signes ORL avec rhinite et congestion nasale, des signes respiratoires à type d'asthme pouvant être extrêmement rapides et sévères, une atteinte cutanée avec de l'urticaire, des angio-œdèmes. D'authentiques allergies IgE médiées ont parfois été décrites, avec tableau de choc anaphylactique dans les minutes ou heures suivant l'ingestion d'un comprimé d'Aspirine®.

Au sein des Hypersensibilités à l'Aspirine®, il existe le cas particulier du syndrome de Widal caractérisé par la triade : asthme, intolérance à l'Aspirine® et polyposse nasale. Dans ce cadre, l'hypersensibilité à l'Aspirine® peut débuter d'emblée par une crise d'asthme sévère, mais peut aussi être progressive : la symptomatologie débute par une rhinite aqueuse avec présence de polypes naso-sinusiens récidivants; le tableau clinique s'aggrave en quelques semaines vers une obstruction nasale complète, des douleurs sinusiennes et la perte de l'odorat est fréquente. Puis l'histoire évolutive de la maladie fait apparaître les symptômes bronchiques et le diagnostic d'asthme (36). Tous les AINS non sélectifs de la cyclooxygénase 2, et en particulier l'Aspirine®, peuvent induire ces symptômes. Les doses peuvent être minimales puisque, dans une étude récente, lors des tests de provocation, la dose moyenne d'Aspirine® déclenchant les symptômes était de 6 mg (37). Toutes les voies d'administration peuvent être incriminées, il ne faut pas omettre les topiques cutanés à type de pommade ou de gel anti-inflammatoire. Cette hypersensibilité est difficile à traiter, une éviction totale et définitive des anti-inflammatoires non-stéroïdiens est d'usage. Malgré l'éviction, la polyposse naso-sinusienne et la pathologie asthmatique restent souvent sévères nécessitant une corticothérapie systémique. Néanmoins, plusieurs études montrent une

amélioration des signes de polypose suite à la mise en place de protocoles d'accoutumance à l'Aspirine® (38, 39).

I. 9. 2. Quelques données épidémiologiques:

L'incidence de l'hypersensibilité à l'Aspirine® dans la population générale est de 0,6% à 2,5%. La prévalence de l'asthme induit par l'Aspirine® est encore discutée, elle est probablement rare dans la population générale mais est évaluée parmi les asthmatiques à 4,3% - 11% (40). Il a été montré que 25% des asthmatiques admis en réanimation étaient intolérants à l'Aspirine® (37). D'autre part, on observe une nette prévalence chez l'adulte par rapport à l'adolescent ou l'enfant, chez qui cette hypersensibilité est beaucoup plus rare. De même, selon certaines études, l'asthme à l'Aspirine® surviendrait plus volontiers chez la femme avec un début plus précoce des symptômes, en moyenne trois ans plus tôt (41). L'atopie serait également plus fréquente chez ces patients, la notion de terrain familial est également discutable puisque la présence d'antécédents familiaux est associée à une apparition plus précoce des symptômes d'intolérance à l'Aspirine®; il existe probablement un déterminisme génétique sous-jacent. Par ailleurs, l'obésité, qui est maintenant reconnue comme un facteur favorisant l'apparition d'un asthme, ne semble pas favoriser l'asthme à l'Aspirine® (42).

I. 9. 3. Les hypothèses concernant le mécanisme d'action:

La physiopathologie de l'hypersensibilité à l'Aspirine® et aux AINS reste mal comprise, les premières pistes physiopathologiques ont surtout porté sur la voie métabolique de l'acide arachidonique. La modification métabolique de l'acide arachidonique avec accumulation de leucotriènes bronchoconstricteurs reste aujourd'hui le principal mécanisme reconnu comme étant à l'origine de l'intolérance à l'Aspirine®. Cette hypothèse ne semble pourtant pas capable à elle seule de pouvoir rendre compte de l'ensemble de cette physiopathologie; en complément, de nouvelles pistes sont proposées:

- la recherche d'une anomalie de la galectine-10, protéine impliquée dans l'inflammation. Après plusieurs tests de provocation orale une surexpression du gène codant pour la galectine-10 au sein de la population asthmatique intolérante à l'aspirine a été observée.
- des perturbations de l'expression du CRTH2, récepteur de la prostaglandine D2, qui semble être surexprimé lors d'une hypersensibilité à l'Aspirine®.
- chez ces patients le complément pourrait être directement activé par l'Aspirine®: en effet, les concentrations des fractions C3 et C4 du complément sont significativement plus élevées dans le sang des patients intolérants à l'aspirine.
- d'autres études envisagent une histamino-libération non spécifique.

Le rôle respectif de ces différents mécanismes est mal compris, mais la multiplicité des nouvelles hypothèses suggère des mécanismes physiopathologiques intriqués, bien différents des seules anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique. (43)

I. 9. 4. Les méthodes diagnostiques:

Le mécanisme d'action de l'hypersensibilité à l'Aspirine® n'étant le plus souvent pas allergique, les moyens de diagnostic usuels, tels que les tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques, ne sont pas adaptés. Seuls les tests réalistes permettent de confirmer ou d'infirmer une intolérance à l'aspirine. Les tests de réintroduction par voie orale sont contre-indiqués si les symptômes ont été très sévères. En cas de suspicion d'asthme à l'aspirine, le test d'exposition bronchique est à préférer en première intention car moins à risque. Si la fonction respiratoire du patient ne le permet pas, le test d'exposition nasale est alors privilégié ; son inconvénient est sa valeur prédictive plus faible que les précédents. De la même façon, en cas de négativité d'un test d'exposition nasal, si la suspicion persiste, le test réaliste par voie orale est alors utile. Cette stratégie par étape permet de limiter le risque de réaction grave lors des réintroductions orales. Ainsi en cas de suspicion d'un asthme grave à l'Aspirine® et chaque fois que cette classe médicamenteuse sera indispensable au patient ces explorations secondaires seront réalisées (44, 45). Toutes fois, face à une crise d'asthme à l'Aspirine®, en l'absence d'autre médicament suspect, la valeur diagnostique du seul interrogatoire est très bonne et permet de dispenser d'un test de réintroduction.

En cas de confirmation d'une hypersensibilité à l'Aspirine®, ou en cas de triade de Widal il faut déconseiller au patient tous les AINS non strictement sélectifs de la COX 2. D'après les études bibliographiques, les AINS sélectifs de la COX 2, tel que le célécoxib, sont mieux tolérés et peuvent servir de molécules alternatives au traitement. Cependant il convient de confirmer l'innocuité de ces molécules alternatives, là encore au prix d'une réintroduction orale à doses progressives et sous surveillance hospitalière. En effet, chez quelques patients, ces molécules, bien que sélectives de la COX 2 peuvent induire la même symptomatologie que l'Aspirine®. Même précaution d'emploi avec le paracétamol qui, le plus souvent, est bien toléré.

II. Données sur le paracétamol

Apparu dès 1893, le paracétamol est utilisé en France depuis 1957.

L'origine de sa découverte est fortuite : en 1886, le professeur Adolf Kussmaul étudie l'effet antiparasitaire du naphtalène à l'université de Strasbourg. Ses deux jeunes assistants, Arnold Cahn et Paul Hepp, utilisent par mégarde de l'acétanilide à la place du naphtalène. En poursuivant leur étude, ils sont intrigués par les effets antipyrétiques obtenus par ce nouveau produit au détriment des effets antiparasitaires attendus. L'acétanilide, ancêtre du paracétamol, devient un médicament commercialisé sous le nom « d'antifébrine ».

À la fin des années 1880, pour des raisons commerciales, une molécule de structure chimique pratiquement similaire à l'acétanilide et disponible à bas prix est utilisée. Par chance, les tests montrent qu'elle semble plus puissante que l'antifébrine et provoque moins d'effets indésirables. Il est décidé de mettre la nouvelle molécule en production et de la commercialiser sous le nom de marque « phénacétine » à partir de 1888.

C'est en 1893, qu'un médecin allemand, Joseph von Mering découvre les propriétés antipyrétiques et analgésiques du paracétamol, en effet il met en évidence qu'un fragment de la phénacétine, l'acétaminophène, est un produit efficace contre la douleur et la fièvre. Cependant par comparaison des propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol et de la phénacétine ainsi que leurs toxicités respectives, il établit la conclusion, erronée, que le paracétamol est plus néphrotoxique que la phénacétine ; la notoriété de von Mering fera que ce jugement ne sera pas contesté si bien que le paracétamol sera délaissé pendant un demi-siècle.

Ce n'est que vers les années 1950 que le paracétamol connaît son essor lorsqu'il est identifié comme le principal métabolite actif de la phénacétine et de l'acétanilide qui furent, elles, abandonnées pour leur action méthémoglobinisante et néphropathique que l'on croyait auparavant attribuées au paracétamol. On observe alors un regain d'intérêt pour le paracétamol, du fait de ses propriétés antalgiques et antipyrétiques, et de son apparente bonne tolérance. Il connaît alors un franc succès dans les pays anglo-saxons où il obtient sa première AMM aux Etats-Unis en 1955 puis en France en 1957. Depuis, l'utilisation du paracétamol n'a cessé de s'étendre, il est devenu une médication grand public, préféré dans bien des pays à l'aspirine. Cette molécule est aujourd'hui reconnue comme le chef de file des médicaments aux propriétés antalgique et antipyrétique.

II. 1. Présentation du paracétamol

II. 1. 1. Structure chimique

Le paracétamol a été synthétisé pour la première fois par Morse; en réduisant du para-nitrophénol à l'aide de l'étain en milieu acétique, il a obtenu le N-acétyl-para-nitrophénol (paracétamol). Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène:

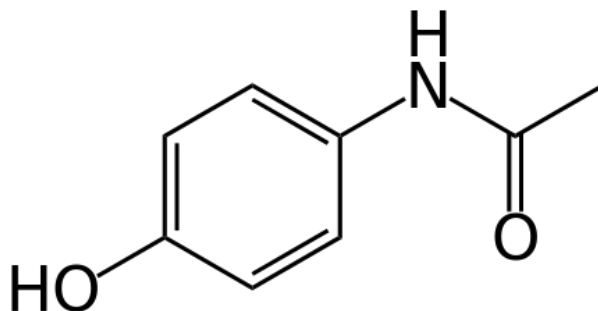


Figure 5 : Structure chimique du paracétamol.

La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) est « PARACETAMOL », mais au National Formulary 13 (U.S.A), figure l'appellation: «Actaminophen ». La dénomination *paracétamol* vient de la contraction de **para-acétyl-aminophénol**. Le nom *Acétaminophène* quant à lui provient de N-**acétyl-para-aminophénol**. L'appellation *acétaminophène* est utilisée aux Etats-Unis, au Canada, au Japon, en Corée du Sud, à Hong Kong et en Iran, les autres pays parlent de *paracétamol*. Dans la littérature, on le désigne aussi par acétamidophénol, acétyl-aminophénol, hydroxy-4-acétamilide, parahydroxy-acétanilide ou encore N-acétyl-para-aminophénol: NAPAP.

II. 1. 2. Galénique - Spécialités

Le paracétamol est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses délivrées sur ou sans ordonnance. 320 spécialités sont répertoriées dans le monde entier depuis le début de sa commercialisation, aujourd'hui on compte 196 spécialités commercialisées. (cf annexe 1).

Pour de nombreuses spécialités le paracétamol est commercialisé seul, certaines spécialités sont très couramment utilisées : Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®, Géluprane®, Paralyoc®, Claradol®, Tylenol®.

Le paracétamol peut également être associé à d'autres molécules au sein de la même spécialité:

- il peut être associé à d'autres antalgiques dans le but de produire des interactions pharmaceutiques synergiques. Ces interactions permettent d'augmenter l'efficacité, d'allonger la durée d'action, de diminuer le phénomène d'accoutumance et d'améliorer la tolérance tout en utilisant les doses les plus faibles possibles. On utilise ainsi une combinaison d'antalgiques agissant simultanément sur des cibles différentes, mais impliqués dans des mécanismes physiopathologiques identiques (46). L'action antalgique étant plus forte, il est possible de traiter les douleurs moyennes ou fortes. Ainsi, on le retrouve associé

à l'aspirine (Novacétol®), à la codéine (Dafalgan Codéine®, Efferalgan codéiné®, Codoliprane®) ou au tramadol (Ixprim®, Zaldiar®). L'association au tramadol avec 37,5 mg de tramadol et 325 mg de paracétamol par comprimé, permet d'obtenir une efficacité antalgique équivalente à 50 mg de tramadol mais avec une meilleure tolérance.

- il est aussi utilisé en association avec d'autres substances actives pour faire profiter de ses propriétés antalgiques et antipyrétiques. L'un des problèmes des associations est l'accumulation des effets secondaires ; cependant, le paracétamol étant très bien toléré, il est particulièrement intéressant dans le cadre des associations médicamenteuses. C'est pourquoi les laboratoires pharmaceutiques ont développé de très nombreuses formules comprenant du paracétamol. On le retrouve ainsi associé dans des spécialités contre les états grippaux (Actifed®, Dolirhume®, Humex Rhume®, Rhinofébral®), où il est efficace à la fois sur la fièvre et la douleur, contre l'encombrement des bronches (Coquelusedal paracétamol®). Il est parfois mélangé avec de la vitamine C (Efferalgan vit C®) ou avec de la caféine (Claradol caféiné®), substance qui augmenterait son effet analgésique (47, 48).

Le paracétamol se présente sous de nombreuses formes galéniques telles que la forme comprimé sécable, comprimé effervescent, comprimé orodispersible (DolipraneOro®, EfferalganOdis®), gélule, sirop (Oralgan®), suspension buvable, suppositoire pour adulte ou enfant, ou lyophilisat (Paralyoc®). Il est aussi disponible sous forme intraveineuse (Perfalgan®). Jusqu'en Octobre 2009 il existait une prodrogue du paracétamol, le propacétamol, disponible uniquement par voie parentérale.

En France, la législation impose une quantité maximale de 8g de paracétamol par unité de conditionnement afin de diminuer la gravité des intoxications aiguës.

II. 2. Données pharmacologiques

II. 2. 1. Propriétés pharmacologiques

Le paracétamol appartient à la famille très limitée des antalgiques antipyrétiques, c'est un analgésique non morphinique de palier 1 (selon la classification de l'OMS qui comporte 3 paliers de 1 à 3, Annexe 2).

Il se distingue des salicylés et notamment de l'Aspirine® par l'absence d'activité anti-inflammatoire et anti-agrégante, ainsi que par l'absence de toxicité sur la muqueuse gastro-intestinale. Il est important de souligner qu'en France, le paracétamol n'est pas classé parmi les AINS du fait qu'il ne possède pas d'effets anti-inflammatoires, même à fortes doses.

Cependant, pour d'autres auteurs, et dans de nombreuses études le paracétamol fait partie des Anti-Inflammatoires-Non-Stéroïdiens. En effet, en dépit de nombreux efforts pour élucider les mécanismes d'action du paracétamol et de l'Aspirine®, on ne sait toujours pas si ces deux produits agissent selon les mêmes mécanismes. Bien que l'Aspirine® soit parfois considérée comme un analgésique plus puissant que le paracétamol, notamment dans les cas de douleurs inflammatoires, ces deux molécules ont en fait des effets antipyrétiques et antalgiques très comparables qui conduisent certains auteurs à les inclure dans la même classe pharmacologique. De plus, le paracétamol serait un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines tout comme les AINS bien qu'il n'exerce pas d'activité anti-inflammatoire (cf mécanisme d'action).

II. 2. 2. Indications

D'après le RCP le paracétamol est indiqué dans le traitement symptomatique des états fébriles et des douleurs d'intensité légère à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques.

Le paracétamol est donc utilisé pour:

- Le traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique, d'intensité légère à modérée. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antalgiques de palier 2 (codéine, tramadol) indiqués dans les douleurs d'intensité modérée à intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls. Pour les douleurs intenses ou rebelles, le paracétamol est utilisé en association avec un médicament analgésique de palier 3. Le paracétamol est particulièrement indiqué dans les douleurs post-opératoires, dentaires, d'origine gynécologique, de céphalées et y compris pendant la grossesse.
- Le traitement symptomatique de la fièvre en particulier chez l'enfant chez qui il constitue l'antipyrétique de première intention. A noter que l'Organisation Mondiale de la Santé recommande l'utilisation du paracétamol chez les enfants ayant une fièvre supérieure à 38,5°C (49), d'autre part, l'efficacité du paracétamol n'est réelle qu'en complément du traitement étiologique de l'hyperthermie.

II. 2. 3. Mécanismes d'action

Cela fait plus d'un siècle que l'homme utilise le paracétamol en thérapeutique pour ses propriétés antipyrétique et analgésique ; néanmoins, son mécanisme d'action reste un sujet controversé et incertain. De récentes études ont cependant démontré qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central. En effet, il diffuse rapidement à travers la barrière hématoencéphalique (BHE), et la cinétique d'évolution de sa concentration au niveau du liquide céphalorachidien est comparable à son effet antinociceptif par rapport à la cinétique d'évolution de sa concentration au niveau sanguin (50, 51). Nous allons donc présenter à travers plusieurs études pharmacologiques, les hypothèses avancées par les chercheurs qui expliqueraient le fonctionnement du paracétamol.

II. 2. 3. 1. L'inhibition des PG

Il est quasiment admis que l'action analgésique et antipyrétique du paracétamol est due, au moins en partie, à l'inhibition au niveau central de la synthèse des prostaglandines impliquées dans les processus de douleur et de fièvre. Le paracétamol posséderait en effet une action inhibitrice sur une enzyme spécifique : la prostaglandine H2 synthase (PGHS). Cette enzyme est responsable du métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandines elles-mêmes converties en de nombreux composés inflammatoires participant aux processus de douleur et de fièvre. Contrairement aux AINS, le paracétamol n'exerce pas d'effet inhibiteur sur les PGHS au niveau périphérique, mais de manière prépondérante au niveau central, ce qui explique le peu d'effets indésirables périphériques observés notamment l'absence de toxicité gastro-intestinale comparativement aux AINS. Selon une étude publiée en 2006 (52), cette enzyme comporterait deux isoformes (PGHS-1 et 2), de plus le pouvoir inhibiteur du paracétamol sur ces isoenzymes différerait en fonction des types de cellules et des tissus : en effet, il n'agirait pas ou peu au niveau des plaquettes (qui expriment pourtant la PGHS-1), ni sur les leucocytes activés (exprimant la PGHS-2), ce qui expliquerait son absence d'inhibition de la fonction plaquettaire aux doses habituelles, et son absence d'activité anti-inflammatoire aux doses thérapeutiques recommandées. En revanche, le paracétamol agirait sur les cellules endothéliales vasculaires, et les cellules nerveuses. Ceci conduit certains auteurs à rechercher une autre variante de la PGHS qui serait particulièrement sensible au paracétamol et qui serait présente uniquement au niveau de l'endothélium vasculaire et du SNC.

Pour d'autres, l'activité inhibitrice et sélective du paracétamol sur la PGHS selon les tissus et les cellules serait davantage liée au taux intracellulaire d'hydropéroxyde, qui lorsqu'il est très important limiterait son activité ; ce qui est le cas pour les plaquettes et les leucocytes activés, mais non pour les cellules endothéliales et les neurones. En effet, Boutaud et al. (53) ont montré qu'une augmentation de la concentration des peroxydes intracellulaires augmenterait l'oxydation du paracétamol, ce qui inhiberait son action. Un tel modèle expliquerait le profil pharmacologique unique du paracétamol, dénué d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire, mais antipyrétique et analgésique par un mécanisme d'action central.

Enfin, Graham et Scott (54), en reprenant les travaux de Swierkosz et al. (55) ont montré que le paracétamol est un faible inhibiteur de la synthèse des prostaglandines dans des systèmes cellulaires endommagés, alors que les concentrations thérapeutiques de paracétamol inhibent considérablement la synthèse des prostaglandines dans les cellules et les tissus intacts.

II. 2. 3. 1. 1. Action sur la « POX »

Selon l'étude publiée en 2006 (52) la PGHS et ses isoformes comportent plusieurs sites actifs, dont le site « cyclo-oxygénase » communément appelé « COX » qui est la cible de la majorité des AINS; ce site est la plupart du temps assimilé, à tort, à l'enzyme toute entière. Alors que la grande majorité des publications pose la question du lien qui existe entre le paracétamol et les COX, certains auteurs pensent que le paracétamol se fixerait sur un autre

site présent sur cette enzyme ; en effet la PGHS possède un site « peroxydase » ou « POX », sur lequel agirait le paracétamol (52, 56).

II. 2. 3. 1. 2. Action sur les « COX »

Alors que certains auteurs pensent que le paracétamol n'aurait pas d'action sur les COX, la majorité d'entre eux pensent que le paracétamol possède une activité inhibitrice directe sur les cyclo-oxygénases 1 et/ou 2, les deux formes de COX sur lesquelles agissent les AINS comme l'Aspirine® ou l'ibuprofène (57, 53). Des expériences ont également montré que le paracétamol pouvait cibler sélectivement les COX présentes dans le SNC (58).

Dans une récente étude (2005), Graham et Scott (54) soulignent que le paracétamol a des effets pharmacologiques similaires à ceux des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et qu'il est probable que le paracétamol agisse uniquement sur la COX-2. D'autres auteurs (59, 60, 61, 62, 63) confirment également l'hypothèse de la COX-2; ils démontrent par exemple que, chez la souris, c'est la suppression du gène de la COX-2, mais pas du gène de la COX-1, qui est responsable de la pyrexie (60). En effet, la réponse fébrile est clairement associée à une induction rapide de l'expression de la COX-2 et à une augmentation de la production des PGE2 sans aucun rôle sur la COX-1. En outre, ils font remarquer que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont aussi efficaces pour réduire la fièvre que les AINS traditionnels ou le paracétamol; de même pour la douleur, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 semblent induire des réponses analgésiques au moins aussi équivalentes en termes d'efficacité que les AINS ou le paracétamol que ce soit dans la douleur inflammatoire, dentaire ou post-opératoire.

Alors que toutes ces considérations semblent plaider pour une inhibition de la COX-2, en 2002, Chandrasekharan et al. (64) ont rapporté l'existence d'une enzyme présente dans le cortex cérébral du chien, qui serait d'après leurs travaux plus spécifiquement sensible au paracétamol. Ils ont identifié cette enzyme comme étant une nouvelle isoforme de la COX, distincte des deux autres (COX-1 et COX-2) qu'ils nommèrent COX-3. Cette nouvelle enzyme sur laquelle agirait spécifiquement le paracétamol se trouve localisée dans le cerveau et la moelle épinière, réduisant ainsi le taux de prostaglandines E2 dans le SNC et expliquerait pourquoi le paracétamol réduit la fièvre et la douleur tout en étant dénué d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire (64). La découverte de la COX-3 chez le chien semblait enfin être l'explication au mécanisme d'action du paracétamol, mais malheureusement, la situation n'est pas tout à fait claire. En fait, la plupart des données expérimentales amènent à conclure que la COX-3 est juste un variant transcrit du gène de la COX-1 avec un intron excisé sur le même ARNm entraînant un décalage dans la lecture des bases. Aussi, Simmons et al. (2004) (65) montrent que la séquence génétique de la COX-3 est identique à la COX-1 à l'exception de l'extrémité N -terminale mais que cette partie de la molécule ne contribuerait pas à son activité enzymatique. Ainsi le paracétamol inhiberait une nouvelle isoenzyme, la COX-3, qui ne serait autre qu'une variante de la COX-1, présente au niveau central (65, 56). Par conséquent, pour une meilleure distinction entre les variantes de la cyclo-oxygénase, Snipes et al. (59) ainsi que d'autres, tels que Davies et al. (66) ont estimé que l'appellation COX-3 devait être attribuée au produit d'un troisième gène de la cyclooxygénase, qui sauf preuve du contraire n'a pas encore été identifié; ils ont donc remplacé la dénomination « COX-3 » par le terme COX-1b, plus juste d'un point de vue génétique. Cette découverte chez le chien a été généralisée chez les humains et les rongeurs mais sans évaluation critique

des données expérimentales chez l'humain. À ce jour, il n'existe pas de preuve que ce variant enzymatique existe chez l'être humain. Il est à ce titre important de signaler les différences entre les espèces, si bien que les anticorps anti-COX-3 (ou plutôt anti-COX-1b) disponibles dans le commerce ne peuvent être utilisés pour toutes les espèces en raison des différences considérables entre les séquences d'acides aminés de la COX-1b d'une espèce à une autre (67, 68). D'autre part, bien que plusieurs années se soient écoulées depuis la publication originale (64), il n'existe aucune étude de suivi qui confirme l'activité de la COX-3 (COX-1b) et sa sensibilité au paracétamol. Ce variant ne serait pas plus sensible au paracétamol que l'enzyme native (la COX-1); en effet, dans les études établies sur les rongeurs (69, 70, 71), les preuves n'appuient pas les revendications soutenues par Chandrasekharan et al (64) comme quoi le paracétamol serait un inhibiteur sélectif de la COX-3. Aussi, à l'heure actuelle, cette hypothèse est loin d'être prouvée. Malheureusement, dans la communauté scientifique, beaucoup croient maintenant que le mécanisme d'action du paracétamol est l'inhibition sélective de la COX-3, bien que cette hypothèse n'ait pas été étayée par des preuves expérimentales.

Néanmoins, l'information la plus importante à conserver de l'étude de Chandrasekharan *et al.* (64) est que plusieurs isoenzymes de la COX peuvent être obtenues à partir de deux gènes distincts, offrant un continuum d'isoenzymes de COX possibles. La présence de plusieurs isoformes de la COX-1 et de la COX-2 pourrait expliquer pourquoi il existe tant d'AINS différents et pourquoi certains patients répondent plus que d'autres à certains AINS ou présentent davantage d'effets secondaires. En effet, si nous exprimons des variantes de la COX-1 et 2, les médicaments en cause pourraient inhiber ces variantes à des degrés divers.

Au final, beaucoup de questions restent en suspens ; aujourd'hui on sait que le paracétamol joue un rôle sur les PG au niveau du SNC mais il est difficile de savoir s'il a vraiment une grande capacité à inhiber la COX-2, la COX-1 et/ou la COX-1b (COX-3).

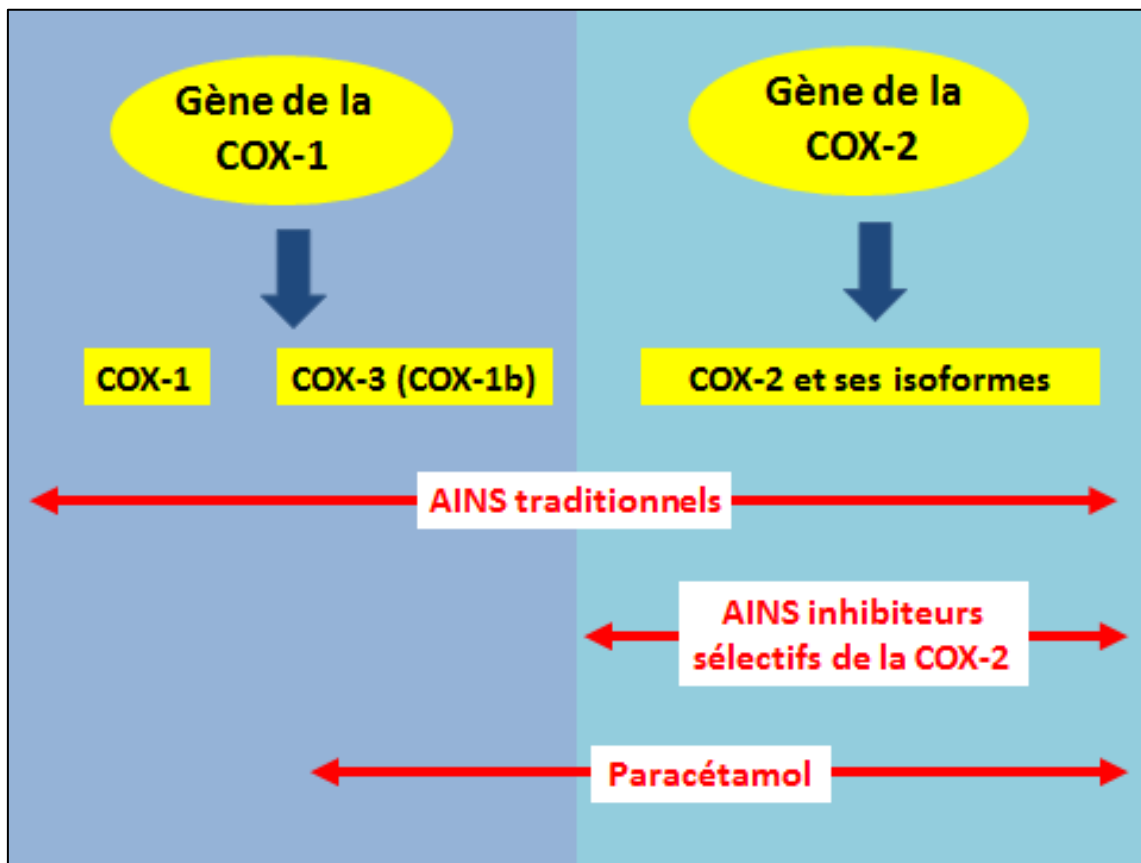


Figure 6 : L'inhibition hypothétique des COX par les AINS et le paracétamol (67).

D'autres mécanismes d'action ont été évoqués, en plus de l'inhibition des PG, pour expliquer l'activité analgésique et antipyrétique du paracétamol :

II. 2. 3. 2. Action sur les voies descendantes inhibitrices de la douleur

Depuis quelque temps, un mécanisme d'action sérotoninergique central est suspecté pour expliquer l'activité analgésique et antipyrétique du paracétamol. Le paracétamol potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière exerçant au niveau spinal un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur (49, 72).

II. 2. 3. 3. Action sur les récepteurs cannabinoïdes CB-1

D'autres travaux semblent évoquer l'action du paracétamol sur les récepteurs cannabinoïdes CB-1 (73, 74, 75). En effet, le paracétamol est métabolisé en métabolite AM404 (combinaison entre le paracétamol et l'acide arachidonique), or ce composé a pour action principale l'inhibition de l'absorption des cannabinoïdes endogènes (Anandamide, Vanilloïd) par les neurones alors que l'absorption de ces cannabinoïdes endogènes aurait pour conséquence l'activation des récepteurs de la douleur. Il a été aussi démontré qu'après blocage de tous les récepteurs cannabinoïdes, le paracétamol, ne pouvant se fixer sur ces récepteurs, perd son effet analgésique. Ceci suggère que l'action analgésique du paracétamol est médiée par le système des cannabinoïdes endogènes, le paracétamol modulant aussi ce système.

II. 2. 3. 4. Autres hypothèses

Le paracétamol pourrait agir en limitant la libération des β -endorphines ; en effet, il a été récemment démontré (2007) un effet de modulation des concentrations plasmatiques en β -endorphines suite à l'administration de paracétamol, qui limiterait leur libération (76).

En outre, le métabolite du paracétamol AM404 inhiberait également les canaux sodiques, tout comme la lidocaïne et la procaïne (77). Ainsi, certains auteurs pensent que le mécanisme d'action du paracétamol se rapproche en partie des mécanismes d'action de ces composés.

Ainsi, le mécanisme d'action du paracétamol reste encore imparfaitement compris, mais il est désormais certain qu'il agit préférentiellement au niveau central en inhibant la synthèse des prostaglandines, et qu'il est dépourvu d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire. Toutefois, le mystère de ce mécanisme reste encore à élucider en termes de site initiateur (COX, POX), de séquence neuronale impliquée et d'autres voies analgésiques et antipyrétiques en jeu.

II. 2. 4. Posologies

Selon les recommandations sur les produits de santé attribuées à chaque pays, la dose ou la posologie maximale peut varier d'un pays à l'autre. On trouve des différences plus particulièrement pour les posologies infantiles. En France, les recommandations en termes de dose sont de (78) :

- Adultes : 500 à 1 000 mg par prise, en espaçant les prises de 4 heures minimum en cas de besoin. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser la dose de 3 g par jour mais exceptionnellement (en cas de douleurs intenses non complètement contrôlées par 3 g par jour, et sur avis médical), on peut atteindre un maximum de 4 g par jour (soit $4 \times 1\,000$ mg ou 8×500 mg).
- Enfants : La dose quotidienne recommandée est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ toutes les 6 heures ou $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ toutes les 4 heures (RCP 2013). La dose maximale est de 80 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 38 kg selon les recommandations officielles en France. La Pharmacopée britannique ainsi que celle des Etats Unis et de la République Fédérale d'Allemagne préconisent des posologies plus importantes que celles figurant dans la pharmacopée française.

Néanmoins, il est important de souligner que certaines situations nécessitent une surveillance particulière :

- Insuffisance rénale sévère : on rappelle qu'il est recommandé d'espacer les prises unitaires de 8 heures au minimum et de ne pas dépasser une posologie quotidienne de 3 g, et ce en raison de l'élimination rénale prédominante des métabolites du paracétamol.

- Consommation excessive chronique d'alcool : une augmentation du risque d'atteinte hépatique sévère aurait été rapportée en cas d'alcoolisme chronique et de consommation de paracétamol à dose thérapeutique. Néanmoins, cette notion est actuellement plus ou moins controversée (79).

La dose à administrer par unité de temps dépend des concentrations plasmatiques souhaitées, de la clairance plasmatique du paracétamol et de la biodisponibilité de la forme sous laquelle il est administré. Les concentrations plasmatiques souhaitées pour obtenir un effet antipyrétique ont été estimées entre 4 et 18 mg/L. Celles nécessaires pour obtenir un effet antalgique n'ont pas été établies.

II. 3. Données pharmacocinétiques

II. 3. 1. L'absorption du paracétamol

Par voie orale :

Selon le résumé caractéristique du produit, l'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Il se présente sous forme non ionisée au niveau de l'estomac ce qui permet une résorption rapide et quasi totale au niveau de l'intestin grêle (80) par transport passif (81). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 15 à 60 minutes après ingestion (82, 83) : le pic de concentration plasmatique est atteint en 15 minutes pour les comprimés effervescents et en 30 à 60 minutes pour les comprimés et les poudres. Il existe un effet de premier passage hépatique (84) qui est cependant peu marqué si bien que la biodisponibilité absolue du paracétamol par voie orale est voisine de 80 %. Afin d'exercer son activité le paracétamol atteint rapidement le SCN par diffusion dans le sang, où il provoque peu d'interactions avec les autres médicaments transportés par les protéines circulantes. Selon les patients, il faut attendre 1h à 1h30 avant d'obtenir une activité maximale. Toutefois, étant données les variations interindividuelles importantes de la vitesse de transit intestinal, il existe parfois des différences importantes de la quantité résorbée. De même l'état physiologique intervient également, par exemple une augmentation du péristaltisme au cours d'une diarrhée tend à diminuer la résorption globale car le temps de contact avec la surface d'absorption de l'intestin est diminué. Un retard de vidange gastrique peut également retarder sa résorption (85). Il a d'ailleurs été démontré en 1972 (86), que la prise de nourriture, ainsi que d'autres facteurs, tels que le sommeil ou la position allongée (87) lors de l'administration peuvent ralentir sa cinétique d'absorption. Il faut également tenir compte de thérapeutiques associées, par exemple sa résorption gastro-intestinale est réduite par les résines fixant les acides biliaires (Questran®) et est modifiée par les médicaments influençant la vidange gastrique (tel le métoclopramide qui accélère la vidange gastrique, augmentant la vitesse de résorption du paracétamol). Les formes solubles (solution, comprimé effervescent) quant à elles sont absorbées plus rapidement que les formes solides. L'âge ne semble pas influencer sur la vitesse d'absorption du paracétamol (88).

Par voie rectale :

Selon le RCP, la résorption du paracétamol par voie rectale est totale (89). Il n'y a pas de différence de biodisponibilité entre la voie rectale et la voie orale. Néanmoins, son absorption par voie rectale est moins rapide que par voie orale; en effet, cette résorption est progressive et la courbe des concentrations en fonction du temps est voisine de celle observée avec un comprimé de paracétamol à libération prolongée (90). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes plus de 2 à 3 heures après administration et sont moins élevées que lors d'une prise orale (89). L'absorption par voie rectale présente l'inconvénient d'être irrégulière, variable d'un enfant à l'autre, d'une prise à l'autre chez un même enfant, et selon la taille et la nature des excipients des suppositoires.

A noter que la demi-vie d'absorption des solutions orales et des suppositoires est plus longue chez le nourrisson et rejoint les valeurs de l'adulte après 6-8 mois.

Par voie parentérale :

Le paracétamol peut s'administrer en perfusion intraveineuse de 15 minutes, soit sous forme d'une pro-drogue (le propacétamol), soit sous forme de paracétamol. Le propacétamol, sous l'effet d'estérases plasmatiques, libère du paracétamol à raison de 500 mg de paracétamol pour 1 g de propacétamol. La biodisponibilité du paracétamol après perfusion de 500 mg et 1 g de Perfalgan est similaire à celle observée après perfusion de 1 g et 2 g de propacétamol (contenant 500 mg et 1 g de paracétamol, respectivement). Au bout de 15 minutes, les concentrations maximales de paracétamol sont environ 2 fois supérieures à celles obtenues après la prise de la même dose sous forme de comprimés puis au-delà de la première heure, les formes orale et intraveineuse fournissent des concentrations plasmatiques identiques, et leurs demi-vies d'élimination sont similaires. La concentration plasmatique maximale de paracétamol est observée à la fin des 15 minutes de perfusion intraveineuse et est de l'ordre de 15 µg/ml et 30 µg/ml pour des doses respectives de 500 mg et 1 g de paracétamol injectable (RCP 2013). L'utilisation de la voie injectable du paracétamol ne modifie pas sa puissance analgésique, mais raccourcit son délai d'action.

II. 3. 2. La distribution tissulaire et plasmatique du paracétamol

Le paracétamol se répartit relativement uniformément et rapidement dans tous les tissus (91), excepté dans les graisses du fait de sa faible liposolubilité ; les concentrations sont donc comparables dans le sang et le plasma. Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique, sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien est proche des concentrations plasmatiques (49). La liaison aux protéines plasmatiques est faible, estimée en moyenne à 4% aux doses thérapeutiques. Selon Gazzard et al. (73), elle serait même négligeable aux doses thérapeutiques; toutefois, ce pourcentage peut s'élever jusqu'à 43% lors d'intoxications aiguës. En outre, le paracétamol traverse la barrière foeto-placentaire grâce à sa faible masse moléculaire et passe dans le lait. Toutefois, les quantités excrétées

dans le lait sont inférieures à 2 % de la quantité ingérée, autorisant sa prise au cours de l'allaitement.

II. 3. 3. La métabolisation du paracétamol

Le paracétamol est essentiellement métabolisé au niveau hépatique (58). Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuco-conjugaison et la sulfo-conjugaison. Le foie transforme donc 90% du paracétamol en dérivés glucurono et sulfo conjugués. La glycuco-conjugaison représente 50% à deux tiers du métabolisme du paracétamol (52). La sulfo-conjugaison ne représente que 20 à 40% du métabolisme du paracétamol (52); en effet, elle est rapidement saturable pour des posologies supérieures aux doses thérapeutiques du fait de la déplétion en acide sulfurique (56). Elle est cependant la voie prédominante chez le nouveau-né et le jeune enfant jusqu'à l'âge de 12 ans, la glycucoconjugaison étant immature chez le nourrisson et l'enfant (74). Ces deux voies conduisent à des métabolites inactifs, non toxiques et hydrosolubles qui sont éliminés par voie rénale en 24 heures. A noter que chez le sujet âgé, la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Il existe une autre voie métabolique mineure dépendante de l'oxydase microsomale et catalysée par le cytochrome P450, et plus précisément par les isoenzymes CYP2E1, CYP1A2 et CYP2D6 (92), qui aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif hautement toxique et instable, la N-acétyl *p*-benzoquinone imine ou NAPQI. Ce métabolite représente 1 à 4% du paracétamol métabolisé lors de son utilisation à des doses thérapeutiques (75, 93). Dans les conditions normales d'utilisation, ce métabolite toxique est rapidement détoxifié par conjugaison avec le glutathion réduit, puis éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique (54). En revanche, lors d'un surdosage massif, cette réaction devient importante, le métabolite toxique est formé en quantité excessive et son inactivation induit une déplétion des réserves en glutathion. Le mécanisme de la toxicité du paracétamol est donc dose dépendant, imposant de ne pas dépasser les capacités de neutralisation du foie. Chez l'adulte, la glycuco-conjugaison est en théorie saturable à partir de 10g de paracétamol, et la sulfo-conjugaison dès 5g. La capacité de détoxification du foie par le glutathion est saturable à partir de 15g. Néanmoins la dose maximale de 4g par jour est recommandée et si possible limitée pendant une période maximum de 4 semaines. Des précautions supplémentaires sont prises chez les alcooliques chroniques, qui ont souvent des systèmes enzymatiques hépatiques altérés. Le taux de production de NAPQI dépend également du polymorphisme génétique du gène CYP2D6. Ainsi, les individus peuvent être classés comme métaboliseurs « rapides », « ultra-rapides », et « pauvres métaboliseurs », c'est-à-dire producteurs de NAPQI en fonction de leur niveau d'expression du gène CYP2D6 (94).

En outre, deux grandes familles médicamenteuses interfèrent dans le métabolisme du paracétamol: ce sont les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques (85). Une troisième catégorie de médicament modifie la métabolisation du paracétamol par compétition pour le processus de conjugaison; Il s'agit notamment de l'oxazépam pour la glycuco-conjugaison, et de l'acide ascorbique à forte dose pour la sulfo-conjugaison.

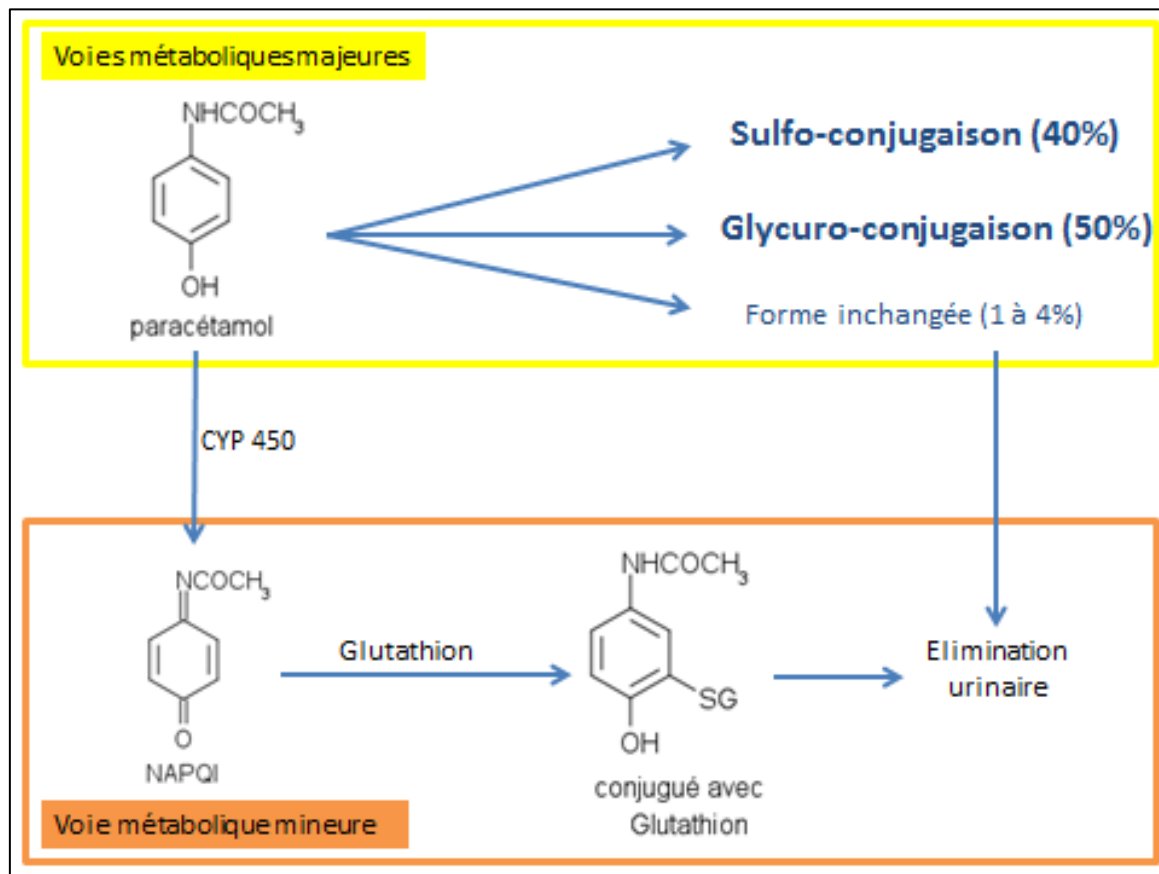


Figure 7 : Biotransformation du paracétamol (à dose thérapeutique normale).

II. 3. 4. L'élimination du paracétamol

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire, 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminée sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination du paracétamol est d'environ 2 heures. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. Par conséquent, les personnes souffrant d'insuffisance rénale devront adapter la dose de paracétamol pour éviter une accumulation de ces molécules dans l'organisme. De même chez l'enfant, la fonction rénale étant inférieure à celle de l'adulte, l'élimination du paracétamol s'en trouve retardée, le temps de demi-vie est donc augmenté. (95)

II. 4. Effets secondaires-CI-PE-Interactions médicamenteuses

II. 4. 1. Effets secondaires du paracétamol

Le paracétamol présente un très bon profil d'innocuité aux doses normales d'utilisation, sa sécurité d'emploi a d'ailleurs contribué à sa large utilisation.

Néanmoins, la monographie du paracétamol mentionne quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, d'œdème de Quincke, d'érythème, d'urticaire et de rash cutané; c'est sur quoi nous travaillerons par la suite. Il est précisé que leur survenue impose l'arrêt définitif du médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont également été signalés et figurent dans la monographie du produit.

D'autres effets indésirables ont également été rapportés dans la littérature sans que l'imputabilité du paracétamol ait été établie avec certitude : hypotension, somnolence, purpura vasculaire, asthme, syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson, ulcération rectale, des anomalies cardiaques (péricardites, myocardites, troubles de la conduction ou de l'excitabilité cardiaque) (96), pancréatite aiguë, hépatite aiguë cytolytique, hépatite chronique active, rhabdomyolyse et insuffisance rénale chronique.

Pour la toxicité hépatique du paracétamol, on sait qu'elle est due à son métabolite toxique le N-acétyl p-benzoquinone imine provoquant une nécrose des hépatocytes. Or, comme il a été déjà évoqué précédemment, aux doses thérapeutiques recommandées la NAPQI est neutralisée par le glutathion hépatique et est éliminée par l'organisme. Aussi, dans les conditions normales d'utilisation, le paracétamol ne représente aucun danger au niveau hépatique. En revanche, l'hépatotoxicité du paracétamol survient lorsqu'il y a un surdosage. De même, de nombreuses études épidémiologiques, expérimentales et cliniques, permettent de témoigner que le paracétamol, aux doses thérapeutiques, ne présente pas de néphrotoxicité spécifique même en usage chronique (97). Il a cependant été rapporté que le paracétamol, à dose supra-thérapeutiques, pouvait entraîner de sévères nécroses rénales chez l'homme et chez l'animal (52).

II. 4. 2. Contre-indications au paracétamol

Les contre-indications absolues sont :

- L'hypersensibilité au paracétamol, qui est rare.
- L'insuffisance hépatocellulaire sévère empêchant la bonne métabolisation du paracétamol.
- La porphyrie.

II. 4. 3. Mises en garde et précautions d'emploi

D'après le résumé caractéristique du produit :

- « Pour éviter un risque de surdosage, il est recommandé de vérifier l'absence de paracétamol dans la composition des autres médicaments.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour.

- Pour les comprimés effervescents, en cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte, dans la ration journalière, de la présence de sodium. »

Chez l'alcoolique chronique la prise de paracétamol induirait une augmentation du phénomène d'induction du cytochrome P450 oxydase et donc l'augmentation de la métabolisation du paracétamol en NAPQI hépatotoxique ; or chez l'alcoolique chronique une malnutrition est souvent associée, à l'origine d'un faible taux en glutathion. Il est donc recommandé de diminuer les doses de paracétamol pour ces patients.

Concernant la grossesse, les études effectuées chez l'animal ainsi que les résultats des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. De même, aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement, les quantités de paracétamol excrétées dans le lait étant inférieures à 2% de la quantité ingérée. Il pourrait cependant exister une relation entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et le risque pour les enfants de souffrir de problèmes respiratoires ou d'asthme avant l'âge de 7 ans (cf partie III).

II. 4. 4. Interactions médicamenteuses

À part avec les anticoagulants oraux et certains Sétrons (antiémétiques) qui nécessitent des précautions d'emploi lorsqu'ils sont administrés avec du paracétamol, il n'y a aucune autre interaction médicamenteuse particulière répertoriée pour le paracétamol.

Pour les anticoagulants oraux, le paracétamol utilisé à des doses supérieures à 3 g par jour, pendant plus de 4 jours consécutifs, pourrait potentialiser leur activité anticoagulante avec augmentation du risque hémorragique. Dans ce cas, une surveillance régulière de l'INR est recommandée et éventuellement, une adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol puis après son arrêt (98).

Pour la famille des Sétrons, une compétition existe entre le paracétamol et l'ondansétron, ayant pour effet de diminuer l'efficacité antalgique du paracétamol.

Il n'y a aucune interaction alimentaire rapportée pour le paracétamol.

II. 5. Intoxication aiguë au paracétamol

Le paracétamol, couramment utilisé et librement disponible dans les pharmacies est, en cas de surdosage, très toxique pour le foie et responsable chaque année de décès par hépatite fulminante. Malgré l'existence d'un antidote, 500 décès dus à l'hépatotoxicité du paracétamol sont répertoriés chaque année aux USA, il a même été établi par les centres antipoison qu'aux USA les intoxications liées au paracétamol sont plus fréquentes que celles dues à toute autre substance pharmacologique (99). Les recommandations pour la prise en charge des intoxications par le paracétamol ont été publiées en Australie en 2008 (100), ce qui montre que l'hépatotoxicité du paracétamol reste un problème bien actuel et mondial.

II. 5. 1. Facteurs explicatifs

La dose toxique de paracétamol est hautement variable selon les individus. En une prise unique, elle est de l'ordre de 10 g ou $125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ chez l'adulte et de $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ chez l'enfant. De telles doses de paracétamol provoquent une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir, pour les cas les plus graves, à une nécrose complète des hépatocytes se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

L'hépatotoxicité du paracétamol est due à l'accumulation de NAPQI, produit toxique issu de la métabolisation du paracétamol via les cytochromes P450. Lors d'une prise à dose massive de paracétamol, ce métabolite est produit en trop grande quantité du fait de la saturation des voies habituelles de métabolisation. Cette accumulation de métabolites hépatotoxiques provoque une saturation du processus de détoxification hépatique, notamment une déplétion des réserves en glutathion. Le foie subit alors les dommages du NAPQI plus ou moins importants selon la quantité de paracétamol absorbée (99). Bien que la toxicité du NAPQI soit reconnue, d'autres mécanismes de toxicité ne sont pas exclus; il a été observé que les macrophages chez l'homme et les cellules de Kupffer chez l'animal sont activés par le paracétamol et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF et l'interleukine-1 qui pourraient jouer un rôle dans la toxicité. Un autre mécanisme a été suggéré faisant intervenir le rôle toxique direct des radicaux libres. (101)

La toxicité hépatique est prédictible à l'aide de deux paramètres : la dose ingérée et le taux plasmatique de paracétamol (ou paracétamolémie). Les prises intentionnellement abusives de paracétamol peuvent être détectées rapidement et les dommages peuvent être limités par l'administration de l'antidote, ce qui n'est pas le cas lors de surdosages non intentionnels et chroniques qui se détectent plus tardivement alors que d'importants dommages hépatiques ont déjà pu se produire. De plus, il est possible de calculer la demi-vie d'élimination du paracétamol, prédictive de la gravité de l'atteinte hépatique. En effet dans les cas d'intoxication, la nécrose hépatique empêche l'élimination du paracétamol et sa demi-vie augmente : une demi-vie supérieure à quatre heures témoigne d'une hépatite alors qu'une demi-vie supérieure à douze heures indique une insuffisance hépato-cellulaire. Simultanément, on observe une augmentation des marqueurs hépatiques (transaminases (ALAT/ASAT), LDH, bilirubine) et une diminution du taux de prothrombine qui peuvent apparaître jusqu'à 12 à 48 heures après l'ingestion.

II. 5. 2. Symptomatologie d'une intoxication aiguë au paracétamol

Les individus qui ont ingéré une dose importante de paracétamol passent par plusieurs phases symptomatologiques : ils n'ont généralement pas de symptômes pendant les vingt-quatre premières heures. Ensuite nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales sont les symptômes qui apparaissent puis s'estompent en 48 heures. Si la dose absorbée est toxique, s'en-suit une défaillance hépatique. Les signes cliniques de la défaillance hépatique se manifestent seulement au bout de trois à quatre jours (ictère, foie palpable et une élévation des transaminases sont les témoins d'une hépatite cytolytique). Si l'atteinte n'est pas majeure, l'hépatite aiguë guérira spontanément après l'arrêt du

paracétamol, en général, la normalisation des fonctions hépatiques s'effectue en 5 jours et l'architecture du parenchyme hépatique redevient normale en moins de trois mois. En revanche, en cas d'intoxication sévère, la cytolyse s'accompagnera d'une hépatite fulminante avec insuffisance hépatocellulaire évoluant vers une encéphalopathie avec ou sans coma. La mort, survenant vers le 7^{ème} jour, est observée dans 2 à 10 % des cas. A noter que dans 8% des cas d'intoxication on observe une hépatite sévère. (102)

Il a été également rapporté que le paracétamol, à dose supra-thérapeutique, pouvait entraîner de sévères nécroses rénales chez l'homme et chez l'animal (103). En effet dans les 48 à 72H après l'ingestion massive de paracétamol on observe une atteinte tubulaire rénale à type de tubulonéphrite aiguë qui apparaît dans 1,6 à 4% des cas et qui est exceptionnelle en l'absence de cytolyse hépatique massive. Cette néphrotoxicité est liée au même métabolite réactif, le NAPQI, qui serait formé au niveau du rein par l'intermédiaire de la prostaglandine endopéroxyde synthétase. Le NAPQI présenterait alors la même action toxique que celle décrite précédemment au niveau hépatique. Cette toxicité rénale est plus rarement préoccupante et de meilleur pronostic que la plupart des atteintes tubulaires toxiques. Un autre mécanisme pourrait faire intervenir le 4-aminophénol issu de la désacétylation du paracétamol. Cette biotransformation a été démontrée au niveau rénal, or le 4-aminophénol est connu depuis longtemps comme étant un puissant composé néphrotoxique (102).

Le foie et les reins sont les principaux organes cibles parce qu'ils sont riches en mono-oxygénases et que les concentrations en paracétamol y sont particulièrement élevées.

II. 5. 3. Prise en charge d'une intoxication aiguë au paracétamol

L'intoxication aiguë au paracétamol nécessite une prise en charge urgente avec un transfert immédiat en milieu hospitalier. La première mesure à prendre chez un patient conscient est l'évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique réalisé au mieux dans les 4 heures. Il doit être complété par l'administration de charbon activé à dose unique en fin de lavage gastrique et seulement si le traitement antidotal se fait par voie parentérale. Le charbon activé diminue la résorption du paracétamol surtout lorsqu'il est administré dans la première heure qui suit l'intoxication. Le traitement du surdosage comprend systématiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote, la N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, la VO étant rarement utilisée en France, et si possible avant la 10^{ème} heure sans attendre le résultat de la mesure de la paracétamolémie. La N-acétylcystéine (NAC) n'empêche pas le métabolisme du paracétamol mais agit sur les dommages oxydatifs entraînés par le métabolite toxique, soit directement, soit en générant du glutathion au niveau mitochondrial et cytoplasmique pour capter chaque métabolite toxique formé. Aux premiers stades de l'intoxication, la NAC n'aurait pour effet que la reconstitution des réserves intracellulaires de glutathion qui ont été épuisées par la conjugaison de NAPQI. Puis la NAC corrigerait également les lésions oxydatives causées par le métabolite réactif et constituerait une source de sulfate inorganique permettant de reconstituer les réserves de sulfates consommées lors de la sulfoconjugaison. Cependant, lors d'intoxications sévères, lorsque la fonction hépatique continue à se détériorer malgré l'administration de NAC, une transplantation hépatique est souvent nécessaire (103).

II. 5. 4. Autres situations à risque

Comme on l'a vu, la toxicité par le paracétamol est provoquée par une formation accrue de métabolites toxiques lors d'un surdosage mais peut aussi être provoquée par un manque de glutathion aux doses normales d'utilisation. Aussi le risque toxique du paracétamol est augmenté chez les dénutris, les alcooliques chroniques, les femmes enceintes, les personnes âgées, lors de régimes amaigrissants, lors de maladies du foie (...) par un manque de glutathion nécessaire pour neutraliser le NAPQI naturellement produit aux doses thérapeutiques normales de paracétamol. Ces sujets sont donc plus sensibles au paracétamol, aussi la prise au long cours de 4g de paracétamol par jour les rapproche des doses toxiques pouvant entraîner des lésions hépatiques, et nécessite donc des posologies plus faibles en paracétamol.

Un cas particulier est le cas de l'alcoolique chronique qui, même avant toute administration de paracétamol, aurait des taux sériques de glutathion inférieurs de près de 50% à ceux des témoins non alcooliques, ce taux étant souvent associé à la malnutrition. L'administration de paracétamol, même à doses modérées, majorerait ce déficit, qui atteindrait alors le seuil critique en-dessous duquel apparaissent les lésions de nécrose hépatocytaire. Mais l'alcoolisme chronique provoque en plus une induction enzymatique du cytochrome P450, augmentant la production de NAPQI et dépassant les capacités de détoxification par le foie (par déplétion des stocks intracellulaires de glutathion déjà très faibles). L'élément déterminant de la toxicité du paracétamol chez l'alcoolique chronique ne serait pas l'excès de production de métabolites toxiques mais plutôt le déficit en glutathion, quasi constant chez l'alcoolique. Il est donc important de mettre le patient en garde contre la consommation d'éthanol, et la prise de paracétamol ; en effet, chez l'adulte sain la dose toxique est de l'ordre de 10g/24H, or elle peut être abaissée jusqu'à 2g/24H chez l'éthylique chronique (104).

III. Définition de la pharmacovigilance

III. 1. Définition et missions

L'étude des effets indésirables des médicaments s'appelle la pharmacovigilance. On entend par effet indésirable toutes les réactions nocives et non voulues liées à un médicament. D'après l'article R. 5121-150 du code de la santé publique, « la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain ». Cette surveillance a lieu après la commercialisation des produits ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), que le risque d'effet indésirable soit potentiel ou avéré.

Outre le recueil, l'identification, la surveillance et l'évaluation de nouveaux effets indésirables non révélés au cours des études cliniques, les missions de la pharmacovigilance reposent sur:

- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies.
- la prise de mesures correctives
- la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion de risque.
- la communication et la diffusion aux professionnels de santé et au public des effets indésirables médicamenteux et des informations relatives à la sécurité d'emploi du médicament.
- la participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.
- la promotion du bon usage du médicament.
- la formation des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance.

Depuis novembre 2012, un nouveau décret relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance est appliqué. Il ressort de ce décret un durcissement des obligations industrielles du médicament dans le cadre de la pharmacovigilance et de même un élargissement du rôle de l'ANSM dans ce domaine. Le décret modifie par ailleurs les dispositions relatives à la pharmacovigilance notamment le champ des effets indésirables qui comprend désormais les réactions nocives résultant d'erreurs médicamenteuses ainsi que l'utilisation non-conforme à l'AMM, y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle.

Actuellement, il existe trente et un centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis en France. Situés au sein des CHU, ils sont à proximité des services cliniques de façon à favoriser les échanges avec les professionnels de santé. Ils assurent le recueil mais aussi la transmission des effets indésirables médicamenteux à la base nationale de l'ANSM. Une fois par mois, le comité technique se rassemble et exploite les informations recueillies, il propose des enquêtes, émet des avis et suggère des décisions au directeur de l'ANSM.

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance, elle assure sa mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance. (105) (106)

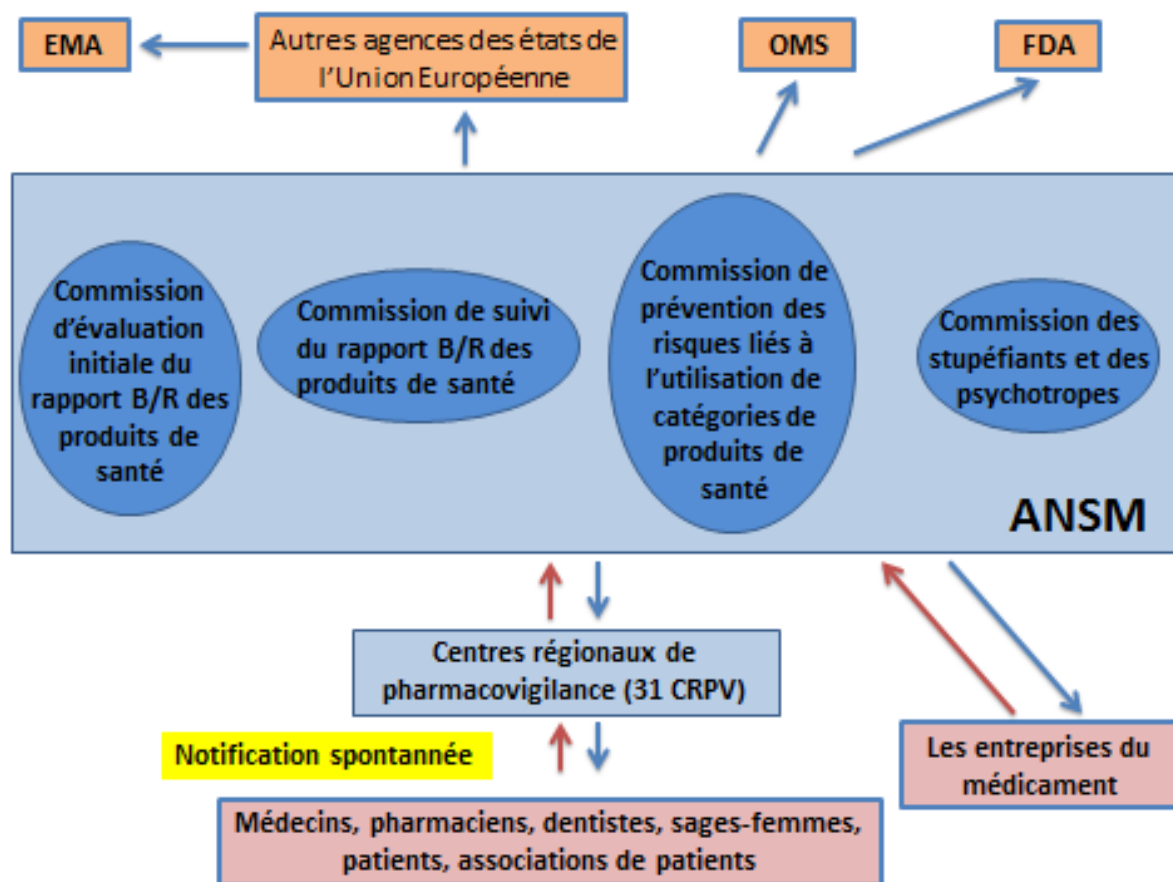


Figure 8 : Schéma simplifié de l'organisation de la pharmacovigilance à l'échelon régional et national (105).

III. 2. Déclaration de l'effet indésirable

Ce sont les professionnels de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens...), les entreprises pharmaceutiques, ainsi que les patients et les associations de patients (depuis Juin 2011) qui déclarent au CRPV de leur région l'effet indésirable médicamenteux. Pour ce faire des fiches de déclaration, ensuite transmises par courrier postal ou électronique, sont disponibles sur le site de l'ANSM.

Tout effet indésirable doit être déclaré mais surtout:

- les effets indésirables graves: effet indésirable létal, ou mettant la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation. Ces effets graves doivent être déclarés dans les meilleurs délais à l'ANSM.
- les effets indésirables inattendus: effet indésirable non mentionné dans son type, sa gravité ou sa fréquence dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Toutes les déclarations sont ensuite validées, documentées, évaluées, imputées et enregistrées par les CRPV dans une base informatique nationale située à l'ANSM, appelée base nationale de données de pharmacovigilance.

Ces trois activités (signalement, évaluation, et transmission des effets indésirables) permettent d'identifier les risques médicamenteux. Des études et des enquêtes sont réalisées et des mesures correctives sont mises en place (modification du RCP, précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, suspension de commercialisation voire retrait du marché) afin de réduire les risques et optimiser le bon usage du médicament. (105)

III. 3. Méthode d'imputabilité

L'imputabilité en pharmacovigilance est l'évaluation clinique du lien causal susceptible d'exister entre un événement indésirable et l'administration d'un médicament. Incriminer un médicament face à un effet secondaire fait partie des enjeux auxquels les praticiens se trouvent confrontés.

Pour faciliter cette approche, différentes méthodes d'imputabilité sont utilisées par les centres régionaux de pharmacovigilance. En France, il existe une méthode officielle, obligatoirement utilisée par tous les CRPV; elle a été élaborée en 1978 par J. Dangoumou, J.C. Evreux et J.Jouglard, réactualisée en 1985 par Begaud et al. et plus récemment en 2011. Dans cette thèse nous détaillerons l'ancienne méthode d'imputabilité (de 1985), puisque c'est sur cette dernière que s'appuient toutes les notifications de notre étude. Avec cette méthode, l'imputabilité est appréciée séparément pour chaque médicament et pour chaque effet, sans tenir compte du degré d'imputabilité des médicaments associés. Elle s'effectue progressivement en trois étapes en séparant l'imputabilité intrinsèque (I) (données de l'observation proprement dite) de l'imputabilité extrinsèque (B) (connaissances bibliographiques). (107) (108)

III. 3. 1. l'imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque consiste à croiser la physiopathologie de l'effet indésirable avec la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament. Les critères de jugement sont « chronologiques » (C) et « sémiologiques » (S). Elle s'obtient à la suite d'une combinaison de quatre critères « chronologiques » et de trois critères « sémiologiques ».

III. 3. 1. 1. Les critères chronologiques

Les critères chronologiques concernent l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament; ainsi trois items sont abordés:

- le délai d'apparition des symptômes après administration du médicament:
 - Délai très suggestif: exemple d'un choc anaphylactique 15 min après l'administration.

- Délai incompatible: délai insuffisant pour que l'événement apparaisse (exemple d'un DRESS en 48H) ou événement apparu avant la prise du médicament.
- Délai compatible: autres cas.
- l'évolution de l'effet après arrêt du traitement (dechallenge):
 - Evolution suggestive: régression de l'événement coïncidant avec l'arrêt de la molécule suspectée.
 - Evolution non concluante:
 - régression spontanée
 - régression provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles
 - évolution inconnue
 - recul insuffisant
 - lésions irréversibles
 - médicament non arrêté
 - survenue d'un décès
 - Evolution non suggestive: allant à l'encontre du rôle du médicament
 - absence de régression
 - régression complète malgré la poursuite du traitement
- l'évolution après réadministration éventuelle du médicament (rechallenge):
 - R+: réadministration positive, l'événement récidive.
 - R0: réadministration non faite ou non évaluable.
 - R-: réadministration négative, l'événement ne récidive pas.

	APPARITION DE L'ÉVENEMENT						
	Délai très suggestif			Délai compatible			Délai incompatible
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						C0
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	
Evolution non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Tableau 1 : Méthode de détermination des scores chronologiques.

A l'issue de l'analyse chronologique, un score chronologique est retenu:

C3: chronologie vraisemblable

C2: chronologie plausible

C1: chronologie douteuse

C0: chronologie incompatible, paraissant exclure le rôle du médicament.

III. 3. 1. 2. Les critères sémiologiques

Les critères sémiologiques font intervenir quatre items:

- l'existence d'une explication pharmacologique, d'un mécanisme d'action pouvant être évocateur du rôle du médicament dans l'effet constaté.
- l'existence d'une autre explication non médicamenteuse à cet accident par la réalisation des diagnostics différentiels.
- la confirmation de la cause médicamenteuse par des examens ou explorations complémentaires spécifiques fiables en faveur du rôle causal du médicament (dosages biologiques, examens allergologiques...)
- l'intervention d'un facteur favorisant

SEMILOGIE						
	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau 2 : Méthode de détermination des scores sémiologiques.

A l'issue de l'analyse sémiologique, un score sémiologique est retenu:

S3: sémiologie vraisemblable

S2: sémiologie plausible

S1: sémiologie douteuse

III. 3. 1. 3. Détermination de l'imputabilité intrinsèque

Le recours à des tables de décision combinant les scores des critères chronologiques et sémiologiques permet de déterminer le score d'imputabilité.

		Sémiologie		
		S1	S2	S3
Chronologie	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I2
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

Tableau 3 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque.

Cinq scores d'imputabilité intrinsèque peuvent être attribués à chaque médicament suspecté:

I4: imputabilité très vraisemblable

I3: imputabilité vraisemblable

I2: imputabilité plausible

I1: imputabilité douteuse

I0: imputabilité paraissant exclue

III. 3. 2. l'imputabilité extrinsèque

Elle consiste à documenter l'imputabilité de l'effet indésirable au médicament. Elle est cotée de 0 à 3 en fonction des données bibliographiques.

- B3: Effet notoire
Effet décrit dans le dictionnaire des médicaments Vidal, dans le Martindale, le Meyler's Side Effect...
- B2: Effet non notoire dans les documents usuels mais retrouvé dans quelques publications (article, revue, ...)
- B1: Effet non décrit selon les critères B3 et B2 mais retrouvé dans une base de données.
- B0: Effet paraissant tout à fait nouveau après recherche exhaustive dans la littérature.

Cette méthode d'imputabilité médicamenteuse permet la standardisation des recueils de données mais ne permet évidemment pas de résoudre tous les problèmes. De plus, elle nécessite une anamnèse précise et de qualité sur la nature des symptômes, leur chronologie, l'identification de la ou des substance(s) susceptible(s) d'être en cause, les caractéristiques particulières des personnes concernées (sexe, âge, terrain génétique, antécédents, pathologie traitée, médicaments associés, facteurs de risques...).

III. 4. Imputabilité et hypersensibilité médicamenteuse

Dans l'hypersensibilité médicamenteuse, nombre de réactions faisant suite à l'administration d'un médicament ne le sont pas; en effet, plus des deux tiers des patients qui consultent pour un diagnostic présumé d'hypersensibilité médicamenteuse ne présentent pas d'hypersensibilité liée au médicament. Il s'agit assez souvent de manifestations cutanées maculo-papuleuses survenant au cours d'un traitement pour une infection, le plus souvent virale. L'éruption est alors fréquemment, et surtout chez l'enfant, liée à l'agent pathogène bien que l'interaction infection/médicament soit encore mal évaluée. Dans d'autres cas, il peut s'agir d'une réaction pharmacologique, tel l'effet sympatholytique central des morphiniques provoquant une dépression respiratoire par exemple, ou d'une symptomatologie subjective (angoisse, syndrome d'hyperventilation...), ou encore d'une allergie alimentaire (les médicaments étant souvent ingérés pendant un repas). En outre, dans la grande majorité des hypersensibilités médicamenteuses, la sémiologie, pas plus que la bibliographie, ne sont une aide, c'est pourquoi dans ces mécanismes seule la chronologie (ou la réintroduction si elle est éthiquement admise) apporte une aide au diagnostic. Par ailleurs, la gravité des symptômes, le raccourcissement du délai entre le début du traitement et la réaction, ainsi que l'aggravation des symptômes lors de traitements successifs semblent de bons arguments en faveur d'une réaction IgE-dépendante. (4, 12)

**PARTIE II: ETUDE REALISEE A
PARTIR DES CAS DE LA BASE
NATIONALE DE
PHARMACOVIGILANCE**

I. Présentation de l'étude

I. 1. Introduction

Cette étude a été réalisée au centre régional de pharmacovigilance de Nantes. Elle a pour but d'évaluer l'hypersensibilité au paracétamol sur le territoire français, quelle que soit la population touchée. Cette étude s'appuie sur des données enregistrées dans la base Nationale de Pharmacovigilance, qui recense l'ensemble des effets secondaires médicamenteux déclarés par les professionnels de santé et les patients (depuis Juin 2011) aux CRPV dont ils dépendent. Toutes les notifications utilisées dans cette étude ont été adressées exclusivement par des professionnels de santé, elles ont été recueillies en septembre 2012 après accord auprès des 31 centres régionaux de pharmacovigilance. Cette enquête prend en compte la totalité des cas d'hypersensibilité au paracétamol déclarés depuis janvier 1985 jusqu'à septembre 2012, soit sur une période de 27 ans.

I. 2. Critères d'inclusion des cas dans l'étude

I. 2. 1. Sélection des cas:

A l'issue de la première recherche sur la base nationale de pharmacovigilance, 789 dossiers avaient été retenus; la base avait alors été interrogée avec les termes: « Paracétamol et troubles allergiques ».

Pour affiner la recherche, seules les notifications où le paracétamol était l'unique molécule suspecte ont été sélectionnées (entrent aussi dans la sélection les spécialités ne contenant pas que du paracétamol telles que le Dafalgan codéiné®...). Cette requête a été effectuée par l'agence du médicament qui nous a ensuite transmis le détail des notifications. Ils ont obtenu 251 notifications avec pour requête :

- Effet indésirable : affections dermiques et épidermiques
- Substance : paracétamol
- Imputabilité OMS : suspect ou interaction
- Imputabilité française : I3 ou I4
- Nombre de médicaments : 1.

A cela s'ajoutaient 136 notifications issues de notre première recherche pour lesquelles l'imputabilité revenait au paracétamol. Ces dossiers ont été retenus après avoir éliminé les doublons transmis par l'agence du médicament et les notifications pour lesquelles plusieurs médicaments (dont le paracétamol) ont été déclarés suspects pour la même manifestation

d'hypersensibilité afin d'être certain que l'effet déclaré soit dû uniquement au paracétamol. En effet avant de procéder à l'analyse détaillée de chacun des cas, il a fallu s'assurer de l'imputabilité du paracétamol dans la réaction d'hypersensibilité pour chaque cas. Toute conclusion douteuse sur la responsabilité du paracétamol a engendré une exclusion du cas. Ainsi, au total 387 dossiers ont été sélectionnés:

- 245 manifestations d'hypersensibilité secondaires à l'utilisation de paracétamol; c'est sur ces cas que portera notre étude.
- 38 hypersensibilités survenant suite à la manipulation professionnelle de paracétamol injectable.
- 18 manifestations dues à une hypersensibilité non pas au paracétamol mais à un des excipients.
- 24 hypersensibilités secondaires non pas au paracétamol mais à un autre principe actif présent au sein de la même forme galénique (par exemple hypersensibilité à la codéine présente dans le paracétamol codéiné).
- 53 manifestations d'hypersensibilité pour lesquelles on ne sait pas exactement quelles sont les molécules incriminées (le paracétamol, un excipient ou un autre principe actif présent au sein de la même forme galénique).
- 9 cas « autres »: l'effet déclaré ne correspond pas à un effet d'hypersensibilité (2 cas de somnolence et 5 cas d'hépatite), 2 cas où l'étiologie ne concerne pas le paracétamol (une cause virale et une pathomimie).

I. 2. 2. Etude à part des cas d'hypersensibilité secondaires à la manipulation professionnelle de paracétamol injectable:

Les cas d'hypersensibilité suite à la manipulation de paracétamol injectable (Perfalgan®, Paracetamol panpharma®) ou de proparacétamol injectable (Proparacétamol mylan®, Pro-dafalgan®) seront traités à part (avec les données de la littérature) pour ne pas biaiser les résultats de l'étude au sein de la population générale. En effet, toutes ces notifications décrivent des réactions d'hypersensibilité cutanées à type d'eczéma touchant des infirmières ainsi que le personnel hospitalier en contact avec ces produits; or le risque de réactions cutanées suite à l'exposition professionnelle de ces spécialités est bien connu. Ce risque a d'ailleurs conduit l'ANSM à rappeler les recommandations de bon usage pour le personnel soignant manipulant ces produits, notamment lors de leur reconstitution et à l'occasion d'un changement de perfusion. En outre, le risque d'eczéma de contact étant bien plus important avec les spécialités renfermant du proparacétamol, l'ANSM a décidé le retrait de ces 2 spécialités (Annexe 1 : Enquête officielle de pharmacovigilance concernant les spécialités injectables de proparacétamol et paracétamol.).

II. RESULTATS DE L'ETUDE

L'étude compte 245 hypersensibilités au paracétamol.

Toutes ces notifications ont été analysées et intégrées dans des tableaux de résultats et des graphiques, les données non rapportées sont notées « non renseignées » (NR).

II. 1. La population recensée

Le nombre de personnes recensées selon les années se répartit de la manière suivante:

Années de déclaration	Nombre de personnes présentant une hypersensibilité au paracétamol
1985-1990	31
1991-1995	39
1996-2000	47
2001-2005	57
2006-2010	57
2011-2012	14 (en 1 an)

Tableau 4 : Nombre d'hypersensibilité au paracétamol déclarées par années.

II. 1. 1. Le profil épidémiologique de la population

II. 1. 1. 1. Le sexe

	Nombre de cas	En % de la population totale
Nombre de femmes	151	61,6
Nombre d'hommes	92	37,6
NR	2	0,8

Tableau 5 : Répartition des hypersensibilités au paracétamol selon le sexe.

62% des 245 hypersensibilités au paracétamol concernent des femmes.

II. 1. 1. 2. L'âge et le nombre d'enfants recensés

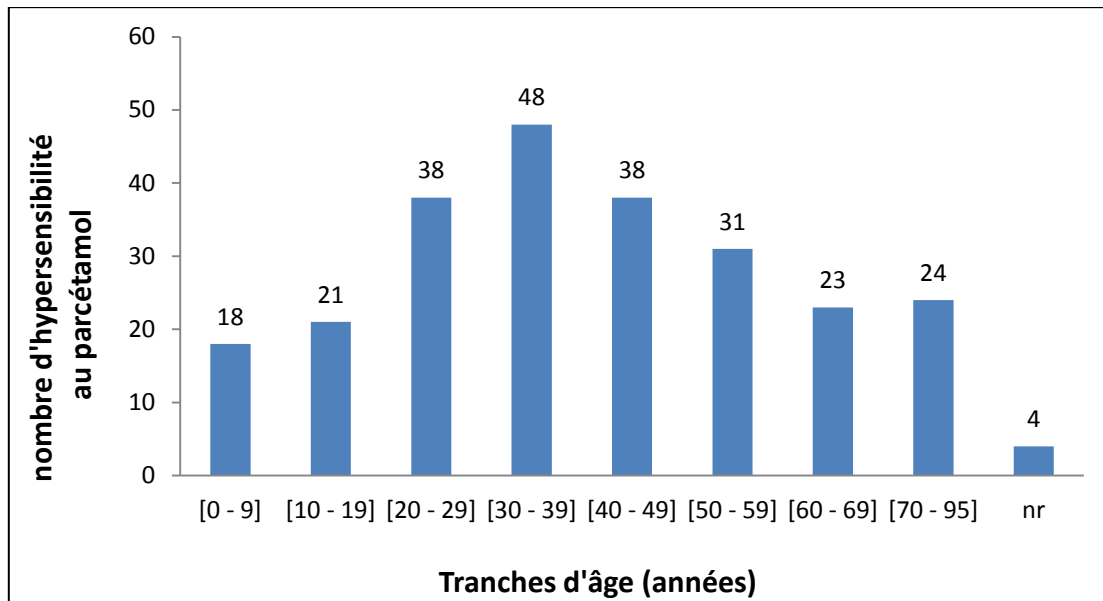


Figure 9 : Répartition des hypersensibilités au paracétamol selon l'âge.

L'hypersensibilité au paracétamol sévit dès l'âge de 3 mois jusqu'à 92 ans avec un maximum de cas situé entre 30 et 39 ans.

Le nombre d'enfants recensés

Tout patient ayant un âge inférieur ou égal à 15 ans est considéré comme un enfant. Par conséquent, dans notre étude, on peut recenser 26 enfants soit 11% de la population.

Age	Nombre de cas d'hypersensibilité
3mois	1
4mois	1
5mois	1
6mois	1
12mois	2
16mois	1
19mois	1
3ans	1
5ans	1
6ans	2
7ans	1
8ans	1
9ans	4
11ans	1
12ans	1
13ans	1
14ans	2
15ans	3

Tableau 6 : Age des enfants recensés.

II. 1. 1. 3. La présence d'antécédents d'hypersensibilité

Dans cette étude, nous distinguons d'une part les antécédents atopiques et d'autre part les antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse.

On définit par antécédent atopique la faculter à sécréter des IgE spécifiques d'allergène, ce qui se traduit cliniquement par la présence d'un asthme allergique, d'une rhinite allergique ou d'une dermatite atopique ou encore par la présence d'au moins un prick test positif à un pneumallergène courant.

Dans notre étude, 118 notifications apportent des renseignements sur l'éventuelle présence d'antécédents d'hypersensibilité. D'après ces 118 notifications le nombre de personne présentant des antécédents d'hypersensibilité se répartit de la manière suivante :

	Nombre de cas	En % de cas renseignés
Présence d'antécédents atopiques	53	44,92%
Présence d'antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse	20	16,95%
Absence d'antécédent d'hypersensibilité	45	38,14%
NR	112	

Tableau 7 : Nombre de cas présentant des antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse ou atopique.

Parmi les 118 cas renseignés :

- 45% présentent des antécédents atopiques
- 17% présentent des antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse.

Chez l'enfant

On compte 26 enfants recensés pour hypersensibilité au paracétamol. Parmi ces 26 cas déclarés, 14 fournissent des renseignements sur d'éventuels antécédents d'hypersensibilité:

- 7 enfants ne présentent pas d'antécédent d'hypersensibilité (soit 50% des cas renseignés)
- 7 enfants présentent des antécédents atopiques (soit 50% des cas renseignés)

Tranche d'âge	Présence d'un terrain allergique
0 à 11 mois	0 cas
1 à 5 ans	2 cas
6 à 10 ans	2 cas
11 à 15 ans	3 cas

Tableau 8 : Age des enfants qui présentent des antécédents d'hypersensibilité.

II. 1. 2. Etiologie de la prise de paracétamol

Sur les 245 cas d'hypersensibilité au paracétamol, 144 mentionnent le contexte de sa prise.

Dans l'item « contexte infectieux » sont inclus les nombreuses infections virales, les quelques infections bactériennes ainsi que toutes les pyrexies d'origine inconnue ou non précisées.

Indications		Nombre de personnes recensées		En % de cas renseignés
Contexte infectieux		52		36,11%
Céphalées		33		22,92%
Douleurs		28		19,44%
Post opératoire		18		12,50%
Autres	Pratique des tests allergologiques	11	13	9,03%
	Rhinite allergique non infectieuse	1		
	Prévention des effets secondaires des vaccins	1		
NR		101		

Tableau 9 : Nombre de personnes présentant une hypersensibilité au paracétamol en fonction du contexte ayant conduit à sa prise.

Environ 36% des cas renseignés concernent une prise lors d'un contexte infectieux.

II. 2. Les manifestations d'hypersensibilité observées

II. 2. 1. Les effets recensés

II. 2. 1. 1. Présentation des effets

effets	Nombre de cas	En %
Réaction anaphylactique de grade III	84	34,29%
Erythème	33	13,47%
Réaction anaphylactique de grade II	23	9,39%
Réaction anaphylactique de grade I	17	6,94%

Pustulose exanthématique aiguë généralisée	16	6,53%
urticaire	15	6,12%
Erythème prurigineux	14	5,71%
Erythème pigmenté fixe	13	5,31%
Œdèmes érythémateux	11	4,49%
Œdème de Quincke	8	3,27%
Syndrome de Stevens Johnson	3	1,22%
Prurit labial	2	0,82%
Syndrome de Lyell	1	0,41%
Dermatite lichenoïde	1	0,41%
Réaction allergique non renseignée	4	1,63%

Tableau 10 : Les manifestations d'hypersensibilité constatées.

Parmi les 245 manifestations d'hypersensibilité retenues, 34% sont des réactions anaphylactiques de grade III.

II. 2. 1. 2. Définition des effets (cf partie I au I.6):

Outre les réactions déjà amplement définies au paragraphe sus-cité, d'autres manifestations cliniques ont été répertoriées, dont nous fournissons les définitions ci-dessous:

- Réactions anaphylactiques de grade I, II, III et IV: cf partie I (I. 6. 1.)

Réaction anaphylactique de grade I	-Manifestations cutanéomuqueuses: urticaire, érythème, flush -Rhinorrhée, dysphonie
Réaction anaphylactique de grade II	-Manifestations cutanéomuqueuses -Symptômes cardiovasculaires (hypotension, tachycardie, arythmie) -Dyspnée
Réaction anaphylactique de grade III	Choc anaphylactique : - Manifestations cutanéomuqueuses avec oedèmes - Symptômes cardiovasculaires marqués -Bronchospasme -Toubles de la conscience
Réaction anaphylactique de grade IV	Arrêt cardiorespiratoire

Tableau 11 : Rappel des caractéristiques des réactions anaphylactiques de grade I, II, III et IV selon la classification de Ring et Messmer.

- Pustulose-exanthématique-aiguë-généralisée
 - Syndrome de Stevens Johnson
 - Syndrome de Lyell
 - Erythème Pigmente Fixe
- } cf partie I (I. 6. 2.)
- Œdème de Quincke: ce syndrome touche la région laryngée et la région cervico-faciale. Il résulte d'une vasodilatation et d'un œdème des tissus profonds du derme, des tissus sous-cutanés, et/ou des muqueuses. Il se manifeste par un gonflement de la langue, de la lèvre, des paupières, des lèvres et/ou de la face et ce de taille variable. Il s'accompagne d'une gêne respiratoire avec dyspnée, dysphonie, rauçité de la voix, dysphagie, tirage; il peut être létal par asphyxie. (7)
 - Erythème: cet effet se manifeste par une rougeur de la peau due à une congestion vasculaire, c'est un signe général d'inflammation.
 - Erythème prurigineux: il s'agit d'un érythème associé à un prurit voire des lésions de grattage.
 - Urticaire: elle se traduit par une éruption cutanée mobile et fugace, faite de papules ou de plaques érythémateuses saillantes, souvent plus claires en leur centre (ressemblant à des piqûres d'orties), à contour variables, confluentes en « carte de géographie ». L'éruption s'accompagne généralement d'une sensation de brûlure et d'un prurit. Mais ce qui caractérise particulièrement l'urticaire est son évolution labile par poussées d'apparition brutale; en outre, sa résolution est complète et rapide. (14)
 - Œdème érythémateux: gonflement des tissus associé à un érythème.
 - Dermatite lichenoïde: de début brutal, ce syndrome fait apparaître de nombreuses papules recouvrant la peau du patient associées à un prurit persistant. Les lésions cutanées apparaissent le plus souvent sur la face interne des avant-bras, aux poignets ou aux chevilles. D'autres localisations préférentielles sont la région lombaire du dos, le cou et les jambes. Des douleurs musculaires ou rhumatismales peuvent accompagner les poussées. Ce type de manifestation peut relever d'une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse et peut se prolonger de 12 à 18 mois, parfois plus. (3)

II. 2. 1. 3. La gravité des effets:

Parmi ces 245 manifestations d'hypersensibilité on distingue :

	Nombre de cas	En %
--	---------------	------

Non grave	116	47,35%
Grave	129	52,65%

Tableau 12 : La gravité des cas recensés.

Un peu plus de la moitié des manifestations d'hypersensibilité au paracétamol sont dites graves selon les critères de la pharmacovigilance (cf partie I. III. 2).

Parmi les 129 réactions d'hypersensibilité graves au paracétamol, on retrouve:

	Nombre de cas	En % de cas grave	
Situation médicale grave sans hospitalisation	13	10,08%	
Hospitalisation ou prolongement d'hospitalisation	78	60,47%	89,93%
Mise en jeu du pronostic vital	38	29,46%	

Tableau 13 : Distinction des cas graves.

90% des cas graves ont nécessité une hospitalisation.

II. 2. 2. Les manifestations d'hypersensibilité selon le profil de la population

Nous allons étudier et comparer la survenue des manifestations d'hypersensibilité selon :

- le sexe
- l'âge (et plus précisément chez l'enfant)
- la présence d'un terrain allergique
- la présence d'un contexte infectieux

Selon le sexe:

On compte 151 femmes et 92 hommes.

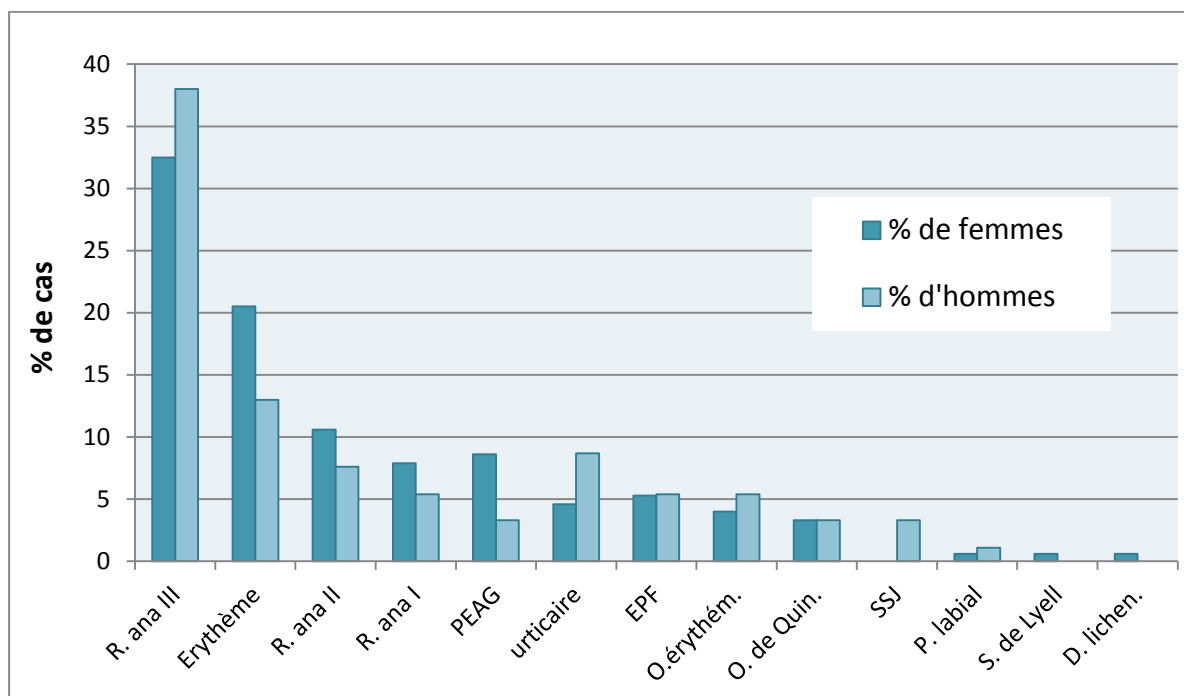


Figure 10 : Répartition des manifestations d'hypersensibilité selon le sexe.

38% des hommes présentent une réaction anaphylactique de grade III pour 33% des femmes.

9% des hommes présentent une urticaire pour 5% des femmes.

21% des femmes présentent un érythème pour 13% des hommes.

9% des femmes présentent une PEAG pour 3% des hommes.

Selon l'âge:

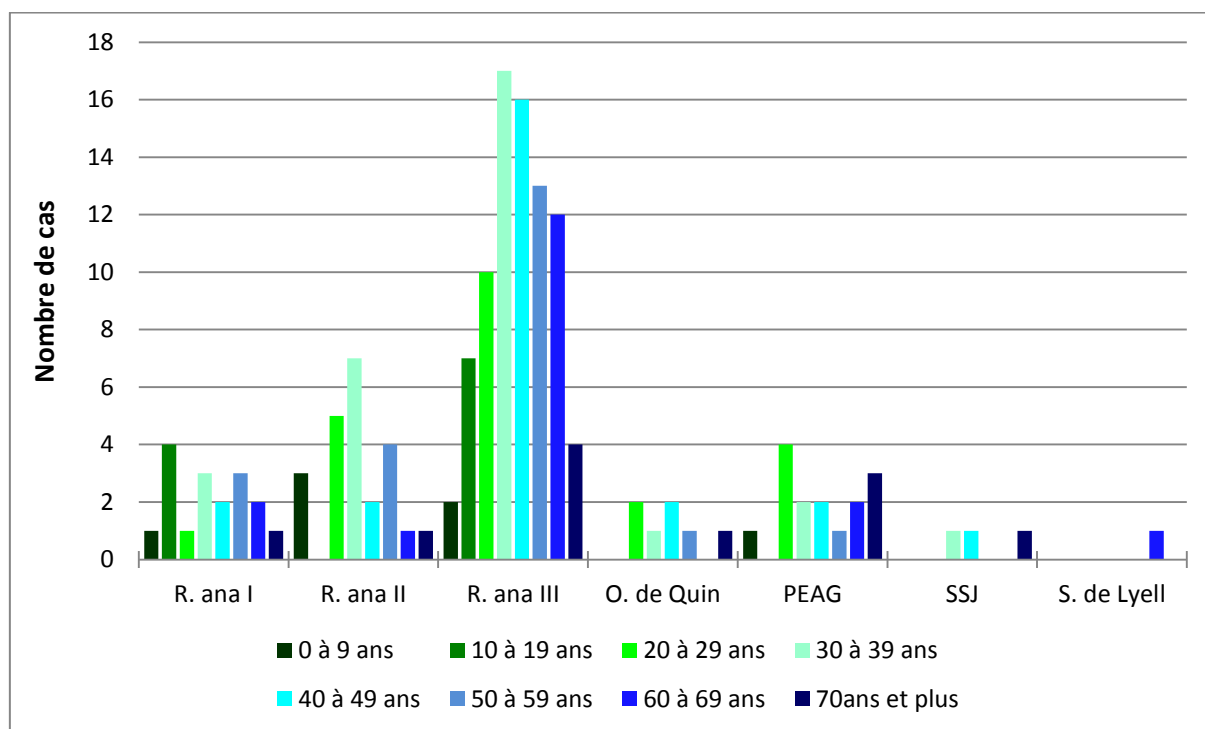


Figure 11 : Répartition des manifestations d'hypersensibilité selon l'âge. [1]

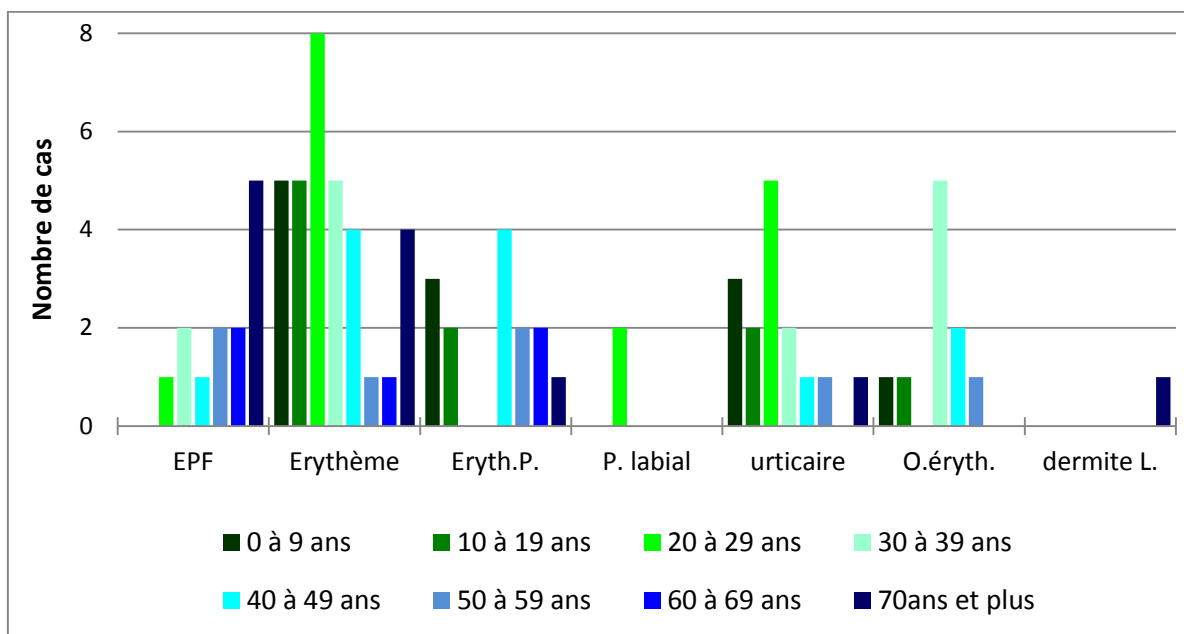


Figure 12 : Répartition des manifestations d'hypersensibilité selon l'âge. [2]

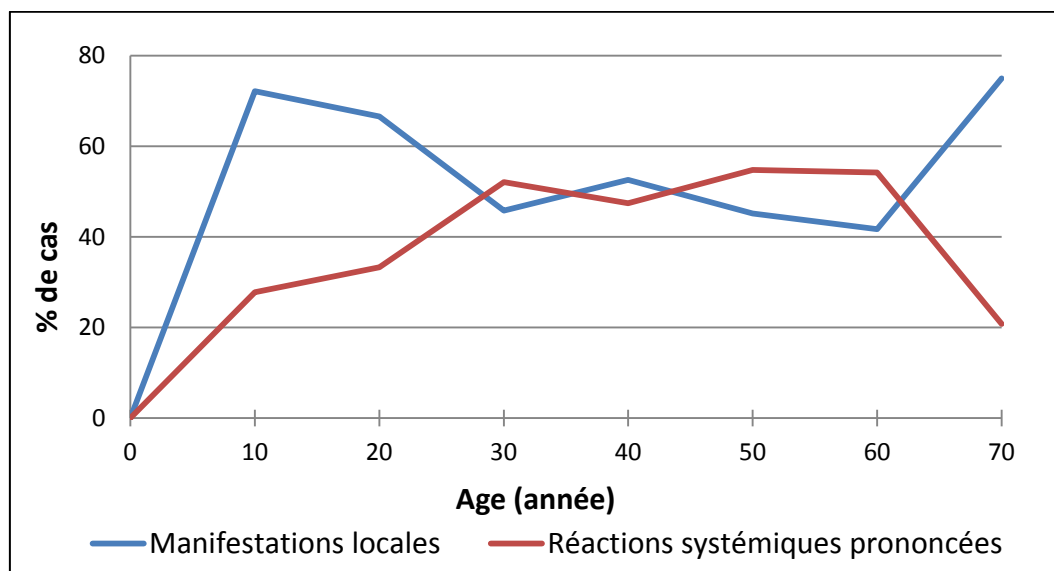


Figure 13 : Répartition des manifestations d'hypersensibilité selon l'âge. [3]

Sont inclus dans les réactions systémiques prononcées les réactions anaphylactiques de grade II et III ainsi que les œdèmes de Quincke.

Tranche d'âge	Effets recensés
0 à 11 mois	2 Erythèmes
	1 Œdème érythémateux
	1 Réaction anaphylactique II
1 à 5 ans	3 Erythèmes
	1 Erythème prurigineux
	1 Urticaire
	1 Réaction anaphylactique III

6 à 10 ans	2 Erythèmes prurigineux
	2 Réactions anaphylactiques II
	2 Urticaires
	1 Réaction anaphylactique I
	1 PEAG
11 à 15 ans	1 urticaire
	4 Réactions anaphylactiques III
	2 Erythèmes
	1 Réaction anaphylactique I

Tableau 14 : Répartition des manifestations d'hypersensibilité chez l'enfant. On compte 26 enfants dans l'étude.

Pour ces enfants, on observe:

- 15 érythèmes ou urticaires (58% des enfants).
- 2 réactions anaphylactiques de type I (8% des enfants).
- 8 réactions anaphylactiques de type II ou III (31% des enfants).
- 1 PEAG.

Influence des antécédents d'hypersensibilité

Comme vu précédemment, d'après les cas renseignés:

- 53 personnes présentent des antécédents atopiques.
- 20 personnes présentent des antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse.

Nous allons étudier l'influence des antécédents d'HS sur le type de manifestations susceptible d'apparaître lors d'une hypersensibilité au paracétamol. Pour ce faire nous allons comparer les manifestations d'hypersensibilité qui apparaissent entre les deux populations : l'une avec antécédents atopiques et l'autre avec antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse.

effets	Nombre de cas avec antécédents atopiques	En %	Nombre de cas avec antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse	En %
Réa. Ana III	20	37,74%	7	35%
Erythème	6	11,32%	5	25%
Réa. Ana I	7	13,21%	2	10%
Réa. Ana II	6	11,32%	1	5%
Urticaires	3	5,66%	2	10%
PEAG	3	5,66%	2	10%
EPF	2	3,77%	1	5%

Œdème de Quincke	3	5,66%	1	5%
Œdèmes érythémateux	2	3,77%	0	0%
SSJ	1	1,89%	0	0%
Prurit labial	1	1,89%	0	0%

Tableau 15 : Manifestations d'hypersensibilité observées selon la présence d'antécédents atopiques ou d'HS médicamenteuse.

- 11% et 5% des personnes qui présentent des antécédents d'atopie développent respectivement un érythème et une urticaire pour 25% et 10% des personnes avec antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse.
- 11% des personnes qui présentent des antécédents d'atopie développent une réaction anaphylactique de grade II pour 5% des personnes avec antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse.
- On retrouve sensiblement autant de réactions anaphylactiques de grade III au sein des deux populations.

Nous allons maintenant étudier l'influence des antécédents d'hypersensibilité sur la gravité de la manifestation d'hypersensibilité. Nous allons donc comparer le nombre de manifestations d'hypersensibilité graves qui apparaissent au sein de chaque population : avec antécédents atopiques, d'hypersensibilité médicamenteuse et sans antécédent d'hypersensibilité.

Nous nous intéresserons aux effets pour lesquels nous disposons d'un nombre de cas suffisant.

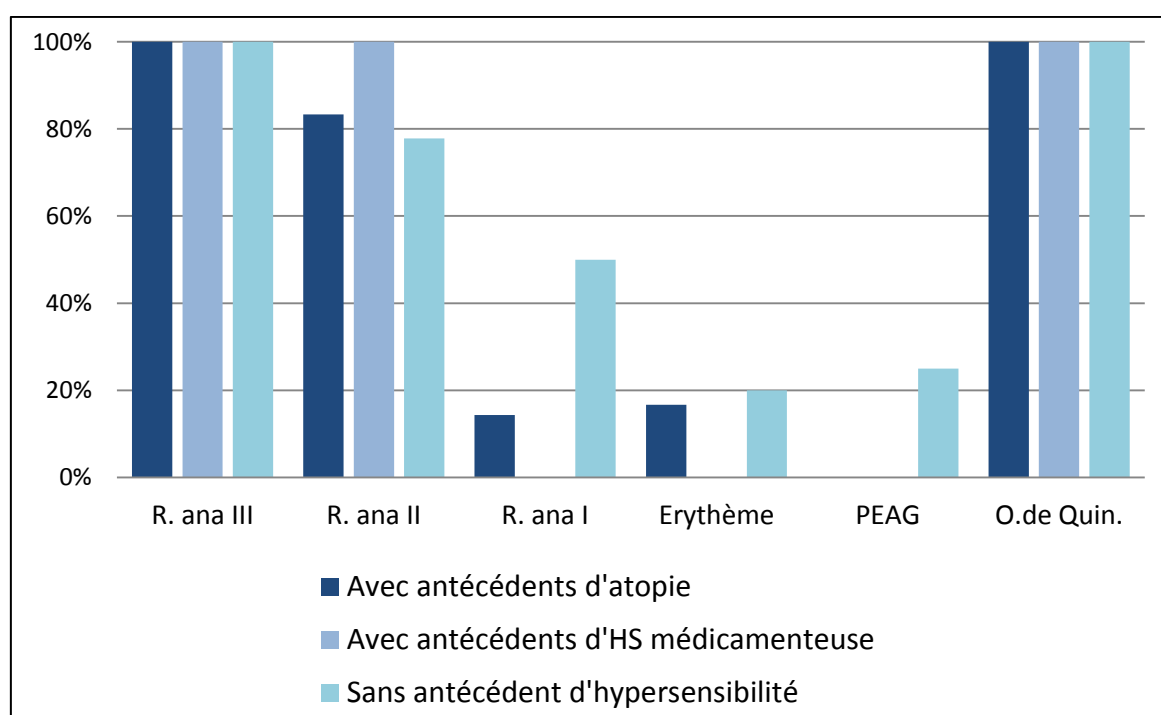


Figure 14 : Gravité des cas recensés selon la présence ou non d'antécédent d'hypersensibilité.

L'ensemble des œdèmes de Quincke et des réactions anaphylactiques de grades III sont graves qu'il y ait ou non présence d'antécédents d'hypersensibilité.

50% des réactions anaphylactiques de grade I et 25% des PEAG sont graves chez les personnes ne disposant pas d'antécédents d'hypersensibilité pour 14% des réactions anaphylactiques de grade I chez les personnes disposant d'antécédents d'atopie.

Selon la présence d'un syndrome infectieux:

Nous allons étudier l'influence du syndrome infectieux sur la répartition des manifestations d'hypersensibilité au paracétamol.

Pour cela nous allons comparer l'apparition des manifestations d'hypersensibilité au sein de deux populations :

- celle présentant un contexte infectieux (52 personnes recensé)
- celle ne présentant pas de contexte infectieux (92 cas)

En raison du manque de données, toutes les manifestations d'hypersensibilité ne sont pas représentées.

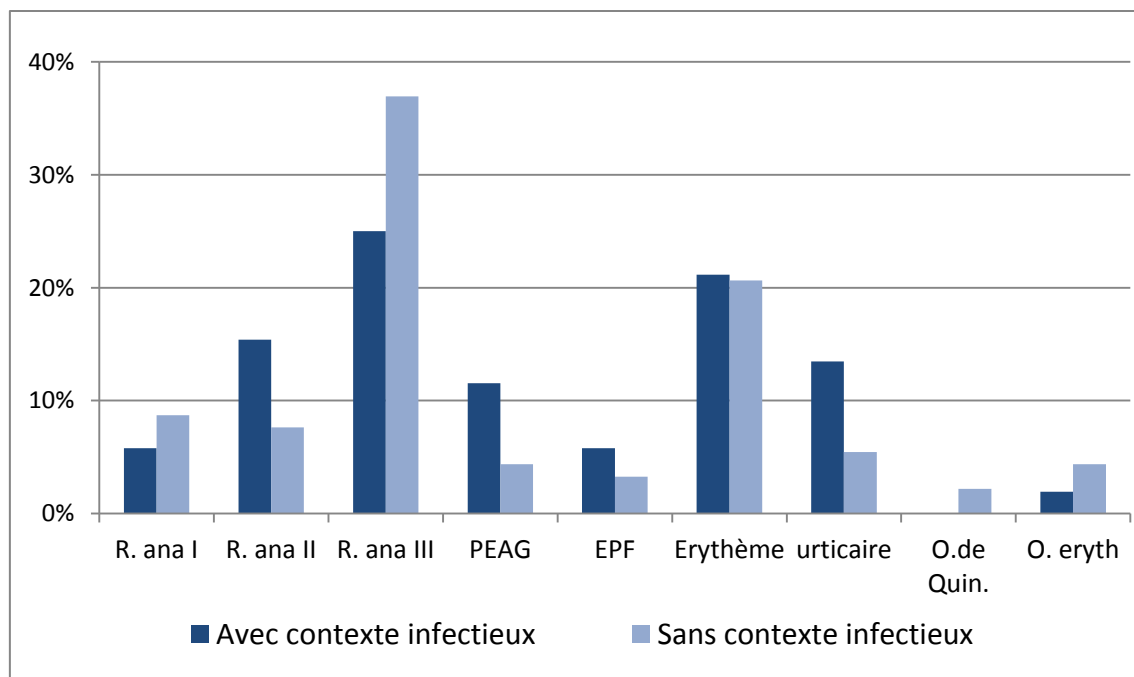


Figure 15 : répartition des manifestations d'hypersensibilité selon la présence d'un syndrome infectieux.

15% des réactions anaphylactiques de grade II se manifestent suite à une hypersensibilité au paracétamol lorsqu'il y a présence d'un syndrome infectieux pour 8% des réactions anaphylactiques de grade II lorsqu'il n'y a pas de syndrome infectieux.

13% des urticaires se manifestent suite à une hypersensibilité au paracétamol lorsqu'il y a présence d'un syndrome infectieux pour 5% des urticaires lorsqu'il n'y a pas de syndrome infectieux.

12% des PEAG se manifestent suite à une hypersensibilité au paracétamol lorsqu'il y a présence d'un syndrome infectieux pour 4% des PEAG lorsqu'il n'y a pas de syndrome infectieux.

37% des réactions anaphylactiques de grade III et 9% des réactions anaphylactiques de grade I se manifestent lorsqu'il n'y a pas de syndrome infectieux pour 25% des réactions anaphylactiques de grade III et 6% des réactions anaphylactiques de grade I lorsqu'il y a présence d'un syndrome infectieux.

Il est intéressant de voir si la présence du syndrome infectieux exerce un effet sur la gravité de la manifestation d'hypersensibilité. Nous allons donc comparer la gravité des effets selon la présence ou non d'un contexte infectieux.

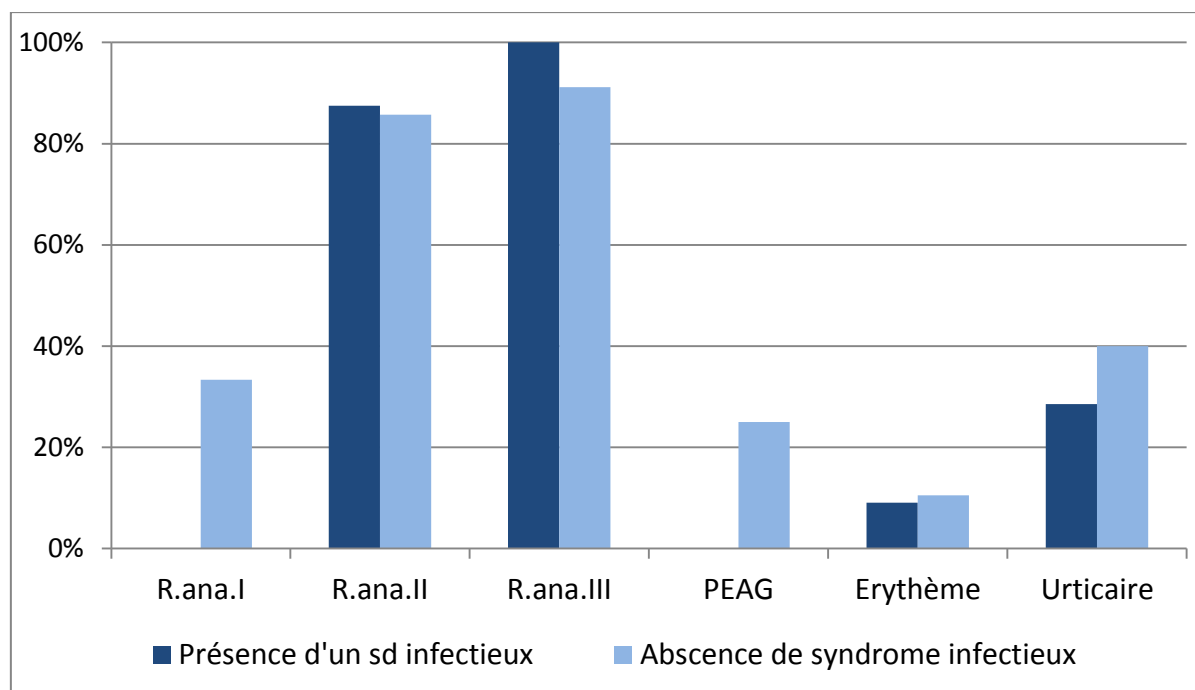


Figure 16 : Gravité des manifestations d'hypersensibilité selon la présence ou non d'un syndrome infectieux.

33% des réactions anaphylactiques de type I et 25% des PEAG sont dites graves en absence de syndrome infectieux, aucune de ces manifestations n'est grave en présence d'un syndrome infectieux.

40% des urticaires sont graves en absence de syndrome infectieux pour 29% d'urticaires graves lors d'un syndrome infectieux.

Pratiquement autant de réactions anaphylactiques de type II sont graves qu'il y ait présence ou non d'un syndrome infectieux.

II. 2. 3. L'évolution des cas

II. 2. 3. 1. Présentation des évolutions

	Nombre de cas
Guérison sans séquelle	237
Guérison avec séquelle (Persistance d'une pigmentation résiduelle)	4
Décès	1
NR	3

Tableau 16 : Evolution des cas.

Des 4 personnes présentant une pigmentation résiduelle des lésions, on retrouve :

Tranches d'âge	[30 - 39]	1
	[50 - 59]	1
	[60 - 75]	2
Sexe	Femme	3
	Homme	1
Effets	EPF	3
	PEAG	1
Gravité de l'effet	Non grave	3
	Hospitalisation	1
Antécédent allergique	Présent	2
	Aucun	1
	NR	1

Tableau 17 : Données sur les personnes présentant une évolution avec séquelle.

Pour le décès recensé, il s'agissait d'un homme de 74 ans décédé suite à un choc anaphylactique au paracétamol, aucun antécédent allergique n'est signalé.

II. 2. 3. 2. Mise sous traitement correcteur de l'effet

II. 2. 3. 2. 1. Les cas concernés:

Sur les 245 cas, 125 sont renseignés sur la présence ou non d'un traitement correcteur. D'après les 125 cas renseignés :

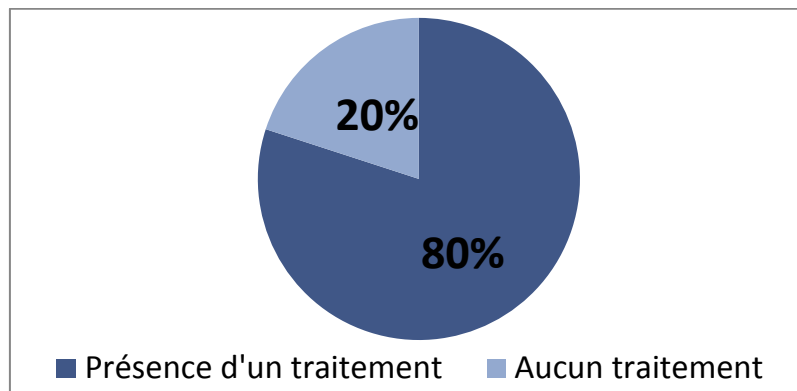


Figure 17 : Présence ou non d'un traitement correcteur.

20% des cas renseignés n'ont pas bénéficié de traitement correcteur.

Parmi les 100 patients ayant reçu un traitement, voici la liste et la fréquence des molécules utilisées :

	En %
Corticoides	55%
Anti-histaminiques H1	49%
Adrénaline et analogues	39%
Atropine	1%
Morphine	1%
Bricanyl + Atrovent	1%
Autre (compresse, oxygène)	6%
NR	14%

Tableau 18 : Molécules utilisées en cas de traitement correcteur.

II. 2. 3. 2. 2. Les circonstances pouvant orienter le recours à un traitement correcteur:

Nous allons étudier si la mise en place d'un traitement correcteur est influencée par :

- le type de manifestation d'hypersensibilité
- l'âge, notamment chez l'enfant
- la présence d'antécédents d'hypersensibilité

Traitement correcteur et type de manifestations cliniques d'hypersensibilité

Certaines manifestations d'hypersensibilité nécessitent plus de traitement correcteur que d'autres. Les résultats ci-dessous sont obtenus uniquement à partir des 125 cas où la mise sous traitement correcteur est stipulée.

Effet clinique	Nombre de cas où la mise sous traitement est renseignée	Nombre de cas avec traitement	% de cas avec traitement
SSJ	2	2	100%
Urticaires	13	9	69,23%

Réaction Ana. I	8	7	87,5%
Réaction Ana. II	14	12	87,71%
Réaction Ana. III	47	46	97,87%
Œdèmes érythémateux	6	4	66,67%
EPF	5	4	80%
Œdème de Quincke	2	2	100%
PEAG	6	3	50%
Erythème	14	8	57,14%
Dermite lichenoïde	1	1	100%
Prurit labial	2	1	50%

Tableau 19 : Répartition des traitements correcteurs selon le type de manifestation d'hypersensibilité.

Parmi les manifestations d'hypersensibilité où la mise sous traitement correcteur est renseignée, on a :

- 50% des PEAG et 57% des érythèmes qui ont bénéficié d'un traitement correcteur.
- 67% des œdèmes érythémateux et 69% des urticaires ont bénéficié d'un traitement correcteur.
- 80% des EPF et plus de 80% des réactions anaphylactiques de grade I et II ont bénéficié d'un traitement correcteur.
- 98% des réactions anaphylactiques de grade III ont bénéficié d'un traitement correcteur.

Pour les autres manifestations d'hypersensibilité déclarées, le nombre de cas n'étant pas suffisamment représentatif, nous ne les prendrons pas en compte.

Traitement correcteur et âge du patient:

Parmi les 125 cas renseignés, on a :

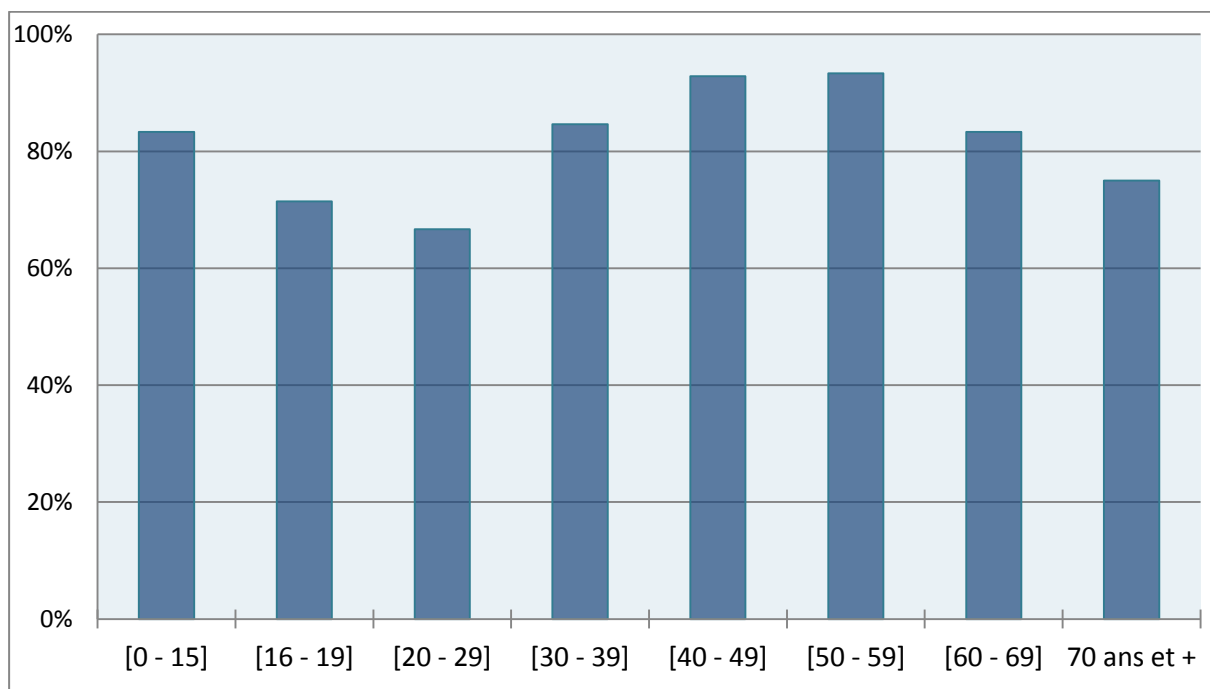


Figure 18 : Traitement correcteur selon l'âge.

67% des jeunes adultes bénéficient d'un traitement correcteur.

71% des adolescents et 75% des personnes âgées de plus de 70ans bénéficient d'un traitement correcteur.

Pour les autres classes d'âge, plus de 80% des cas bénéficie d'un traitement correcteur.

Traitement correcteur et présence d'antécédents d'hypersensibilité:

100 patients ont bénéficié d'un traitement correcteur.

Parmi eux, il s'agit de savoir si la présence d'antécédents d'hypersensibilité a influencé la mise en place du traitement.

Parmi ces 100 personnes traitées nous allons donc comparer la proportion de personnes disposant d'antécédents d'hypersensibilité avec ceux qui n'en disposent pas.

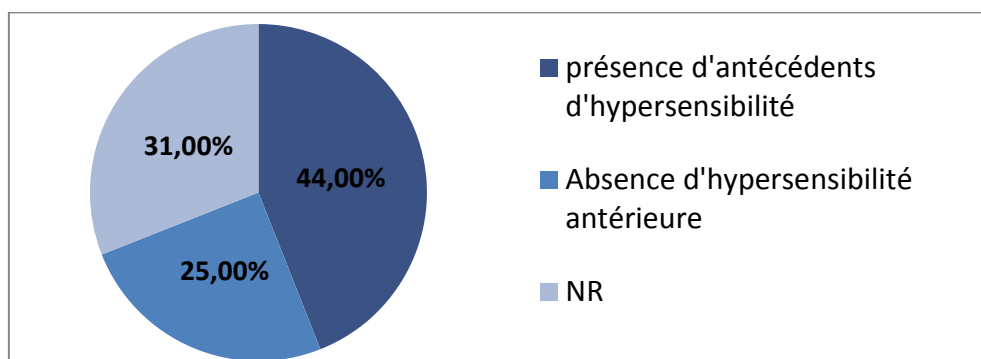


Figure 19 : Répartition des personnes ayant bénéficié d'un traitement selon la présence d'éventuels antécédents d'hypersensibilité.

44% des personnes ayant bénéficié d'un traitement présentent un terrain d'hypersensibilité contre 25% sans antécédent d'hypersensibilité.

II. 3. La molécule en cause

II. 3. 1. Données sur le paracétamol

II. 3. 1 .1. Les spécialités concernées:

Pour 49 dossiers, la spécialité à base de paracétamol pour laquelle le patient manifeste une hypersensibilité n'est pas renseignée. Nous allons voir parmi les 196 dossiers restants qu'elles sont les spécialités les plus fréquemment incriminées.

		Nombre de cas		En %
Doliprane®		63		32,14%
Efferalgan®		56		28,57%
Dafalgan®		13		6,63%
Prodafalgan®		29		14,80%
Perfalgan®		17		8,67%
Propofan®		5		2,55%
Autres	Oralgan®	2	13	6,63%
	Tylenol®	1		
	Veralyon®	1		
	Geluprane®	3		
	Actifed jour/nuit®	2		
	Humex rhume®	1		
	Di-antalvic®	2		
	Dafalgan codéiné®	1		
NR		49		

Tableau 20 : Les spécialités recensées.

Le Doliprane® et l'Efferalgan® sont incriminés respectivement dans 32% et 29% des cas renseignés.

II. 3. 1. 2. La voie d'administration:

A partir des 245 cas d'hypersensibilité, on retrouve:

	Nombre de cas	En % de cas totaux
Voie Orale	192	78,36%
Voie parentérale	51	20,82%
Voie rectale	2	0,82%

Tableau 21 : La voie d'administration utilisée.

78% des hypersensibilités sont dues à une prise de paracétamol par voie orale.

II. 3. 1. 3. La posologie utilisée lors de la réaction d'hypersensibilité:

La posologie à partir de laquelle est survenue la manifestation d'hypersensibilité au paracétamol est précisée pour 191 cas. Ainsi, on a :

Doses cumulées à partir desquelles ont été décrites les manifestations d'HS	Nombre de cas	En %
6g	2	1,05%
4g	1	0,52%
3g	3	1,57%
2g	20	10,47%
1,5g	1	0,52%
1g	102	53,40%
800mg	3	1,57%
700mg	2	1,05%
500mg	36	18,85%
[400mg – 100mg]	17	8,90
< 100mg	4	2,09%
NR	54	

Tableau 22 : Les doses de paracétamol administrées.

Les doses cumulées de paracétamol à l'origine des manifestations d'hypersensibilité varient de 50mg jusqu'à 6g.

D'après les 191 patients :

- 53% présentent une hypersensibilité à 1g de paracétamol.
- 19% déclenchent une hypersensibilité à 500mg de paracétamol.
- 11% déclenchent une hypersensibilité pour moins de 500 mg de paracétamol.
- 10% déclenchent une hypersensibilité à 2g de paracétamol.

Nous allons analyser si ces doses de paracétamol à l'origine de la manifestation d'hypersensibilité ont un lien avec :

- L'âge des personnes
- Le sexe des personnes
- La présence d'un terrain d'hypersensibilité
- Le type de manifestation d'hypersensibilité

- La gravité de la manifestation d'hypersensibilité

Il aurait été intéressant de comparer ces posologies avec le poids des personnes surtout chez l'enfant; cependant, ce critère n'est pratiquement jamais notifié.

Posologie et âge:

A partir des 191 cas renseignés nous pouvons attribuer chaque posologie déclarée à l'âge de la personne.

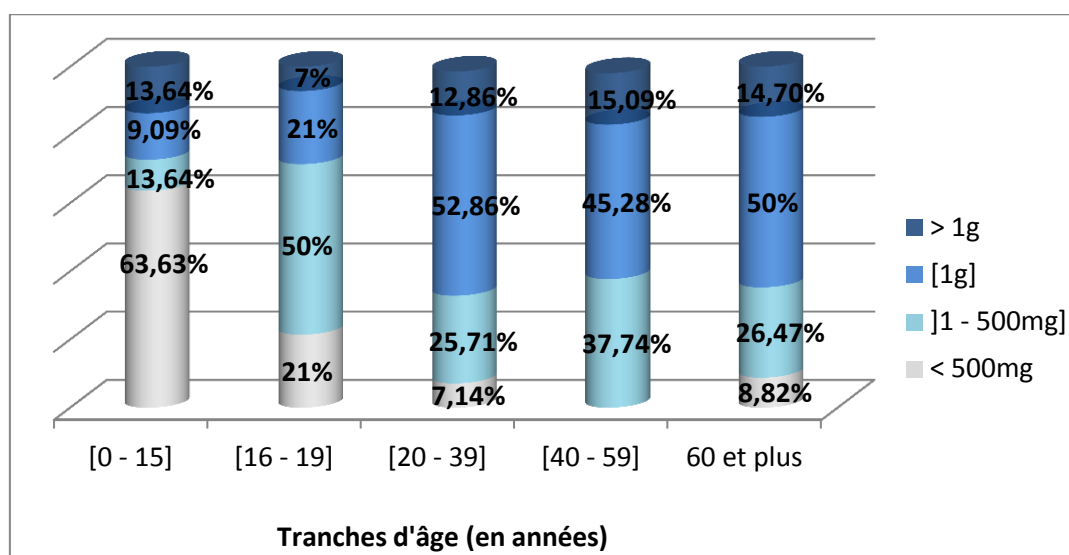


Figure 20 : Posologie déclarée selon l'âge.

Parmi les cas renseignés:

64% des enfants déclenchent une hypersensibilité pour une dose de paracétamol inférieure à 500mg.

La moitié des adolescents déclenche une hypersensibilité pour une dose de paracétamol comprise entre 500mg et 1g.

A partir de 20 ans environ une personne sur deux présente une hypersensibilité pour une dose de paracétamol de 1g.

A noter que 14% des enfants présentent une hypersensibilité pour une dose de paracétamol supérieur à 1g et que 7% des jeunes adultes et 9% des personnes plus âgées (à partir de 60 ans) présentent une hypersensibilité pour une dose de paracétamol inférieure à 500mg.

Posologie et sexe de la population:

A partir des 191 cas pour lesquels la posologie utilisée est précisée, on compte 73 hommes et 118 femmes. Nous allons étudier la répartition des posologies chez l'homme et chez la femme.

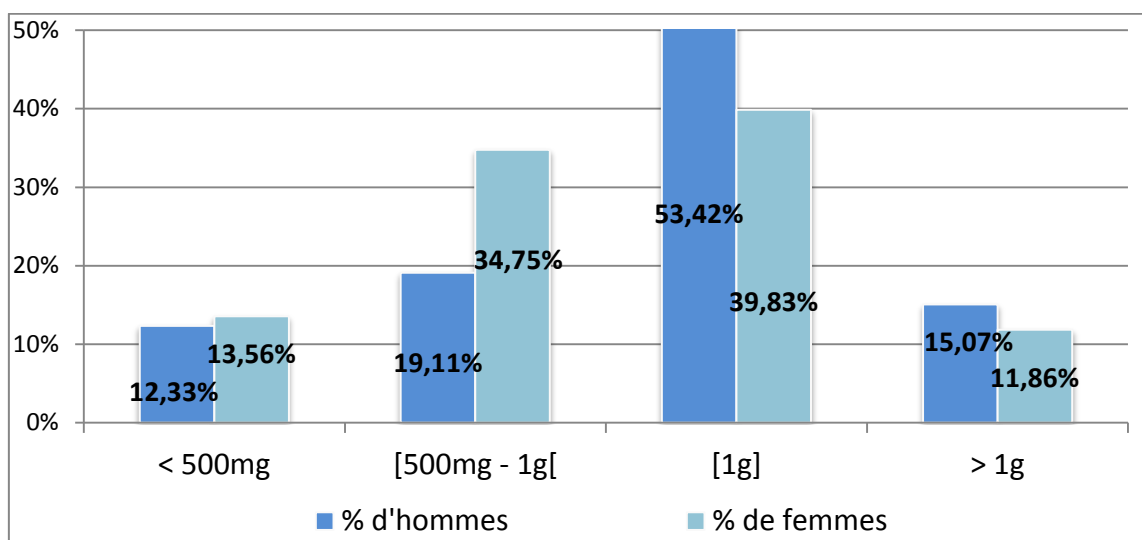


Figure 21 : Posologie déclarée selon le sexe.

Parmi les 73 hommes, plus de la moitié déclare une hypersensibilité à 1g de paracétamol.

Parmi les 118 femmes :

- 40% déclarent une hypersensibilité à 1g de paracétamol
- 35% déclarent une hypersensibilité pour des doses de paracétamol comprises entre 500mg et 1g.

Posologie et antécédents d'hypersensibilité:

Après comparaison des posologies de paracétamol utilisées chez les personnes disposant d'antécédents atopiques, d'hypersensibilité médicamenteuse et ceux n'en disposant pas, nous remarquons que la répartition des posologies est très proche.

Posologie et manifestations d'hypersensibilité:

A partir des 191 cas renseignés nous pouvons dire que 64% des réactions anaphylactiques de grade I et 67% des EPF apparaissent pour une posologie de paracétamol comprise entre 500 mg et 1g. Toutes les autres manifestations d'hypersensibilité apparaissent majoritairement à 1g de paracétamol. On constate également que pour des doses de paracétamol inférieures à 500 mg ce sont surtout des manifestations cutanées à type de PEAG, d'urticaire et d'érythème qui surviennent.

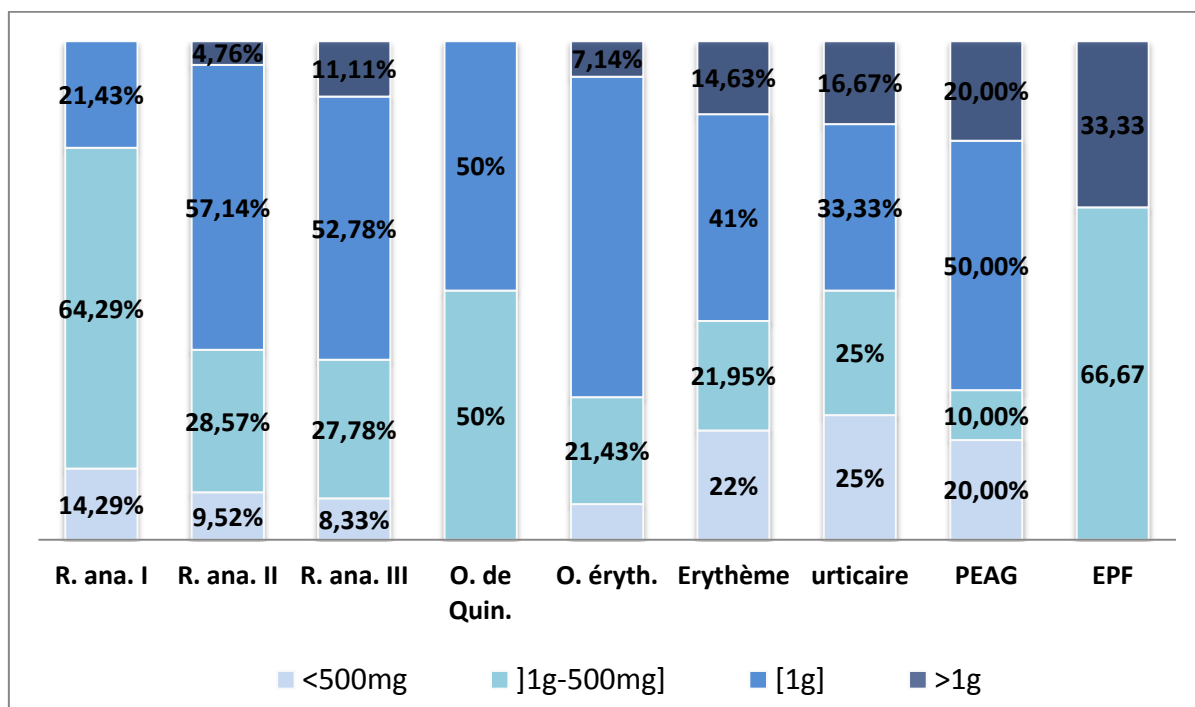


Figure 22 : Répartition des posologies déclarées selon le type de manifestation d'hypersensibilité.

Posologie et gravité de la manifestation d'hypersensibilité:

On recense globalement autant de manifestations d'hypersensibilité graves que de manifestations non graves quelques soit la posologie de paracétamol utilisée. Seules pour les posologies de paracétamol inférieures à 500 mg, on constate davantage d'effets non graves (18%) que graves (8%).

II. 3. 2. Données sur la chronologie des réactions

A partir des 245 cas comptabilisés, on distingue 3 types d'hypersensibilité basés sur le délai d'apparition de l'effet après administration du paracétamol:

- hypersensibilité immédiate: délai d'apparition de l'effet inférieur à 1H.
- hypersensibilité intermédiaire: délai d'apparition de l'effet supérieur ou égal à 1H mais inférieur ou égal à 24H.
- hypersensibilité retardée: délai d'apparition de l'effet supérieur à 24H.

Faute de données, 15 notifications ne nous apportent pas d'information sur le délai de survenue des réactions, nous nous intéresserons donc aux 230 cas restants.

	Nombre de cas	En %
Hypersensibilité immédiate (<1h)	146	63,48%
Hypersensibilité intermédiaire (1h-24h)	63	27,39%
Hypersensibilité retardée (>24h)	21	9,13%
Délai de survenue non renseigné	15	

Tableau 23 : HS au paracétamol et délai d'apparition de l'effet

63% des 230 cas renseignés présentent une réaction d'hypersensibilité au paracétamol en moins d'une heure.

Nous allons étudier le lien entre le délai de survenue de l'effet et:

- le type de manifestation d'hypersensibilité
- la voie d'administration
- la présence d'un terrain allergique
- la présence d'un contexte infectieux

Délai d'apparition et type de manifestation d'hypersensibilité:

Pour chaque manifestation d'hypersensibilité le pourcentage est obtenu à partir du nombre de réactions pour lesquelles le délai est renseigné.

Les réactions pour lesquelles un trop faible nombre de cas est comptabilisé ne sont pas prises en compte (prurit labial, syndrome de Lyell, dermite lichenoïde).

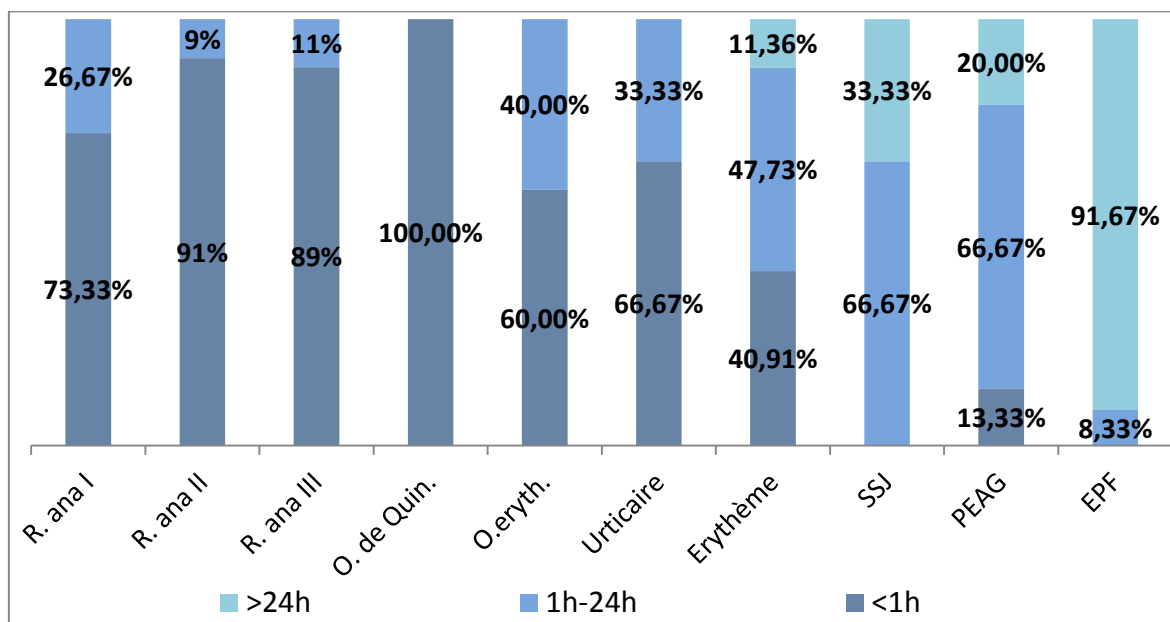


Figure 23 : Délais de survenue des symptômes selon le type de manifestation d'hypersensibilité décrite.

De toute évidence, la totalité des œdèmes de Quincke apparaissent en moins d'une heure; de même pour 73% à 91% des réactions anaphylactiques.

92% des EPF apparaissent plus de 24 heures après la prise de paracétamol.

Seule la PEAG et les érythèmes apparaissent diversement selon les trois types de délais avec une majorité de cas entre 1 heure et 24 heures (67% des PEAG renseignées et 48% des érythèmes renseignés).

Délai d'apparition de la réaction et voie d'administration:

Pour chacune des deux voies, orale et parentérale, on compte pratiquement autant de réactions d'hypersensibilité survenant en moins d'une heure qu'entre une heure et 24 heures.

Par voie parentérale, on constate très peu de réactions d'hypersensibilité se manifestant 24 heures après la prise de paracétamol (2%).

Délai de survenue des symptômes et antécédents d'hypersensibilité:

Après comparaison des délais de survenue des manifestations d'hypersensibilité au paracétamol chez les personnes possédant des antécédents d'hypersensibilité atopique, médicamenteuse ou qui n'en possèdent pas, on constate sensiblement les mêmes délais d'apparition des symptômes.

Délai de survenue des symptômes et contexte infectieux:

Nous avons comparé la répartition des délais d'apparition des réactions entre les deux populations :

- les 52 personnes présentant un contexte infectieux lors de la manifestation d'hypersensibilité
- les 92 personnes ne présentant pas de de contexte infectieux lors de la manifestation d'hypersensibilité,

afin de savoir si la présence d'un syndrome infectieux a un impact sur le délai de survenue de la manifestation d'hypersensibilité.

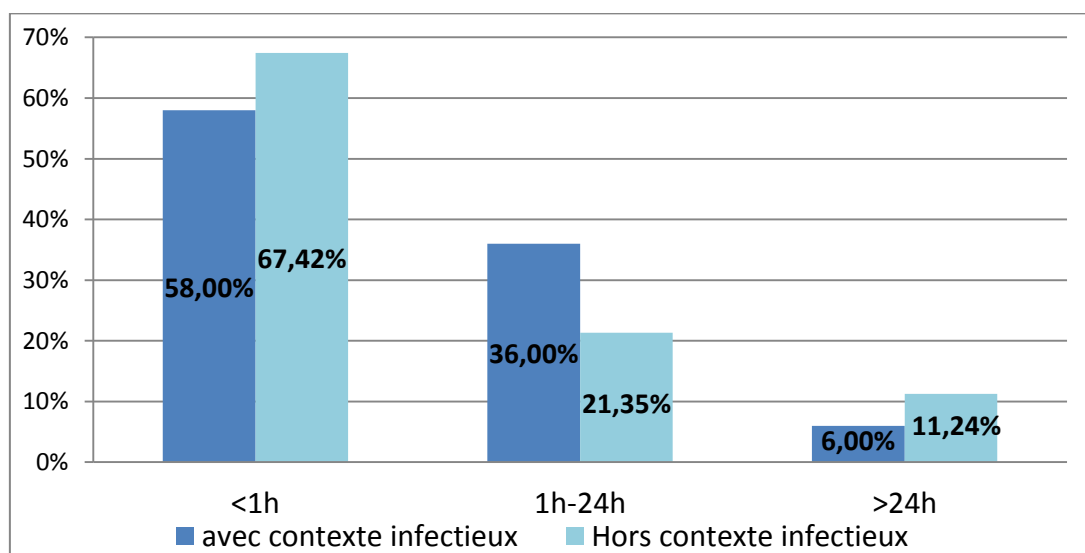


Figure 24 : Répartition des délais de survenue des réactions selon la présence ou non d'un contexte infectieux.

Nous constatons pratiquement autant de réactions survenant moins d'une heure après la prise de paracétamol qu'il y ait présence ou non d'un contexte infectieux.

36% des réactions surviennent entre 1 heure et 24 heures lors d'un contexte infectieux pour 21% des réactions hors contexte infectieux.

6% des réactions surviennent à plus de 24 heures après la prise de paracétamol lors d'un contexte infectieux pour 11% des réactions hors contexte infectieux.

II. 4. Les explorations allergologiques

II. 4. 1. La pratique des explorations allergologiques:

A partir des 245 cas, on retrouve:

	Nombre de cas	En % de cas
Examen allergologique effectué	123	50,20%
Aucun examen allergologique effectué	122	49,80%

Tableau 24 : Nombre de cas présentant des explorations allergologiques.

123 cas ont bénéficié d'examens allergologiques suite à une réaction d'hypersensibilité au paracétamol.

Nous allons analyser si les examens allergologiques sont davantage pratiqués selon:

- l'âge
- le type de manifestation d'hypersensibilité
- la gravité de l'effet
- le délai de survenue des symptômes
- la présence d'antécédents d'hypersensibilité

Examen allergologique et âge:

Parmi toutes les classes d'âges, nous allons voir comment se répartissent les 123 explorations allergologiques effectuées.

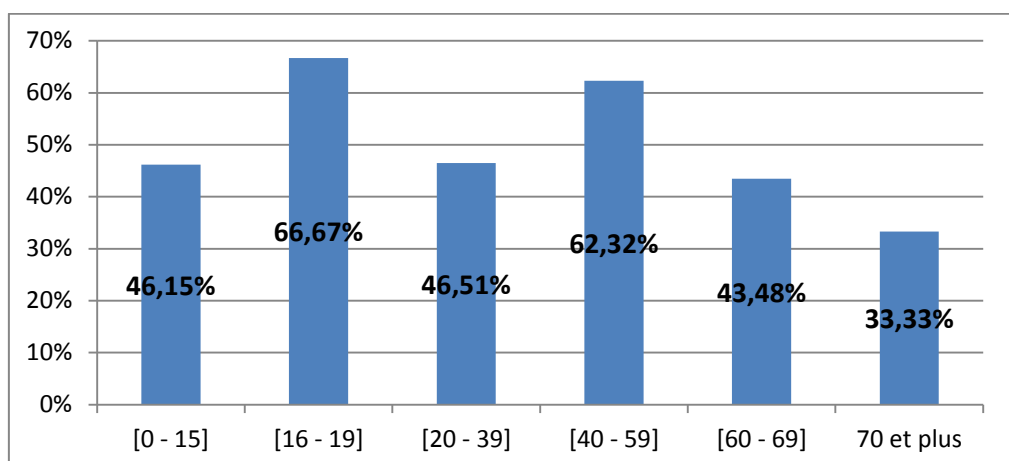


Figure 25 : Pratique des examens allergologiques selon l'âge.

Parmi les plus testés, 67% des adolescents et 62% des 40 - 59 ans ont bénéficié d'examen allergologiques pour hypersensibilité au paracétamol.

Parmi les moins testés, 33% des plus de 70ans ont bénéficié d'examen allergologiques pour hypersensibilité au paracétamol.

Examen allergologique et type de manifestations d'hypersensibilité:

Pour chaque type de manifestation d'hypersensibilité, nous allons voir comment se répartissent les 123 explorations allergologiques effectuées.

Là aussi, les effets pour lesquels juste un ou deux cas sont comptabilisés ne sont pas pris en compte (prurit labial, syndrome de Lyell, dermite lichenoïde).

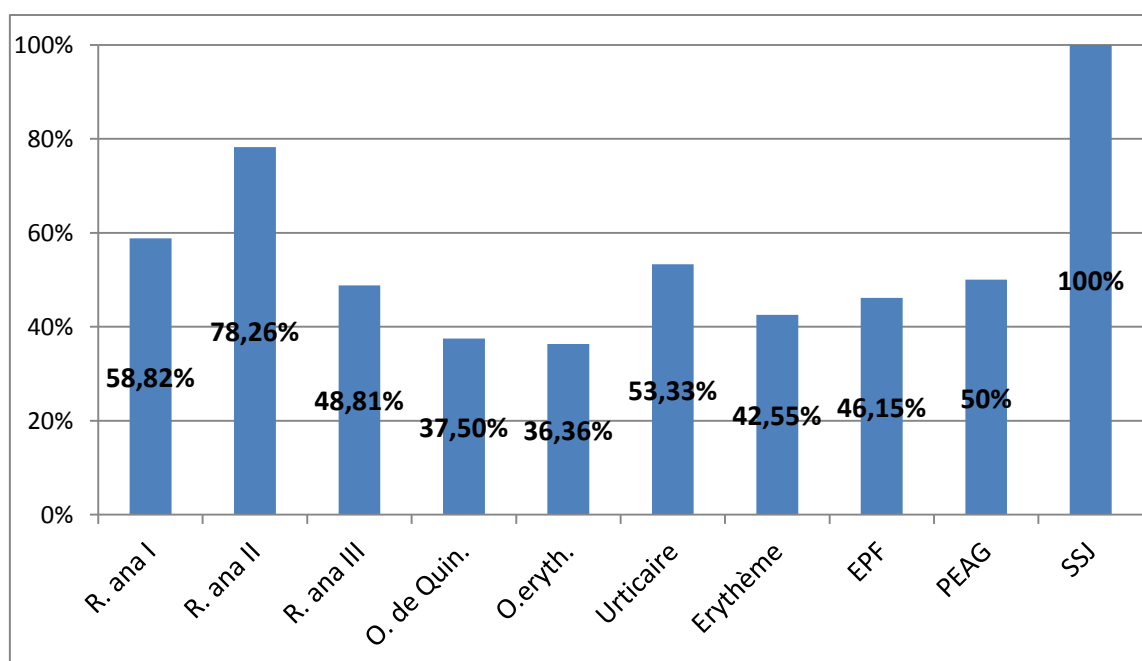


Figure 26 : Pratique des examens allergologiques selon le type de manifestation d'hypersensibilité.

78% des réactions anaphylactiques de grade II ont été suivies d'examen allergologiques.

Par contre, seulement 49% des 84 réactions anaphylactiques de grade III ont été suivies d'examens allergologiques, tout comme seulement 38% des œdèmes de Quincke et 36% des œdèmes érythémateux.

A noter que les trois manifestations d'hypersensibilité à type de SSJ ont toutes bénéficié d'examens allergologiques; précisons tout de même la réadministration fortuite de paracétamol pour l'un des cas.

Examen allergologique et gravité de la manifestation d'hypersensibilité

Nous allons voir si ces 123 examens allergologiques ont été réalisés davantage pour des cas avec effets graves ou non.

Rappelons que selon la pharmacovigilance, on entend par effet grave tout effet indésirable létal, ou mettant la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

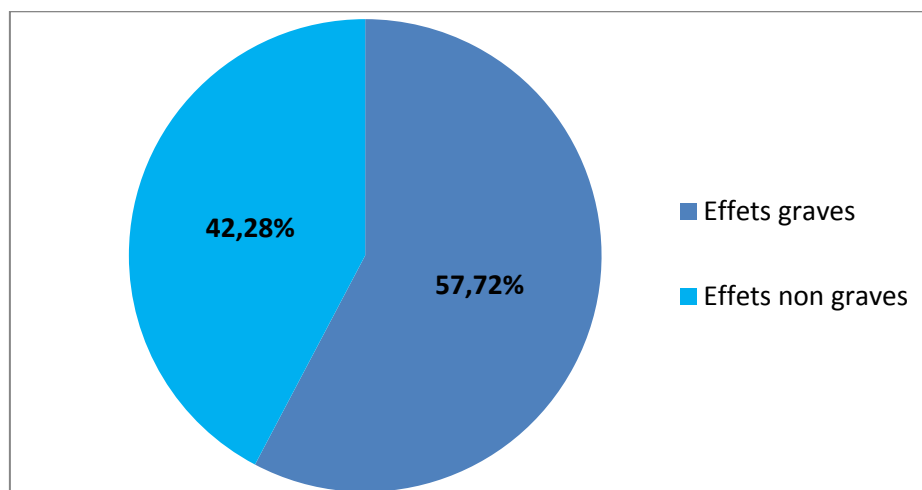


Figure 27 : Pratique des examens allergologiques selon la gravité de l'effet.

58% des examens allergologiques ont été effectués pour des cas avec effets graves.

Examen allergologique et délai de survenue des symptômes:

Parmi les 123 cas suivis d'explorations allergologiques, nous allons voir si la chronologie des symptômes a influencé la pratique des tests allergologiques. Parmi ces 123 cas, le délai est précisé dans 117 cas.

Comme vu précédemment, il apparaît de l'étude:

- 146 réactions se manifestant en moins d'une heure
- 63 réactions se manifestant entre 1 heure et 24 heures
- 21 réactions se manifestant à plus de 24 heures.

A travers ces 117 cas, on retrouve:

	Nombre de cas	En %
Hypersensibilité immédiate (<1h)	78	53,42%
Hypersensibilité intermédiaire (1h-24h)	29	46,03%
Hypersensibilité retardée (>24h)	10	47,62%

Tableau 25 : Pratique des explorations allergologiques selon la chronologie d'apparition des symptômes.

53% des HS au paracétamol se manifestant en moins d'une heure ont bénéficié d'examens allergologiques pour 48% des HS se manifestant à plus de 24 heures.

Examen allergologique et antécédents d'hypersensibilité:

Après avoir comparé le nombre d'explorations allergologiques mis en place entre les personnes avec antécédent d'hypersensibilité et ceux n'en présentant pas, il apparaît que 69% des cas ayant bénéficié d'un examen allergologique présentaient des antécédents d'hypersensibilité (chez les atopiques 79% ont été testés et chez les non atopiques seuls 30% ont été testés).

II. 4. 2. Les examens allergologiques

II. 4. 2. 1. Les types de tests pratiqués

123 cas ont fait l'objet d'explorations allergologiques suite à l'apparition d'une manifestation d'hypersensibilité au paracétamol. Ces explorations allergologiques peuvent donner lieu à des tests biologiques, des tests cutanés et des tests réalistes. Plusieurs tests sont généralement combinés lors d'une exploration allergologique.

Ainsi d'après les 123 explorations allergologiques, on compte:

- 36 cas ayant bénéficié de tests biologiques, ce qui représente 29% des 123 explorations allergologiques réalisées.
- 65 cas ayant bénéficié de tests cutanés, ce qui représente 53% des 123 explorations allergologiques réalisées.
- 62 cas ayant bénéficié de tests réalistes, ce qui représente 50% des 123 explorations allergologiques réalisées.

163 types de tests (biologiques, cutanés ou réalistes) ont donc été effectués (plusieurs types de tests pouvant être réalisés chez une même personne).

Nous allons maintenant étudier quel type de tests (biologique, cutané ou réaliste) est préférentiellement pratiqué selon:

- l'âge
- le type de manifestations d'hypersensibilité
- la chronologie des symptômes

Type de tests et âge:

L'âge du patient n'est pas mentionné pour un cas ayant bénéficié d'un test réaliste, nous travaillerons donc à partir des 162 autres types de tests restant.

Pour chaque classe d'âge, on a:

- 16 tests pratiqués chez l'enfant (pour 12 enfants testés)
- 9 tests pratiqués chez l'adolescent (pour 8 adolescents testés)
- 51 tests pratiqués chez les jeunes adultes de 20 à 39 ans (pour 40 jeunes adultes testés)
- 53 tests pratiqués chez les adultes de 40 à 59ans (pour 43 adultes testés)
- 20 tests pratiqués chez les personnes âgées de 60 à 69 ans (pour 10 personnes testées)
- 13 tests pratiqués chez les 70ans et plus (pour 8 personnes testées)

Il s'agit de savoir s'il y a une prédominance de certains tests par classe d'âge:

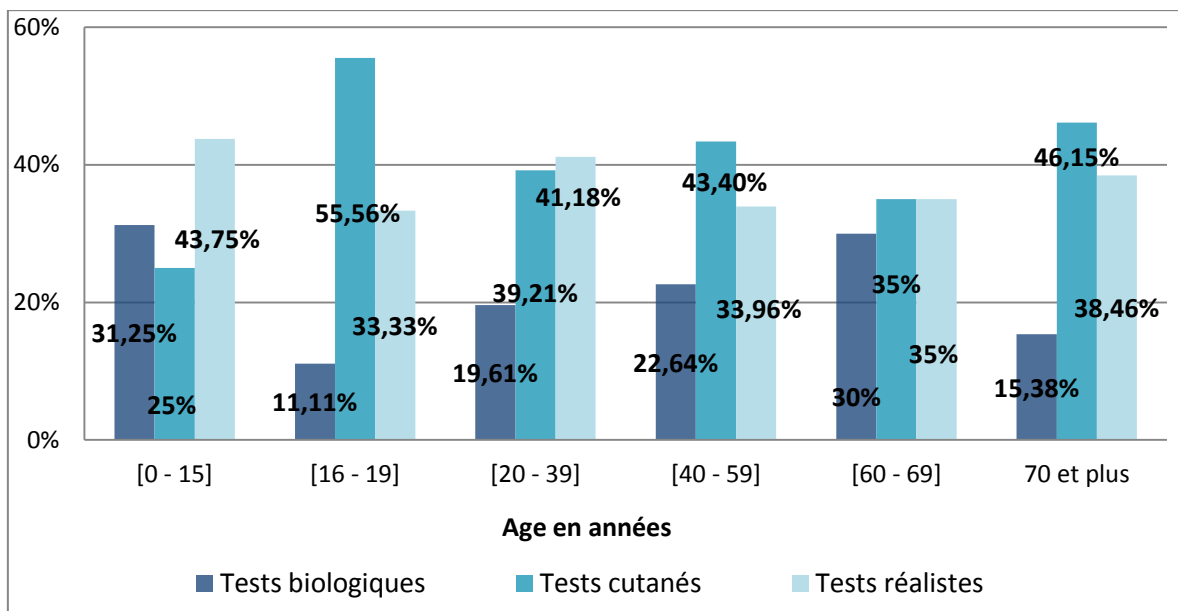


Figure 28 : Répartition des types de tests selon l'âge.

- 44% des tests effectués chez l'enfant sont des tests réalistes.
- 56% des tests effectués chez l'adolescent sont des tests cutanés.
- pour les personnes de 20 ans à plus de 70 ans la proportion de tests cutanés et de tests réalistes pratiqués est proche.
- 31% des tests effectués chez l'enfant et 30% des tests effectués chez les personnes âgées de 60 à 69 ans sont des tests biologiques (détails au paragraphe II. 4. 2. 3.).

Type de tests et manifestations d'hypersensibilité:

Pour chaque manifestation d'hypersensibilité nous allons étudier comment se répartissent les tests biologiques, cutanés et réalistes.

Les manifestations d'hypersensibilité pour lesquelles le nombre de tests pratiqués est insuffisant ne sont pas prises en compte pour ne pas biaiser l'étude (tels le SSJ, le prurit labial, le syndrome de Lyell et la dermatite lichenoïde) rapportant le nombre total de type de tests effectués à 157.

Pour chaque manifestation d'hypersensibilité on retrouve:

- 49 tests pratiqués pour les réactions anaphylactiques de grade III
- 26 tests pratiqués pour les réactions anaphylactiques de grade II
- 15 tests pratiqués pour les réactions anaphylactiques de grade I
- 26 tests pratiqués pour les érythèmes
- 8 tests pratiqués pour les PEAG
- 16 tests pratiqués pour les urticaires
- 9 tests pratiqués pour les EPF
- 4 tests pratiqués pour œdèmes érythémateux
- 4 tests pratiqués pour œdèmes de Quincke

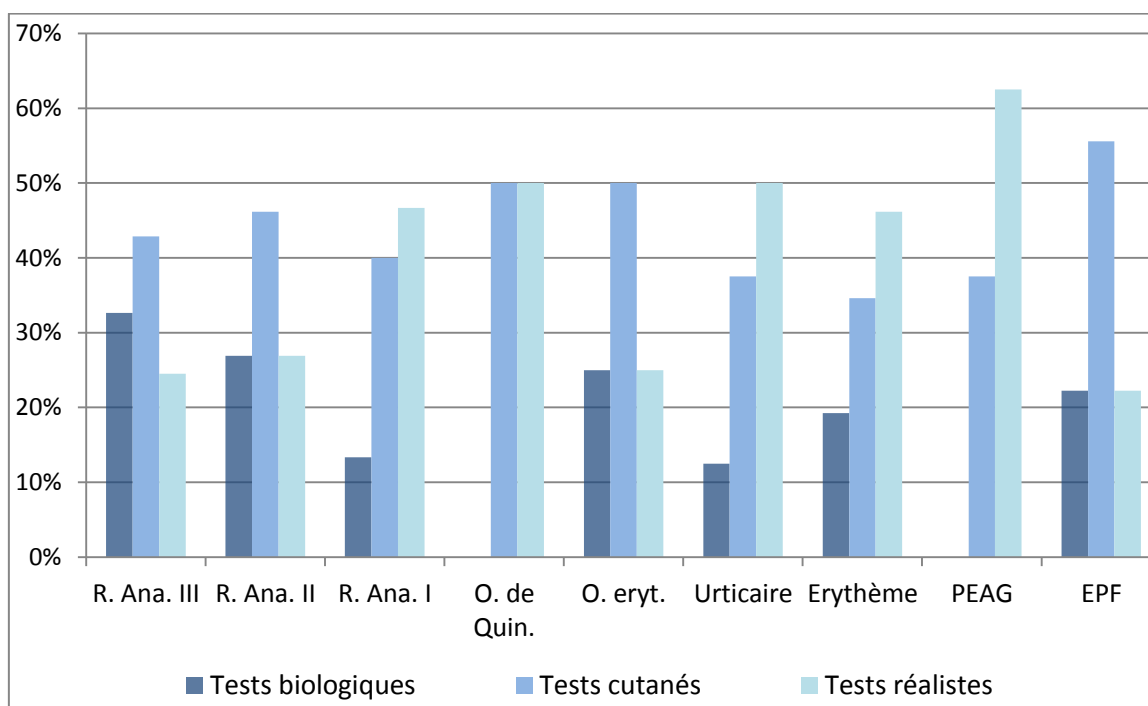


Figure 29 : Répartition des types de tests selon les manifestations d'hypersensibilité.

Les tests cutanés sont majoritairement effectués lors:

- des réactions anaphylactiques de grade III avec 43% des tests effectués
- des réactions anaphylactiques de grade II avec 46% des tests effectués
- des œdèmes érythémateux avec 50% des tests effectués
- des EPF avec 56% des tests effectués.

Les tests réalistes sont majoritairement effectués lors:

- des réactions anaphylactiques de grade I avec 47% des tests effectués
- des urticaires avec 50% des tests effectués
- des érythèmes avec 46% des tests effectués
- des PEAG avec 63% des tests effectués.

Les tests biologiques ne sont jamais majoritairement effectués, mais:

- ils représentent plus de 20% des tests effectués pour les réactions anaphylactiques de grade III et II, pour les œdèmes érythémateux et les EPF.
- ils ne sont pas retrouvés pour les œdèmes de Quincke et les PEAG.

Type de tests et chronologie des symptômes:

Parmi les 123 cas testés, pour 4 cas le délai d'apparition des symptômes n'est pas renseigné; pour cet item nous laissons donc de côté les tests réalisées pour ces cas, ramenant le nombre total de tests effectués à 156. Ainsi les 156 types de tests se répartissent de la manière suivante:

- 109 tests réalisés pour des réactions d'HS au paracétamol apparues en moins d'une heure après sa prise.
- 35 tests réalisés pour des réactions d'HS au paracétamol apparues entre une heure et 24 heures suivant sa prise.
- 12 tests réalisés pour des réactions d'HS au paracétamol apparues plus de 24 heures après sa prise.

Nous allons voir quel type de tests est plus souvent pratiqué suivant le délai d'apparition des symptômes:

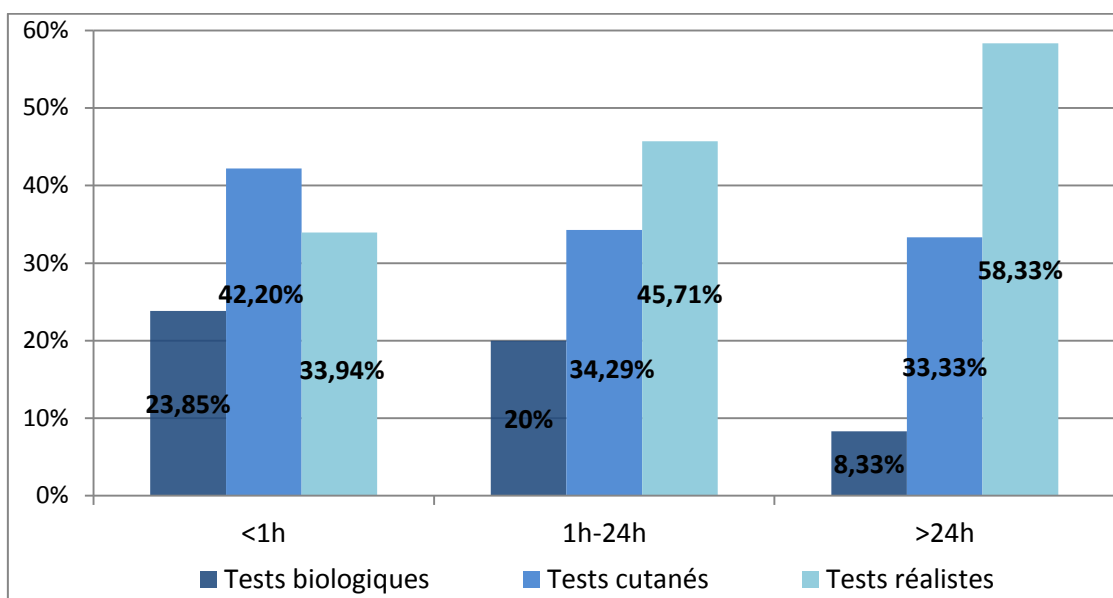


Figure 30 : Répartition des types de tests selon les délais de survenue des symptômes.

Lorsque la réaction d'HS au paracétamol survient :

- dans l'heure qui suit sa prise, 42% des tests effectués sont des tests cutanés.
- entre 1 heure et 24 heures suivant sa prise, 46% des tests effectués sont des tests réalistes.
- plus de 24 heures après sa prise, 58% des tests effectués sont des tests réalistes.

II. 4. 2. 2. Suivi des recommandations sur les tests allergologiques

Par souci de fiabilité, il est recommandé d'accompagner les résultats des tests biologiques par ceux des tests cutanés. (28)

Tout test réaliste pratiqué par voie orale doit être précédé d'un test cutané négatif, si celui-ci est réalisable et de valeur diagnostique reconnue, autorisant sa mise en place. (28)

Nous allons voir si les tests allergologiques pratiqués dans cette étude respectent ces recommandations.

Pour les tests biologiques:

Nous rappelons que les tests biologiques ont été pratiqués dans 36 cas.

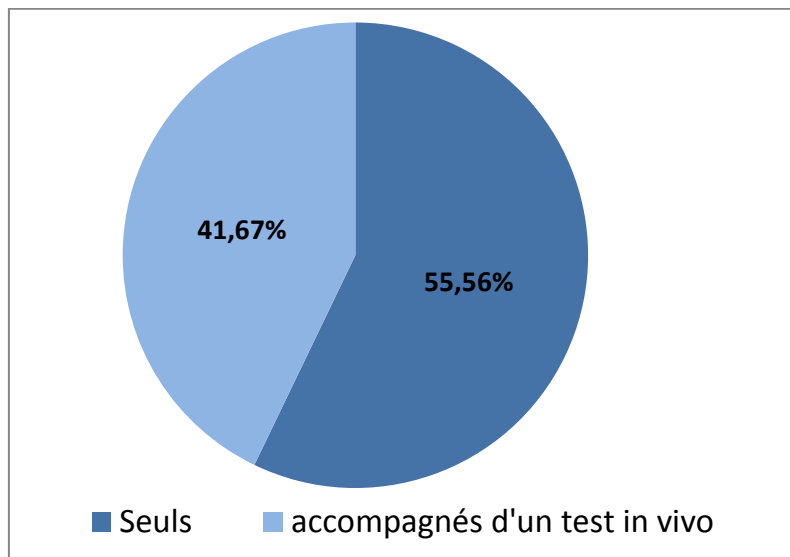


Figure 31 : Condition de réalisation des tests biologiques.

56% des 36 cas où les tests biologiques ont été pratiqués présentent uniquement des résultats biologiques tels qu'ils ont été rapportés dans les commentaires des notifications.

Pour les tests réalistes:

Nous rappelons que 62 tests réalistes ont été réalisés, dont 60 par voie orale (les deux autres sont des tests réalistes effectués par voie labiale).

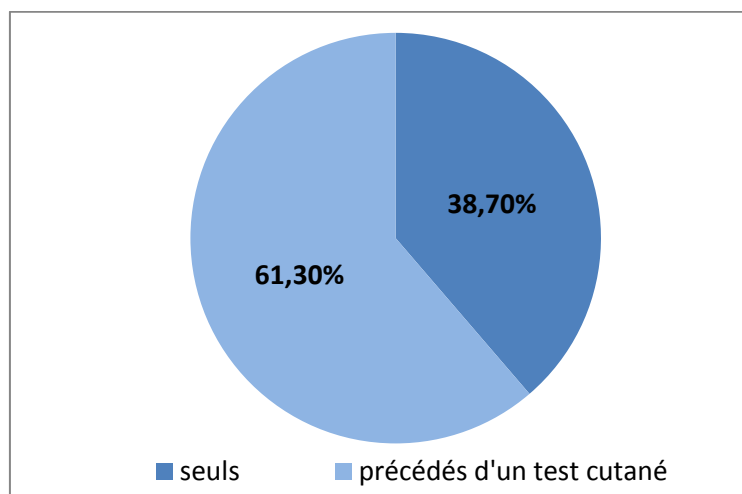


Figure 32 : Condition de réalisation des tests réalistes oraux.

39% des 60 tests réalistes oraux (soit 23 tests) ont été effectués en première intention.

Nous allons voir si on retrouve la même proportion de tests réalistes oraux réalisés en première intention chez l'enfant:

7 tests de réintroduction par voie orale ont été réalisés chez l'enfant, parmi eux 3 ont été réalisés en première intention. Ainsi chez l'enfant, 43% des tests réalistes ont été effectués seuls.

Nous allons voir parmi ces 23 tests réalistes par voie orale effectué en première intention quelles sont les manifestations d'hypersensibilité concernées:

Manifestations d'hypersensibilité	Nombre de tests réalistes oraux réalisés seuls
Réaction anaphylactique III	4
Réaction anaphylactique I	4
PEAG	4
érythème	5
Erythème prurigineux	3
SSJ	1
Réaction anaphylactique II	1
Œdème de Quincke	1

Tableau 26 : Nombre de tests de réintroduction réalisés seuls pour chaque manifestation d'hypersensibilité.

9 tests de réintroduction par voie orale ont été effectués en première intention pour des manifestations d'hypersensibilité à type de réactions anaphylactiques.

II. 4. 2. 3. Les tests pratiqués

123 explorations allergologiques ont été réalisées par des examens biologiques, cutanés et réalistes. D'une part nous allons voir quels sont les tests utilisés dans ces examens biologiques, cutanés et réalistes suite à une hypersensibilité au paracétamol. D'autre part nous allons étudier quels sont les tests biologiques et cutanés préférentiellement utilisés selon:

- l'âge du patient (uniquement pour les tests cutanés)
- la manifestation d'hypersensibilité
- la chronologie des symptômes

Les tests biologiques

56 tests biologiques ont été réalisés pour 36 cas d'hypersensibilité au paracétamol.

Parmi ces tests biologiques, on recense:

	Nombre de tests effectués	En %
Dosage de la tryptase sérique	12	33,33%
Dosage de la tryptase urinaire	1	2,78%
Dosage de l'histamine sérique	11	30,56%
Dosage de l'histamine urinaire	1	2,78%

Dosage des IGE sériques	spécifiques	5	13,89%
	Non précisé si totales ou spécifiques	6	16,67%
Dosage des leucotriènes sériques		1	2,78%
Test d'activation des basophiles		10	27,78%
Test de dégranulation des basophiles		5	13,89%
Test de transformation lymphocytaire		4	13,89%
Total de tests biologiques réalisés		56	

Tableau 27 : Tests biologiques réalisés.

Des 36 cas testés par des examens biologiques:

- 33% l'ont été par le dosage de la tryptase
- 31% l'ont été par le dosage de l'histamine
- 28% l'ont été par le test d'activation des basophiles
- 14% l'ont été par le dosage des IgE sériques spécifiques
- 14% l'ont été par le test de dégranulation des basophiles et/ou le test de transformation lymphocytaire.

Le dosage de la tryptase urinaire, le dosage de l'histamine urinaire et le dosage des leucotriènes n'ayant été pratiqués qu'une seule fois, ces 3 dosages biologiques seront exclus de l'analyse des résultats. Par la suite, nous considérerons le nombre de tests biologiques pratiqués à 53.

Tests biologiques et manifestations d'hypersensibilité :

Nous allons étudier la répartition des 53 tests biologiques pour chaque manifestation d'hypersensibilité:

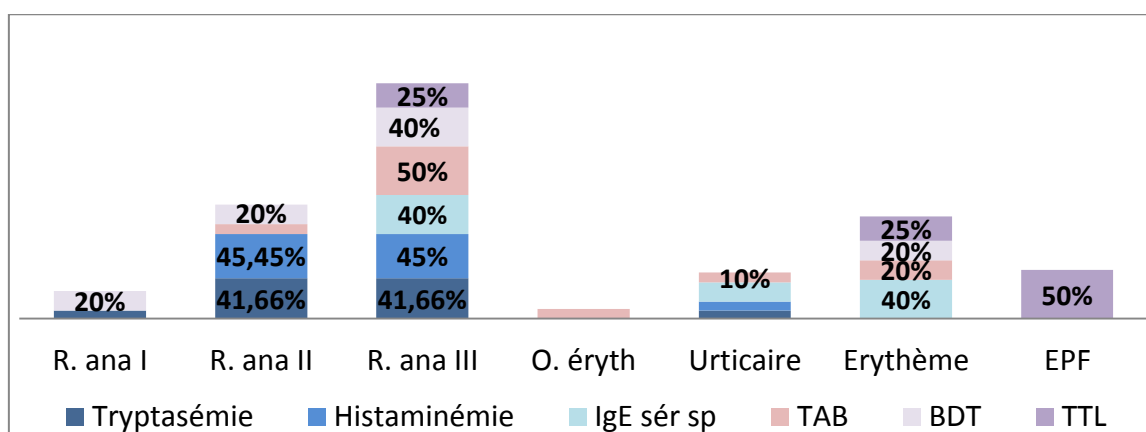


Figure 33 : Répartition des tests biologiques selon les manifestations d'hypersensibilité.

50% des tests de transformation lymphocytaire ont été pratiqués suite à des EPF.

40% des tests de dégranulation des basophiles ont été pratiqués suite à des réactions anaphylactiques de grade III.

50% des tests d'activation des basophiles ont été pratiqués suite à des réactions anaphylactiques de grade III.

45% des histaminémies et 42% des tryptasémies ont été pratiquées suite à des réactions anaphylactiques de grade III et II.

Tests biologiques et chronologie des symptômes:

Suivant le délai d'apparition des symptômes nous avons analysé si certains tests étaient plus pratiqués que d'autres :

Tous les dosages de tryptase, d'histamine et tous les tests de dégranulation des basophiles ont été effectués pour des manifestations d'hypersensibilité au paracétamol survenant moins d'une heure après sa prise.

Pour les manifestations d'hypersensibilité au paracétamol se manifestant plus de 24 heures après sa prise, seul le test de transformation lymphocytaire a été effectué.

Les tests cutanés

117 tests cutanés ont été réalisés pour 65 cas d'hypersensibilité au paracétamol.

Parmi ces tests cutanés, on retrouve:

	Nombre de tests effectués	En %
Prick test	54	83,08%
IDR	54	83,08%
Scratch test	1	1,54%
Patch test	8	12,31%
Total de tests cutanés réalisés	117	

Tableau 28 : Tests cutanés réalisés.

83% des 65 cas ont été testés par prick test et/ou par IDR.

12% des 65 cas ont été testés par patch test.

Le scratch test n'ayant été pratiqué qu'une seule fois, il ne sera pas inclus dans l'analyse des résultats. Le nombre total de tests cutanés réalisés sera donc de 116.

Tests cutanés et âge du patient:

Les prick-tests et les IDR sont retrouvés avec sensiblement la même proportion pour toutes les classes d'âge; à noter toutefois que 57% des tests cutanés réalisés chez l'enfant sont des IDR contre 43% de prick tests.

Tests cutanés et manifestations d'hypersensibilité:

Nous allons voir maintenant comment se répartissent les 116 tests cutanés pour chaque manifestation d'hypersensibilité.

Les manifestations d'hypersensibilité pour lesquelles le nombre de tests pratiqués est insuffisant ne sont pas prises en compte pour ne pas biaiser l'ensemble des résultats (tels le SSJ, le prurit labial, le syndrome de Lyell et la dermatite lichenoïde).

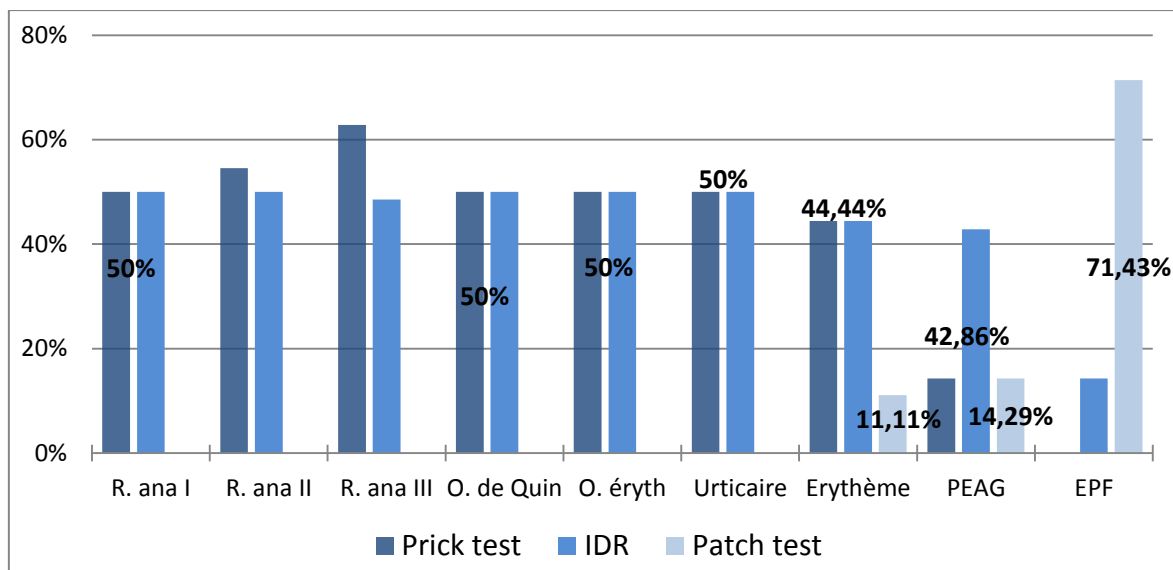


Figure 34 : Répartition des tests cutanés selon les manifestations d'hypersensibilité.

La moitié des tests cutanés réalisés lors des réactions anaphylactiques, des œdèmes de Quincke, des urticaires et des œdèmes érythémateux sont des prick tests, l'autre moitié étant représentée par des IDR.

71% des tests cutanés réalisés lors des EPF sont des patchs tests.

Tests cutanés et chronologie des symptômes:

Nous allons voir, comment se répartissent les 116 tests cutanés selon les délais de survenue des manifestations d'hypersensibilité au paracétamol.

Pour 8 cas, le délai de survenue des symptômes n'est pas connu, aussi les résultats seront calculés à partir de:

- 51 prick tests
- 51 IDR
- 6 patch-tests

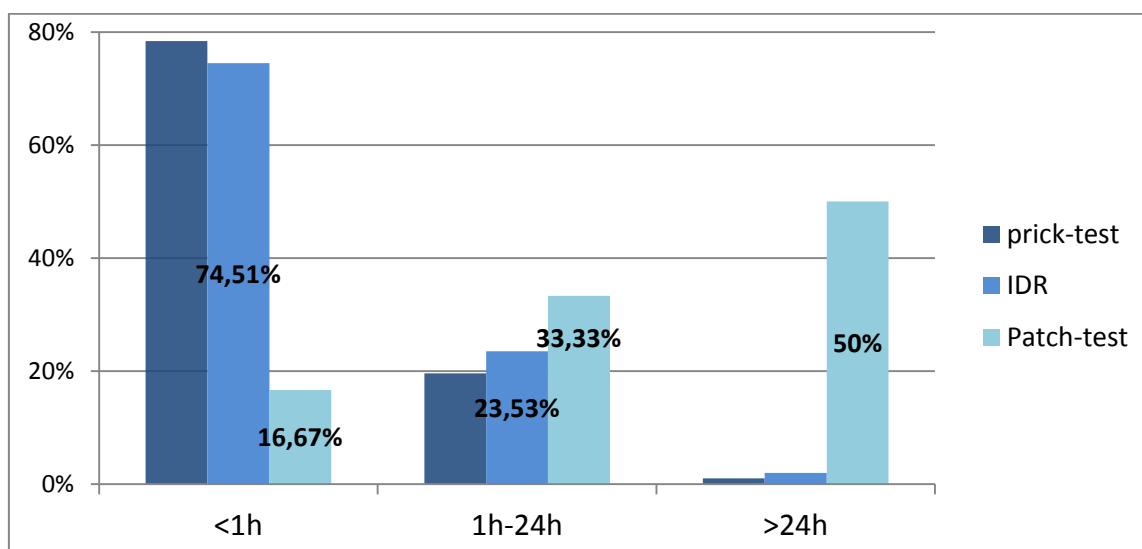


Figure 35 : Répartition des tests cutanés selon la chronologie des symptômes.

78% des 51 prick-tests réalisés et 75% des IDR réalisées le sont pour des hypersensibilités immédiates au paracétamol survenant moins d'une heure après sa prise.

50% et 33% des patchs tests sont respectivement réalisés pour des hypersensibilités au paracétamol se manifestant plus de 24 heures après sa prise et entre 1 à 24 heures suivant sa prise.

Les tests réalistes

62 cas ont été suivis par des tests réalistes.

Parmi ces tests réalistes, on a:

	Nombre de tests effectués	En %
Test réaliste labial	2	3,23%
Test réaliste oral	60	96,77%
Total de tests réalistes réalisés	62	

Tableau 29 : Tests réalistes effectués.

Parmi les 62 cas testés par des examens réalistes, 97% ont reçu un test réaliste par voie orale.

II. 4. 3. Les résultats des tests

A travers ces hypersensibilités au paracétamol, nous allons étudier, via les résultats des tests, la fiabilité des différents examens allergologiques pour mettre en évidence cette hypersensibilité au paracétamol.

Aussi un test dit « négatif » sera le témoin d'une absence de réaction à une hypersensibilité au paracétamol ou sera le témoin d'une valeur biologique inférieure ou égale à la valeur normale. A l'inverse, un test dit « positif » sera soit le témoin d'une réaction à une hypersensibilité au paracétamol ou sera le témoin d'une valeur biologique supérieure à la norme.

Tout test douteux sera considéré comme négatif.

II. 4. 3. 1. Présentation des résultats des tests

Pour les tests biologiques

Sur les 56 tests biologiques effectués, ne sont pas inclus dans l'analyse des résultats:

- les tests réalisés une seule fois (le dosage de la tryptase et de l'histamine urinaire, le dosage des leucotriènes)
- les tests biologiques dont les résultats ne sont pas renseignés (7 tests).

A partir des 46 tests biologiques restants, on a:

- 9 dosages de la tryptase sérique
- 8 dosages de l'histamine sérique
- 5 dosages des IgE sériques spécifiques
- 10 tests d'activation des basophiles (TAB)
- 5 tests de dégranulation des basophiles (BDT)
- 4 tests de transformation lymphocytaire (TTL)

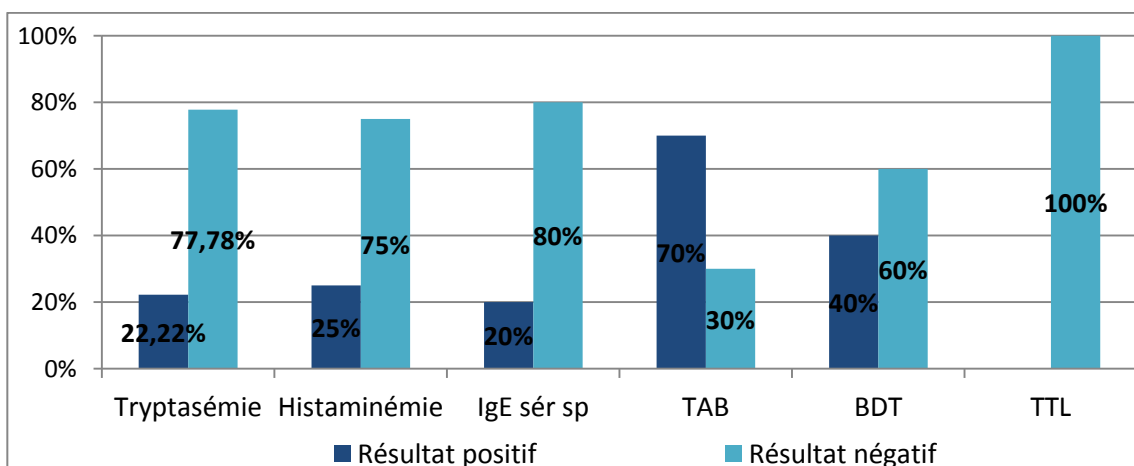


Figure 36 : Résultats des tests biologiques.

La totalité des tests de transformation lymphocytaire renseignés donne un résultat négatif face à une hypersensibilité au paracétamol.

70% des tests d'activation des basophiles donnent un résultat positif face à une hypersensibilité au paracétamol.

Pour les tests cutanés

Sur les 117 tests cutanés effectués nous laissons de côté le scratch-test réalisé une seule fois. A partir des 116 tests cutanés, on a:

- 54 prick-tests
- 54 IDR
- 8 patch-tests

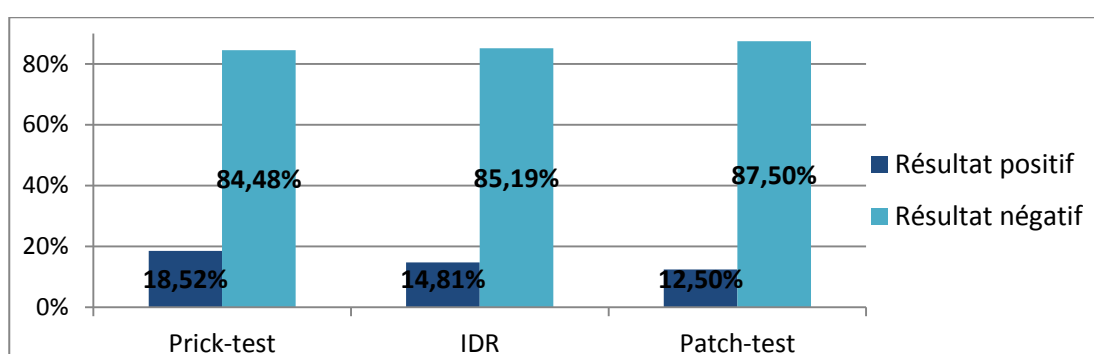


Figure 37 : Résultats des tests cutanés.

85% des IDR réalisées sont négatives face à une hypersensibilité au paracétamol.

84% des prick-tests réalisés sont négatifs face à une hypersensibilité au paracétamol.

88% des patch-tests réalisés sont négatifs face à une hypersensibilité au paracétamol.

Pour les tests réalistes

Sur les 62 tests réalistes effectués nous laissons de côté les tests labiaux réalisés uniquement deux fois ainsi que les tests réalistes oraux pour lesquels aucun résultat n'est renseigné (4 tests).

D'après les 56 tests réalistes oraux renseignés, on a:

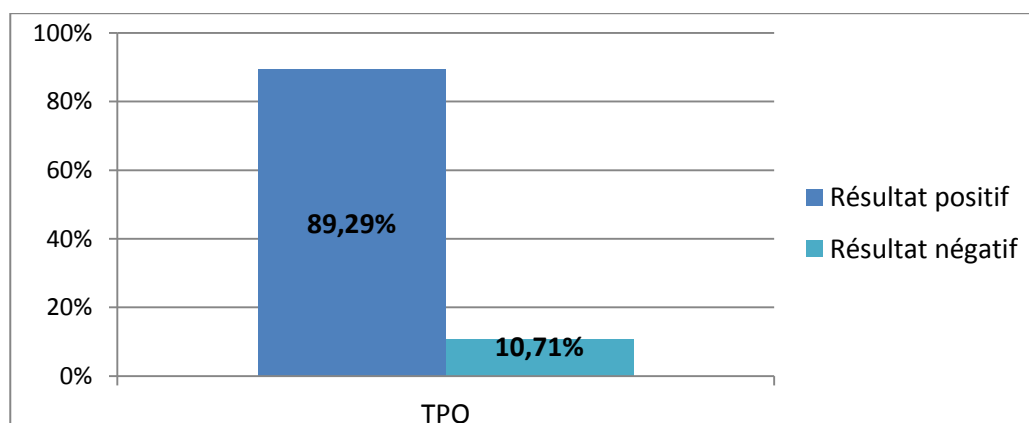


Figure 38 : Résultats des tests réalistes.

89% des tests réalistes renseignés donnent un résultat positif face à une hypersensibilité au paracétamol (sur les 56 TPO, 6 donnent un résultat négatif).

La dose de paracétamol à partir de laquelle le test d'exposition par voie orale donne une réponse positive est rapportée pour 21 cas, cette dose varie de 30 mg à 1211 mg de paracétamol.

Dose de paracétamol	Nombre de cas
30 mg	1
50 mg	2
61 mg	1
100 mg	3
125 mg	1
200 mg	3
250 mg	1
330 mg	1
500 mg	1
600 mg	1
700 mg	2
1000 mg	3
1211 mg	1

Tableau 30 : Dose de paracétamol pour laquelle le test d'exposition donne un résultat positif.

II. 4. 3. 2. Etude sur les variations des résultats des tests

Nous allons maintenant analyser si les résultats des tests annoncés varient selon:

- les manifestations d'hypersensibilité
- la présence d'antécédents d'hypersensibilité

Résultats des tests et manifestations d'hypersensibilité:

Pour chaque manifestation d'hypersensibilité au paracétamol nous allons observer la répartition des tests positifs et négatifs. Nous préciserons pour les TPO positifs les résultats des tests cutanés lorsqu'ils ont été effectués.

Les manifestations d'hypersensibilité insuffisamment recensées (prurit labial, dermite lichenoïde et syndrome de Lyell) ne sont pas présentées.

Réaction anaphylactique de grade I: (16 tests pratiqués)

Positivité des tests		
	Nombre de cas	%
Prick-test	1	33,3%
TPO	8	100%

	(3 IDR - et 1 prick test -)	
--	-----------------------------	--

Négativité des tests		
	Nombre de cas	%
Prick-test	2	66,7%
IDR	4	100%
BDT	1	100%

Parmi les réactions anaphylactiques de grade I au paracétamol, les 8 tests réalistes oraux effectués ont donné un résultat positif (mettent en évidence la responsabilité du médicament) alors que les 4 tests cutanés effectués avant donnent un résultat négatif.

Réaction anaphylactique de grade II: (39 tests pratiqués)

Positivité des tests		
	Nombre de cas	%
Histaminémie	1	33,3%
TAB	1	100%
BDT	1	100%
TP Labial	1	100%
TPO	7 (6 prick tests - et 6 IDR -)	100%

Négativité des tests		
	Nombre de cas	%
Tryptasémie	3	100%
Histaminémie	2	66,7%
IgE	1	100%
Prick-test	11	100%
IDR	11	100%

Parmi les réactions anaphylactiques de grade II au paracétamol, les 11 prick-tests et les 11 IDR effectués ont donné un résultat négatif, les 7 tests réalistes oraux effectués ont donné un résultat positif.

Réaction anaphylactique de grade III: (69 tests pratiqués)

Positivité des tests		
	Nombre de cas	%
Tryptasémie	2	50%
Histaminémie	1	33,3%
IGE	3	50%
Leuco. sérique	1	100%
TAB	3	60%
BDT	1	50%
Prick-test	7	41,2%
IDR	5	31,3%
TPO	9 (3 IDR -, 4 prick-tests - et 1 IDR +)	75%

Négativité des tests		
	Nombre de cas	%
Tryptasémie	2	50%
Histaminémie	2	66,7%
IgE	3	50%
TAB	2	40%
BDT	1	50%
TTL	1	100%
Prick-test	10	58,8%
IDR	11	68,8%
Patch-test	1	100%
TPO	3	25%
TP Labial	1	100%

Parmi les réactions anaphylactiques de grade III au paracétamol:

- sur les 12 tests réalistes oraux effectués 75% ont donné un résultat positif.
- sur les 6 dosages des IgE effectués trois ont donné des résultats positifs.

Négativité des tests		
	Nombre	%

Œdème de Quincke: (7 tests pratiqués)

Positivité des tests		
	Nombre de cas	%
TPO	2 (1 prick-test - et 1 IDR -)	66,7%

	de cas	
Prick-test	2	100%
IDR	2	100%
TPO	1	33,3%

Parmi les œdèmes de Quincke, sur les 3 tests réalistes oraux effectués, deux ont donné un résultat positif.

PEAG: (12 tests pratiqués)

Positivité des tests		
	Nombre de cas	%
IDR	1	33,3%
TPO	5 (1 prick-test - et 1 patch-test -)	100%

Négativité des tests		
	Nombre de cas	%
Prick-test	3	100%
IDR	2	66,7%
Patch-test	1	100

Parmi les PEAG, les 5 tests réalistes oraux effectués ont donné un résultat positif.

Syndrome de Stevens Johnson: (3 tests pratiqués)

Positivité des tests		
	Nombre de cas	%
IDR	1	100%
TPO	2 (dont une réadministration fortuite)	100%

EPF: (11 tests pratiqués)

Positivité des tests		
	Nombre de cas	%
Prick-test	1	50%
IDR	1	50%
TPO	2 (2 patch-tests -, 1 prick-test - et 1 IDR -)	100%

Négativité des tests		
	Nombre de cas	%
Prick-test	1	50%
IDR	1	50%
Patch-test	4	100%
TTL	1	100%

Parmi les EPF, les 4 patch-tests effectués ont donné un résultat négatif.

Erythème: (35 tests pratiqués)

Négativité des tests		
	Nombre de cas	%
IgE	2	100%

Positivité des tests		
	Nombre de cas	%
TAB	1	100%
Prick-test	1	12,5%
IDR	1	12,5%
Patch-test	1	50%
Scratch-test	1	100%
TPO	10 (3 prick-tests - et 3 IDR -)	90,9%

BDT	1	100%
TTL	1	100%
Prick-test	7	87,5%
IDR	7	87,5%
Patch-test	1	50%
TPO	1	9,1%

Parmi les érythèmes:

- sur les 8 prick-tests et les 8 IDR effectuées, 88% ont donné un résultat négatif.
- sur les 11 tests réalistes oraux effectués, 91% ont donné un résultat positif.

Urticaire: (20 tests pratiqués)

Positivité des tests		
	Nombre de cas	%
TPO	4 (2 prick-tests - et 2 IDR -)	66,7%

Négativité des tests		
	Nombre de cas	%
Tryptasémie	1	100%
Histaminémie	1	100%
IgE	1	100%
TAB	1	100%
Prick-test	5	100%
IDR	5	100%
TPO	2	33,3%

Parmi les urticaires au paracétamol:

- sur les 6 tests réalistes oraux effectués, 4 ont donné un résultat positif.
- les 5 prick-tests et les 5 IDR effectuées ont donné un résultat négatif.

Œdème érythémateux: (6 tests pratiqués)

Positivité des tests		
	Nombre de cas	%
Prick-test	1	50%
IDR	1	50%
TAB	1	100%
TPO	1 (1 prick-test - et 1 IDR -)	100%

Négativité des tests		
	Nombre de cas	%
Prick-test	1	50%
IDR	1	50%

Parmi ces cas d'œdèmes érythémateux, un test cutané sur deux (prick-test ou IDR) est positif.

Pour 28 cas, des tests cutanés ont été réalisés avant la mise en place du test réaliste par voie orale. Pour 27 cas (96% des cas) les tests cutanés ont été négatifs face à un TPO positif. Seul 1 cas présente une IDR positive, s'en suit tout de même un TPO qui lui aussi est positif. Pour deux cas il est précisé la mise en place de tests cutanés positifs (prick-test et IDR) puis négatifs à 2 reprises avant la mise en place d'un TPO positif.

Nous signalons que nous n'observons aucun test cutané positif avec TPO négatif.

Résultats des tests et antécédents d'hypersensibilité:

Nous avons observé si la présence d'antécédents d'hypersensibilité favorise la positivité des tests allergologiques face à une hypersensibilité au paracétamol. Faute de données nous avons étudié uniquement les tests réalistes et cutanés à l'exception du patch test (un seul test positif).

Nous avons donc mis en évidence que :

92% des tests réalistes oraux effectués chez les personnes sans antécédent d'hypersensibilité donnent un résultat positif contre 88% des tests réalistes oraux effectués chez les personnes avec antécédents d'hypersensibilité (atopique ou médicamenteuse).

23% des prick-tests effectués chez les personnes sans antécédent d'hypersensibilité donnent un résultat positif contre 19% des prick-tests pratiqués chez les personnes avec antécédents d'hypersensibilité.

16% des IDR effectuées chez les personnes avec antécédents d'hypersensibilité donnent un résultat positif contre 8% des IDR pratiquées chez les personnes sans antécédent d'hypersensibilité.

La présence d'antécédents d'hypersensibilité atopique ou médicamenteuse ne semble donc pas influencer le résultat des tests allergologiques.

II. 4. 3. 3. Résultats des tests et contre-indication au paracétamol

Parmi les 245 cas d'HS au paracétamol, il est mentionné pour seulement 23 cas une contre-indication définitive à la molécule avec la remise au patient d'une carte d'allergie au paracétamol (beaucoup de notifications non renseignées).

N° du cas	Age du patient	Effet d'HS observé	Explorations réalisées
6	36 ans	Choc anaphylactique	Réintroduction +
41	15 ans	R. anaphylactique I	Réintroduction +
44	69 ans	Choc anaphylactique	TAB +
45	28 ans	Choc anaphylactique	Tests + (nature des tests NR)
48	66 ans	Choc anaphylactique	Réintroduction +
56	29 ans	Choc anaphylactique	Réintroduction +
81	50 ans	Choc anaphylactique	Test cutané - (nature du test NR)
87	29 ans	R. anaphylactique II	Aucune
95	70 ans	Œdème de Quincke	Réintroduction +
109	89 ans	EPF	Réintroduction +
131	30 ans	R. anaphylactique I	Réintroduction +
132	37 ans	érythème	Réintroduction +
133	42 ans	Œdème érythémateux	Réintroduction +
137	29 ans	R. anaphylactique II	Aucune
140	38 ans	Œdème érythémateux	Réintroduction +
157	58 ans	Œdème de Quincke	Réintroduction +
158	23 ans	érythème	Scratch test +
172	50 ans	PEAG	Réintroduction +
189	52 ans	urticaire	Réintroduction +
205	32 ans	Choc anaphylactique	Réintroduction +
237	60 ans	Choc anaphylactique	Prick test +
241	49 ans	Choc anaphylactique	TAB +
245	70 ans	Erythème	Réintroduction +

Tableau 31 : Présentation des cas pour lesquels le paracétamol a été formellement contre-indiqué.

D'après ces 23 cas, 20 ont été contre-indiqués suite à la positivité des explorations (pour un cas la nature du test pratiqué n'est pas précisée) :

- 15 cas ont été contre-indiqués suite à une réadministration positive au paracétamol
- 2 cas suite à 1 TAB positif
- 2 cas suite à 1 TC positif (un scratch-test et un prick-test).

Trois cas ont été contre-indiqués au paracétamol sans confirmation par des tests positifs, la manifestation d'HS ayant été jugée trop dangereuse pour le patient :

- 2 cas, présentant une réaction anaphylactique de grade II, sans qu'aucun test ne soit réalisé.
- 1 cas, présentant un choc anaphylactique, bien que le test cutané réalisé soit négatif.

II. 5. L'imputabilité du paracétamol

II. 5. 1. Présentation des différentes imputabilités

A partir des 245 hypersensibilités déclarées au paracétamol, on remarque que l'imputabilité du paracétamol est variable d'un cas à un autre. On peut regrouper les différentes imputabilités observées en 3 catégories en fonction de la combinaison des deux imputabilités: extrinsèque (B) et intrinsèque (I).

On distingue:

- L'imputabilité très vraisemblable, de I3B3 à I4B3: imputabilité intrinsèque vraisemblable à très vraisemblable et bibliographie bien renseignée.
- L'imputabilité vraisemblable:
 - de I3B2 à I4B0: imputabilité intrinsèque très vraisemblable à vraisemblable et bibliographie peu à pas retrouvée
 - I2B3: imputabilité intrinsèque plausible et bibliographie bien renseignée.
- L'imputabilité douteuse:
 - de I2B2 à I1B1: imputabilité intrinsèque plausible à douteuse et bibliographie peu ou pas renseignées.
 - I1B3: imputabilité intrinsèque douteuse même si bibliographie bien renseignée.

Parmi les 245 cas, pour 3 notifications aucune imputabilité n'est précisée.

imputabilité	Nombre de cas	%
Imputabilité très vraisemblable	175	72,31%
Imputabilité vraisemblable	37	15,29%
Imputabilité douteuse	30	12,40%
NR	3	

Tableau 32 : Les imputabilités du paracétamol.

Le paracétamol est très vraisemblablement imputé dans 72% des hypersensibilités grâce aux tests positifs.

Le paracétamol est vraisemblablement imputé dans 15% des hypersensibilités.

Le paracétamol est imputé de manière douteuse dans 12% des hypersensibilités.

II. 5. 2. Analyse des imputabilités:

Nous allons étudier l'intérêt à réaliser des tests allergologiques pour augmenter l'imputabilité du paracétamol dans la réaction d'hypersensibilité. Nous allons donc comparer les différentes imputabilités observées selon la présence ou non d'explorations allergologiques:

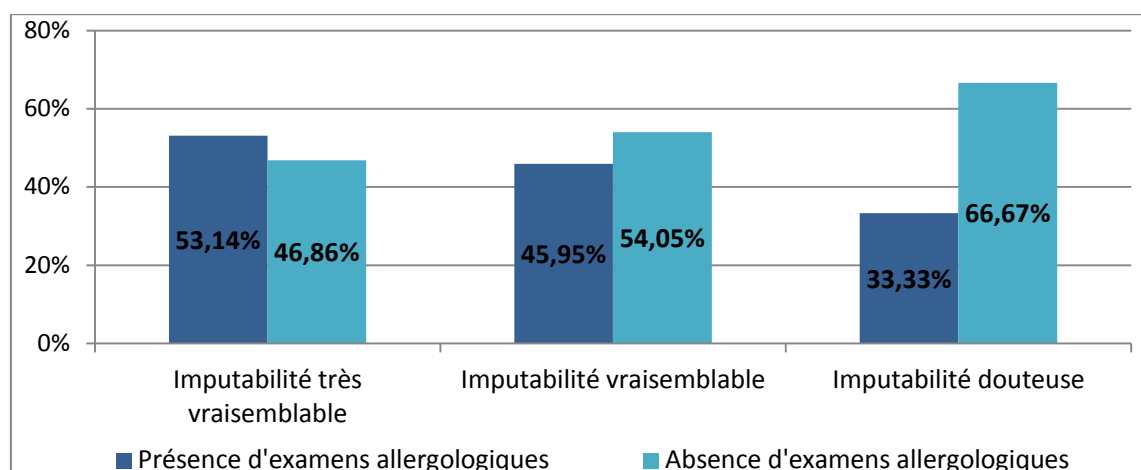


Figure 39 : Répartition des imputabilités attribuées au paracétamol selon la présence ou non d'explorations allergologiques.

67% des hypersensibilités dont l'imputabilité au paracétamol est douteuse ne présentent pas d'explorations allergologiques.

53% des hypersensibilités dont l'imputabilité au paracétamol est très vraisemblable présentent des explorations allergologiques.

Parmi les hypersensibilités avec imputabilité au paracétamol douteuse ayant bénéficié d'explorations allergologiques, voici la liste des tests effectués:

Tests effectués	Nombre de tests effectués	Résultats des tests
Dosage de la tryptase	3	2 négatifs et 1 NR
Dosage de l'histamine	3	2 négatifs et 1 NR
Dosage des IgE	1	Négatif
Prick-test	3	Tous négatifs
IDR	2	Tous négatifs
Test de réintroduction oral	1	Négatif
Tests allergiques NR	3	

Tableau 33 : Tests effectués dans les hypersensibilités au paracétamol dont l'imputabilité est douteuse.

Le paracétamol est donc imputé de manière douteuse dans 12% des hypersensibilités en raison de l'absence de test effectué ou par la présence de test négatifs.

Nous allons maintenant déterminer si la responsabilité du paracétamol est plus difficilement attribuable selon certaines manifestations d'hypersensibilité. Pour ce faire, nous allons répartir les différentes imputabilités correspondantes à chaque manifestation d'hypersensibilité. Nous laissons de côté les manifestations d'hypersensibilité apparues uniquement dans un ou deux cas, tel le prurit labial, la dermite lichenoïde et le syndrome de Lyell.

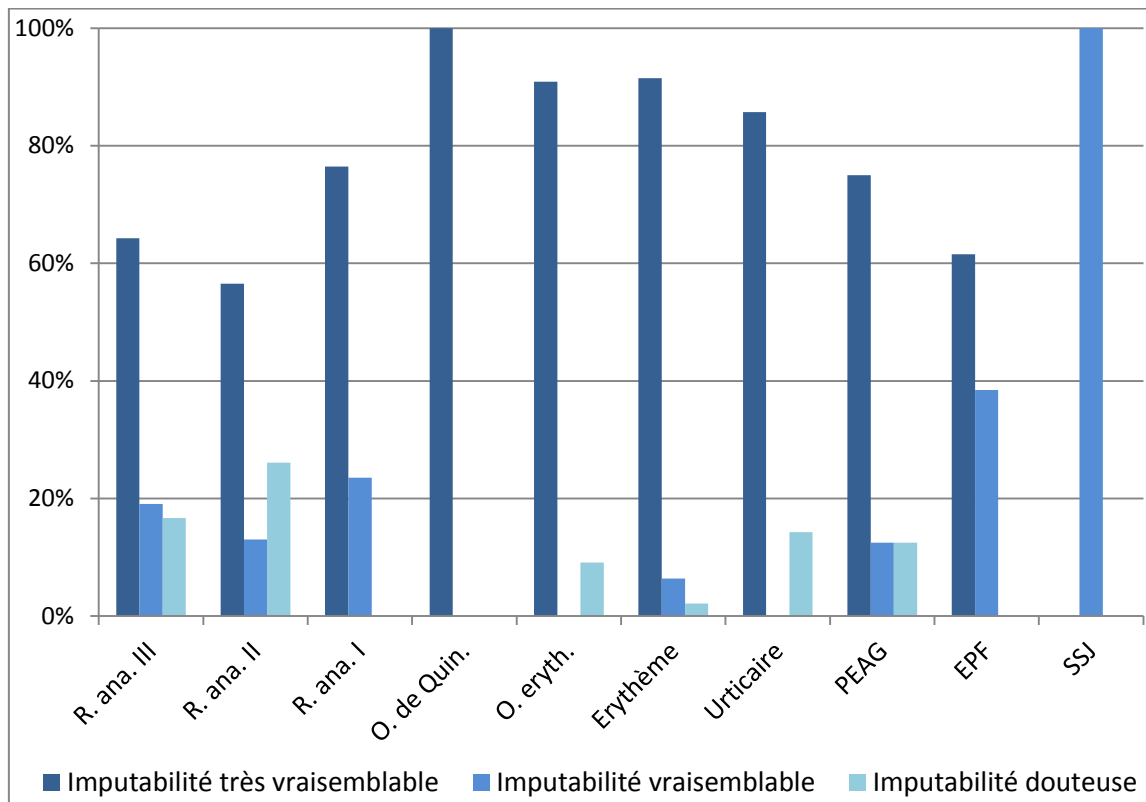


Figure 40: Répartition des imputabilités attribuées au paracétamol selon la manifestation d'hypersensibilité.

Pour la totalité des œdèmes de Quincke l'imputabilité du paracétamol est très vraisemblable.

Pour la totalité des syndromes de Stevens Johnson l'imputabilité du paracétamol est vraisemblable.

Pour 26% des réactions anaphylactiques de grade II l'imputabilité du paracétamol est douteuse.

Pour les réactions anaphylactiques de grade I et les EPF l'imputabilité du paracétamol est soit très vraisemblable, soit vraisemblable.

II. 6. Le diagnostic final de l'hypersensibilité au paracétamol

A travers les 245 cas d'hypersensibilité au paracétamol, nous allons déterminer quel élément a permis de poser le diagnostic :

L'histoire clinique seule (en l'absence d'exploration allergologique)	122 cas
L'histoire clinique seule (malgré la réalisation de TC et/ou tests biologiques négatifs)	30 cas

L'histoire clinique seule (malgré la réalisation de TPO négatifs)	6 cas	
TPO positifs	50 cas	
Tests cutanés positifs	Prick-tests positifs: 7 cas	19 cas
	IDR positives: 5 cas	
	Prick-tests et IDR positifs: 5 cas	
	Patch-test: 1 cas	
	Scratch-test: 1 cas	
Tests biologiques positifs	Histaminémie positive: 2 cas	14 cas
	Tryptasémie positive: 2 cas	
	TAB: 7 cas	
	Dosage des IgE spécifiques: 2 cas	
	NR: 1 cas	
Tests allergologiques non renseignés	3 cas	

Tableau 34 : Eléments diagnostiques de l'hypersensibilité au paracétamol

Dans cette étude, 6 cas nous interpellent: malgré la mise en place d'un TPO négatif (TC également négatifs), le diagnostic d'hypersensibilité au paracétamol est quand même retenu.

Pour chacun de ces cas l'histoire clinique est évocatrice d'une hypersensibilité au paracétamol, néanmoins la présence d'un TPO négatif amène les équipes à conclure:

- pour 3 cas à une hypersensibilité non allergique au paracétamol (qui n'explique pas le résultat négatif du TPO).
- pour les 3 autres cas la conclusion est peu claire: ils infirment la présence d'une hypersensibilité au paracétamol mais limitent son utilisation...

II. 7. Les hypersensibilités médicamenteuses associées et les réactions dites croisées :

Il est important de faire la distinction entre la vraie allergie croisée pour laquelle les structures des molécules sont chimiquement proches, impliquant la reconnaissance spécifique d'un épitope commun, et l'hypersensibilité associée, pour laquelle aucune similitude structurale n'est mise en évidence. Dans les cas où l'on ignore précisément les mécanismes de l'hypersensibilité comme dans l'intolérance associée AINS/paracétamol, nous utiliserons le terme « hypersensibilité croisée » pour ce travail.

II. 7. 1. Aux AINS

A partir des 245 cas, on retrouve:

- 19 cas présentant également une réaction d'hypersensibilité avec les AINS

- 13 cas ne présentant aucune réaction avec les AINS

- 213 cas non renseignés

Nous allons donc analyser les 19 cas renseignés, ce qui ne correspond qu'à une toute petite partie de la population étudiée et n'est pas forcément représentatif du total des patients.

II. 7. 1. 1. Les molécules en cause:

Parmi ces 19 cas, certaines personnes présentent une hypersensibilité à plusieurs AINS, voici la liste des molécules incriminées dans notre étude:

	Nombre de cas	%
Acide acétylsalicylique	10	52,63%
Ibuprofène	4	21,05%
Voltaire local	2	10,53%
Kétoprofène	2	10,53%
Naproxène	1	5,26%
Surgam	1	5,26%
Oxicams	1	5,26%
Naprosyne	1	5,26%

Tableau 35 : Liste des AINS impliqués dans des réactions d'hypersensibilité associées au paracétamol.

53% des personnes hypersensibles au paracétamol et aux AINS le sont à l'acide acétylsalicylique.

II. 7. 1. 2. Le profil de la population

Nous allons voir quel type de population est plus susceptible de développer une hypersensibilité au paracétamol et aux AINS:

Le sexe de la population:

Des 19 cas, on compte:

	Nombre de cas	En %
Femmes	14	73,7%
Hommes	5	26,3%

Tableau 36 : Répartition des hypersensibilités aux AINS selon le sexe.

74% des personnes présentant également une hypersensibilité aux AINS sont des femmes.

L'âge de la population:

Tranche d'âge (en années)	[0 - 15]	[16 - 19]	[20 - 39]	[40 - 59]	+ 60 ans
Nombre de cas	1	0	9	6	2

En %	5,3%	0	47,4%	31,6%	10,5%
------	------	---	-------	-------	-------

Tableau 37 : Répartition des hypersensibilités aux AINS selon l'âge.

47% des 19 personnes présentant une hypersensibilité croisée AINS/paracétamol ont entre 20 et 39 ans.

La présence d'antécédents d'hypersensibilité:

Nous allons comparer le nombre de personnes qui présentent une hypersensibilité aux AINS selon qu'elles possèdent ou non des antécédents d'hypersensibilité (atopique et/ou médicamenteuse).

	Nombre de cas	En %
Présence d'antécédents d'hypersensibilité	10	52,6%
Absence d'antécédent d'hypersensibilité	9	47,4%

Tableau 38 : Répartition des hypersensibilités aux AINS selon la présence ou non d'antécédents d'hypersensibilité.

53% des 19 personnes présentant une hypersensibilité aux AINS et au paracétamol possèdent des antécédents d'hypersensibilité.

II. 7. 2. Aux antibiotiques

A partir des 245 cas, on retrouve:

- 14 cas présentant également une réaction d'hypersensibilité avec des antibiotiques
- **232 cas non renseignés**

Là encore, nous ne pouvons analyser qu'une minorité de cas (6% du total).

II. 7. 2. 1. Les molécules en cause

Voici la liste des 14 molécules incriminées dans notre étude:

	Nombre de cas	%
Pénicilline	6	42,86%
Macrolide	4	28,57%
Bactrim	1	7,14%
Fosfomycine	1	7,14%
NR	2	14,29%

Tableau 39 : Liste des antibiotiques impliqués dans des réactions d'hypersensibilité associées à l'HS au paracétamol.

43% des personnes déclarées allergiques aux antibiotiques le sont aux pénicillines.

II. 7. 2. 2. Le profil de la population

Comme pour les AINS, nous allons voir les caractéristiques de cette sous-population censée présenter la double hypersensibilité paracétamol/antibiotiques :

Le sexe de la population:

Des 14 cas, on dénombre:

	Nombre de cas	En %
Femmes	11	78,6%
Hommes	3	21,4%

Tableau 40 : Répartition des hypersensibilités aux antibiotiques selon le sexe.

79% des personnes présentant une hypersensibilité aux antibiotiques et au paracétamol sont des femmes.

L'âge de la population:

Tranche d'âge (en années)	[0 - 15]	[16 - 19]	[20 - 39]	[40 - 59]	+ 60 ans
Nombre de cas	1	2	6	2	3
En % de cas	7,1%	14,3%	42,8%	14,3%	21,4%

Tableau 41 : Répartition des hypersensibilités aux antibiotiques selon l'âge.

43% des 14 personnes présentant une hypersensibilité aux antibiotiques et au paracétamol ont entre 20 et 39 ans.

La présence d'antécédents d'hypersensibilité:

Nous allons comparer le nombre de personnes qui présentent une hypersensibilité aux antibiotiques selon qu'elles possèdent ou non des antécédents d'hypersensibilité (atopique et/ou médicamenteuse).

	Nombre de cas	En %
Présence d'antécédents d'hypersensibilité	10	71,4%
Absence d'antécédent d'hypersensibilité	4	28,6%

Tableau 42 : Répartition des hypersensibilités aux antibiotiques selon la présence ou non d'antécédents d'hypersensibilité.

71% des 14 personnes présentant une hypersensibilité aux antibiotiques possèdent des antécédents d'hypersensibilité (résultat à prendre avec recul par manque d'effectifs suffisants).

III. SYNTHÈSE ET ANALYSE DES RESULTATS

Au fil des années, on observe une légère augmentation du nombre d'hypersensibilités au paracétamol, en effet le nombre de cas déclarés a pratiquement doublé des années 1990 à aujourd'hui. Deux hypothèses peuvent expliquer cette augmentation:

- Une meilleure connaissance de l'hypersensibilité au paracétamol, entraînant une augmentation des déclarations au niveau des centres de pharmacovigilance.
- Une augmentation de l'utilisation du paracétamol et donc une augmentation des cas d'hypersensibilité.

III. 1. Le profil de la population présentant une hypersensibilité au paracétamol

La personne-type susceptible de présenter une hypersensibilité au paracétamol est une femme, d'âge compris entre 30 et 40 ans, disposant d'antécédents atopiques et présentant un contexte infectieux justifiant la prise de paracétamol.

En effet, on observe moins d'hypersensibilités au paracétamol chez l'homme ainsi que chez les moins de 20 ans et chez les personnes plus âgées (à partir de 60 ans); néanmoins d'après cette étude 1 personne sur 10 est un enfant âgé de quelques mois jusqu'à 15 ans. D'après nos résultats, les personnes disposant d'antécédents d'hypersensibilité atopique seraient plus à risque de développer une hypersensibilité au paracétamol. Cette observation est moins vraie pour l'enfant, en effet un enfant sur deux présente une réaction au paracétamol sans avoir d'antécédent d'hypersensibilité. Enfin il semblerait que chez l'adulte, le contexte infectieux, majoritairement viral, influence le déclenchement d'une hypersensibilité au paracétamol. Cela est plus difficile à montrer chez l'enfant étant donné que la prise de paracétamol est très souvent associée à une infection virale.

III. 2. Les manifestations d'hypersensibilité observées

La manifestation d'hypersensibilité au paracétamol la plus fréquente est la réaction anaphylactique de grade III, présente dans 1 cas sur 3, expliquant le nombre de manifestations recensées dites graves. En effet ce nombre s'élève à plus de la moitié des cas et nécessite une intervention hospitalière dans quasiment 9 cas sur 10. Outre les réactions anaphylactiques, ce sont les réactions cutanées qui surviennent ensuite, tels que des érythèmes, des PEAG, des urticaires, des EPF... Par ailleurs, bien que fréquemment retrouvés dans les hypersensibilités médicamenteuses, les œdèmes de Quincke, le syndrome de Stevens Johnson ou encore le syndrome de Lyell, ne sont que peu retrouvés dans les hypersensibilités au paracétamol mais existent.

III. 2. 1. Les manifestations d'hypersensibilité selon le profil de la population

Dans notre étude, les hommes semblent présenter plus d'urticaire et de réactions anaphylactiques de grade III alors que les femmes développent davantage d'érythèmes, de PEAG et de réactions anaphylactiques de grade I et II. A noter que les quelques syndromes de Stevens Johnson observés sont entièrement masculins.

Chez l'enfant, ce sont surtout des manifestations cutanées à type d'urticaire et d'érythèmes qui apparaissent, néanmoins des réactions anaphylactiques de grade I à III sont observées dès l'âge de 5 mois. Avec l'âge, le nombre de réactions systémiques graves au paracétamol augmente (tels les réactions anaphylactiques de grade II et III et les œdèmes de Quincke), les manifestations d'hypersensibilité cutanée observées chez l'enfant diminuent pour se stabiliser à l'âge adulte; on observe alors autant de réactions systémiques graves que de manifestations cutanées. Chez la personne plus âgée, les réactions systémiques sont moins présentes, celle-ci développera davantage d'érythèmes et d'EPF.

Selon les résultats de notre étude, une personne avec des antécédents d'hypersensibilité atopique, qui présente une hypersensibilité au paracétamol, aurait plus de risque de développer une réaction anaphylactique de grade I ou III ou une urticaire. La présence d'antécédents d'hypersensibilité n'aurait aucune influence sur la gravité des manifestations d'hypersensibilité au paracétamol; en effet, pour les œdèmes de Quincke et les réactions anaphylactiques de grades II et III on recense autant de cas graves qu'il y ait ou non présence d'antécédents d'hypersensibilité.

A noter que les personnes qui déclenchent une hypersensibilité au paracétamol dans un contexte infectieux présentent davantage de réactions anaphylactiques de grade II, de PEAG et de manifestations locales telles des urticaire. On observe beaucoup plus de réactions anaphylactiques de grade I et III en l'absence de contexte infectieux. Par ailleurs, la présence d'un contexte infectieux ne joue pas sur la gravité de la manifestation d'hypersensibilité.

III. 2. 2. L'évolution des cas

La plupart du temps, une hypersensibilité au paracétamol aboutit à une guérison sans séquelle. Néanmoins, on recense un décès chez une personne de plus de 70 ans suite à un choc anaphylactique au paracétamol. Les quelques cas de guérison avec séquelles comptabilisés font suites à des EPF avec persistance de la pigmentation des lésions, ces cas sont non graves et semblent davantage liés à l'âge.

Parmi les cas renseignés, la grande majorité des hypersensibilités au paracétamol ont nécessité la mise en place d'un traitement correcteur et ce, quelles que soient les manifestations d'hypersensibilités observées. Néanmoins, les réactions cutanées à type de PEAG, d'érythèmes, d'œdèmes érythémateux et d'urticaire sont les manifestations d'hypersensibilité qui bénéficient le moins de traitements correcteurs à la différence des réactions anaphylactiques et des EPF. Les molécules les plus fréquemment utilisées dans les hypersensibilités au paracétamol sont celles classiquement utilisées dans l'allergie à savoir les corticoïdes et les anti-histaminiques H1, viennent ensuite l'adrénaline et ses analogues

pour contrer les effets des réactions anaphylactiques sévères. Le petit âge n'influence pas la mise sous traitement; en effet, l'enfant reçoit autant de traitement correcteur que l'adulte, seuls les jeunes adultes de 20 à 30 ans bénéficient le moins de traitement correcteur, suivis par les adolescents et les personnes de plus de 70 ans. Enfin, la connaissance d'antécédents d'hypersensibilité oriente plus facilement la mise en place du traitement.

III. 3. La molécule en cause

III. 3. 1. Données sur le paracétamol

L'utilisation du paracétamol par voie orale ou parentérale donne lieu dans les deux cas à des manifestations d'hypersensibilité, elles sont de loin plus fréquentes par voie orale. Parmi les spécialités utilisées per os, le Doliprane® et l'Efferalgan®, spécialités les plus couramment utilisées en automédication, sont les plus souvent mises en cause; vient ensuite le Dafalgan® avec cinq fois moins de cas recensés. Pour la voie parentérale, c'est le Prodafalgan®, spécialité maintenant retirée du marché, qui est majoritairement responsable des hypersensibilités au paracétamol devant le Perfalgan®.

La dose cumulée à laquelle est apparue la manifestation d'hypersensibilité au paracétamol est très variable et s'étend de 50mg à 6g de paracétamol. La grande majorité de la population présente une hypersensibilité au paracétamol pour une dose de 1g, suivie, dans une plus faible proportion, par une dose de 500mg de paracétamol, dosages qui sont conformes aux indications du RCP (cf partie I: rappel sur le paracétamol); à noter qu'un nombre non négligeable de personnes réagit pour une dose de 2g.

On pourrait croire que l'hypersensibilité au paracétamol est dose-poids dépendant (bien que le poids ne soit que très rarement précisé dans cette étude, même chez l'enfant). En effet, les doses de paracétamol déclarées semblent respecter les doses maximales admises selon l'âge: pour l'enfant la dose d'hypersensibilité atteinte est inférieure à 500 mg de paracétamol, entre 500 mg et 1g pour l'adolescent et de 500 mg à 1g de paracétamol pour l'adulte. Ceci tend simplement à montrer que les patients de l'étude prennent des doses de paracétamol adaptées à leur poids et à leur âge. Fait plus intéressant, un petit nombre d'adultes présente des réactions pour des doses de paracétamol inférieures à 500 mg, bien en dessous des doses poids recommandées chez l'adulte. L'hypersensibilité au paracétamol ne semble donc pas dose-poids dépendant.

D'autre part, pour chaque posologie on constate autant de manifestations d'hypersensibilité au paracétamol que les personnes aient ou non des antécédents d'hypersensibilité; ces derniers ne modifient donc en rien la dose de paracétamol réactogène.

Pour chaque type de manifestation d'hypersensibilité recensée, la dose de paracétamol en cause est variable et ne permet pas d'établir un lien entre la posologie de paracétamol utilisée et l'apparition d'un type d'hypersensibilité particulier. Néanmoins, on constate que la plupart des effets surviennent majoritairement pour une dose de 1 gramme de paracétamol sauf les réactions anaphylactiques de grade I et les EPF qui apparaissent majoritairement pour une posologie de paracétamol comprise entre 500 mg et 1 gramme.

On remarque également que pour des doses de paracétamol inférieures à 500 mg (dosage recommandé pour la population pédiatrique), on observe surtout des manifestations cutanées et peu de réactions anaphylactiques. Par ailleurs, à cette faible posologie, aucun EPF et aucun œdème de Quincke n'est mentionné. On peut donc en conclure que les réactions d'hypersensibilité au paracétamol seraient plus souvent mineures chez les enfants.

III. 3. 2. Données sur la chronologie des symptômes

Les hypersensibilités immédiates (se manifestant moins d'une heure après la prise de paracétamol) sont de loin les plus fréquentes. Elles sont retrouvées de façon majoritaire dans toutes les réactions anaphylactiques, les urticaires et les œdèmes érythémateux. Les œdèmes de Quincke apparaissent toujours selon une chronologie immédiate. Les EPF répondent toujours à la chronologie retardée (délai d'apparition supérieur à 24 heures). Les PEAG et les érythèmes sont décrits avec les 3 types de délai bien que la chronologie d'apparition d'une PEAG soit classiquement de 48 heures; l'imprécision de la description clinique « érythème » explique probablement cette dispersion des chronologies, certaines urticaires étant parfois décrites, sommairement, comme des érythèmes. D'autre part, l'administration de paracétamol par voie parentérale donne plus souvent lieu à des hypersensibilités immédiates que par voie orale, à l'inverse on constate plus d'hypersensibilités retardées par voie orale que parentérale. En outre, la présence d'antécédents d'hypersensibilité ne semble pas influencer le type de réaction d'hypersensibilité au paracétamol; qu'il y ait ou non des antécédents d'hypersensibilité on retrouve globalement autant d'hypersensibilités immédiates que retardées. De même, la présence d'un contexte infectieux n'influence pas le type d'hypersensibilité au paracétamol.

III. 4. Les explorations allergologiques

III. 4. 1. La pratique des examens allergologiques

Les examens allergologiques sont pratiqués dans 1 cas d'hypersensibilité au paracétamol sur 2. La mise en place des examens n'est pas fonction de l'âge. D'autre part, il semblerait que les manifestations d'hypersensibilité dites graves fassent l'objet d'une prise en charge allergologique plus fréquente par rapport aux effets non graves; cependant parmi les effets graves, les plus sévères, tels les œdèmes de Quincke ou les chocs anaphylactiques de grade III, sont beaucoup moins testés en raison de leur dangerosité potentielle pour le patient. D'après cette étude, ce sont surtout les réactions anaphylactiques de grade II qui sont largement explorés. La chronologie d'apparition des symptômes n'influence pas la pratique des tests avec quasiment autant d'examens réalisés pour une hypersensibilité immédiate que retardée (soulignons que nous ne disposons que d'un petit échantillon de réaction d'hypersensibilité retardée testée au paracétamol par rapport aux hypersensibilités immédiate). En revanche, la présence d'antécédents d'hypersensibilité influence la mise en place des explorations allergologiques; les patients présentant un terrain atopique pré-existant ont peut-être plus de facilités à consulter un allergologue.

A noter que 39% des examens allergologiques sont réalisés au bout de 2, voire plusieurs manifestations d'hypersensibilité au paracétamol. Cela a nécessité 16 hospitalisations supplémentaires qui auraient pu être évitées si la contre-indication du paracétamol avait été renseignée dès la première manifestation d'hypersensibilité.

III. 4. 2. Les examens allergologiques

III. 4. 2. 1. Les types de tests pratiqués

Globalement, les tests cutanés et les tests réalistes sont les examens allergologiques les plus pratiqués devant les tests biologiques. C'est chez l'enfant que l'on effectue le plus de tests réalistes, devant les tests cutanés, moins effectués pour cette classe d'âge.

Aucun test biologique n'est réalisé lors des œdèmes de Quincke et des PEAG, ce sont lors des réactions anaphylactiques de grade III qu'ils sont le plus réalisés. Pour les réactions anaphylactiques sévères, il est assez logique de constater de fréquents dosages à la phase aiguë des marqueurs de l'anaphylaxie (histamine, tryptase), qui n'ont aucun intérêt en revanche lors des hypersensibilités retardées.

Il faut souligner par ailleurs la non disponibilité en routine des tests biologiques pour le diagnostic de l'allergie au paracétamol, qu'elle soit de type IgE médié ou lymphocyte T médiée: les TAB, tests de dégranulation des basophiles et TTL n'ont pu être réalisés que grâce à l'implication de laboratoires spécialisés, majoritairement en CHU, et hors nomenclature. Leur valeur diagnostique reste mal connue mais probablement assez faible, contrastant avec la lourdeur de certaines techniques comme le TTL. Ceci explique le faible taux de réalisation d'examens biologiques pour les patients de cette étude.

Les tests cutanés et réalistes sont effectués pour toutes les manifestations d'hypersensibilité, néanmoins on retrouve moins de tests réalistes pratiqués pour les réactions anaphylactiques de grade II et III, pour les œdèmes érythémateux et pour les EPF (dans le cas de l'EPF, il est fréquent que le patient ait déjà tenté plusieurs reprises du médicament responsable avant de faire le lien avec la réminiscence des lésions pigmentées ; lorsqu'il y a eu ainsi plusieurs épisodes avec lien évident avec la prise d'un seul médicament, on considère souvent que le patient a déjà réalisé lui-même ses tests réalistes à domicile, et on ne réitère pas forcément le test).

Les tests cutanés sont majoritairement pratiqués dans les hypersensibilités immédiates alors que ce sont les tests réalistes qui le sont dans les hypersensibilités retardées. Peu de tests biologiques sont effectués dans les hypersensibilités retardées, car peu de tests sont disponibles (le plus souvent ces tests s'intègrent dans des travaux de recherche clinique).

Globalement, la même proportion de tests cutanés, réalistes ou biologiques est retrouvée qu'il y ait présence ou non d'antécédents d'hypersensibilité sous-jacents.

III. 4. 2. 2. Suivi des recommandations sur les tests allergologiques

Une grande partie des tests biologiques pratiqués ne respecte pas la démarche diagnostique d'hypersensibilités médicamenteuses; en effet, plus de la moitié des tests biologiques ne sont pas accompagnés de tests *in vivo* pour confirmer leurs résultats.

A l'inverse, pour limiter la dangerosité des tests, la mise en place des tests réalistes est conforme au protocole dans la grande majorité des cas. En effet, plus de 60% des tests réalistes sont précédés d'un test cutané négatif autorisant l'exécution du test réaliste. Environ 39% des patients bénéficiant d'examens allergologiques reçoivent d'emblée un test de réintroduction par voie orale: ceci est lié à la très mauvaise sensibilité des tests cutanés à lecture immédiate (pricks, IDR) au paracétamol. Certaines équipes considèrent en effet, devant l'immense majorité des tests cutanés qui restent négatifs même chez des patients authentiquement allergiques, qu'il est inutile de perdre du temps à réaliser ces tests, surtout si la réaction décrite est légère à modérée. Le test de réintroduction représentant le « gold-standard », il est réalisé d'emblée en l'absence de contre-indication. Ces tests de réintroduction sont effectués aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte ou la personne âgée, et concernent des manifestations d'hypersensibilité peu graves, souvent limitées à des effets cutanés. Seule une dizaine de personnes ayant présenté des manifestations d'hypersensibilité sévère telles des œdèmes de Quincke ou des réactions anaphylactiques ont fait l'objet d'un test réaliste en première ligne.

III. 4. 2. 3. Les tests pratiqués

Les tests biologiques

Comme mentionné précédemment, les tests biologiques sont rarement utilisés du fait de la méconnaissance actuelle de leur valeur diagnostique. Néanmoins, certains dosages explorant l'hypersensibilité de type immédiat (tryptase sérique, histamine sérique et IgE sériques spécifiques) sont les plus courants, viennent ensuite les tests d'activation des basophiles. Le test de dégranulation des basophiles et le test de transformation lymphocytaire (seul témoin biologique d'une hypersensibilité retardée lymphocyte-T médiée) restent peu effectués.

Tous les tests biologiques de l'hypersensibilité immédiate sont majoritairement pratiqués suite à des réactions anaphylactiques de grade III. On retrouve aussi le dosage de la tryptase, de l'histamine et des IgE sériques spécifiques dans l'exposition des urticaires. Les érythèmes sont explorés à la fois par des tests biologiques de l'hypersensibilité immédiate (particulièrement le dosage des IgE sériques spécifique et le test d'activation et de dégranulation des basophiles) mais aussi par le test de transformation lymphocytaire témoin d'une hypersensibilité retardée. Dans les hypersensibilités de type retardé le test de transformation lymphocytaire n'est effectué que pour les EPF.

Les tests cutanés

Les tests cutanés sont essentiellement représentés par les prick-tests et les IDR, les patchs tests étant très minoritaires (moins de cas d'hypersensibilité retardée recensés dans l'étude). Prick-tests et IDR sont globalement réalisés dans les mêmes proportions pour

chaque classe d'âge dans les hypersensibilités immédiates, mis à part pour l'enfant chez qui on recense plus d'IDR.

Conformément aux recommandations, les prick-tests et les IDR sont largement utilisés dans l'hypersensibilité immédiate, le patch-test l'est largement plus dans l'hypersensibilité retardée. On le retrouve dans les EPF et, en moindre proportion, dans l'exploration des PEAG.

Les tests réalistes

Les tests réalistes quant à eux sont quasi-exclusivement représentés par les tests de réintroduction par voie orale. A noter qu'aucun test de réintroduction par voie orale n'a été effectué avant l'âge de trois ans.

III. 4. 3. Les résultats des tests

L'ensemble des tests biologiques est majoritairement négatif, seul le test d'activation des basophiles est positif à 70%. Le test de transformation lymphocytaire quant à lui renvoie systématiquement un résultat négatif devant une hypersensibilité au paracétamol. Tous les tests cutanés: prick-tests, IDR et patch-tests donnent des résultats largement négatifs face à une hypersensibilité au paracétamol. Seuls les tests réalistes effectués par voie orale donnent une réponse positive dans pratiquement 90% des hypersensibilités au paracétamol, la dose de paracétamol en cause étant très variable d'un cas à un autre et s'étend de 30 mg à 1211 mg de paracétamol. Les 10% restant correspondent aux 6 cas pour lesquels le diagnostic d'hypersensibilité au paracétamol a été maintenu malgré la présence d'un test réaliste négatif, les autres explorations (principalement des prick-tests et des IDR) donnent aussi des résultats négatifs. Rappelons que 96% des tests cutanés effectués avant un test réaliste positif donnent un résultat négatif, d'où la question sur l'utilité à réaliser ces tests au vu de leur très faible sensibilité dans les hypersensibilités au paracétamol.

La présence d'antécédents d'hypersensibilité n'influence pas la positivité des tests, en effet pratiquement autant de résultats positifs sont retrouvés que la personne dispose ou non d'hypersensibilités antérieures.

La plupart des cas pour lesquels le paracétamol est définitivement contre-indiqué le sont suite à des explorations allergologiques positives et surtout suite à un test de réintroduction positif. Quelques cas sont contre-indiqués au paracétamol, sans que cela soit démontré par des tests ou même lorsque le test cutané montre une réponse négative; ces cas rapportent en général des manifestations d'HS gravissimes justifiant la réticence des professionnels de santé à pratiquer des tests d'exploration, le risque est alors de contre-indiquer à tort le paracétamol.

III. 5. L'imputabilité du paracétamol

Dans la plupart des cas, l'imputabilité du paracétamol dans la réaction d'hypersensibilité est forte, mais pour une trentaine de cas la responsabilité du paracétamol,

pourtant suspecté, est néanmoins discutée. Ces cas font référence à des réactions anaphylactiques de grade II et III, à des urticaires, à des PEAG et à des œdèmes érythémateux. Parmi ces cas où l'imputabilité du paracétamol est douteuse, 66% n'ont pas bénéficié d'examens allergologiques, d'où l'intérêt des explorations pour améliorer le diagnostic d'imputabilité du paracétamol. 33% des cas où l'imputabilité du paracétamol reste douteuse ont bénéficié d'explorations allergologiques qui n'ont pas suffi à augmenter l'imputabilité du paracétamol, ce sont surtout des tests biologiques (tryptase et histamine sérique) et des tests cutanés (prick-test et IDR) qui ont donné des tests négatifs. Là aussi se pose la question de la fiabilité et de l'intérêt à effectuer ces tests dans les réactions d'hypersensibilité au paracétamol.

III. 6. Les hypersensibilités médicamenteuses associées et les réactions dites croisées

Malgré un grand nombre de cas non renseignés, deux grandes classes médicamenteuses, déjà connues pour entraîner des réactions d'hypersensibilité, ont été retenues; il s'agit en premier lieu, des AINS suivis par la grande famille des antibiotiques. On ne peut pas encore parler d'allergies croisées ou de simple hypersensibilisation associée entre le paracétamol et les AINS ou le paracétamol et les ATB sans avoir établi une relation structurale entre ces molécules, c'est ce que nous verrons par la suite.

III. 6. 1. Aux AINS

Plus de la moitié des AINS impliqués dans des réactions d'hypersensibilité avec le paracétamol concernent l'acide acétylsalicylique, vient ensuite l'ibuprofène, deux molécules largement utilisées en automédication. Il semblerait que ces réactions surviennent également avec les AINS par voie externe, tel que par exemple le Voltarène® local. Ces réactions d'hypersensibilité paracétamol/AINS touchent en grande majorité les femmes, d'âge adulte. Seul un enfant de 16 mois a présenté une réaction d'hypersensibilité au paracétamol alors qu'il l'était déjà à l'Advil®. En outre, la présence d'un terrain allergique ne modifie en rien la survenue d'une réaction d'hypersensibilité paracétamol/AINS.

III. 6. 2. Aux antibiotiques

Les pénicillines et les macrolides sont les principales classes d'antibiotiques citées dans les antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse chez les patients réagissant au paracétamol. Comme pour les réactions d'hypersensibilité paracétamol/AINS, ce sont les femmes, surtout âgées de 20 à 39 ans qui sont largement concernées. Seul un enfant de 15 ans a été recensé. A la différence des AINS, la présence d'un terrain allergique exercerait une influence sur les réactions d'hypersensibilité paracétamol/ATB.

Il aurait été intéressant de savoir si d'autres examens allergologiques avaient été effectués avec des molécules différentes du paracétamol afin de trouver une alternative en cas de contre-indication du paracétamol. Cependant nous sommes limités par le manque de données, en effet seules 11 notifications sur 245 nous apprennent la mise en place de tests allergologiques aux AINS suite à une contre-indication définitive du paracétamol. Ce manque de renseignement ne permet donc pas une analyse représentative de ces cas.

PARTIE III: DONNEES DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION

I. Introduction

Les hypersensibilités au paracétamol sont rares mais non exceptionnelles. Néanmoins, elles sont limitées dans la littérature. Notre recherche bibliographique a colligé plus d'une centaine d'articles en rapport avec l'HS au paracétamol, la grande majorité des publications concernant des case-reports (70 case-reports). Les études publiées regroupent des travaux de synthèse portant sur l'HS au paracétamol menés par différents auteurs qui présentent leur(s) résultat(s). La difficulté de ce travail de recherche est que les études ont tendance à regrouper le paracétamol et les AINS en même temps, le paracétamol appartenant à la classe des AINS pour les anglosaxons. Nous sommes aussi bien souvent confrontés à des problèmes de polymédications et/ou à un manque d'information, par exemple l'intolérance des patients vis-à-vis des AINS (comme l'aspirine) n'est pas toujours précisée...

II. La prévalence de l'hypersensibilité au paracétamol

La prévalence exacte de l'hypersensibilité au paracétamol n'est pas connue, en raison de l'imprécision des informations sur le nombre d'utilisateurs et de la sous-déclaration des cas; en effet, les systèmes nationaux de surveillance des médicaments fournissent des données, mais sont tributaires des praticiens. Toutefois, la prévalence des réactions d'hypersensibilité aux antalgiques/antipyrétiques incluant les AINS est estimée entre 0,3 et 1% de la population générale (109). D'après nos données, au sein de la plate-forme transversale d'allergologie du CHU de Nantes, environ 700 patients ont été testés à divers médicaments en hôpital de jour sur 3 ans (2009-2012, données non publiées): 58 ont été testés au paracétamol, ce qui représente environ 8% des médicaments testés. Parmi ces patients seuls 5 ont été diagnostiqués hypersensibles au paracétamol avec interdiction à vie de cette molécule. L'hypersensibilité au paracétamol est donc peu courante.

Néanmoins, tout comme dans notre enquête, les données de la littérature confirment l'augmentation de l'incidence des hypersensibilités au paracétamol ces dernières années, pouvant nécessiter l'aide de spécialistes voire même une hospitalisation. Ils attribuent cette augmentation à la prescription de paracétamol à grande échelle, à la possibilité de les acheter sans ordonnance et à la grande publicité par les médias.

Il est intéressant de voir la place qu'occupe l'hypersensibilité au paracétamol par rapport aux autres hypersensibilités médicamenteuses les plus courantes: dans une étude réalisée sur 180 patients turcs atteints d'intolérance aux antalgiques (110), la molécule la plus fréquemment en cause était l'acide acétylsalicylique (72,1%), suivie par les autres AINS (68,4%) puis par le paracétamol (15,8%). De même, au département de dermatologie à Cracovie (111), une analyse sur 3 ans (de 1997 à 2001) a révélé 31 patients présentant des troubles cutanés liés à l'administration d'un médicament et a montré que parmi les molécules en cause l'aspirine a pris la première place et le paracétamol la troisième. L'incidence de l'hypersensibilité au paracétamol est donc loin derrière celle des AINS. Une autre étude (112) a évalué la place du paracétamol par rapport aux AINS et aux ATB: parmi les 163 patients présentant une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, 22% ont été attribuées aux pyrazolés, 20,86% à l'AAS, 9,20% aux pénicillines et ses dérivés et seulement

1,84% au paracétamol. De même une étude observationnelle menée sur une période de 1 an dans le service de dermatologie d'un hôpital situé dans l'Est de l'Inde (113), a montré que sur les 53 cas d'hypersensibilités médicamenteuses retenues le paracétamol est imputé dans 11,30% des cas, en deuxième position derrière la famille des antibiotiques.

L'ensemble des données de la littérature fait la distinction entre 2 types d'hypersensibilité au paracétamol: les HS isolées et les HS dites croisées.

III. Les hypersensibilités isolées au paracétamol

III. 1. Le profil de la population

Dans notre enquête, nous montrons que les femmes d'âge compris entre 30 et 40 ans sont plus sujettes à développer une réaction d'hypersensibilité au paracétamol; les moins de 20 ans et les personnes âgées étant les plus épargnés. Les études publiées vont dans le même sens.

Six grandes études apportent des informations sur les patients à risque. L'une réalisée dans une clinique allergologique au CHU de Montpellier sur une période de 4 ans (de mai 1996 à mai 2000) (114) recueille tous les cas d'hypersensibilité au paracétamol; d'après leurs résultats, ils recensent plus de femmes et précisent que l'âge moyen est de 35 ans. De même, le centre de surveillance des effets secondaires médicamenteux des Pays Bas (115) indique que l'âge moyen pour présenter une HS au paracétamol est de 45 ans et recense 60% de femmes pour 40% d'hommes. « The WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring » met en évidence 44 cas d'HS au paracétamol notifiés par l'OMS (115) avec 27 femmes pour 16 hommes, l'âge moyen étant de 34,4 ans. Le centre tunisien de pharmacovigilance a notifié 119 HS au paracétamol (116) entre Septembre 1990 et Septembre 2000, il recense également plus de femmes, l'âge moyen d'apparition des troubles n'est cependant pas précisé. Une autre étude menée à partir de 59 cas d'EPF dus principalement au paracétamol (117) montre là aussi une prédilection féminine, de plus il est établi une relation entre la classe médicamenteuse en cause et l'âge d'apparition de l'HS: les antibiotiques concerneraient davantage des patients âgés de 60 ans et plus, et le paracétamol des patients de moins de 50 ans. Enfin parmi les travaux de synthèse nous citerons Ayonrinde (118), auteur Australien qui, à partir d'un cas marquant d'anaphylaxie au paracétamol, a mené une enquête auprès du centre australien de pharmacovigilance de 1973 à Juillet 1998. Il a ainsi sélectionné 68 cas d'hypersensibilité au paracétamol seul, 60% de ces réactions étant survenues chez des femmes et bien que l'âge moyen d'apparition ne soit pas indiqué, les extrêmes allaient de 2 mois à 92 ans.

Les case-reports publiés montrent que les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes (39 femmes pour 17 hommes), confirmant nos résultats. En revanche, l'âge d'apparition de l'HS au paracétamol est très variable, allant de 15 mois (119) à 93 ans (120). Nous avons classé dans un tableau les différents cas rapportés selon l'âge d'apparition des manifestations d'hypersensibilité au paracétamol:

Age (années)	[0-15]	[16-19]	[20-29]	[30-39]	[40-59]	[60-69]	70 et +
Nombre de cas	8	2	6	4	3	4	2
Références bibliographiques	(119)	(129)	(131)	(137)	(141)	(144)	(147)
	(122)	(130)	(132)	(138)	(142)	(145)	(120)
	(123)		(133)	(139)	(143)	(146)	
	(124)		(134)	(140)		(118)	
	(125)		(135)				
	(126)		(136)				
	(127)						
	(128)						

Tableau 43 : Nombre de cas selon l'âge d'après les données de la littérature

Par rapport aux résultats de l'enquête et aux études mentionnées ci-dessus où les personnes de 30 à 40 ans seraient plus à risque de développer une HS au paracétamol, ce sont chez les enfants pour lesquels le nombre de cas rapportés est le plus important. Ces case-reports sont à prendre en compte avec recul, en effet les cas sont plus facilement rapportés chez l'enfant par rapport aux adultes en raison du sentiment de crainte qui existe lorsqu'il s'agit d'un enfant. Par ailleurs, un auteur a analysé d'autres cas rapportés d'hypersensibilité isolée au paracétamol (148, 149, 150, 151, 152) et est en accord avec nos conclusions: sur les 12 patients concernés, 11 sont des femmes d'âge variant de 21 ans à 65 ans avec une moyenne de 39 ans.

III. 2. Les manifestations d'hypersensibilité observées

L'hépatotoxicité au paracétamol est bien décrite, mais peu de manifestations d'hypersensibilité dues au paracétamol sont connues.

Dans notre enquête, la réaction anaphylactique de grade III est la manifestation d'hypersensibilité la plus fréquente suivie par des réactions cutanées peu sévères (érythèmes, PEAG, urticaires, EPF...). Les œdèmes de Quincke, le syndrome de Stevens Johnson ou encore le syndrome de Lyell sont peu retrouvés dans notre étude. Contrairement à nos résultats, le choc anaphylactique au paracétamol est très peu décrit dans la littérature, les réactions les plus fréquemment rapportées sont des réactions cutanées peu sévères, puis des manifestations respiratoires (rhinites, asthmes, bronchospasmes). Les autres manifestations, telles les réactions anaphylactiques graves et les toxidermies potentiellement sévères, restent rarement décrites.

En effet, d'après le registre australien des réactions indésirables médicamenteuses (118), sur les 68 patients enregistrés comme présentant une réaction au paracétamol, 47 ont présenté un rash (incluant les EPF), 15 un bronchospasme et seulement 3 une réaction anaphylactique de grade III. A partir des 44 cas notifiés par « The WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring » (115) il est mis en évidence: 28 éruptions cutanées (urticaires, érythèmes, rashes maculo-papuleux), 16 bronchospasmes ou dyspnées, 4 réactions anaphylactiques de grade III, et 16 effets autres (prurit, palpitations, hypotension...). D'après le centre tunisien de pharmacovigilance (116), les types de lésions d'HS au paracétamol sont variées, les plus fréquentes étant des manifestations cutanées peu

sévères; seules quelques réactions se sont avérées graves, telles que des syndromes de Lyell ou des chocs anaphylactiques. Enfin l'étude regroupant 12 patients hypersensibles au paracétamol (148, 149, 150, 151, 152) présente 10 urticaires (dont 5 généralisées), 1 EPF et seulement un choc anaphylactique.

III. 2. 1. Les manifestations cutanées

Les réactions indésirables cutanées au paracétamol sont très variables allant du simple érythème à des manifestations dont certaines menacent le pronostic vital. Dans notre enquête, bien que les manifestations cutanées isolées ne soient pas les plus représentatives, 19,18% des manifestations d'HS au paracétamol sont des érythèmes, les EPF ne représentent que 5,31% des manifestations et les nécrolyses épidermiques toxiques uniquement 1,63% des cas. Le centre tunisien de pharmacovigilance se rapproche de nos observations (116): d'après leurs résultats les manifestations cutanées attribuées au paracétamol les plus fréquentes sont l'urticaire (34,4%), et les éruptions cutanées maculopapuleuses (30,2%); ils recensent moins d'EPF (12,6%) et très peu de nécrolyses épidermiques toxiques.

III. 2. 1. 1. Les réactions cutanées peu sévères

A partir des case-reports décrits dans la littérature, outre les EPF, les 4 réactions cutanées peu sévères les plus publiées suite à l'administration de paracétamol sont : les PEAG (133, 153, 154, 155, 156, 157, 113), les urticaires (158, 159, 140, 139, 129), les angioedèmes (129) et les éruptions prurigineuses (160, 161) parfois généralisées (123, 129) nécessitant la mise en place d'un traitement. Parmi les manifestations cutanées évoquées dans notre enquête, ces quatre effets sont également les plus fréquents. D'autres manifestations d'HS cutanée, peu courantes, ont été décrites: 1 cas d'éruption lichénoïde induit par du paracétamol chez une femme de 63 ans (145) (également 1 cas dans notre enquête), 1 cas de dermatose purpurique apparu sur le dos et les bras d'un homme de 23 ans (134) et 1 cas de dermatose bulleuse (162, 163).

III. 2. 1. 2. Les EPF

La manifestation d'hypersensibilité la plus décrite dans la littérature, et qui représente pourtant une faible proportion des réactions d'HS attribuées au paracétamol, est l'érythème pigmenté fixe. La fréquence avec laquelle le paracétamol est utilisé, combinée à la rareté des EPF attribués au paracétamol font suggérer que l'incidence est relativement faible. En effet, sur les 64 EPF diagnostiqués dans une clinique entre Janvier 1996 et Février 1998 (164), seul 1 cas a été attribué au paracétamol. Cette étude montre que l'EPF au paracétamol est rare et concerne moins de 1,5% de tous les EPF recensés. De même, au Royaume-Uni, malgré l'utilisation répandue du paracétamol, les EPF rapportés au paracétamol font l'objet de moins de 10 publications dans la littérature.

D'autres études attribuent davantage d'EPF au paracétamol : au Japon, un total de 23 toxidermies suite à une prise de paracétamol a été rapporté, et parmi ces 23 toxidermies, 8 étaient représentées par des EPF. De même, une autre étude réalisée dans un service de

dermatologie (165) a recensé 52 EPF sur une période de 20 ans (1990 à 2009); or pour 15,4% des EPF le paracétamol est la molécule imputée, derrière les AINS et les ATB. Constatation renforcée par une étude effectuée à partir des services dermatologiques de 17 centres universitaires français sur une durée de 3 ans (117) qui a comptabilisé cinquante-neuf cas d'EPF (environ 1 cas par année par hôpital), après analyse des cas il est trouvé que le paracétamol est la première molécule en cause, suivi par les AINS.

De nombreux case-reports présentant des EPF attribués au paracétamol ont été publiés (166, 157, 167, 144, 168, 128, 120, 142, 121, 169, 170, 131, 143, 147); comme le suggère notre enquête, la plupart des cas sont décrits chez des personnes âgées. A partir des 59 cas d'EPF au paracétamol répertoriés en France (117) Brahimi N. et al mettent en évidence l'existence d'une relation entre la localisation de l'EPF et le sexe: 90% des hommes avaient des lésions localisées sur les parties génitales alors que 89% des femmes avaient des lésions localisées sur les membres (en particulier sur les mains et les pieds). Parmi les case-reports répertoriés nous ne disposons pas assez de renseignements en rapport avec la localisation des lésions pour confirmer les dires de l'étude, cependant, pour les quelques cas renseignés, nous remarquons que les EPF sont la plupart du temps localisés au niveau des membres inférieurs ou supérieurs chez les femmes.

III. 2. 1. 3. Les réactions cutanées graves

Très peu de cas de syndrome de Stevens Johnson et de syndrome de Lyell ont été rapportés avec l'utilisation du paracétamol. Dans une étude de cas, le risque de nécrolyse épidermique toxique lié à l'utilisation du paracétamol est estimé à 0,6% en France et à 9,3% dans les autres pays (171). Notre enquête confirme la rareté de ces manifestations d'HS au paracétamol avec 1,63% de nécrolyses épidermiques toxiques comptabilisées. Bien que ces réactions cutanées au paracétamol soient rares, elles existent et peuvent mettre la vie en danger. Aussi plusieurs cas de nécrolyses épidermiques toxiques ont été publiés dans la littérature: un cas de SSJ chez un enfant de 11 ans confirmé par biopsie (122), le cas d'une femme de 40 ans qui a développé une nécrolyse épidermique toxique après la prise de paracétamol (137), un syndrome de Lyell provoqué par du paracétamol chez une fillette de 7 ans (126), et un cas de PEAG qui s'est aggravé en nécrolyse épidermique toxique entraînant de graves troubles hémodynamiques après l'administration intraveineuse de proparacétamol (133).

III. 2. 2. Les réactions anaphylactiques graves

A l'inverse des résultats présentés par notre étude, les réactions anaphylactiques graves ou potentiellement sévères en réponse à l'administration de paracétamol sont rares dans la littérature mais ne sont pas nulles. Aussi, il a été rapporté deux cas d'œdèmes de Quincke (172, 119), 7 cas de réactions anaphylactiques de grade II (152, 173, 118, 141, 174, 175, 160), 2 cas de réactions anaphylactiques de grade I (123, 176) et 3 chocs anaphylactiques (127, 177, 141).

A noter que l'étude réalisée au CHU de Montpellier (114) précise que sur les 13 patients allergiques au paracétamol tous ont développé des réactions cutanées et 5 un choc anaphylactique, ainsi 38% des 13 patients allergiques au paracétamol ont présenté une réaction anaphylactique de grade III. Ce pourcentage est en accord avec nos propres résultats: 34% des patients de notre étude ont développé des réactions anaphylactiques de grade III. La réalité des chocs anaphylactiques au paracétamol serait donc sous-estimée dans la littérature.

III. 2. 3. Les manifestations autres

Quelques cas isolés de manifestations d'hypersensibilité attribuées au paracétamol mais peu ou non connues ont été publiés:

Un syndrome de Churg-Strauss (CSS) (symptômes asthmatiques, fièvre et pétéchies sur les jambes) développé par une femme japonaise de 64 ans suite à la prise de paracétamol, après traitement elle a présenté une guérison sans séquelle au bout de plusieurs mois. À notre connaissance, il n'y a pas eu d'autre cas publié de CSS induit par le paracétamol (146).

Une hépatite allergique chez une jeune fille de 14 ans avec une augmentation des marqueurs hépatiques, une éruption cutanée et un ictère attribués au paracétamol (178).

Un cas d'hypersensibilité au paracétamol sous forme de rhabdomyolyse touchant un jeune homme de 17 ans (130).

Deux cas de vascularite cutanée ont été rapportés (179, 180).

Un cas de pneumopathie allergique induit par du paracétamol chez une femme de 20 ans (135).

III. 3. L'influence du terrain atopique

Les quelques études mentionnant l'influence d'un terrain atopique dans l'hypersensibilité isolée au paracétamol sont contradictoires.

Une étude affirme que le principal facteur de risque d'intolérance aux antalgiques et antipyrétiques comme le paracétamol est la présence d'une atopie personnelle (181), cette étude précise que ce facteur de risque est aussi retrouvé dans l'intolérance aux AINS. Comme vu précédemment, la prévalence des réactions d'HS aux antalgiques/antipyrétiques est estimée entre 0,3% et 1 % de la population générale (109), mais d'après les résultats de cette étude elle est nettement plus élevée chez les patients atopiques (de 1,5% jusqu'à 30 % suivant les données), et ce quel que soit leur terrain atopique (asthme, eczéma...). Précisons tout de même que 75% des cases-reports issus de la littérature qui décrivent une hypersensibilité au paracétamol avec terrain atopique le sont pour de l'asthme. Dans notre enquête, nous avons mis en évidence que les patients présentant un terrain atopique étaient plus susceptibles de développer une réaction d'HS au paracétamol. Cette association entre terrain atopique et réactions d'hypersensibilité aux antalgiques pourrait résulter d'une

activation particulièrement plus élevée des polynucléaires basophiles, des mastocytes et des éosinophiles chez ces patients.

Plusieurs études réfutent l'influence du terrain atopique dans l'HS au paracétamol. L'étude réalisée par Kvedariene et al au CHU de Montpellier (114) montre que parmi les 13 patients allergiques au paracétamol et les 71 qui ne le sont pas, la présence d'un terrain atopique est similaire dans les 2 groupes (53,8% pour les patients hypersensibles et 43,7% pour les non sensibles). De même, parmi les 5 cas d'hypersensibilité immédiate après ingestion du paracétamol notifiés par les médecins du centre de surveillance des effets secondaires médicamenteux des Pays Bas (115), seul 1 cas d'atopie est recensé.

D'après les quelques case-reports pour lesquels la présence d'un terrain atopique est renseignée nous nous apercevons que ces patients atopiques présentent surtout des manifestations d'hypersensibilité au paracétamol à type d'urticaire (139, 116, 125). Dans notre enquête nous avons fait le même constat : une personne avec des antécédents d'atopie, qui présente une hypersensibilité au paracétamol, a plus de risque de développer une réaction anaphylactique ou une urticaire.

III. 4. Données sur la molécule

D'après les données de la littérature la dose de paracétamol à l'origine de la réaction d'hypersensibilité varie de 75mg jusqu'à 2g. Dans notre enquête, la dose cumulée de paracétamol à laquelle est apparue la manifestation d'hypersensibilité s'étend de 50 mg à 6g. De très faibles doses de paracétamol peuvent donc induire des réactions d'hypersensibilité. Néanmoins, les données de la littérature rapportent surtout des effets indésirables pour des posologies de 500mg alors que dans notre enquête, la majorité de la population présente une hypersensibilité au paracétamol pour une dose de 1g.

Aucune étude ne nous renseigne sur le fait que l'HS isolée au paracétamol suive ou non une relation dose poids. D'après les case-reports et la plupart des résultats de notre enquête, la dose de paracétamol à l'origine de la manifestation d'hypersensibilité est en accord avec les indications du RCP donc avec le poids de la personne. Néanmoins, 3 case-reports présentent une hypersensibilité au paracétamol pour des doses cumulées de paracétamol dépassant la dose poids: un cas d'EPF vulvaire chez une femme de 64 ans pour une dose cumulée de paracétamol de 2 grammes (142), une éruption prurigineuse chez un jeune homme de 12 ans systématiquement après avoir reçu 2 fois 1000mg de paracétamol (124) et une hépatite allergique chez une jeune fille de 14 ans après avoir consommé 1,80g de paracétamol (178). De même, à partir des données de notre enquête, la relation entre la dose de paracétamol nécessaire pour induire une réaction d'hypersensibilité et le poids de l'individu ne s'applique pas pour tous les cas. Nous rapportons également le cas d'une femme de 29 ans qui a pris intentionnellement du paracétamol avec d'importants surdosages à neuf reprises au cours d'une période de 21 mois (136). Au bout du sixième surdosage la patiente a développé une éruption cutanée sur la poitrine et les épaules. L'éruption du 6^{ème} surdosage et les suivantes ont ensuite été attribuées aux fortes doses répétées de paracétamol. Ainsi se pose la question d'un effet dose dépendant variant selon la susceptibilité de la personne.

D'autres auteurs relient l'intensité de la réaction avec la dose de paracétamol administrée, l'intensité de l'effet augmentant avec la dose de paracétamol dès lors qu'elle dépasse le seuil de sensibilité individuel (141, 182, 177). Dans notre enquête, nous avons remarqué que pour des doses de paracétamol inférieures à 500mg ce sont surtout des manifestations cutanées, souvent retardées, qui surviennent et peu de réactions anaphylactiques. L'étude de Kvedariene V et al (114) présente le contraire: parmi les 13 patients allergiques au paracétamol, 5 ont développé un choc anaphylactique pour de faibles doses de paracétamol alors que les autres ont présenté des réactions cutanées pour des doses de paracétamol plus fortes, comprises entre 370 à 1410 mg. Cette observation se confirme au regard des cases reports: en calculant la moyenne des cas présentant une hypersensibilité immédiate, on arrive à une dose de paracétamol de 465mg contre une dose de 1450 mg pour les hypersensibilités retardées.

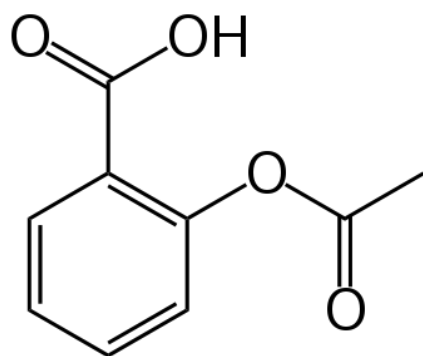
Les mêmes auteurs reliant l'intensité de la réaction avec l'augmentation de la dose de paracétamol (141, 182, 177), ont montré que la dose de paracétamol à l'origine de la manifestation d'hypersensibilité est sans rapport avec une histoire d'atopie; ce constat est en accord avec les données de notre enquête pour lesquelles la présence d'un terrain d'hypersensibilité n'influence en rien la dose de paracétamol à l'origine de la réaction.

Nous rapportons également le cas d'un garçon de 15 ans, présentant quatre épisodes reproductibles de réaction anaphylactique après l'administration de paracétamol pour des doses thérapeutiques normales (174). Il est spécifié que l'épisode le plus grave s'est produit à 12 ans, après l'administration intraveineuse de paracétamol au cours d'une récupération post-opératoire. On peut se demander si la voie parentérale n'occasionnerait pas des manifestations d'hypersensibilité plus graves, car le risque d'anaphylaxie serait plus élevé par voie parentérale. Dans notre étude, on ne retrouve pas plus de réactions anaphylactiques que la voie d'administration du paracétamol soit orale ou parentérale.

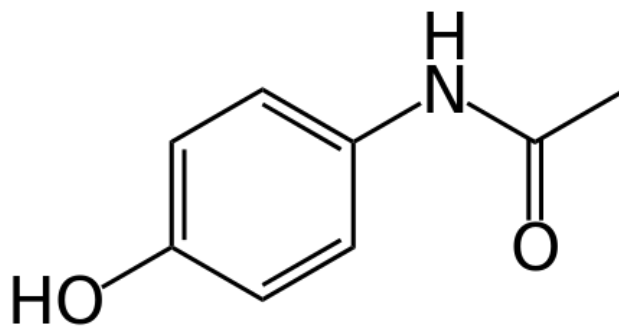
IV. Les réactions d'hypersensibilité associées entre le paracétamol et les AINS

Comme évoqué dans la première partie de cette thèse, on parle d'hypersensibilité croisée entre deux substances chimiques différentes lorsqu'elles partagent entre elles des analogies structurales, de telle façon que les cellules immunocompétentes spécifiques ne les différencient pas. En effet, dans l'hypersensibilité croisée les IgE dirigées contre un allergène sont également capables de reconnaître les épitopes d'autres allergènes semblables. Les hypersensibilités croisées s'observent donc pour des hypersensibilités allergiques mettant en jeu un mécanisme immunologique.

Pour les réactions AINS/paracétamol, nous constatons d'une part que le paracétamol et l'AAS ne présentent pas de similitude dans leur structure chimique, et d'autre part nous verrons par la suite que le mécanisme d'HS en jeu n'est pas immunologique. Aussi nous ne pouvons parler d'HS croisée entre le paracétamol et les AINS, nous parlerons donc d'intolérance ou d'hypersensibilité médicamenteuse associée entre le paracétamol et les AINS.



Structure chimique
de l'acide acétylsalicylique



Structure chimique du paracétamol

IV. 1. La prévalence des hypersensibilités associées entre le paracétamol et les AINS

Les antécédents d'hypersensibilité à l'aspirine semblent jouer un rôle important dans le déclenchement des hypersensibilités au paracétamol. De nombreux cas d'intolérance dite croisée entre le paracétamol et les AINS ont été décrits avec une incidence très variable entre 5,3% et 40% des patients intolérants aux AINS selon les études (160, 161). Certains auteurs (183, 184) ont noté que ces réactions d'hypersensibilité associée sont plus fréquemment signalées que par le passé.

IV. 1. 1. La proportion d'intolérants aux AINS parmi les intolérants au paracétamol:

Une partie des patients intolérants au paracétamol est aussi intolérante aux AINS classiques. En étudiant les dossiers médicaux de 183 patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'ingestion d'analgésiques (avril 1980 à décembre 1998), Rosario et al ont mis en évidence que 11% de ces patients présentaient une réaction dite croisée entre le paracétamol et les AINS (185). Dans leur étude, Kvedariene V et al (114) montrent que la présence d'une intolérance aux AINS (à l'aspirine ou à l'ibuprofène) est retrouvée pour 3 des 13 patients avec hypersensibilité au paracétamol contre aucun cas pour les 71 patients sans hypersensibilités au paracétamol. Dans notre enquête sur les 32 patients avec hypersensibilité au paracétamol pour lesquels la sensibilité aux AINS est renseignée, 19 présentent une intolérance aux AINS (59,4%). Le fait d'être intolérant aux AINS serait donc un facteur de risque, ou le témoin d'un mécanisme commun d'hypersensibilité, non IgE médié; aussi, chez les patients avec hypersensibilité au paracétamol, les soignants doivent rechercher une hypersensibilité aux AINS tel que l'aspirine.

IV. 1. 2. La proportion d'intolérants au paracétamol parmi les intolérants aux AINS:

La prévalence des réactions dites croisées dans ce sens serait de 7%. Dans son ouvrage, Szczeklik affirme que moins de 5% des sujets sensibles à l'aspirine réagissent au paracétamol (186). Des études antérieures montrent que des réactions cutanées après

exposition au paracétamol se produisent pour environ 10% des patients ayant une intolérance à l'aspirine ou à d'autres AINS. Plusieurs études ont recherché une hypersensibilité au paracétamol chez des sujets intolérants aux AINS, dont celle de Pasterello: 367 patients intolérants aux AINS et 243 témoins sains ont reçu des doses orales de paracétamol, et 14 % des sujets intolérants aux AINS ont réagi au paracétamol contre 1 seul cas dans la population saine (187). Une autre étude décrit 106 patients avec hypersensibilité aux AINS, ayant reçu des doses orales, progressivement croissante, de paracétamol; 10 ont réagi au paracétamol (9,4%) (184). Enfin une troisième étude réalisée sur une période de 3 ans (oct 2005 à oct 2007) dans 2 cliniques allergologique à Caracas montre que sur les 303 patients intolérants aux AINS, 40,9% ont présenté une intolérance au paracétamol (189).

D'après toutes ces études, la probabilité d'avoir une hypersensibilité au paracétamol lorsque l'on réagit déjà à au moins 1 AINS varie de moins de 5% à 40,9%...

IV. 1. 3. La proportion d'intolérants au paracétamol chez les patients asthmatiques:

Plusieurs auteurs ont cherché à analyser si la prévalence de l'hypersensibilité au paracétamol était plus élevée chez des sujets avec asthme à l'Aspirine® et/ou polypose naso-sinusienne. Les avis sont partagés: selon Settipane et al, 20 à 30% des patients asthmatiques sensibles à l'Aspirine® sans polypose naso-sinusienne présenteraient une hypersensibilité au paracétamol (aucun des patients avec asthme induit par l'Aspirine® avec polypose naso-sinusienne n'ont réagi au paracétamol) (160). Plus récemment, Jenkins et al, ont prouvé que moins de 2% des patients asthmatiques en général étaient sensibles à l'aspirine et au paracétamol (190).

En Mars 2002, tous les articles apportant des données sur la sensibilité à l'aspirine chez des patients présentant des symptômes d'asthme ont été sélectionnés. Il a été établi que la prévalence de l'asthme induit par l'aspirine est de 21% pour les adultes et 5% pour les enfants. Un autre objectif de l'étude était de déterminer si chez ces patients identifiés comme présentant de l'asthme induit par l'aspirine, l'ingestion de paracétamol déclenchait une réaction d'hypersensibilité. Parmi ces patients présentant un asthme induit par l'aspirine, 7% présentait une sensibilité associée au paracétamol (190).

IV. 1. 4. Les différents AINS concernés par l'hypersensibilité associée au paracétamol:

Les molécules pour lesquelles on retrouve une hypersensibilité médicamenteuse associée semblent être le plus souvent l'Aspirine® et l'ibuprofène d'après les données de la littérature. C'est ce qui ressort aussi de notre enquête : plus de la moitié des AINS impliqués dans des réactions d'hypersensibilité associée avec le paracétamol concernent l'acide acétylsalicylique, vient ensuite l'ibuprofène.

On retrouve des hypersensibilités médicamenteuses associées également avec des AINS qui ne sont plus utilisés en France, comme les pyrazolés: dans une étude portant sur 24 sujets intolérants aux pyrazolones, 4% n'ont pas toléré le paracétamol (191).

Les données de la littérature sont en désaccord sur la tolérance ou l'intolérance associée entre le paracétamol et le nimésulide. Une étude par Asero en 1998 a évalué la tolérance du paracétamol chez 9 patients réagissant au nimésulide. Le paracétamol n'a engendré aucune réaction, les auteurs concluent donc que le paracétamol est bien accepté par les patients intolérants au nimésulide (192). Plus récemment, ces mêmes auteurs font part de la liste des AINS qui croisent avec le paracétamol dans une étude effectuée sur 29 patients intolérants au paracétamol: ils mettent en évidence 9 réactions entre le paracétamol et le nimésulide, 9 réactions entre le paracétamol et l'AAS et 11 réactions entre le paracétamol et d'autres AINS utilisés moins fréquemment (non précisés) (193). A l'inverse, ils concluent que le nimésulide pourrait présenter une hypersensibilité associée avec le paracétamol. Nous noterons qu'aucun cas d'hypersensibilité dite croisée au paracétamol et au nimésulide ne figure dans notre enquête.

IV. 1. 5. Hypersensibilité « croisée » entre le paracétamol et les AINS par rapport aux autres AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1:

Là aussi, d'après les données de la littérature, les avis divergent quant à la place qu'occupent les intolérances associées paracétamol/AINS par rapport aux autres AINS.

Pour étudier la fréquence des hypersensibilités croisées au sein des AINS, 303 patients intolérants à l'aspirine ont eu des tests réalistes à d'autres molécules: paracétamol (dose maximale 500 mg), nimésulide (dose maximale 100 mg), méloxicam (dose maximale 15 mg) et célécoxib (dose maximale 200 mg). Parmi toutes ces molécules considérées comme des inhibiteurs faibles de la COX-1, le paracétamol a été le plus souvent mis en cause, suivie par le Nexen®, le Méloxicam®, et, moins fréquemment par les coxibs (189). Compte tenu de ces résultats, les patients intolérants à l'aspirine devraient être soumis au moins à des tests d'exposition par voie orale avec du paracétamol afin d'éviter des réactions potentiellement graves.

Une autre étude réalisée à partir de 106 patients avec hypersensibilité aux AINS, a montré 10 intolérances pour le paracétamol, contre 5 pour le célécoxib, et 16 pour le nimésulide. Contrairement à l'étude précédente, il a été comptabilisé plus de réactions associées entre les AINS et le nimésulide qu'entre les AINS et le paracétamol (188).

IV. 1. 6. La tolérance au paracétamol dans le temps

Certains auteurs se sont posé la question de savoir si la tolérance du paracétamol chez des sujets intolérants aux AINS était durable dans le temps (185). Pour ce faire, après avoir déterminé sur un échantillon de 183 patients intolérants aux AINS ceux qui ne réagissaient au paracétamol, ils ont contacté ces patients afin d'établir si la tolérance au paracétamol était persistante. Le paracétamol a été toléré par 95,6% des patients (174). Ils

en ont conclu que la tolérance au paracétamol perdure dans le temps, chez des patients avec hypersensibilité aux AINS.

IV. 2. Le profil de la population

Les raisons de ces réactions d'hypersensibilité médicamenteuse associée entre le paracétamol et les AINS ne sont actuellement pas claires. D'après les données de la littérature, il n'y a pas de caractéristique particulière permettant de distinguer ces patients à risque, notamment l'âge, le sexe voire la présence de maladies atopiques. Comme le confirme cette étude (187) qui a cherché à évaluer quels étaient les facteurs de risque pour développer une réaction d'hypersensibilité au paracétamol à partir de 367 patients intolérants aux AINS, aucune différence n'a été observée en terme d'âge ni de sexe (à noter qu'on dispose d'un nombre très élevé de femmes parmi les cas d'hypersensibilité aux AINS). De même, les case-reports publiés mettent aussi bien en évidence des femmes d'une trentaine d'années, que des hommes quarantenaires ou des jeunes adultes âgés de 16 à 28 ans. D'après les données de notre enquête, les réactions d'hypersensibilité « croisée » paracétamol/AINS touchent en grande majorité des femmes, d'âge adulte ; mais ces résultats sont à prendre avec du recul devant le faible nombre de cas renseignés.

IV. 3. L'influence du terrain atopique

On sait que le terrain atopique influence la survenue des réactions d'hypersensibilité aux AINS, et semblerait être un facteur de risque dans la survenue des intolérances associées entre les AINS et le paracétamol. Dans notre enquête, la présence d'un terrain allergique ne modifie en rien la survenue d'une hypersensibilité « croisée » entre le paracétamol et les AINS. Cependant une étude (187) et quelques case-reports (184) montrent l'inverse. En effet, cette étude (187) rapporte 36% de sujets atopiques parmi les patients avec hypersensibilités aux AINS et au paracétamol contre 23% de sujets atopiques parmi les témoins sains. Une autre étude effectuée sur 29 patients intolérants à ces deux mêmes molécules montre que 16 d'entre eux (55,1%) présentent des antécédents familiaux d'allergie et 7 (24,1%) un terrain atopique personnel (193). De même, sur 5 patients développant une intolérance associée paracétamol/AINS tous possèdent un terrain atopique (allergie au lait, aux œufs, aux pollens...) (194).

Ainsi, les études publiées vont dans le sens d'un risque accru d'hypersensibilité médicamenteuse associée entre le paracétamol et les AINS quand un terrain atopique existe. Nous remarquons que plusieurs case-reports présentent des intolérances associées entre les AINS et le paracétamol chez des patients atopiques et notamment avec un terrain asthmatique. Nous citerons le cas de 2 patients souffrant depuis 10 ans d'urticaire sévère et d'angio-œdèmes survenant après la prise d'AAS ou de paracétamol (139). Ces 2 patients avaient un terrain atopique et de l'asthme léger persistant depuis l'enfance. Autre exemple, 4 jeunes réagissant au paracétamol et à l'AAS; ils avaient tous un terrain atopique et sur les 4, 3 étaient asthmatiques (195). Enfin, le cas d'une adolescente asthmatique intolérante à l'aspirine, à l'ibuprofène et au paracétamol (175). Mais toutes les études ne vont pas dans ce sens : pour déterminer s'il existe une réactivité entre l'aspirine et le paracétamol, un

échantillon de sujets asthmatiques a été sélectionné et soumis à des tests d'exposition oraux à deux analgésiques : le paracétamol et l'AAS. Il a été déterminé que le terrain asthmatique est incontestablement un facteur de risque pour la survenue d'une intolérance à l'aspirine, mais n'est associé à aucun risque accru d'intolérance au paracétamol (196). A l'heure actuelle, nous manquons de données pour établir un lien entre le terrain asthmatique des patients et la survenue d'une hypersensibilité médicamenteuse associée paracétamol/AINS.

IV. 4. Les manifestations d'hypersensibilité observées chez des sujets présentant une hypersensibilité « croisée » paracétamol/AINS :

IV. 4. 1. Réactions anaphylactiques peu sévères

D'après une étude réalisée sur 106 patients intolérants aux AINS (184), les effets indésirables observés sur les 10 patients réagissant au paracétamol ont été essentiellement des manifestations cutanées (7 cas) telles que des urticaires et des érythèmes; en outre, 2 prurits généralisés et 1 œdème de Quincke ont été observés. Les données de la littérature ainsi que les données de notre enquête décrivent principalement ces mêmes réactions avec des érythèmes (191, 193), des urticaires (139, 195) et des angio-oedèmes (139, 184).

IV. 4. 2. Bronchospasmes, dyspnées, réactions anaphylactiques de grade III

En 1967, un premier cas de bronchoconstriction au paracétamol est rapporté chez un patient intolérant à l'aspirine (197). Dès lors, quelques cas de bronchoconstriction au paracétamol ont été publiés pour des patients intolérants aux AINS. Un auteur montre que parmi les 11% de patients à avoir déclenché une réaction croisée entre le paracétamol et les AINS, 3% ont présenté des crises de bronchospasme (185).

Parmi les quelques case-reports publiés nous remarquons que ces manifestations d'hypersensibilité surviennent surtout en présence d'un terrain asthmatique (195, 175), ou d'un asthme induit par l'AAS (190). Une étude réalisée sur 5 patients présentant un asthme induit par l'AAS renforce cette constatation (194): les 5 patients ont reçu 500 mg de paracétamol par voie orale, ils ont tous présenté une bronchoconstriction plus ou moins forte évaluée par mesure du volume expiratoire maximal en une seconde (FEV1). Ils ont donc montré que des changements considérables dans le FEV1 peuvent survenir lorsque certains patients présentant un asthme induit à l'Aspirine® reçoivent du paracétamol. Les résultats de cette enquête soulignent aussi l'importante variation de bronchoconstriction d'un individu à l'autre suite à l'administration de paracétamol. Les raisons de ces variations individuelles ne sont pas élucidées. Dans notre étude, 26% des sujets avec hypersensibilité médicamenteuse associée paracétamol/AINS (5 cas) avaient présenté une réaction anaphylactique de grade III avec une dyspnée importante suite à l'administration de paracétamol; parmi eux, 3 (60%) étaient asthmatiques. Settipane et al ont également utilisé leur étude pour comparer les bronchoconstrictions induites par le paracétamol par rapport à celles induites par l'aspirine. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative dans l'ampleur de la réduction du FEV1 quel que soit le produit, la réaction au paracétamol a été

significativement plus courte que celle de l'Aspirine® et moins sévère, d'après le nombre moyen de traitements requis par nébuliseur (160).

Ainsi des manifestations cutanées peu graves voire des œdèmes sont les réactions d'hypersensibilité au paracétamol les plus courantes lors d'une intolérance paracétamol/AINS. Quelques cas de bronchospasme ont été décrits, essentiellement sur terrain asthmatique.

IV. 4. 3. Aggravation des symptômes avec les prises

Plusieurs articles rapportent que des réactions d'hypersensibilité légères au paracétamol chez des patients intolérants aux AINS peuvent précéder des réactions indésirables plus graves. Nous reprendrons ici le cas d'un jeune garçon de 12 ans, qui présentait une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse associée entre l'ibuprofène et le paracétamol. Après chaque prise de paracétamol (en tout 3 prises : à 6 ans, 8 ans et 12 ans) il constatait une aggravation de la symptomatologie d'urticaire/angio-œdème une heure après l'ingestion de paracétamol (184). Aussi, l'utilisation de paracétamol chez des patients intolérants aux AINS et qui ont des antécédents de réactions d'hypersensibilité à cette molécule peut donner lieu à des réponses de plus en plus sévères, y compris des réactions anaphylactiques systémiques.

IV. 5. Données sur la molécule

IV. 5. 1. Délai d'apparition des symptômes et dose de paracétamol utilisée

Pour tous les case-reports renseignés (195, 184, 139, 175), le délai d'apparition de la réaction d'hypersensibilité associée au paracétamol est court : de 30 minutes à 2 H. De même, dans notre enquête la majorité des manifestations d'HS surviennent entre quelques minutes à 1H. La dose de paracétamol nécessaire pour déclencher la réaction varie de 64 mg à 650 mg d'après les données de la littérature, dans notre enquête cette dose est comprise entre 61 mg à 1 g avec une dose moyenne de 705,5 mg de paracétamol.

IV. 5. 2. Réactions d'hypersensibilité « croisée » doses-dépendantes

Les données disponibles indiquent que les patients qui sont très sensibles à l'Aspirine® sont plus susceptibles d'être sensibles au paracétamol que ceux qui nécessitent des doses élevées d'Aspirine® pour réagir (190). La dose d'AAS nécessaire pour déclencher une intolérance serait donc corrélée avec la fréquence des réactions croisées au paracétamol : d'après une étude (160), lorsque la dose d'Aspirine® provoquant la réaction d'intolérance est de 30 mg, 83% des patients (5/6) réagissent aussi au paracétamol, mais quand la dose d'Aspirine® est de 150 mg, aucun (0/4) des patients ne réagit au paracétamol. La réactivité croisée paracétamol/AINS est donc fonction de la dose des médicaments utilisés. Cette conclusion a également été soutenue par le rapport Kivity et al

(195), où 4 patients présentant une hypersensibilité à l'Aspirine® pour des doses inférieures à 126 mg ont présenté une hypersensibilité au paracétamol.

De plus, Settipane et al ont démontré que chez les patients présentant une intolérance aux AINS, les médicaments avec une faible activité inhibitrice de la COX-1 comme le paracétamol peuvent être tolérés lorsqu'ils sont administrés à des doses faibles, mais peuvent induire une réaction à des doses plus élevées (160), la dose seuil réactogène pouvant alors être déterminée par un test d'exposition au paracétamol par voie orale.

En outre, compte tenu du risque de bronchoconstriction plus important lors des intolérances associées paracétamol/AINS chez les sujets asthmatiques, Settipane et al recommandent que des doses élevées de paracétamol (1000 mg ou plus) soient évitées chez les patients asthmatiques sensibles à l'Aspirine® (160). Une autre étude indique que la plupart des asthmatiques qui sont sensibles à l'Aspirine® devraient tolérer des doses de paracétamol allant jusqu'à 650 mg avec peu de risques, notamment, de bronchospasme (198). Cependant pour d'autres, le risque de réaction au paracétamol chez les asthmatiques présentant une intolérance à l'Aspirine® ou aux AINS serait plus lié à la sévérité de l'asthme qu'à la dose de paracétamol ingérée (160, 161).

V. Données sur les mécanismes en jeu

V. 1. Hypersensibilité immédiate ou retardée au paracétamol

D'après notre enquête et les données de la littérature, que ce soit dans les HS isolées ou encore plus dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse associée paracétamol/AINS, les HS de type immédiat sont de loin les plus fréquentes devant les hypersensibilités intermédiaires puis retardées.

La plupart des rapports publiés dans la littérature décrivent une hypersensibilité immédiate au paracétamol, avec des symptômes qui surviennent souvent dans la première heure (118, 115). Par exemple, Kvedariene et al. (114) montrent que 9 des 13 patients réagissant au paracétamol le font sous la forme d'une réaction cutanée immédiate. Egalement, the « WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring », après avoir analysé les 44 cas d'HS attribués au paracétamol, ont trouvé qu'il s'agissait de réactions d'hypersensibilité sévères apparues moins d'une heure après la prise de paracétamol (115).

Mais des réactions retardées survenant au minimum 4 à 5 heures après la prise de paracétamol, et parfois avec des patch-tests positifs ont également été rapportées (199, 150, 154, 117, 155), bien que moins nombreuses par rapport aux réactions immédiates. Il semblerait que le temps de latence soit plus court que pour d'autres médicaments. En effet, l'étude décrivant 59 cas d'EPF dus à des réactions d'HS retardées au paracétamol montre pour certains cas des délais d'apparition variant uniquement de quelques heures (117) alors que le délai d'apparition habituel attribué à cette manifestation clinique est de 7 à 21 jours. L'étude observationnelle des lésions cutanées iatrogéniques menée dans le service de dermatologie situé à l'Est de l'Inde (145) a permis de mettre en évidence, par comparaison entre les différentes drogues suspectées dans l'étude, que les antimicrobiens et les analgésiques tel le paracétamol ont tendance à présenter une latence de réaction plus

courte face à des effets cutanés (alors que les antiépileptiques et l'allopurinol ont une plus grande latence). D'autres manifestations d'HS retardées (PEAG, EPF) ont été rapportées avec un délai de survenue qui était souvent de 30 minutes à 2 heures à l'occasion de tests de réintroduction de paracétamol par voie orale. Pour beaucoup de manifestations d'hypersensibilité médicamenteuse, les délais d'apparition sont souvent raccourcis lors des réintroductions. On sait que les cellules inflammatoires infiltrées au cœur de ces lésions sont principalement des lymphocytes T; compte tenu de l'apparition habituellement lente de ces lésions, leur apparition seulement quelques heures, voire un jour de temps après l'ingestion du paracétamol est intrigante et pourrait peut être s'expliquer par le fait que les cellules T sont déjà préactivées, diminuant donc le temps de latence.

En outre, nous mentionnons le cas d'une éruption lichenoïde induite par la prise de paracétamol chez une femme de 63 ans ayant déjà présenté un épisode similaire dans le passé; le temps de latence entre l'ingestion du médicament et l'apparition de la lésion était beaucoup plus long à l'époque que pour le nouvel incident (145). Ceci permet de rappeler qu'en cas d'allergie immédiate, comme retardée, la tendance est au raccourcissement des délais de réaction en cas de réadministration du médicament en cause.

V. 2. Les mécanismes physiologiques rapportés

Bien que les accidents d' HS au paracétamol soient rares, se pose la question d'une hypersensibilité allergique ou non allergique au paracétamol. En réalité, le mécanisme de l'HS au paracétamol n'est pas encore parfaitement élucidé et reste parfois flou; il semblerait d'ailleurs que plusieurs mécanismes physiopathologiques soient impliqués. D'après les données de la littérature, le mécanisme de l'hypersensibilité au paracétamol serait différent selon que le patient présente une HS « croisée » paracétamol/AINS ou une HS isolée au paracétamol.

V. 2. 1. Mécanisme physiopathologique et HS isolée au paracétamol

Des réactions d'hypersensibilité au paracétamol, avec tolérance des AINS, comme l'AAS ou l'ibuprofène ont été signalées (cf partie 3, III). Pour ces différents cas, le mécanisme d'HS est considéré comme une réaction IgE médiée et résulterait donc d'une HS allergique. Une étude (151) a proposé de démontrer un mécanisme IgE-dépendant chez 4 patients présentant des réactions anaphylactiques au paracétamol; la bonne tolérance de l'aspirine et d'autres AINS présente chez tous les patients, les manifestations cliniques et les résultats des tests avec augmentation du dosage des IgE spécifiques suggèrent que le paracétamol a agi avec un mécanisme IgE-dépendant. De même, Vidal et al (148) bien qu'ayant obtenu un test négatif lors du dosage des IgE spécifiques au paracétamol chez un patient, tolérant à l'Aspirine®, ayant développé un choc anaphylactique 1 heure après avoir pris le médicament, s'orientent vers un véritable mécanisme allergique plutôt que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines comme responsable. Le rapport d'une réaction anaphylactique chez une femme de 20 ans (176), stipule également que l'inhibition de la cyclo-oxygénase impliquée en tant que mécanisme est exclue du fait que la patiente a bien toléré l'aspirine et les autres AINS, inhibiteurs puissants de la cyclooxygénase. Bien que les IgE spécifiques au paracétamol n'aient pas été détectées, ils concluent que l'effet indésirable était dû à une

hypersensibilité médiée par les IgE au paracétamol au regard de la symptomatologie clinique de la réaction et des IDR positives.

Ainsi, cette tolérance des AINS et, dans certains cas, la positivité du dosage des IgE spécifiques, des tests cutanés à lecture immédiate (prick-test et/ou IDR) ou à lecture retardée (IDR et/ou patch-test) suggèrent fortement que ces réactions résulteraient d'une authentique HS immunologique plutôt que de l'inhibition de la synthèse des PG.

V. 2. 2. Mécanisme physiopathologique et réaction d'hypersensibilité médicamenteuse associée paracétamol/AINS

Pour comprendre les réactions d'hypersensibilité « croisée » entre les AINS et le paracétamol, il faut comprendre le rôle des deux prostaglandines (la COX-1 et la COX-2) inhibées par ces molécules. L'effet thérapeutique des AINS est principalement lié à leur capacité d'inhibition de la COX-2, alors que la pathogénie des réactions d'hypersensibilité aux AINS serait causée par l'inhibition de la COX-1. La COX-2 est induite par des stimuli pro-inflammatoires, elle est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs de la douleur, de la fièvre et de plusieurs cytokines inflammatoires telles que la prostaglandine E2 (PGE2) (147). D'autre part, il est largement reconnu que l'inhibition de la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) induite par les AINS est responsable des réactions d'hypersensibilité attribuées à ces médicaments (200). En effet, l'inhibition de la COX-1 conduit à un blocage de la production des prostaglandines, et notamment de la PGE2. Or la PGE2 exerce des effets inhibiteurs sur la 5-lipo-oxygénase, une enzyme responsable de la production des leucotriènes qui possèdent notamment des propriétés histaminolibératrices, vasodilatatrices, pro-inflammatoires et musculoconstrictrices. Ainsi l'inhibition de la COX-1 par les AINS entraîne une diminution de la synthèse de la PGE2 et donc une production excessive de leucotriènes à l'origine des réactions cliniques constatées (201, 202, 203, 204). On parle donc d'un mécanisme d'hypersensibilité non allergique. Ceci explique que les réactions indésirables aux AINS soient considérées comme dépendantes de leur effet inhibiteur sur la COX-1; en effet, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 exercent leurs effets sans interférer sur la COX-1 et présentent donc une meilleure tolérance (205).

Or, comme on l'a vu, il existerait une corrélation plus ou moins occasionnelle entre les HS au paracétamol et les HS aux AINS ce qui suggère que l'inhibition de la COX-1 pourrait être aussi responsable des HS au paracétamol. En effet le paracétamol, comme l'aspirine et les AINS, est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines bien qu'il ne présente qu'une faible activité inhibitrice de la COX-1. Cela peut expliquer l'incidence de l'hypersensibilité au paracétamol chez les patients présentant une hypersensibilité aux AINS. La notion selon laquelle une partie des réactions au paracétamol résulterait d'une hypersensibilité non allergique est étayée par de multiples études montrant de nombreuses hypersensibilités associées entre les AINS fortement inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1), et le paracétamol faiblement inhibiteurs de la COX-1, sans véritable épitope commun au niveau des structures moléculaires. De plus, d'après l'étude réalisée dans le service de pneumologie pédiatrique et allergique de l'Hôpital pour enfants malades à Paris (206), la plupart des enfants ayant déclaré des réactions au paracétamol, à l'ibuprofène et à l'acide

acétylsalicylique (AAS), n'avaient pas été préalablement « sensibilisés »; les réactions ne pouvaient pas, théoriquement, résulter d'une hypersensibilité allergique.

Ainsi, tous ces résultats suggèrent fortement que ces réactions d'hypersensibilité au paracétamol sont le résultat d'une hypersensibilité non allergique liée à l'inhibition de la COX-1. La raison pour laquelle certains patients, à un moment donné de leur vie, développent une HS aux AINS, reste en revanche assez mystérieuse (rôle du polymorphisme des COX? Facteur environnemental ajouté?).

V. 2. 3. La proportion d'HS allergiques par rapport aux HS non allergiques

A l'inverse des résultats de notre enquête où la majorité des cas rapportent une HS isolée au paracétamol, dans les données de la littérature, les cas d'HS spécifique au paracétamol sans intolérance à l'aspirine sont peu nombreux et leur incidence est relativement rare. Les HS au paracétamol seraient donc plus souvent en association avec l'HS aux médicaments AINS. Par exemple, des 5 cas d'HS au paracétamol notifiés par les docteurs du centre de surveillance des effets secondaires médicamenteux des Pays Bas (115), il est précisé une bonne tolérance des AINS uniquement dans 2 cas sur 5. En outre, l'étude basée sur les examens des dossiers médicaux de 183 patients ayant des antécédents de réactions à l'ingestion d'analgésiques montre que le paracétamol seul ne provoque pas de réactions mais que pour 11% des patients on a une intolérance « croisée » entre le paracétamol et les AINS (185). Ainsi, l'hypersensibilité médicamenteuse associée paracétamol/AINS serait plus fréquente, la plupart des réactions résulterait donc d'une hypersensibilité non allergique liée à l'activité pharmacologique des médicaments. Les résultats contradictoires de notre enquête peuvent s'expliquer par un manque d'information avec une sous déclaration des intolérances AINS /paracétamol au profit des HS plus graves faussant ainsi notre analyse.

Il semblerait que l'inhibition de la COX-1 soit le mécanisme pathogène le plus susceptible d'être impliqué dans les réactions d'hypersensibilité multiple aux AINS et au paracétamol, alors que les réactions d'HS au paracétamol seul seraient plutôt IgE médiées et plus rares. Il est utile de différencier les patients qui ont une hypersensibilité multiple ou simple au paracétamol, pour pouvoir être en mesure de les conseiller pour la prise d'aspirine ou d'autres AINS à la place du paracétamol.

V. 3. Métabolite du paracétamol en jeu

Deux case-reports issus de la littérature semblent vouloir montrer une hypersensibilité à un métabolite du paracétamol. Pour le premier cas, il s'agit d'un jeune garçon de 4 ans qui a développé une réaction cutanée généralisée et un œdème de Quincke plus d'une heure après la prise de paracétamol (123). Pour le deuxième cas il s'agit d'une femme de 19 ans qui a développé quelques heures après l'ingestion de paracétamol un érythème polymorphe (129). Or les patch-tests se sont avérés négatifs dans les deux situations. Devant les résultats négatifs des tests, les auteurs se sont demandé si certains métabolites du paracétamol, plutôt que le paracétamol lui-même, ne seraient pas capables

de stimuler les cellules immunitaires et d'induire les effets indésirables observés. La survenue de réactions retardées associée à des tests cutanés négatifs, pourrait être plutôt en faveur d'un métabolite du paracétamol en cause (nous rappelons cependant que la métabolisation du paracétamol conduit à des métabolites inactifs, non toxique et hydrosoluble...).

V. 4. Facteurs qui modulent l'hypersensibilité au paracétamol

On sait que l'hépatotoxicité du paracétamol est potentialisée lors d'une infection virale (207) et lors de la prise de caféine (208). Or nous avons remarqué la présence de nombreux cas d'hypersensibilité au paracétamol associés à la prise de caféine. En effet, sur les 5 cas d'HS au paracétamol notifiés par les docteurs du centre de surveillance des effets secondaires médicamenteux des Pays Bas (115), pour 3 cas il est précisé la présence de caféine dans le comprimé (dosée de 50 mg à 100 mg). De même, l'analyse des 44 cas d'HS au paracétamol notifiés par l'OMS montre que la plupart des cas réagissent pour du paracétamol simple ou combiné à de la caféine. Par ailleurs, parmi tous les case-reports renseignés, le paracétamol était utilisé 14 fois dans un contexte d'infection virale contre 5 fois pour la prise en charge de la douleur (maux de tête, myalgie...), ainsi la plupart des cas rapportés d'HS au paracétamol mettent en évidence que ces réactions ont plus souvent lieu lors d'un épisode infectieux, en accord avec les données résultant de notre enquête. Ces deux facteurs n'auraient donc pas qu'une influence sur l'hépatotoxicité du paracétamol mais aussi sur sa capacité à induire une hypersensibilité.

Aucune étude n'a été trouvée à ce sujet dans la littérature. Les seules études qui établissent un lien entre les infections virales et le paracétamol montrent que le paracétamol peut causer des symptômes respiratoires supérieurs et une diminution de la réponse en anticorps sériques neutralisants lorsqu'il est pris dans le cadre d'une infection par le rhinovirus (209). En d'autres termes, le paracétamol diminuerait la réponse immunitaire, et prolongerait la maladie symptomatique lors d'une infection à rhinovirus! En effet, cette étude révèle une tendance vers une plus longue durée de l'excrétion virale observée dans les groupes sous aspirine et paracétamol. De même, une récente étude sur l'utilisation prophylactique du paracétamol donné au moment de la vaccination montrerait que le paracétamol à des doses normales d'utilisation serait capable de moduler les réponses immunitaires (210).

VI. Les explorations allergologiques

D'après nos observations, l'exploration en pratique courante d'une suspicion d'hypersensibilité au paracétamol n'est pas aisée car le mécanisme d'action est très rarement IgE-médié, aussi les tests cutanés et les tests biologiques n'ont aucun intérêt dans la majorité des cas. D'autre part, les tests cutanés à lecture immédiate ou retardée ainsi que les tests in vitro ne sont pas systématiquement effectués, leurs valeurs diagnostiques et prédictives étant controversées.

VI. 1. Les tests cutanés

Les TC à lecture immédiate (prick-test et/ou IDR) et à lecture retardée (IDR et/ou patch-test) ne sont utiles que pour les HS allergiques au paracétamol. Or pour ces cas, la valeur diagnostique des TC au paracétamol est faible. Bien qu'il y ait eu quelques rapports appuyant l'utilisation des tests cutanés pour enquêter sur l'HS au paracétamol (176), cette méthode est considérée comme peu fiable.

VI. 1. 1. Les TC immédiats

Parmi l'ensemble des case-reports publiés, la positivité des tests cutanés à lecture immédiate au paracétamol est observée uniquement pour 3 cas: lors d'une réaction anaphylactique (150), lors d'une urticaire (211) et étonnamment lors d'une PEAG (habituellement de mécanisme retardé) (133). L'auteur rapportant les 12 cas d'HS allergique au paracétamol montre que sur les 8 ayant reçu un prick-test avec du paracétamol, seulement trois ont présenté une réaction positive. La majorité des prick-tests et des IDR mentionnées dans la littérature donne des résultats négatifs (158, 130, 140). Tous ces résultats négatifs, que l'on retrouve également dans notre enquête, indiquent que la valeur diagnostique des prick-tests et des IDR est limitée.

VI. 1. 2. Les TC retardés

D'après les données de la littérature, toutes les études et case-reports rapportant la mise en place de patch-tests concernent des patients ayant présenté un EPF au paracétamol. Dans une grande partie des cas les résultats sont négatifs : par exemple, sur 2 patients ayant présenté un EPF au paracétamol, les patch-tests sont positifs dans 1 cas sur 2 (128). D'après l'étude réalisée sur les 59 cas d'EPF dus principalement au paracétamol, sur les 19 patch-tests réalisés 7 ont été négatifs. (165) Nous rapportons une autre étude effectuée dans un service de dermatologie, l'objectif de l'étude étant d'évaluer la valeur diagnostique des patch-tests dans 52 EPF médicamenteux. Les résultats des patch-tests se sont avérés positifs dans 40,4% des cas dont 20 pour les AINS ; à l'inverse les 8 patch-tests se sont avérés tous négatifs dans les EPF au paracétamol. Seul Ibanez et al (154) rapportent 3 patients qui ont développé non pas un EPF mais une PEAG après la prise de paracétamol, et qui ont tous montré des patch-tests positifs. On pourrait donc être tenté de conclure à une meilleure valeur diagnostique des patch-tests dans les PEAG que dans les EPF au paracétamol; cependant les données de la littérature ne sont pas assez nombreuses pour confirmer la positivité des patch-tests dans les PEAG induites par le paracétamol. Par ailleurs, dans notre enquête tous les patch-tests déclarés étaient négatifs que ce soit pour les PEAG (n=1) ou les EPF (n=4).

Brahimi N et al rapportent qu'un patch-test au paracétamol réalisé sur la peau lésionnelle d'un patient ayant développé un EPF au paracétamol est revenu positif alors que ce même test est resté négatif sur la peau saine (117). Il pose ainsi la question de savoir si les patch-tests au paracétamol effectués sur peau lésionnelle ne seraient pas d'une plus grande valeur diagnostique que les patch-tests effectués sur peau saine. En effet, les lymphocytes T

spécifiques du médicament sont pour la plupart situés dans l'épiderme hyperpigmenté, ce qui expliquerait la réactivité des patch-tests à cet endroit. Cependant, dans un autre cas-report, les patch-tests effectués sur la peau affectée et non affectée d'une femme ayant développé un EPF suite à la prise de paracétamol sont tous deux restés négatifs (170). De même pour les 8 patch-tests négatifs au paracétamol rapportés dans l'étude effectuée à partir des 52 EPF médicamenteux (165); ils ont été répétés sur la peau lésionnelle avec l'allergène suspecté à la même concentration et, dans certains cas, à une concentration supérieure mais sans amélioration des résultats. Bien que très rarement vu dans les explorations d'hypersensibilité au paracétamol, il faut également prendre en compte le fait que des protéines de bas poids moléculaire (tel que le paracétamol) peuvent aussi provoquer l'irritation de la peau, donnant un résultat faux positif (182).

Ainsi, bien que les patch-tests s'avèrent être une méthode simple et sûre pour confirmer l'imputabilité d'une drogue dans une HS allergique retardée, le manque de réactivité des patch-tests observé pour le paracétamol, que ce soit en peau saine ou lésionnelle, représente une limitation claire de la valeur diagnostique de ce test du moins chez des patients atteints d'EPF.

Les résultats négatifs des tests cutanés peuvent être expliqués par le fait que la molécule testée n'est pas capable d'activer le système immunitaire dans sa forme primitive, et nécessite une transformation systémique en son métabolite immunologiquement actif. Cela pourrait être une raison de l'absence de réactivité des TC immédiats et retardés. De plus, la négativité des patch-tests peut être attribuable à une mauvaise pénétration de la drogue à travers la couche cornée, ce qui empêche l'activation des lymphocytes T CD8 + intra-épidermiques. En effet, la taille moléculaire de la drogue et la capacité de liaison aux protéines épidermiques sont des facteurs importants qui déterminent le potentiel de diffusion percutanée. De même, le véhicule utilisé doit être approprié pour faciliter la migration trans-épidermique de l'allergène testé (212). Des recommandations précises des conditions spécifiques à respecter pour la mise en place des patch-tests pour différents allergènes, en ce qui concerne les concentrations de médicament, les véhicules à utiliser, la durée de l'occlusion, semblent être cruciales pour l'interprétation claire des résultats des patch-tests mais n'ont malheureusement pas été établies pour de nombreux médicaments (212).

VI. 2. Les tests *in vitro*

D'après les résultats de notre enquête, l'ensemble des tests biologiques sont globalement négatifs face à une HS au paracétamol; seul le test d'activation des basophiles se positive à 70%. Les données de la littérature rejoignent en partie ce point : les tests d'allergie cellulaires classiques, comme le dosage de l'histamine libérée ou le dosage des IgE spécifiques au paracétamol qui ont été publiés ont donné des résultats négatifs dans la plupart des hypersensibilités au paracétamol (174, 141, 149, 213, 214, 215, 151, 127). Divers auteurs ont cherché à déterminer la sensibilité et la spécificité des tests de dégranulation des basophiles (BDT) et de libération des leucotriènes par la technique du CAST; selon Lebel

et al, la sensibilité et la spécificité de ces tests ne seraient respectivement que de 33% et 44 % pour le BDT et de 33% et 100% pour le dosage des leucotriènes. Dans le domaine des réactions d'HS au paracétamol, aucune étude contrôlée et validée cliniquement utilisant le test d'activation des basophiles n'a encore été publiée. Seule une étude ayant pour objectif d'évaluer si les AINS, dont le paracétamol, peuvent provoquer l'activation des basophiles du sang in vitro a été publiée (216); sur les 60 patients avec hypersensibilité aux AINS, les résultats du test au paracétamol ont montré une sensibilité de 11,7% et une spécificité de 100%. On peut profiter de la grande spécificité attribuée au TAB (mais aussi au dosage des leucotriènes sériques), qui signifie que tout test positif rend le diagnostic de l'hypersensibilité au paracétamol tout à fait probable pouvant éviter certains tests de réintroduction encombrants et dangereux. En revanche, comme la sensibilité pour ces tests est faible, un résultat négatif ne peut pas exclure une hypersensibilité au paracétamol. De notre enquête, le test de transformation lymphocytaire a renvoyé systématiquement un résultat négatif devant une HS au paracétamol; toutes fois, quelques cas avec des résultats positifs à ce test ont été décrits dans la littérature (132, 146, 178, 135). Une explication de la faible sensibilité attribuée à tous ces tests est la possibilité que la molécule réactive soit aussi un métabolite du paracétamol, non disponible in vitro. Remarquons que ces tests biologiques n'ont aucun intérêt lorsque le mécanisme d'HS n'est pas allergique. Ainsi, les tests biologiques existants ne peuvent pas être utilisés comme tests biologiques de routine pour le diagnostic d'une hypersensibilité non allergique au paracétamol.

VI. 3. Les tests de réintroduction

Les célèbres auteurs, Szczeklik en Europe (202) et Stevenson aux États-Unis (217) ont souvent répété et affirmé qu'il n'existe pas de test de diagnostic in vitro pour mettre en évidence l'hypersensibilité non allergique au paracétamol et que le diagnostic ne peut être établi que par des tests de réintroduction. Selon Kvedariene V et al les tests de réintroduction par voie orale sont considérés comme étant la plus précise méthode permettant de confirmer le diagnostic d'HS au paracétamol aussi bien dans les HS allergiques que non allergiques (114): sur les 11 patients avec hypersensibilité au paracétamol qui ont reçu un test de réintroduction orale pour confirmer le diagnostic, les 11 ont présenté une réaction positive. De plus, ils précisent que la sévérité et l'immédiateté de la manifestation d'HS au paracétamol sont des facteurs prédictifs de positivité du test de réintroduction. En accord avec notre enquête où 90 % des tests réalistes effectués par voie orale donnent une réponse positive, un grand nombre de case-reports témoigne de la fiabilité de ces tests oraux pour le diagnostic d'une HS au paracétamol (118, 122, 126, 128, 130, 131, 132, 140, 141, 142, 143, 144, 148, 149, 150, 158, 170, 173, 179, 188, 211, 218, 219, 220, 221).

De nombreuses publications montrent qu'un faux diagnostic d'HS au paracétamol n'est pas rare lorsque la suspicion d'hypersensibilité au paracétamol n'est pas confirmée par des tests objectifs, en l'occurrence par un test de réintroduction par voie orale. En effet, seulement 15,5% à 17% des patients ayant une suspicion d'HS au paracétamol montreraient une réponse positive lorsqu'ils sont soumis à des tests de réintroduction. Plusieurs études mettent en avant cette constatation : Kvedariene et al. (114) ont affirmé que sur les 84

patients présentant une possible réaction d'hypersensibilité au paracétamol, seuls 13 patients au total ont effectivement présenté une hypersensibilité au paracétamol confirmée pour 11 d'entre eux par un test de provocation positif. Une étude réalisée par Messaad et al. (222) constate que sur les 118 patients avec une réaction possible au paracétamol, seulement 17% des 118 suspects ont effectivement présenté un résultat positif au test. Une autre étude portant sur 64 patients avec hypersensibilité au paracétamol montre seuls 10 ont été positifs pour le paracétamol (188). Ayonrinde (118) a mis en évidence que sur les 350 rapports d'hypersensibilité identifiée au paracétamol, pour 68 rapports un lien de causalité associant l'ingestion de paracétamol avec les réactions décrites a été établi; donc, rien qu'au stade de l'anamnèse, seuls 68 cas étaient bien compatibles avec une hypersensibilité au paracétamol. Enfin, l'étude réalisée dans le service de pneumologie pédiatrique et allergique de l'Hôpital pour enfants malades à Paris (206), présente 49 enfants qui semblent développer une réaction d'hypersensibilité au paracétamol basée sur une histoire clinique convaincante. Suite à des tests de réintroduction positifs il a été démontré une HS au paracétamol chez seulement 10 enfants. On remarque l'importance d'effectuer ces tests sur des patients suspects d'HS au paracétamol pour ne pas contre-indiquer à tort cette molécule, le pourcentage de patients vraiment atteints d'HS au paracétamol étant faible. Dans notre enquête, sur les 245 cas d'HS rapportés au paracétamol, 1 personne sur 2 a fait l'objet d'une exploration allergologique confirmant l'hypersensibilité. A l'inverse, le cas d'une réexposition gravissime au paracétamol suite à un manque d'investigations diagnostiques nous interpelle (162); il s'agit d'une réaction anaphylactique qui est apparue brutalement chez une femme de 65 ans. Un rapport précédent de son médecin précisait que quatre ans plus tôt elle avait présenté les mêmes symptômes. La possibilité que le paracétamol soit le responsable avait été évoquée, cependant le lien de causalité avec le paracétamol n'avait pas été établi avec certitude. Au final, aucun diagnostic définitif n'avait été établi, une « possible réaction au paracétamol » avait été proposée ce qui a engendré quelques années plus tard la récurrence de l'accident médicamenteux.

Compte tenu du fait que la majorité des réactions au paracétamol résulte d'une intolérance non allergique, le diagnostic des réactions d'HS repose essentiellement sur une histoire clinique évocatrice et sur les tests de réintroduction. En effet, l'histoire clinique du patient est rarement suffisante pour confirmer une HS au paracétamol. En outre, les tests cutanés et/ou biologiques disponibles sont rarement une aide pour le diagnostic d'une HS allergique au paracétamol. Devant la difficulté de confirmer ou d'infirmer l'hypersensibilité sur les données cliniques et sur les tests cutanés et in vitro, et compte tenu de la place du paracétamol dans la pharmacopée de nos jours, la réalisation d'un test de réintroduction est bien souvent justifiée. Ces tests de réintroduction, le plus souvent négatifs, permettent d'écarter l'hypothèse d'une HS et évitent de contre-indiquer à tort le paracétamol; cependant leur réalisation n'est pas toujours éthiquement possible selon la dangerosité de la situation. Néanmoins, un test de réintroduction positif permet de justifier de l'éviction à vie du paracétamol, et ouvre souvent sur l'exploration d'alternatives antalgiques.

Une fois le diagnostic d'HS au paracétamol posé, il est important de responsabiliser le patient quant à la prise de spécialités contenant du paracétamol voire des AINS. Une étude intéressante (223) a été menée sur un échantillon de 50 personnes supposées avoir une hypersensibilité au paracétamol; parmi celles-ci, 14 ont finalement été confirmées

intolérantes au paracétamol suite à la mise en place d'explorations allergologiques. 1 à 3 ans après ces explorations, les 50 patients ont été contactés par téléphone; 46 des 50 patients (92%) se souviennent des résultats, 42 (84%) ont jugé ces explorations utiles, mais seulement 32 (64%) vérifient la composition des médicaments qu'ils prennent et 13 (26%) prennent du paracétamol sans arrière-pensée s'il leur est prescrit. Ces résultats soulignent l'importance de l'information et de l'éducation du patient à l'issue des tests.

VII. Hypersensibilité au paracétamol chez l'enfant

Alors que les effets de la toxicité hépatique du paracétamol sont bien connus, les réactions d'hypersensibilité au paracétamol, surtout chez les enfants, sont largement ignorées. En effet, chez l'enfant, les antalgiques et antipyrétiques tels le paracétamol sont très souvent utilisés or un manque d'essais cliniques concernant le paracétamol est observé pour cette population.

VII. 1. Prévalence de l'HS au paracétamol chez l'enfant

D'après les résultats de notre enquête, l'incidence des réactions d'HS au paracétamol est plus rare chez l'enfant que chez l'adulte, seule 1 personne sur 10 présentant une hypersensibilité au paracétamol est un enfant. De même dans la littérature : dans une étude (224), Lesko et al comparent l'incidence des manifestations d'HS chez 27 000 enfants fébriles de moins de 2 ans traités pendant quelques jours, par de l'ibuprofène (5 ou 10 mg/kg) ou du paracétamol (12 mg/kg). Or, aucune réaction d'HS n'a été rapportée avec ces deux médicaments. Une revue de la littérature sur l'efficacité et l'innocuité de ces deux médicaments nuance les conclusions tirées par Lesko et al, et indique que le risque de manifestation d'HS chez les enfants recevant un traitement à court terme avec de l'ibuprofène ou du paracétamol pouvait exister mais n'était pas influencé par le choix du médicament (225). De même, pour montrer le très faible risque d'intolérance au paracétamol chez l'enfant, Titchen T et al ont collecté et analysé au sein d'un l'hôpital pédiatrique, tous les effets indésirables attribués au paracétamol et aux AINS sur une période de 3 ans (janvier 1999 à décembre 2003); sur un total de 754 cas seuls 6 ont mis en cause le paracétamol (0,8%) (226). Une autre expérience (227), montre que l'hypersensibilité aux antalgiques et aux AINS touche effectivement moins les enfants que les adultes.

VII. 2. Mécanisme de l'HS au paracétamol chez l'enfant

Plusieurs études suggèrent que les enfants qui réagissent aux AINS seraient plus sensibles au paracétamol. L'étude réalisée dans le service de pneumologie pédiatrique et allergique de l'Hôpital pour enfants malades à Paris (206), montre que sur les 10 enfants avec hypersensibilité prouvée au paracétamol, tous présentent également des réactions d'intolérance avec les AINS : 8 avec l'ASS et 4 avec l'ibuprofène. De même, une étude rétrospective sur les médicaments responsables de manifestations d'HS chez l'enfant

réalisée dans une clinique pédiatrique d'un hôpital à Singapour (183) montre que 24 enfants ont une intolérance confirmée aux AINS et parmi eux, 46% (14 enfants) ont développé une réaction d'HS au paracétamol. Une autre étude a été menée dans ce même hôpital, dans le but de caractériser la présentation clinique des HS au paracétamol chez des patients présentant une HS aux AINS rapportée avant l'âge de 6 ans. Dix-huit enfants ont répondu aux critères diagnostiques et parmi eux, 83% ont réagi au paracétamol. Par comparaison avec le groupe d'enfants présentant une HS aux AINS plus tardive, ils ont déduit que les enfants ayant présenté une HS aux AINS avant 6 ans avaient une probabilité significativement plus élevée de réagir au paracétamol. D'autres cas d'enfants avec HS « croisée » au paracétamol /AINS ont été rapportés dans la littérature (183, 184, 228). Il semblerait donc que la plupart des manifestations d'HS au paracétamol qui apparaissent chez l'enfant résultent d'une HS non allergique liée à l'activité pharmacologique des médicaments. Il est difficile d'établir une comparaison avec les données de notre enquête, étant donné que parmi les cas d'HS au paracétamol recensés chez l'enfant trop peu précisent l'existence ou non d'une intolérance aux AINS.

VII. 3. Les manifestations d'HS au paracétamol chez l'enfant

Les cas rapportés dans la littérature décrivent principalement des cas graves et inhabituels non représentatifs de la réalité. Ainsi, il est publiée une hépatite allergique chez une jeune fille de 14 ans (178), un syndrome de Lyell chez une fillette de 7 ans (126), un cas de SSJ chez un enfant de 11 ans (122), un choc anaphylactique chez une fillette de 9 ans (221), une réaction anaphylactique de grade I chez un garçon de 4 ans (123), un œdème de Quincke chez une petite fille de 15 mois (119) et 1 cas d'EPF chez un garçon de 4 ans (121). L'étude de Brahimi (117) portant sur les 59 cas d'EPF dus principalement au paracétamol, recense tout de même 4 cas chez l'enfant (6,8% des 59 EPF) alors qu'aucun cas n'a été recensé dans notre enquête chez les moins de 15 ans. L'étude de Titchen T (226) rapporte 6 manifestations d'HS secondaires à l'administration de paracétamol chez l'enfant: une réaction anaphylactique de grade I, une urticaire, une éruption prurigineuse généralisée, deux érythèmes des membres inférieurs, et un cas d'angio-œdème. L'étude réalisée en Asie (183) décrit principalement des angio-œdèmes du visage, des urticaires et quelques symptômes respiratoires. Ces manifestations d'HS concordent avec celles décrites chez l'enfant dans notre enquête, en effet, ce sont surtout des manifestations cutanées à type d'érythème et d'urticaire qui ont été retrouvées bien qu'existent quelques réactions anaphylactiques.

Globalement, les manifestations d'hypersensibilité décrites chez l'enfant sont celles que l'on retrouve principalement chez l'adulte, à savoir des réactions cutanées peu sévères (urticaires, érythèmes et angio-œdèmes). Les réactions anaphylactiques sévères (largement présentes chez l'adulte dans notre enquête) ainsi que les bronchospasmes (décrits essentiellement chez l'adulte asthmatique) ne sont pas mentionnés dans la littérature pour l'enfant. Néanmoins on retrouve, en minorité, des réactions cutanées sévères dès le jeune âge (SSJ, sd de Lyell).

VIII. Les alternatives thérapeutiques

L'aspirine et le paracétamol sont, dans le monde entier, les médicaments les plus fréquemment utilisés pour la gestion de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre associée à de nombreuses maladies aiguës et chroniques. Un problème relativement fréquent avec l'utilisation des AINS, notamment avec l'aspirine, est le développement d'une intolérance avec des manifestations d'hypersensibilité plus ou moins importantes. Aussi, le paracétamol a souvent été considéré comme un médicament de substitution chez de nombreux patients présentant une intolérance aux AINS puisque son activité anti-COX 1 est faible. Or comme on l'a vu précédemment, des réactions d'intolérance croisées entre le paracétamol et les AINS existent. Chez ces patients, la prévention des récurrences repose sur l'éviction durable des médicaments à l'origine des manifestations d'HS car, à ce jour, il n'existe pas de traitement causal disponible. Cela limite donc le choix des agents antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires qui pourraient être administrés chez ces patients. Diverses alternatives ont donc été proposées :

VIII. 1. Réutilisation du paracétamol

Lors d'une HS « croisée » paracétamol/AINS, l'utilisation de faibles doses de paracétamol pourrait être une option pratique, et parfois la seule qui puisse être utilisée. En effet, comme vu précédemment, dans ces hypersensibilités non immunologiques il semble y avoir une relation dose/effet: certains patients ayant une HS confirmée au paracétamol peuvent tolérer de faibles posologies de paracétamol sans effets indésirables (jusqu'à 5 mg / kg pour une étude) (160). Cependant, le recours à cette pratique doit être prudent puisque le paracétamol toléré à faibles doses peut induire une réaction lorsqu'il est administré à plus fortes doses et/ou à doses répétées sur plusieurs jours, et nécessite d'avoir évalué, pour chaque patient, la dose de paracétamol à ne pas dépasser.

D'autre part, pour les patients développant uniquement des manifestations cutanées d'HS au paracétamol, l'utilisation d'antihistaminiques à action rapide en combinaison avec le traitement antipyrétique pourrait être conseillée mais nécessite des évaluations supplémentaires ; en effet, comme vu précédemment, plusieurs articles rapportent que des réactions d'HS légères au paracétamol chez des patients intolérants aux AINS peuvent précéder des réactions indésirables plus graves (184).

VIII. 2. Utilisation d'autres AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1

Le paracétamol, le nimésulide, ainsi que le méloxicam sont les trois molécules qui inhibent faiblement la COX-1 à faibles doses à la différence des AINS « classiques » (229). On pourrait penser que les réactions d'HS croisée entre les AINS fortement inhibiteurs de la COX-1 et le paracétamol s'étendraient aux autres molécules faiblement inhibitrices de la COX-1. Cependant, nous rapportons le cas d'un garçon de 15 ans intolérant à l'ASS qui a développé quatre épisodes reproductibles d'anaphylaxie immédiatement après l'administration du paracétamol ; un test de provocation orale avec du meloxicam a été effectué et s'est révélé négatif autorisant le recours à cette molécule (174). L'utilisation des autres molécules faiblement inhibitrices de la COX-1 (le nimésulide et le meloxicam) chez

des patients souffrant d'intolérance aux AINS et au paracétamol reste une option mais demande toujours confirmation par un test de provocation par voie orale.

VIII. 3. Utilisation des coxibs

La nécessité de choisir une alternative thérapeutique pour ces patients intolérants aux AINS et au paracétamol est un problème fréquent dans la pratique clinique si bien que récemment, beaucoup d'attention a été accordée à la nouvelle classe d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2: les coxibs.

Au cours des études de pharmacologie clinique, l'étoricoxib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la COX-2, sans inhibition de la COX-1, à des doses allant jusqu'à 150 mg par jour; mêmes constatations pour le célécoxib pour des doses allant jusqu'à 400 mg par jour (230). En effet, ils sont 100 fois plus sélectifs pour la COX-2 que pour la COX-1 et semblent donc avoir peu d'interactions avec cette dernière, néanmoins cette sélectivité disparaît pour de fortes doses (231). Leur mécanisme d'action en fait de bons candidats comme traitement alternatif des HS « croisées » AINS/paracétamol dues à l'inhibition de la COX-1 pour des doses thérapeutiques normales. Cependant, certaines études ont indiqué des effets néfastes des coxibs sur le système cardiovasculaire, en particulier chez les patients souffrant d'arthrose lors d'une utilisation prolongée de ces médicaments (232). Il est toutefois important de souligner que, globalement, l'utilisation prolongée de tous les AINS n'est pas recommandée. Peu d'études ont jusqu'à présent étudié la tolérance des coxibs chez les patients avec HS médicamenteuse associée paracétamol/AINS, même si plusieurs auteurs ont envisagé l'utilisation des coxibs comme modalité thérapeutique dans ces cas.

Une étude met en évidence que les coxibs sont majoritairement bien tolérés chez ces patients: cette étude inclut 29 patients présentant des manifestations cutanées à la fois au paracétamol et aux AINS, avant reçu des doses progressivement croissantes et répétées de célécoxib jusqu'à atteindre la dose thérapeutique contenue dans le produit commercial (200 mg). Vingt-huit patients (96,5%) ont toléré les doses de célécoxib sans aucune réaction, seul 1 patient a développé un angio-œdème modéré des lèvres après l'administration de 200 mg de célécoxib (193). La découverte d'une seule réponse positive au test de provocation orale avec le célécoxib dans un groupe de patients réagissant fortement au paracétamol et aux AINS laisse à penser que ces molécules présentent un profil d'innocuité favorable.

Une autre étude réalisée sur 11 patients intolérants au paracétamol et aux AINS montre que 73% des patients ont toléré le rofecoxib (molécule encore commercialisée au Chili) (233). Ainsi, un faible pourcentage de patients intolérants aux AINS et au paracétamol réagit également à la famille des coxibs. D'autres études montrent qu'un sous-ensemble de patients qui présentent une hypersensibilité aux AINS et au paracétamol ne tolère pas les coxibs. Une étude réalisée auprès des services allergologiques de cinq hôpitaux espagnols a évalué la tolérance à l'étoricoxib sur 47 patients intolérants à la fois aux AINS et au paracétamol. Vingt-cinq pour cent réagissaient aussi à l'étoricoxib. Dans tous les cas, les symptômes causés par l'étoricoxib étaient bénins avec des prurits et des papules localisées sur différentes parties du corps (234). Une autre étude a été réalisée sur 6 enfants présentant une réaction « croisée » AINS/Paracétamol; les 6 enfants ont été testés avec un

inhibiteur spécifique de la COX-2. Il a été observé 1 œdème pour 2 des 6 enfants et de l'urticaire généralisée pour 1 enfant (183).

Les raisons pour lesquelles les coxibs induisent une réponse positive chez certains sujets et pas chez d'autres sont à l'heure actuelle méconnues. Alors que certains auteurs concluent que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 devraient être inclus parmi les médicaments de substitution chez les patients ayant des antécédents d'intolérance aux AINS et au paracétamol, d'autres concluent que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peuvent être dangereux chez les sujets intolérants à la fois aux AINS et au paracétamol. Ils se rejoignent sur le fait que la tolérance des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 doit toujours être évaluée par un test d'exposition par voie orale dans un cadre clinique approprié pour une bonne gestion des patients présentant une intolérance aux AINS et au paracétamol. Mais, à long terme, une évaluation sur un plus grand effectif de patients est nécessaire avant de recommander ou non la classe des coxibs comme traitement général des patients intolérants aux AINS et/ou au paracétamol. A l'heure actuelle, les coxibs sont contre-indiqués en cas d'antécédents d'asthme, de rhinites aiguës, de polypes nasaux, d'œdèmes de Quincke, d'urticaires ou d'autres réactions d'hypersensibilité déclenchées par la prise d'AAS ou d'AINS. De plus, en France, il n'existe pas d'inhibiteurs spécifiques de la COX-2 qui soient autorisés pour une utilisation chez des enfants et des adolescents de moins de 16 ans.

VIII. 4. Utilisation du montelukast

Alors que l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 comme alternative chez des patients atteints d'hypersensibilité à l'AAS ou aux AINS fait débat, nous citons une étude mettant en avant les vertus du montelukast, un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, dans cette situation (139) : cette étude a été effectuée sur 2 patients asthmatiques atteints d'une HS sévère à de multiples AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2) et au paracétamol. Les auteurs de cette étude décrivent les résultats de l'administration de montelukast, indiqué à l'origine pour le contrôle de leur maladie asthmatique. Après six semaines de traitement avec 10 mg de montelukast par jour, les auteurs ont procédé à un nouveau test d'exposition avec 1000 mg de paracétamol. Les deux patients n'ont montré aucune manifestation d'HS. Les patients ont donc continué le montelukast comme traitement de contrôle de l'asthme et ont utilisé le paracétamol avec une parfaite tolérance. Les auteurs de cette étude ont essayé la même approche chez 3 autres patients, non atopiques présentant une intolérance croisée entre le paracétamol et les AINS, mais aucun d'entre eux n'a toléré ces médicaments sous montelukast 10 mg par jour. Dès lors, d'autres auteurs se sont intéressés à ce sujet, dont Pérez et al (235) qui ont démontré que les antagonistes des leucotriènes pouvaient inhiber les manifestations d'HS cutanées liées à l'utilisation des AINS et du paracétamol chez 60% des patients. Plus récemment, Serrano et al (236) ont rapporté l'efficacité du montelukast dans la prévention des effets indésirables aux AINS, aux inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et au paracétamol chez un patient de 52 ans. Néanmoins, dans un autre cas, le montelukast ne pouvait pas empêcher une réaction allergique sévère au diclofénac (138).

Ainsi, sur l'ensemble des patients intolérants à la fois aux AINS et au paracétamol, l'utilisation des coxibs donne des résultats incertains et aléatoires. Certains auteurs ont

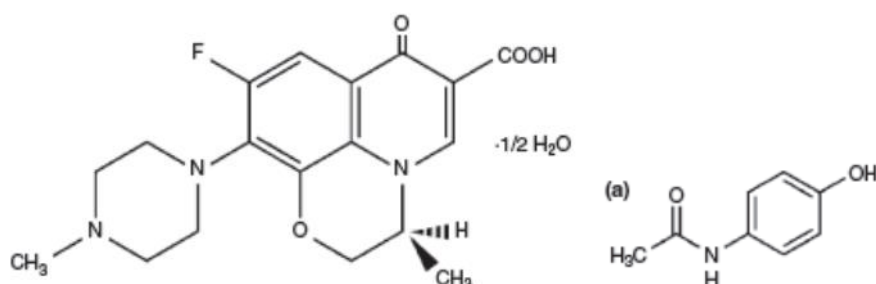
préconisé les antagonistes des leucotriènes, mais les résultats des études, encourageants pour certains, décevants pour d'autres, demandent d'autres évaluations. Sans traitement substitutif au paracétamol, en cas de fièvre, le recours à des méthodes physiques telles que la baisse de la température ambiante, l'hydratation, l'application de vessies de glace voire le bain dans une eau inférieure de 2°C à la température corporelle du patient restent les méthodes les plus sûres (237). Enfin, même si leurs activités anti-inflammatoires sont faibles, d'autres substances, comme les opiacés faibles (Codéfan®, Contramal®, Topalgic®, Zamudol®) peuvent, dans une certaine mesure, se substituer aux antalgiques, antipyrétiques et AINS classiques, et sont parfaitement tolérés par les patients intolérants au paracétamol (70). Tous les moyens antalgiques non médicamenteux restent par ailleurs à la disposition du patient (acupuncture, auto-hypnose, etc...).

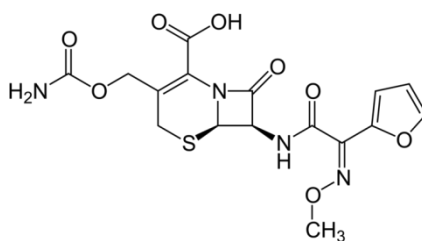
IX. Phénomène d'hypersensibilité médicamenteuse multiple

IX. 1. Aux antibiotiques

Alors que les réactions d'intolérance entre le paracétamol et les AINS sont désormais reconnues, avec un mécanisme d'action qui semble s'expliquer, quelques cas de réactions d'hypersensibilité entre le paracétamol et des molécules de la famille des antibiotiques ont retenu notre attention.

Nous reprenons le cas d'un EPF survenu 12 heures après la prise concomitante de 150 mg de paracétamol et de 100 mg de lévofloxacine, un antibiotique de la famille des fluoroquinolones (238). La patiente avait déjà vécu 4 épisodes similaires avec ces mêmes molécules. Les tests de réintroduction réalisés par voie orale avec le paracétamol seul puis la lévofloxacine seule n'ont produit aucune réactivation. En revanche, la symptomatologie est réapparue après la réintroduction orale d'une dose de 1/10e de la combinaison paracétamol/lévofloxacine. Ce cas rapporte donc un cas d'EPF dû à la combinaison de deux molécules chimiquement différentes, le mécanisme physiopathogénique de cet EPF attribué à la combinaison de ces deux molécules n'ayant pu être expliqué. De même, un patient de 91 ans a développé une PEAG 10 jours après le début d'un traitement comprenant des comprimés de paracétamol et de céfuroxime (antibiotique de la famille des céphalosporines de 2ème génération) (153). Or chaque médicament administré de manière séparée n'a donné aucun symptôme. Dans le cas présent, il est possible que l'éruption apparaisse à la suite d'une polysensibilisation combinée au céfuroxime et au paracétamol. On peut se demander si le contexte infectieux ne jouerait pas un rôle de co-facteur dans la réaction d'HS allergique au paracétamol. Dans notre étude, pour 36% des cas renseignés, les professionnels de santé ont déclaré une HS au paracétamol lors d'un contexte infectieux.





Structure chimique du céfuroxime : Zinnat®

IX. 2. A d'autres molécules

Nous citerons le cas d'une femme de 39 ans qui a présenté une PEAG 3 jours après l'ingestion de paracétamol et de bromhexine (fluidifiant) (239). Pour déterminer le médicament incriminé, le test in vitro de la libération d'IFN-g (cytokine libérée lors de l'activation des ly T) a été réalisé 2 mois après la résolution de l'éruption avec les deux médicaments suspectés (paracétamol ou bromhexine). L'augmentation de la libération de l'IFN-g a été observée pour chaque médicament. Ce test de libération d'IFN-g a également été mené sur un patient témoin qui a pris autant de paracétamol et de bromhexine que notre sujet sans développer de réaction indésirable ou induire une augmentation de l'IFN-g. Le présent cas semble refléter une polysensibilisation à ces deux médicaments, sans rapport de structure entre le paracétamol et la bromhexine, même si une interaction entre le paracétamol ou la bromhexine ne peut pas être exclue.

Une autre étude a été effectuée en psychiatrie médicale sur des patients atteints de trouble bipolaire qui ont présenté des érythèmes polymorphes, des SSJ ou des nécrolyses épidermiques toxiques suite à l'ingestion de médicaments. Or, ils ont constaté que la combinaison paracétamol/carbamazépine augmente le risque de survenue de ces effets par rapport à l'utilisation de la carbamazépine seule (240).

Les réactions médicamenteuses en raison d'une combinaison de médicaments semblent être très rares. Même si un seul médicament est généralement considéré comme responsable d'une réaction d'HS chez un patient donné, le rôle des polysensibilités entre le paracétamol et une molécule de structure chimique différente ne peut pas être ignoré pour ces quelques cas.

X. Paracétamol et asthme

Dernièrement, une polémique s'est installée autour du paracétamol : la prise de paracétamol serait liée au risque d'apparition d'asthme et de manifestations allergiques atopiques, mais la preuve de son rôle est limitée par un manque d'études longitudinales. Néanmoins, plusieurs études ont souligné cette association en termes d'occurrence et de sévérité, à l'occasion d'une exposition à l'âge adulte, mais aussi dans l'enfance ou in utéro.

X. 1. Augmentation de l'utilisation du paracétamol et augmentation de l'asthme

Une relation entre l'augmentation de l'utilisation du paracétamol et l'augmentation de la prévalence de l'asthme a été observée; aussi l'utilisation croissante et généralisée du paracétamol au cours des 30 dernières années aurait contribué à l'augmentation de la prévalence de l'asthme dans les différents pays à travers le monde (241). En effet, Le passage de l'Aspirine® au paracétamol a été particulièrement prononcé, notamment chez les enfants, suite à la publication des rapports liant l'Aspirine® au syndrome de Reyes au début des années 1990. Ainsi en 1998, Varner et al suggèrent que l'augmentation de la prévalence de l'asthme aux Etats-Unis pourrait être liée à une modification des habitudes de prescription avec une diminution de l'utilisation de l'Aspirine® au profit de l'utilisation du paracétamol au cours des dernières décennies (242). Deux ans plus tard, Newton et ses collègues montrent que les ventes de paracétamol sont corrélées non seulement avec la prévalence de l'asthme, mais aussi avec la prévalence de l'eczéma et de la rhino-conjonctivite aussi bien chez les enfants que chez les adultes dans tous les pays d'Europe (243). Une autre constatation est que les pays anglo-saxons, qui ont parmi les taux les plus élevés de prévalence de l'asthme, sont également parmi les plus grands utilisateurs de paracétamol, suggérant un lien entre les deux. C'est pourquoi, dans la recherche des causes possibles de la hausse persistante de la prévalence de l'asthme dans les pays émergents, Eneli et al ont examiné les preuves et affirmé que la consommation fréquente ou prolongée de paracétamol semblait être un facteur étiologique y contribuant (241).

X. 2. Etudes montrant l'implication du paracétamol dans l'asthme

Le bronchospasme lié au paracétamol a été déclaré depuis au moins 50 ans dans un sous-ensemble de patients souvent considérés par la suite comme asthmatiques (194). Alors que l'asthme à l'Aspirine® est reconnu chez l'adulte comme chez l'enfant, il pourrait en être de même pour le paracétamol. En effet, selon plusieurs auteurs, l'utilisation fréquente de paracétamol pourrait être un facteur de risque de développement d'un asthme. Dans notre enquête recensant les cas d'hypersensibilité au paracétamol, aucun symptôme asthmatique ou atopique n'a été rapporté.

X. 2. 1. Relation entre la fréquence d'utilisation du paracétamol et la survenue de l'asthme

Parmi les études montrant un rôle néfaste de l'utilisation du paracétamol sur l'asthme, une est basée aux États-Unis (étude Nurses Health) (244). Dans cette étude, établie sur une durée de 7 ans, Barr et al ont recensé l'apparition soudaine d'un asthme sur un échantillon de 121700 femmes de 30 à 55 ans. Après avoir évalué leur consommation de paracétamol, ils ont constaté une augmentation de 1,5 fois de l'incidence de l'asthme chez les femmes consommant du paracétamol à raison d'au moins 14 jours par mois. Toujours en Amérique, une enquête transversale de la population américaine non asthmatique âgée de 20 à 80 ans a été menée entre 1988 et 1994. Elle montre que le paracétamol est lié à un risque accru d'asthme et de maladies pulmonaires obstructives chroniques et ce, de manière dose dépendante. En effet, ils ont remarqué que l'utilisation accrue de paracétamol était associée à une diminution de la fonction pulmonaire, en précisant toutefois que cet effet n'a

été observé que chez les participants consommant tous les jours du paracétamol (245). De même, une étude de cas multicentrique organisée par le réseau européen mondial de l'allergie et de l'asthme a permis d'examiner si oui ou non l'utilisation fréquente de paracétamol était associée à davantage d'asthme pour des adultes de 20 à 45 ans à travers l'Europe (246). Ils ont mis en évidence que la consommation hebdomadaire de paracétamol, par rapport à une utilisation moins fréquente, était fortement associée à la survenue d'un asthme. D'ailleurs, c'est en Italie où les participants ont déclaré utiliser le moins de paracétamol à la semaine que l'on observe le taux d'asthme le plus faible, à l'inverse des Pays-Bas où les participants ont déclaré utiliser le plus de paracétamol à la semaine. Ces résultats suggèrent qu'une utilisation fréquente de paracétamol serait liée à l'apparition de symptômes d'asthme, la dose de paracétamol utilisée pouvant également jouer un rôle. En effet, un auteur fait remarquer que pour la plupart des tests de réintroduction effectués par voie orale avec des doses de paracétamol supérieures à la dose analgésique habituelle il se produit une baisse de 15 à 20% de la capacité ventilatoire (247).

X. 2. 2. Augmentation de la sévérité de l'asthme chez les asthmatiques

Chez les sujets asthmatiques, la prise de paracétamol pourrait aggraver les symptômes de l'asthme, d'après certaines études. Dans une étude publiée en 1999 (224), les enfants souffrant d'asthme ont été randomisés pour recevoir soit du paracétamol soit de l'ibuprofène au cours d'une maladie fébrile. Il a été observé une augmentation des consultations externes pour cause d'asthme chez les enfants prenant du paracétamol par rapport à l'ibuprofène. Cependant, comme l'étude ne comportait pas de groupe placebo il n'est pas possible de déterminer si la différence observée est imputable à une augmentation du risque d'asthme avec le paracétamol ou à une diminution du risque avec l'ibuprofène. A noter que chez ces enfants asthmatiques, la présence d'infections fébriles est aussi un facteur déclenchant de crises d'asthme. Une autre étude cas-témoins réalisée sur des adultes asthmatiques au Royaume-Uni a démontré une relation entre l'augmentation de l'utilisation du paracétamol et la sévérité de l'asthme (248). Ainsi l'utilisation fréquente de paracétamol contribuerait également à la morbidité de l'asthme chez des sujets déjà asthmatiques. Comme mentionné précédemment, pour des doses de paracétamol supérieures à la dose analgésique habituelle il a été décrit une baisse de la capacité ventilatoire (247), ce qui pourrait en partie expliquer que les réactions indésirables au paracétamol soit plus sévère chez les patients atteints d'asthme.

X. 2. 3. Paracétamol et autres maladies atopiques

D'après une étude menée en Éthiopie sur 7649 femmes adultes et enfants (249), l'utilisation du paracétamol a été associée à un risque accru d'asthme mais aussi de rhume des foins et d'eczéma. Les symptômes allergiques: sifflement bronchique, rhinite et eczéma ont augmenté de façon significative avec la fréquence d'utilisation du paracétamol. Il existerait donc une relation dose-dépendante entre la consommation de paracétamol et les symptômes allergiques déclarés. Le paracétamol serait non seulement impliqué dans l'étiologie de l'asthme mais aussi dans celui des maladies atopiques.

Ce constat s'appliquerait davantage chez les enfants, l'exposition précoce au paracétamol accentuerait la survenue de maladies atopiques. L'étude internationale de l'asthme et des allergies chez l'enfant (étude ISAAC) rapporte une association significative entre la consommation de paracétamol dans l'année, au moins une fois par mois, et la survenue de symptômes d'asthme entre 6 et 7 ans. Cette majoration du risque a été chiffrée à 46%. Dans cette étude, on observe aussi une augmentation du risque de rhinoconjonctivite et d'eczéma dans toutes les régions du monde (250). Une enquête réalisée en Nouvelle-Zélande sur des enfants âgés de 1 mois à 4 ans traités par du paracétamol montre l'apparition de symptômes d'asthme jusqu'à l'âge de 7 ans (209).

Selon ces études, l'utilisation fréquente du paracétamol serait un facteur de risque de développement et/ou d'entretien de l'asthme, de la rhinoconjonctivite et de l'eczéma notamment chez les enfants. En effet l'utilisation de paracétamol tôt dans la vie, pourrait augmenter la survenue de l'asthme et des autres maladies atopiques à l'âge de 6 -7 ans.

X. 3. Mécanismes supposés de l'asthme au paracétamol

Bien que les preuves manquent sur les effets des doses thérapeutiques de paracétamol, il est biologiquement plausible que le paracétamol puisse être impliqué dans l'étiologie de l'asthme par l'épuisement du glutathion dans le poumon.

Le glutathion est un antioxydant majeur présent principalement dans le liquide du revêtement épithélial des voies respiratoires; il a pour rôle de défendre et de protéger le poumon contre le stress oxydatif et donc de limiter le degré d'inflammation des voies aériennes. Chez les personnes asthmatiques, la production de molécules réactives de l'oxygène et de l'oxyde nitrique par les cellules inflammatoires est augmentée si bien que le glutathion ne peut mener à bien son rôle de protection des voies respiratoires. En plus des espèces oxydantes endogènes, on retrouve des espèces oxydantes exogènes telles que le dioxyde d'azote, l'ozone ou la fumée de cigarette qui sont présentes tout autour de nous et qui, inhalées, peuvent contribuer à la pathogenèse de l'asthme en provoquant des lésions épithéliales et en augmentant la réactivité bronchique lorsque la concentration en glutathion n'est pas suffisante dans l'arbre bronchique (251). La déplétion du glutathion dans les voies respiratoires provoque donc une augmentation du stress oxydatif qui pourrait être le mécanisme qui sous-tend le lien entre le paracétamol et l'asthme. Ainsi la diminution du glutathion favoriserait la survenue de lésions tissulaires et la contraction des muscles lisses au sein de l'arbre bronchique pouvant aller jusqu'à la crise d'asthme (252, 253).

Ces baisses de glutathion seraient dose-dépendante. Il a été mis en évidence que des surdosages en paracétamol provoquaient des effets cytotoxiques sur les pneumocytes et causaient des lésions pulmonaires aiguës par diminution des niveaux de glutathion présents dans les pneumocytes et les macrophages alvéolaires, alors qu'aucune toxicité n'a été retrouvée aux doses thérapeutiques (254). En outre, une étude réalisée in vivo chez l'homme a démontré une réduction de la capacité antioxydante du poumon suite à l'utilisation quotidienne de paracétamol à des doses thérapeutiques pendant 2 à 10 semaines (255). Par conséquent, les auteurs en ont déduit que les utilisateurs réguliers de paracétamol à doses thérapeutiques normales peuvent, par épuisement du glutathion, être

exposés à un risque accru de lésions du tissu pulmonaire et, finalement, de maladies respiratoires. Ce mécanisme suggère que l'appauvrissement de la fonction antioxydante peut contribuer à la survenue d'un asthme, indépendamment d'un mécanisme allergique.

Cependant, la diminution du glutathion pourrait aussi favoriser la production de chimiokines de profil Th2 favorables au développement de maladies atopiques. En effet, Peterson et ses collaborateurs (256), en utilisant des modèles animaux semblent indiquer que l'épuisement du glutathion réduit aussi le taux de IL-1 au profit des IL-2 favorisant la production de cytokines allergiques et donc influençant la promotion de l'atopie. C'est pourquoi, certains auteurs ont suggéré que l'épuisement antioxydant par le paracétamol puisse influencer l'apparition de maladies allergiques, et pas seulement l'asthme (252, 254, 256).

X. 4. Paracétamol intra-utérin et asthme

Plusieurs auteurs (257, 258, 259, 260) rapportent une association entre l'utilisation de paracétamol durant la grossesse et la survenue de maladies allergiques, notamment respiratoires chez l'enfant. Deux études de cohorte ont confirmé la relation entre l'utilisation de paracétamol et le développement de maladies respiratoires atopiques chez les enfants exposés in utero, notamment en fin de grossesse :

La première étude, « the Avon Longitudinal Study of Parents And Children : ALSPAC », a été menée en Angleterre sur un échantillon de 14.000 femmes enceintes (257). Elles ont été interrogées à deux reprises au cours de leur grossesse (entre la 18ème et 20ème SA et à la 32ème SA) sur leur consommation de paracétamol. Six mois après la naissance, et ensuite tous les ans, la respiration sifflante et les éventuels symptômes d'eczéma des enfants ont été évalués. Les auteurs ont déduit que l'utilisation fréquente de paracétamol en fin de grossesse uniquement, était associée à un risque accru de respiration sifflante chez les enfants dès l'âge de 30 mois et plus tard jusqu'à l'âge de 7 ans comparativement à des femmes n'ayant pas utilisé de paracétamol pendant leur grossesse. Pour la deuxième étude (259), un total de 345 femmes enceintes a été recruté et suivi tout au long de leur grossesse. Cette enquête s'est ensuite intéressée à la première année de vie des enfants. Les auteurs de cette étude confirment que l'utilisation du paracétamol en fin de la grossesse, serait liée à l'apparition de symptômes respiratoires chez les nourrissons.

Ces deux études montrent que l'exposition fœtale répétée au paracétamol en fin de gestation peut influencer la survenue de sifflements persistants dans la petite enfance, donnant ainsi un soutien à l'hypothèse que l'asthme infantile commencerait in utero. Des données plus fondamentales soutiennent cette hypothèse, comme les changements observés sur la production de cytokines prénatales. Des modifications des taux d'interleukines dans le sang de cordon ont en effet été détectées, dont l'IL-6, l'IL-10 et l'interféron γ , qui semblent annoncer le développement de la maladie allergique chez l'enfant (261). Néanmoins, dans ces deux études, l'utilisation fréquente de paracétamol pendant la grossesse n'a pas été associée à un sur-risque d'eczéma ou de rhinite allergique chez l'enfant.

Toutes ces études doivent être analysées avec prudence, car d'une part, la définition de l'asthme est large dans ces cohortes et d'autre part, il existe de nombreux facteurs pouvant biaiser les résultats (polymédication, épisodes infectieux viraux ...). Néanmoins, bien que l'utilisation du paracétamol soit aujourd'hui faiblement associée à des symptômes d'asthme, de rhinite ou d'eczéma, l'utilisation généralisée de ce médicament pourrait avoir d'importantes répercussions sur la santé publique. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer définitivement l'imputabilité du paracétamol dans l'augmentation de la prévalence de ces maladies atopiques. Il serait prématuré à ce stade de recommander d'éviter le paracétamol pour tous les adultes souffrant d'asthme.

XI. Hypersensibilité au paracétamol injectable chez les professionnels de santé

De nombreux cas d'hypersensibilité attribués à la manipulation de paracétamol injectable ont été décrits en tant qu'allergie professionnelle. Ces cas touchent essentiellement des infirmières exerçant dans les services de chirurgie ou dans les salles de réveil post-anesthésie, là où l'administration de paracétamol par voie intraveineuse est le plus réalisée. Ces manifestations d'hypersensibilité n'ont pas été intégrées dans notre enquête étant donné que le paracétamol n'est pas directement en cause; en effet, il faut distinguer deux types d'analgésique injectable : le paracétamol injectable (Perfalgan® et paracétamol panpharma®) et le propacétamol injectable (Prodafalgan®, propacétamol MERCK® et propacétamol MYLAN®). Le propacétamol, composé d'un complexe paracétamol-diéthylglycine, est un bioprécurseur du paracétamol; or toutes les données de notre enquête et les données de la littérature rapportent des manifestations d'hypersensibilité pour les spécialités renfermant du propacétamol injectable : la majorité des cas répertoriés concernent le pro-dafalgan (propacétamol dissous dans du citrate de sodium), et quelques cas le propacétamol Merck (262). Les cas rapportant des manifestations d'HS suite à la manipulation de paracétamol injectable sont très rares, seuls 5 cas ont été rapportés par la commission nationale de pharmacovigilance en Juillet 2009 suite à la manipulation de Perfalgan® chez 5 infirmières, ils précisent toute fois que les données de ces cas sont très succinctes (Annexe 1 : Enquête officielle de pharmacovigilance concernant les spécialités injectables de propacétamol et paracétamol.).

La plupart des manifestations décrites sont des eczémas de contact avec des lésions localisées au niveau des mains, des avant-bras voire des plis des coudes. Des cas rapportés de la littérature ou issus de notre enquête décrivent également une extension de ces lésions eczémateuses au niveau du cou et du visage (263); on parle alors de dermatite de contact aéroportée au propacetamol. Ces manifestations régressent lorsque les professionnels de santé arrêtent la manipulation de propacetamol injectable (pendant le week-end ou les vacances) mais rechutent à la reprise de l'activité professionnelle. La présence d'un terrain atopique favorise la survenue de l'hypersensibilité (263) bien qu'elle apparaisse également pour des sujets non atopiques (264).

Plusieurs enquêtes allergologiques ont été effectuées pour élucider la nature de l'allergène impliqué dans l'hypersensibilité de contact au propacétamol. D'après les résultats de notre enquête et les données de la littérature (263, 264), les tests épicutanés à Pro-Dafalgan et propacétamol rapportés étaient fortement positifs lorsqu'ils étaient effectués. En revanche les patchs-tests réalisés avec le citrate de sodium (solvant utilisé dans le prodafalgan) étaient négatifs, de même pour les patchs-tests réalisés avec le paracétamol. De plus, les patients n'ont développé aucune HS au paracétamol par voie orale. En effet, tous les cas pour lesquels la consommation de paracétamol est précisée rapportent une utilisation de paracétamol per os sans problème particulier. Ainsi l'allergène en cause serait seulement le propacétamol, tel était le résultat publié pour la première fois par A. Barbaud en 1995. Le chlorhydrate de propacétamol agirait probablement comme un haptène capable d'induire une allergie cutanée.

Il était important de diagnostiquer ces allergies professionnelles, d'une part parce que les professionnels de santé sensibilisés pouvaient développer des réactions cutanées sévères lors d'une exposition cutanée aux spécialités contenant du propacetamol et d'autre part en raison de la survenue de réactions plus graves en cas d'exposition systémique à ce médicament (265). En effet, ce risque pouvait devenir majeur lorsque des personnes sensibilisées au propacétamol étaient elles-mêmes traitées par ce médicament : trois cas de réaction anaphylactique ayant été rapportés lors d'une enquête officielle de pharmacovigilance en 1998 (Annexe 1). Malgré les rappels des recommandations et des précautions d'emplois à l'utilisation de ces produits pour les professionnels de la santé, il a été décidé de retirer du marché toutes les spécialité à base de propacétamol (le Prodafalgan® en Novembre 2002, le propacetamol MERCK® en Novembre 2008 et le propacetamol MYLAN® en Octobre 2009) par la présence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées (Perfalgan® et paracétamol panpharma®).

XII. Conclusion

Ce travail a permis de mieux caractériser les HS au paracétamol. Même si un chiffre exact est difficilement précisable, les HS au paracétamol restent rares, bien loin derrière les HS aux AINS ; cependant leur incidence ne cesse d'augmenter depuis les années 1980 avec l'utilisation généralisée du paracétamol dans le monde entier. Ainsi, des études pour établir définitivement le rôle du paracétamol dans les manifestations d'HS mais aussi pour définir l'ampleur de ces réactions dans les années à venir seront nécessaires.

Le test de réintroduction par voie orale est malheureusement l'unique test à présenter une excellente valeur diagnostique dans les HS au paracétamol et est le seul test utilisable dans les HS non-immunologiques au paracétamol. Dans les HS allergiques au paracétamol, alors que les tests *in vitro* présentent une très faible fiabilité, se pose la question de l'utilité de ces tests ; la plupart négatifs, ils nécessitent le recours à un test d'exposition pour imputer et contre-indiquer le paracétamol. Néanmoins, les tests cutanés s'avèrent utiles dans les rares cas où ils donnent une réponse positive dispensant la mise en place d'un test de réintroduction orale notamment lors de manifestations d'HS sévères, permettant ainsi de garantir la sécurité du patient. Les praticiens sont donc partagés entre le risque de provoquer une réaction potentiellement gravissime pour le patient ou le risque de contre-indiquer une molécule primordiale dans le parcours de santé du patient. En effet, il est tout aussi délétère pour un patient d'ignorer son allergie médicamenteuse que d'être étiqueté allergique à tort ; or comme vu précédemment, les faux diagnostics d'HS au paracétamol sont nombreux. A l'inverse, il est indispensable de prendre en compte le diagnostic d'HS au paracétamol, car dans notre enquête 39% des examens allergologiques rapportés ont été réalisés au bout de 2, voire plusieurs épisodes d'HS au paracétamol. Ce chiffre important a engendré 16 hospitalisations qui auraient pu être évitées si la contre-indication du paracétamol avait été renseignée dès la première manifestation d'hypersensibilité. Aussi sous-estimer une HS au paracétamol entraîne par la suite, d'une part un risque accru pour la santé du patient et d'autre part des dépenses de santé inutiles. La possibilité d'épisodes allergiques au paracétamol doit alerter le clinicien et rend nécessaire une enquête allergologique systématique. La place du test de réintroduction par voie orale est centrale dans cette enquête.

Il est également primordial de différencier les HS isolées au paracétamol des intolérances associées paracétamol/AINS ; en effet, si le mécanisme d'action semble lié à l'inhibition de la COX-1, ceci impose d'une part la contre indication du paracétamol mais également celle des AINS. En cas de doute sur le mécanisme d'action, l'existence d'une HS croisée entre le paracétamol et les AINS doit faire rechercher de façon systématique cette association par la mise en place de tests autorisant ou non leur utilisation à la place du paracétamol.

Pour un médicament aussi répandu et incontournable en médecine, il paraît important que les pharmaciens, spécialistes du médicament, aient des connaissances précises sur ses risques allergiques. Pour limiter ce type d'effets indésirables, la première étape doit être l'éducation pour sensibiliser les professionnels de santé aux effets d'hypersensibilité associés au paracétamol et de veiller à la prescription ou à

l'automédication appropriée du paracétamol pour la prise en charge de la douleur ou de la fièvre. Il est donc important pour les cliniciens d'être attentifs aux réactions d'hypersensibilité sévères, même avec des médicaments qui sont considérés comme étant potentiellement sûrs, comme le paracétamol ; en effet la majorité de la population considère ce médicament anodin et ne juge pas toujours utile de rapporter sa prise aux professionnels de santé. Cette thèse nous montre donc que même le plus sûr des médicaments, disponible en vente libre, peut être dangereux pour certains patients. Ce type de manifestations rapporté pour la molécule la plus connue et utilisée dans le monde entier relance la polémique sur la facilité d'accès à ces médicaments, rappelons que tout médicament n'est pas anodin et qu'en aucun cas nous ne devons banaliser l'image du médicament.

Récemment (Août 2013), la FDA, agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux a lancé une mise en garde sur le paracétamol à tous les professionnels de santé. Elle insiste sur le fait que le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées rares mais graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la PEAG. Ils précisent qu'ils ne visent pas à alarmer les consommateurs ou les professionnels de santé mais « qu'il est extrêmement important que les gens reconnaissent et réagissent rapidement aux premiers symptômes de ces effets secondaires rares mais graves et potentiellement mortels" (266). Alors que d'autres médicaments utilisés contre la fièvre et la douleur, tel l'ibuprofène, portent déjà des mises en garde sur le risque de réactions cutanées graves dans leur RCP, la FDA souhaiterait qu'il en soit de même pour le paracétamol. Il paraît également souhaitable que le RCP du paracétamol soit étayé avec l'ajout des réactions cutanées certes rares mais graves afin d'alerter les patients et les professionnels de santé sur l'existence de ces effets.

ANNEXE

Annexe 1 : Liste des spécialités à base de paracétamol
(Commercialisées ou retirées du marché)

- ACTIFED CPR NSFP
- ACTIFED JOUR ET NUIT CPR NSFP
- ACTIFED RHUME CPR
- ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT CPR
- ACTIFED SOL BUV FL 100ML NSFP
- ACTIFEDSIGN GELULE NSFP
- ACTRON CPR EFF
- AFERADOL 500MG CPR NSFP
- AFERADOL OBERLIN 500MG CPR EFF NSFP
- AKINDOL FOR 500MG CPR NSFP
- AKINDOL FOR 500MG GELULE NSFP
- ALGICALM 400MG/25MG CPR
- ALGISEDAL 400MG/25MG CPR
- ALGOTROPYL 200MG/5MG SUPPO
- ALGOTROPYL PROMETHAZINE BB NSFP
- ALGOTROPYL PROMETHAZINE ENF NSFP
- ANTIGRIPPINE PARACETAMOL PDR NSFP
- ARHUMYL CPR NSFP
- BENADRYL CPR NSFP
- BRONCORINOL RHUME GELULE NSFP
- CALGLUQUINE CPR NSFP
- CALGLUQUINE SUPPO NSFP
- CEFALINE HAUTH 500MG PDR ORALE
- CEFALINE HAUTH CPR EFF NSFP
- CEFALINE HAUTH CPR NSFP
- CEQUINYL CPR NSFP
- CLARADOL 120MG ENF NR CPR EFF NSFP
- CLARADOL 500MG CPR
- CLARADOL 500MG CPR EFF
- CLARADOL CAFEINE 500MG/50MG CPR
- CLARADOL CAFEINE 500MG/50MG CPR EFF
- CLARADOL CODEINE 500MG/20MG CPR
- CODOLIPRANE 400/20MG AD CPR
- CODOLIPRANE 400/20MG ENF CPR
- CODOLIPRANE 500/30MG CPR EFF
- COMPRALGYL 400/20MG CPR
- COMPRALSOL 500MG CPR NSFP
- CONTRAGRIPPINE MIDY PDR ORALE NSFP
- COQUELUSEDAL PARACET ENF SUPPO NSFP
- COQUELUSEDAL PARACETAMOL 100MG SUPPO
- COQUELUSEDAL PARACETAMOL 250MG SUPPO
- COQUELUSEDAL PARACETAMOL 500MG SUPPO
- COQUELUSEDAL PARACETAMOL NR SUP NSFP
- DAFALGAN 150MG JEUNE ENF SUPPO NSFP
- DAFALGAN 150MG PDR ORALE EFF
- DAFALGAN 150MG PDR ORALE SACHET NSFP
- DAFALGAN 150MG SUPPO
- DAFALGAN 1G CPR
- DAFALGAN 1G CPR EFF
- DAFALGAN 250MG PDR ORALE EFF
- DAFALGAN 3% PEDIA SOL BUV FL 90ML
- DAFALGAN 300MG GRAND ENF SUPPO NSFP
- DAFALGAN 300MG SUPPO
- DAFALGAN 500MG CPR
- DAFALGAN 500MG CPR EFF
- DAFALGAN 500MG GELULE
- DAFALGAN 600MG SUPPO
- DAFALGAN 80MG NR PDR ORALE EFF
- DAFALGAN 80MG NR SUPPO NSFP
- DAFALGAN 80MG PDR ORALE SACHET NSFP

- DAFALGAN 80MG SUPPO
- DAFALGAN CODEINE CPR
- DAFALGAN CODEINE CPR EFF
- DAFALGANHOP 1G CPR EFF
- DEXTROPROP PARACET ACT GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET ALM GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET BAY GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET BGA GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF ALM CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF ALT CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF ARW CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF BGA CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF EG CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF GGA CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF ISD CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF MYL CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF MYP CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF QUA CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF RPG CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF RTP CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF SDZ CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF TVC CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF WTR CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CAF ZYD CPR NSFP
- DEXTROPROP PARACET CRT GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET DCI GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET GGA GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET ISD GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET IVX GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET MSD GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET MYL GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET QUA GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET TVC GELULE NSFP
- DEXTROPROP PARACET ZYD GELULE NSFP
- DEXTROREF GELULE Gé NSFP
- DI ANTALVIC GELULE NSFP
- DI ANTALVIC SUPPO NSFP
- DI DOLKO GELULE Gé NSFP
- DIADUPSAN GELULE Gé NSFP
- DIALGIREX GELULE Gé NSFP
- DOLI RHUME 500MG/30MG CPR
- DOLIPRANE 100MG PDR ORALE SACHET
- DOLIPRANE 100MG SUPPO
- DOLIPRANE 125MG PDR ORALE SACH NSFP
- DOLIPRANE 150MG PDR ORALE SACHET
- DOLIPRANE 150MG SUPPO
- DOLIPRANE 170MG SUPPO NSFP
- DOLIPRANE 1G AD SUPPO
- DOLIPRANE 1G CPR
- DOLIPRANE 1G CPR EFF
- DOLIPRANE 1G GELULE
- DOLIPRANE 1G PDR ORALE SACHET
- DOLIPRANE 2,4% BUV SS SUCRE FL 100ML
- DOLIPRANE 200MG PDR ORALE SACHET
- DOLIPRANE 200MG SUPPO
- DOLIPRANE 250MG PDR ORALE SACH NSFP
- DOLIPRANE 300MG PDR ORALE SACHET
- DOLIPRANE 300MG SUPPO
- DOLIPRANE 350MG SUPPO NSFP
- DOLIPRANE 500MG CPR
- DOLIPRANE 500MG CPR EFF
- DOLIPRANE 500MG GELULE
- DOLIPRANE 500MG PDR ORALE SACHET
- DOLIPRANE 50MG PDR ORALE SACHET NSFP
- DOLIPRANE 80MG SUPPO NSFP

- DOLIPRANE CODEINE CPR NSFP
- DOLIPRANE VIT C 500MG/150MG CPR NSFP
- DOLIPRANELIB 500MG CPR
- DOLIPRANEVITAMINEC 500MG/150MG CPR
- DOLIRHUMEPRO CPR
- DOLKO 170MG SUPPO NSFP
- DOLKO 1G CPR
- DOLKO 500MG CPR
- DOLKO 500MG PDR ORALE SACHET
- DOLKO 60MG/2ML SOL BUV FL 90ML
- DOLKO 80MG SUPPO NSFP
- DOLOTEC 500MG CPR NSFP
- DRILL RHUME CPR
- EFFERALGAN 1G CPR EFF
- EFFERALGAN 30MG/ML SOL BUV NSFP
- EFFERALGAN 500MG CPR
- EFFERALGAN 500MG CPR EFF
- EFFERALGAN VIT C 330/200MG CPR NSFP
- EFFERALGAN VIT C 500/200MG CPR EFF
- EFFERALGAN VIT C CPR EFF NSFP
- EFFERALGANTAB 1G CPR
- EFRYL ETAT GRIPPAL GRANULES NSFP
- EPHEDRAFEINE CPR NSFP
- ERGIX RHUME CPR NSFP
- EUCALYPTINE PARACETAM AD SUPPO NSFP
- EUCALYPTINE PARACETAM ENF SUPPO NSFP
- EXIDOL 500MG/50MG CPR EFF
- FEBRECTOL 125MG CPR NSFP
- FEBRECTOL 150MG/20MG NR SUPPO NSFP
- FEBRECTOL 250MG CPR NSFP
- FEBRECTOL 300MG/30MG ENF SUPPO NSFP
- FEBRECTOL 500MG CPR NSFP
- FEBRECTOL 600MG/40MG AD SUPPO NSFP
- FEBRECTOL CPR NSFP
- FEBRISPIR PDR ORALE SACHET NSFP
- FERVEX AD FRAMBOISE GRANULES SACHET
- FERVEX AD GRANULES SACHET
- FERVEX AD GRANULES SS SUCRE SACHET
- FERVEX ENF GRANULES SACHET
- FERVEX RHUME GELULE NSFP
- GAOSDAL CODEINE 500MG/20MG CPR
- GELUMALINE GELULE NSFP
- GELUPRANE 500MG GELULE NSFP
- GYNOSPASMINE 300MG CPR NSFP
- HEXAPNEUMINE COMPOSE CPR NSFP
- HUMEX FOR GELULE NSFP
- HUMEX RHUME CPR ET GELULE
- HUMEXLIB PARA/CHLO 500MG/4MG GELULE
- HYRVALAN CPR NSFP
- ISOFEBRIL CPR EFF
- IXPRI 37,5MG/325MG CPR
- IXPRI 37,5MG/325MG CPR EFF
- KLIPAL 300MG/25MG CPR NSFP
- KLIPAL 600MG/50MG CPR NSFP
- KLIPAL CODEINE 300MG/25MG CPR
- KLIPAL CODEINE 600MG/50MG CPR
- LAMALINE GELULE
- LAMALINE GELULE ANCIENNE FORMUL NSFP
- LAMALINE SUPPO
- LAMALINE SUPPO ANCIENNE FORMULE NSFP
- LATEPYRINE QUININE 225MG SUPPO NSFP
- LATEPYRINE QUININE 250MG CPR NSFP
- LATEPYRINE QUININE 450MG SUPPO NSFP
- LINDILANE 400MG/25MG CPR
- MALGIS 500MG CPR NSFP

- MALGIS 500MG GELULE NSFP
- MIGRALGINE GELULE
- MIGRALGINE SOL BUV FL 125ML NSFP
- NEOCITRAN PDR ORALE SACHET NSFP
- NOVACETOL CPR
- ORALGAN 60MG/2ML ENF NR SOL BUV NSFP
- PANADOL 500MG CPR
- PANADOL CODEINE CPR EFF NSFP
- PARACETAMOL ACF 500MG CPR
- PARACETAMOL ACT 10MG/ML INJ 100ML
- PARACETAMOL ALT 1G GRANULES SACHET
- PARACETAMOL ARW 1G CPR EFF
- PARACETAMOL ARW 1G PDR ORALE SACH
- PARACETAMOL ARW 300MG PDR ORALE SACH
- PARACETAMOL ARW 500MG CPR EFF
- PARACETAMOL ARW 500MG GELULE
- PARACETAMOL ARW 500MG PDR ORALE SACH
- PARACETAMOL AWC 1G CPR EFF
- PARACETAMOL AWC 500MG CPR
- PARACETAMOL AWC 500MG CPR EFF NSFP
- PARACETAMOL BAY 500MG CPR EFF NSFP
- PARACETAMOL BBM 10MG/ML INJ 100ML
- PARACETAMOL BBM 10MG/ML INJ 50ML
- PARACETAMOL BGA 1G PDR ORALE SACH
- PARACETAMOL BGA 300MG PDR ORALE SACH
- PARACETAMOL BGA 500MG GELULE
- PARACETAMOL BGA 500MG PDR ORALE SACH
- PARACETAMOL COD GNR 400/20 CPR NSFP
- PARACETAMOL CODEINE ALM CPR EFF NSFP
- PARACETAMOL CODEINE ARW CPR EFF
- PARACETAMOL CODEINE BGA CPR EFF
- PARACETAMOL CODEINE CRT CPR EFF
- PARACETAMOL CODEINE EG CPR EFF
- PARACETAMOL CODEINE GGA CPR EFF NSFP
- PARACETAMOL CODEINE GNR CPR EFF NSFP
- PARACETAMOL CODEINE IVX CPR EFF NSFP
- PARACETAMOL CODEINE MYL CPR EFF
- PARACETAMOL CODEINE SDZ CPR EFF
- PARACETAMOL CODEINE TVC CPR EFF
- PARACETAMOL CRT 500MG GELULE
- PARACETAMOL EG 500MG GELULE
- PARACETAMOL GGA 1G CPR EFF NSFP
- PARACETAMOL GGA 500MG CPR EFF NSFP
- PARACETAMOL GNR 500MG CPR NSFP
- PARACETAMOL IRX 500MG CPR NSFP
- PARACETAMOL ISD 1G CPR
- PARACETAMOL ISD 500MG CPR
- PARACETAMOL KBI 10MG/ML INJ FL 100ML
- PARACETAMOL KBI 10MG/ML INJ FL50ML
- PARACETAMOL LUC 500MG CPR NSFP
- PARACETAMOL MAC 10MG/ML INJ 100ML+N
- PARACETAMOL MAC 10MG/ML INJ 100ML+S
- PARACETAMOL MAC 10MG/ML INJ 50ML+S
- PARACETAMOL MYL 1G CPR EFF
- PARACETAMOL MYL 500MG CPR
- PARACETAMOL MYL 500MG CPR EFF
- PARACETAMOL MYL 500MG GELULE
- PARACETAMOL PAN 10MG/ML INJ 100ML
- PARACETAMOL PAN 10MG/ML INJ 50ML
- PARACETAMOL QUA 500MG CPR
- PARACETAMOL RBX 500MG GELULE
- PARACETAMOL RMO 500MG GELULE
- PARACETAMOL RPG 500MG CPR EFF NSFP
- PARACETAMOL RPG 500MG CPR NSFP
- PARACETAMOL RPG 500MG GELULE NSFP

- PARACETAMOL RPG 500MG PDR ORALE NSFP
- PARACETAMOL RPG 500MG PDR SAC NSFP
- PARACETAMOL RTP 1G CPR
- PARACETAMOL RTP 500MG CPR
- PARACETAMOL RTP 500MG GELULE
- PARACETAMOL SDZ 1G CPR EFF
- PARACETAMOL SDZ 500MG CPR
- PARACETAMOL SDZ 500MG CPR EFF
- PARACETAMOL SDZ 500MG GELULE
- PARACETAMOL SET 500MG CPR NSFP
- PARACETAMOL TVC 1G CPR EFF
- PARACETAMOL TVC 1G PDR ORALE SACH
- PARACETAMOL TVC 300MG PDR ORALE SACH
- PARACETAMOL TVC 500MG CPR EFF
- PARACETAMOL TVC 500MG PDR ORALE SACH
- PARACETAMOL ZEN 500MG CPR
- PARACETAMOL ZYD 500MG CPR
- PARACETAMOL ZYD 500MG GELULE
- PARALYOC 50MG LYOPHILISAT ORAL NSFP
- PARATABS 500MG CPR ORODISP
- PERFALGAN 10MG/ML SOL INJ FL 100ML
- PERFALGAN 10MG/ML SOL INJ FL 50ML
- PERFALGAN 10MG/ML SOL INJ POC 100ML
- PRONTALGINE CPR
- PROPOFAN AVEC ASPIRINE CPR NSFP
- PROPOFAN CPR NSFP
- PROPOFAN SUPPO NSFP
- RETRALGAN 400MG CPR NSFP
- RHINOFEFEB CPR NSFP
- RHINOFEFEBRAL PDR ORALE SACHET NSFP
- RHINOFEFEBRAL V M C PDR SACH NSFP
- RHUMAGRIP CPR
- RINUREL CPR NSFP
- RINUTAN CPR NSFP
- RINUTAN SUSP BUV FL 200ML NSFP
- SALGYDAL NORAMIDOPYR ENF SUPPO NSFP
- SALGYDAL NORAMIDOPYRIN AD SUPPO NSFP
- SALGYDAL NORAMIDOPYRINE CPR NSFP
- SEDARENE 300MG/10MG GELULE NSFP
- SEDARENE 350MG ENF SUPPO NSFP
- SEDARENE 600MG AD SUPPO NSFP
- SEDIGRIPPAL A LA VITAMINE C CPR NSFP
- STAREM GELULE Gé NSFP
- SUPADOL SUPPO NSFP
- SUPPOMALINE SUPPO NSFP
- THEINOL SOL BUV FL 125ML
- TOPLEXIL GELULE NSFP
- TRAMADOL PARAC BGA 37,5MG/325MG CPR
- TRAMADOL PARAC EG 37,5MG/325MG CPR
- TRAMADOL PARAC MYP 37,5MG/325MG CPR
- TRAMADOL PARAC SDZ 37,5MG/325MG CPR
- TRAMADOL PARAC ZEN 37,5MG/325MG CPR
- TRANCALGYL 500MG CPR NSFP
- TROPHIRES COMPOSE AD SUPPO
- TROPHIRES COMPOSE ENF SUPPO
- TROPHIRES COMPOSE NR SUPPO NSFP
- TYLENOL 500MG CPR NSFP
- TYLENOL 500MG GELULE NSFP
- VALDA RHINITE CPR NSFP
- VALDA RHUME CPR NSFP
- VEGADEINE AD SUPPO NSFP
- VEGANINE 500MG/50MG CPR NSFP
- VEGANINE ANCIENNE FORMULE CPR NSFP
- ZALDIAR 37,5MG/325MG CPR
- ZALDIAR 37,5MG/325MG CPR EFF

Annexe 2 : Les trois paliers de la douleur selon la définition de l'OMS

	Les antalgiques	
	Les antalgiques non opioïdes : Palier 1	
Douleur d'intensité faible à modérée	<i>DCI</i>	<i>Produits disponibles (...)</i>
	Paracétamol	Effergal® Doliprane® Dafalgan® Perfalgan®
	Acide acétylsalicylique	Aspirine®
	AINS	Advil® Nurofen® Nureflex® Profénid®
	Noramidopyrine	Novalgine® Viscéralgine®
	floctafénine	Idarac®
	Les antalgiques opioïdes faibles: Palier 2	
Douleur d'intensité modérée	<i>DCI</i>	<i>Produits disponibles (...)</i>
	Codéine	Codenfan®
	Codéine + Paracétamol	Codoliprane® Dafalgan-codéiné® Efférgal codéiné®
	Dextropropoxyphène	Dialgirex® Di-Antalvic® Propofan®
	Tramadol	Contramal® Topalgic®
	Tramadol + Paracétamol	Ixprim® Zaldiar®
	dihydrocodéine	Dicodin®
	Néfopam	Acupan®
	Les antalgiques opioïdes : Palier 3	
Douleur d'intensité modérée à forte	<i>DCI</i>	<i>Produits disponibles (...)</i>
	Morphine	Actiskéan® Moscontin LP® Morphine® Skéan LP®
	Fentanyl	Durogésic®
	Oxycodone	Oxycontin LP® Oxynorm®
	Buprénorphine	Temgésic®
	Nalbuphine	Nubain®
	Hydromorphone	Sophidone®
	Péthidine	Dolosal®

Annexe 3



**Direction de l'Evaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 29 septembre 2009

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 7 juillet 2009

III - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LES SPECIALITES INJECTABLES DE PROPACETAMOL ET PARACETAMOL

1. Introduction :

Nom commercial	PROPACETAMOL [®] MYLAN (précédemment PROPACETAMOL MERCK [®])	PERFALGAN [®]	PARACETAMOL [®] PANPHARMA [®]
DCI	propacétamol	paracétamol	paracétamol
Forme pharmaceutique	Poudre pour solution pour perfusion	Solution pour perfusion (flacon)	Solution pour perfusion (poche)
Classe pharmacologique	Autres antalgiques et antipyrétiques		
Procédure d'enregistrement	nationale	Reconnaissance mutuelle (France comme état membre de référence)	nationale
Titulaire de l'AMM	Mylan	Bristol-Myers-Squibb (BMS)	Panmédica

CRPV Rapporteur : Clermont-Ferrand

Date de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 30 juin 2009

Le propacétamol est un bioprécurseur du paracétamol aux propriétés analgésique et antipyrétique (2g de propacétamol libèrent 1g de paracétamol).

Les spécialités de propacétamol et de paracétamol, solution ou poudre pour solution pour perfusion, sont indiquées dans le traitement symptomatique :

- de la douleur, en particulier en période postopératoire,
- de la fièvre, en particulier en hématologie,

lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et lorsque d'autres modes d'administration, notamment la voie orale, ne sont pas possibles.

L'AMM du PROPACETAMOL MERCK/MYLAN[®] a été octroyée en octobre 2002, sur la base d'un dossier pharmaceutique compte tenu du positionnement de médicament essentiellement similaire de plus de 10 ans à la spécialité PRO-DAFALGAN[®] (laboratoires BMS). Cette dernière spécialité, autorisée en

1984, a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation en novembre 2002, après la mise à disposition du premier paracétamol injectable (PERFALGAN®), et son AMM a été abrogée en 2006.

En avril 2009, des cas d'eczéma de contact (3), de réaction au site d'injection (10) et de thrombose au niveau du bras perfusé (9) ont été rapportés avec la spécialité PROPACETAMOL MYLAN® par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Clermont-Ferrand et par le CRPV de Tours. Les cas ont été discutés lors de la réunion du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 5 mai 2009, à l'issue de laquelle il a été décidé d'ouvrir une enquête officielle de pharmacovigilance sous la responsabilité du CRPV de Clermont-Ferrand. Cette enquête concerne les différentes spécialités injectables à base de paracétamol (PERFALGAN®, PARACETAMOL PANPHARMA®) et de propacétamol (PROPACETAMOL MYLAN®) et les effets indésirables de type : eczéma de contact, thrombose veineuse et réaction au site d'injection. Les résultats de cette enquête ont été présentés au CTPV du 30 juin 2009.

En attendant les résultats de l'enquête, l'Afssaps a rappelé les recommandations visant à prévenir le risque de contact cutané pour le personnel soignant manipulant du propacétamol, via un Fax d'alerte aux pharmacies à usage interne envoyé le 19 mai 2009¹. Cette information est jointe également par le laboratoire Mylan lors de chaque livraison de PROPACETAMOL MYLAN® depuis le 28 mai 2009.

Pour rappel, le risque d'eczéma de contact observé chez le personnel soignant lors de la reconstitution du produit est connu depuis plus de 10 ans avec la première spécialité à base de propacétamol (PRO-DAFALGAN®, arrêt de commercialisation en 2002). Ce risque peut devenir majeur lorsque des personnes sensibilisées sont elles-mêmes traitées par ce médicament avec possibilité de réaction grave d'hypersensibilité (3 cas de réaction anaphylactique rapportés lors de l'enquête officielle de pharmacovigilance de 1998). Afin de minimiser le risque de contact cutané, la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) avait préconisé la mise en place d'une nouvelle présentation incluant un set de transfert adapté au flacon de la spécialité et l'utilisation de gants en cas de prélèvement à la seringue. A noter qu'à cette époque, aucun paracétamol injectable n'était disponible.

2. Matériel et méthode :

Dans le cadre de cette enquête, les cas notifiés avec le PRO-DAFALGAN®, spécialité injectable de propacétamol commercialisée entre 1985 et 2002, ont également été pris en compte. Une recherche dans la base nationale de pharmacovigilance a été réalisée avec comme mots clés propacétamol, paracétamol, PRO-DAFALGAN, PERFALGAN, PROPACETAMOL MERCK et PARACETAMOL PANPHARMA. Une recherche des cas d'eczémas, des réactions au site d'injection dont les thromboses, et des embolies gazeuses a ensuite été effectuée pour l'ensemble des produits depuis le début de leur commercialisation. Les laboratoires ont également fourni leurs cas survenus en France et à l'international. Une recherche de doublon a été réalisée. Les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) et les données de la littérature ont été revus. Une étude sur les pH des 3 spécialités a été effectuée au CHU de Clermont-Ferrand. Les actions de minimisation du risque des firmes ont été évaluées.

Enfin, les 3 nouveaux cas rapportés d'eczéma de contact étant survenus dans un établissement disposant d'une nouvelle présentation de PROPACETAMOL MYLAN® sans dispositif de transfert, les CRPV ont été sollicités pour mener une enquête téléphonique auprès des établissements qui ont bénéficié de cette nouvelle présentation. Le but de celle-ci est de : 1) comprendre les raisons du choix de la nouvelle présentation sans dispositif de transfert, 2) de vérifier l'information délivrée sur la manipulation du produit (particulièrement les étapes de reconstitution) et 3) de recueillir toute information d'incident de fuite et/ou d'effet indésirable.

3. Résultats :

Le tableau ci-dessous résume le nombre de cas et la fréquence d'effets indésirables étudiés dans le cadre de cette enquête officielle pour les 3 spécialités concernées, ainsi que pour la spécialité de propacétamol retirée du marché en 2002 (PRO-DAFALGAN®).

Effets indésirables / fréquence de notification par flacons vendus	PRO-DAFALGAN®	PERFALGAN®	PROPACETAMOL MYLAN®	PARACETAMOL PANPHARMA®
Eczéma et réactions cutanées suite à une exposition professionnelle	68/?	1 cas pour 63.370.932 fl.	1 cas pour 914.068 fl.	0
Réactions au site d'injection	20/?	1 cas pour 41.481.833	1 cas pour 111.488 fl.	1 cas pour 151.583 fl.
Thrombose	28/?	1 cas pour 82.963.665 fl.	1 cas pour 228.551 fl.	0
Lymphangite	0/?	0	1 cas pour 1.523.673 fl.	0
Embolie gazeuse et suspicion d'embolie gazeuse	0/?	1 cas pour 66.370.932 fl.	0	0
Total	116	22	69	19
Commercialisation en France	09/1985 à novembre 2002	11/06/2002	07/2005	début 2008

Eczéma et réactions cutanées suite à une exposition professionnelle

On note le nombre important de cas d'eczéma (68 cas) avec le PRO-DAFALGAN® ; la plupart étaient survenus avant la mise à disposition du set de transfert et la recommandation du port de gants en juin 1999. Néanmoins, malgré ces précautions d'emploi, 7 cas d'eczéma (tests positifs pour 4 patientes) liés à des expositions professionnelles dont 2 expositions aéroportées (tests positifs pour 2 cas) ont été notifiés après le 30 juin 1999.

Il est difficile de savoir si une sensibilisation préalable avec la spécialité sans dispositif de transfert avait eu lieu, sauf pour 2 cas. Dans 1 cas de 2001, il est spécifié dans le dossier qu'il s'agit d'une exposition avec la nouvelle présentation. Dans l'autre cas, il s'agit d'une élève infirmière exposée au PRO-DAFALGAN® avec set de transfert (mai 1999) en raison d'une fuite au niveau du bouchon. Cela signifie que le risque d'eczéma de contact est diminué avec les précautions actuelles mais qu'il n'est pas nul.

PROPACETAMOL MYLAN® a été mis à disposition en 2005 avec des sets de transfert dans un premier temps et port de gants obligatoire lors de prélèvement à la seringue. Malgré ces précautions, comme pour le PRO-DAFALGAN®, on note la survenue de cas d'eczéma. Quatre cas sont survenus à la suite de fuites lors de la reconstitution et dans un cas, une probable exposition aéroportée est rapportée. Les précautions d'emploi actuelles sont donc insuffisantes et pourraient être majorées avec port de gants à manchette, masque, lunettes. La reconstitution sous hotte aspirante, comme proposée par A.BARBAUD en 2004, pourrait être proposée.

Pour PERFALGAN®, les cas disponibles sont très succincts mais dans 4 cas, les infirmières ont été exposées soit à la suite d'un bris accidentel de bouteille (3 fois), soit à l'occasion d'un changement de perfusion.

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection sont rapportées avec toutes les spécialités mais plus fréquemment avec les spécialités contenant du propacétamol.

D'après des études publiées (P. Lange Moller, 2005 ; I. Murat, 2005 ; J. Marty, 2005 ; R.S. Sinatra, 2005), la fréquence des effets indésirables locaux est supérieure pour le propacétamol injectable (de 38 à 49%) par rapport au paracétamol injectable (0 à 14,7%). A noter que la spécialité de paracétamol administrée est précisée seulement pour l'étude d'I. Murat (PERFALGAN®) mais non spécifiée pour les 3 autres études. On peut penser cependant, compte tenu des dates de publications qu'il s'agit également de Perfalgan. Nous n'avons retrouvé aucune étude clinique utilisant Paracétamol Panpharma. Les hypothèses évoquées pour expliquer les réactions sont le pH acide ainsi

que l'hyperosmolarité de PROPACETAMOL MYLAN®. Aucune étude permettant d'étayer cette hypothèse n'a été retrouvée.

A noter que des cas ont été notifiés avec le PARACETAMOL PANPHARMA®. Ces signalements ont conduit le laboratoire, en accord avec l'Afssaps, à envoyer une lettre aux professionnels de santé en octobre 2008. Ce courrier avait pour objectif de rappeler que la durée de perfusion devait être de 15 minutes. Depuis aucun cas supplémentaire n'a été notifié aux CRPV et à la firme.

Sinatra relate également l'amélioration de quelques cas de réactions au site d'injection lors de la diminution de la vitesse de perfusion du propacétamol. Ceci a également été constaté dans 1 cas CRPV pour PERFALGAN®.

Thrombose

Le taux de notification est supérieur avec les spécialités contenant du propacétamol (PRO-DAFALGAN® et PROPACETAMOL MYLAN®), comparativement au PERFALGAN®.

Pour les 4 cas où PERFALGAN® a été administré, d'autres médicaments connus pour induire ce type d'effet sont présents dans 2 cas (CRPV) ; dans un cas, les autres médicaments administrés ne sont pas connus, et dans le dernier cas, leur voie d'administration est inconnue.

Concernant PROPACETAMOL MERCK®/MYLAN®, dans 5 cas, aucun autre médicament connu pour induire des thromboses au site d'injection n'a été administré et aucun facteur de risque n'a été rapporté dans 2 cas (non précisé pour les 3 autres cas).

Ce risque de thrombose a été identifié lors de la demande de modification de l'information (DMI) de PRO-DAFALGAN® réalisée par le CRPV de Poitiers en 2004 ; une modification de l'information avait été proposée mais n'a pas été intégrée dans le RCP compte tenu de l'arrêt de commercialisation.

Embolies gazeuses

Les embolies gazeuses ont été rapportées seulement avec le PERFALGAN®, il s'agit d'un effet attendu compte tenu du conditionnement en verre. Dans 1 cas l'évolution a été fatale. Des mesures de minimisation du risque ont été mises en place par le laboratoire, en accord avec l'Afssaps, et une information figure dans le RCP à la rubrique « Mode d'administration ».

Etudes complémentaires :

- Mesure du pH des 3 spécialités :

Une mesure du pH de PROPACETAMOL MYLAN® 1 et 2g dilué dans des poches souples de NaCl 0,9%, de G5 et poche ECOFLAC® de NaCl, PERFALGAN® 500mg et 1g, PARACETAMOL PANPHARMA® 1g, des solutions de G5 et NaCl 0,9% a été effectuée dans le laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Clermont-Ferrand. On constate que le pH du PROPACETAMOL MYLAN® est très inférieur au pH des autres solutions.

- Enquête téléphonique auprès des établissements ayant bénéficié de la nouvelle présentation de PROPACETAMOL MYLAN® sans set de transfert

56 questionnaires sur 79 ont été complétés. La nouvelle présentation de la spécialité sans set de transfert a été mise à disposition dans les établissements majoritairement à partir de janvier 2009 (quelques réponses à partir de septembre 2008) pour des raisons de référencement imposé ou de coût. 40 cliniques utilisaient auparavant du PERFALGAN® et 11 du PROPACETAMOL MYLAN® avec set de transfert.

L'information sur la manipulation du produit est délivrée dans les services pour 40 établissements sur 56, principalement par les laboratoires Mylan, puis par la pharmacie lors du référencement et à la suite du Fax d'alerte de l'Afssaps de mai 2009.

12 cliniques (sur 37 réponses reçues) ont rapporté des cas de douleur à l'injection (9), d'eczéma de contact (3), de veinite ou thrombose (2), et ont également constaté des fuites.

4. Conclusions du rapporteur :

Le CRPV de Clermont-Ferrand propose pour les différentes spécialités les mesures suivantes.

PROPACETAMOL MYLAN® :

- Concernant le risque d'eczéma de contact :
 - o modifier la rubrique 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) du RCP avec le libellé suivant : «En raison du risque potentiel de sensibilisation, ne pas manipuler sans set de transfert, **gants à manchettes longues, lunettes et masque**»,
 - o demander à la firme d'améliorer la minimisation du risque au moment de la reconstitution et d'en informer par la suite les pharmacies à usage intérieur ;
- Concernant les réactions au site d'injection :
 - o Modifier la rubrique 4.8 (effets indésirables) du RCP et préciser les types de réaction au site d'injection : douleur et brûlure,
 - o Informer sur la vitesse de perfusion à respecter et sur la durée de conservation de la solution de propacétamol une fois reconstituée ;
- Concernant le risque de phlébite :
 - o Modifier la rubrique 4.8 (effets indésirables) du RCP et ajouter pour les réactions au site d'injection : phlébite, lymphangite,
 - o Modifier la rubrique 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) et ajouter des cas de phlébites au site d'injection ont été rapportées en moyenne 8 jours après l'arrêt de la perfusion et ont été parfois précédées de lymphangites ;
- harmoniser la rubrique 4.8 du RCP (effets indésirables) selon les recommandations de la Note explicative européenne du RCP ;
- harmoniser l'information de la rubrique 4.9 (surdosage) du RCP sur la dose à partir de laquelle il existe un risque de cytolyse et sur la conduite d'urgence.

PERFALGAN® :

- Concernant le risque d'eczéma de contact :
 - o Documenter les cas rapportés
- Concernant les réactions au site d'injection et sur la base des essais :
 - o Modifier la rubrique 4.8 (effets indésirables) du RCP en ajoutant réactions au site d'injection fréquentes : douleur, brûlure
- Concernant le risque d'embolie gazeuse :
 - o Proposition de modification du RCP avec l'ajout d'un libellé au paragraphe 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) avec un renvoi à la rubrique 4.2 (posologie et mode d'administration) ;
 - o Minimisation du risque par le maintien de la surveillance par le laboratoire des cas d'embolie gazeuse avec le cas échéant un rappel des précautions d'emploi auprès des équipes soignantes.

PARACETAMOL PANPHARMA® :

- Proposition de modification du RCP avec l'ajout : Réactions au site d'injection : douleur, brûlure

5. Discussion et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) :

En date du 30 juin 2009, le CTPV a constaté que :

- le taux de notification est bien plus important avec PROPACETAMOL MYLAN® qu'avec les deux autres spécialités. Le risque d'eczéma de contact paraissant bien différent entre le propacétamol et le paracétamol. Il en est de même pour le risque de thrombose veineuse ;
- le pH du propacétamol est bien inférieur à celui des deux autres spécialités (4.05 au moment de la reconstitution, baissant à 3,30 dans les 30 min suivant la reconstitution / pH entre 5,07 et 5,70 pour les paracétamols injectables). Il a été évoqué que ce facteur pourrait jouer un rôle dans les effets locaux observés.

Le CTPV a considéré :

- que le risque d'eczéma de contact peut être limité grâce aux sets de transfert mais ne peut pas être annulé (des fuites ont été constatées lors de reconstitution) et que le personnel soignant est exposé à un risque de sensibilisation pouvant avoir des conséquences graves, notamment lorsque le médicament leur est administré ;
- que des mesures de protection supplémentaires (lunettes, masques, gants) demandent une organisation logistique, et que ces mesures ne seraient sans doute pas suivies,
- qu'il existe des alternatives thérapeutiques, ayant un meilleur profil de sécurité (ce qui n'était pas le cas lors de l'enquête de 1998).

Le CTPV s'est ainsi prononcé en faveur du retrait de la spécialité PROPACETAMOL MYLAN®. De plus, le CTPV s'est prononcé pour une modification de l'information concernant notamment les réactions au site d'injection.

6. Discussion et conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance :

Les laboratoires titulaires du PROPACETAMOL MYLAN[®] ont informé les membres de la CNPV qu'ils acceptaient des mesures supplémentaires de minimisation du risque (modification des Annexes, information auprès des manipulateurs), et qu'ils étaient prêts à envisager un retrait progressif de leur spécialité au profil de sécurité connu et ne présentant pas, selon eux, de problème de santé publique majeur. La démarche du titulaire consisterait à ne plus répondre à de nouveaux appels d'offre, mais à continuer l'approvisionnement de leurs clients jusqu'en mars 2011 au plus tard.

Les Membres de la Commission ont ensuite souligné les points suivants :

- le caractère allergisant bien connu du propacétamol, dont sont dépourvues les autres spécialités de paracétamol injectable ;
- ce médicament expose les infirmières sensibilisées à un risque majeur (réaction anaphylactique) lorsque le propacétamol leur est administré ;
- le profil de sécurité d'emploi du propacétamol apparaît nettement inférieur (réactions au site d'injection, thromboses veineuses, eczémas) à celui des spécialités de paracétamol disponible, pour une efficacité similaire entre ces différents médicaments ;
- le risque d'embolie gazeuse associé au PERFALGAN[®] et lié au conditionnement en verre de cette spécialité est bien connu et maîtrisé ;
- la coexistence du propacétamol et du paracétamol expose les patients à un risque :
 - o de sous-dosage chez l'adulte : la dose de paracétamol par prise est de 1g chez l'adulte alors que le propacétamol 1g correspond à 500 mg de paracétamol,
 - o de surdosage chez l'enfant si du paracétamol 1g est donné à la place du propacétamol 1g.

Les membres de la CNPV se sont prononcés en faveur d'un retrait d'AMM du PROPACETAMOL MYLAN[®] (22 voix pour, 3 abstentions, 0 contre).

Devant la proposition du laboratoire d'effectuer un retrait progressif, l'avis exprimé de la CNPV a été que le maintien sur le marché pendant encore pratiquement deux années exposerait les infirmières et les patients à un certain nombre d'effets indésirables potentiellement graves, ce qui n'est pas acceptable en présence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées.

Les membres de la CNPV ont estimé que le profil de sécurité d'emploi moins favorable pour le propacétamol que pour le paracétamol injectable, à efficacité similaire, justifiait un retrait accompagné d'un rappel des lots disponibles sur le marché.

Ce dossier a été examiné par la commission d'AMM du 16 juillet 2009 qui a conclu à un rapport bénéfice-risque défavorable de la spécialité propacetamol Mylan[®].
Le retrait de l'AMM accompagné d'un rappel des lots a eu lieu le 12 octobre 2009.

Bibliographie :

P. LANGE MOLLER, G.I.JUHL, C.PAYEN-CHAMPENOIS, L.A SKOGLUND.

Intravenous Acetaminophen (Paracetamol): Comparable Analgesic Efficacy, but Better Local Safety than Its Prodrug, for Postoperative Pain after Third molar Surgery.
Anesth Analg 2005; 101:90-6.

I.MURAT, C.BAUJARD, C.FOUSSAT, E.GUYOT, H.PETEL, B.ROD, and C.RICARD.

Tolerance and analgesic efficacy of a new i.v. paracetamol solution in children after inguinal hernia repair. Pediatric Anesthesia 2005 :15 : 663-670

J.MARTY, D.BENHAMOU, D.CHAUSSARD, N.EMPERAIRE, A.ROCHE, A.MAYAUD, D.HARO, X.BARON, A.HIESSE-PROVOST.

Effects of Single -Dose Injectable Paracetamol Versus Propacetamol in Pain Management After Minor Gynecologic Surgery: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Two-Parallel-Group Study Current therapeutic research, 2005, vol 66, number 4: 294-306

R.S. SINATRA, J.S JAHR, L.W REYNOLDS, E.R. VISCUSI, SB GROUDINE, C.PAYEN-CHAMPENOIS.
Efficacy and Safety of Single and repeated Administration of 1 Gram Intravenous Acetaminophen Injection (Paracetamol) for Pain Management After Major Orthopedic Surgery. Anesthesiology, 2005, 102: 822-31

BIBLIOGRAPHIE

- (1) PONVERT C., SCHEINMANN P. Reactions allergiques et pseudoallergiques aux médicaments et substances biologiques chez l'enfant. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2007, vol 47, 355p.
- (2) BOUSQUET J., GODART P., MICHEL FB. Allergologie, 1993, vol 15, p. 261-265.
- (3) QYEVAUVILLIERS J., FINGERHUT A., SOMOGLY A. Dictionnaire médical. Edition Elsevier-Masson, 2004, vol 4, 1494p.
- (4) DUTAU G. Allergologie. Edition Elsevier-Masson, collection Abrégés de médecine, 2006, vol 2, 267p.
- (5) NICOLAS JF., COUSIN F., THIVOLET J. Chimie des bêtalactamines. In: immunologie clinique et Allergologie. John Libbey Eurotext, 2002, p. 107-115.
- (6) NICOLAS JF., COUSIN F., THIVOLET J. Hypersensibilité semi-retardée. In: immunologie clinique et Allergologie. John Libbey Eurotext, 2002, p. 169-179.
- (7) TILLIE-LEBLOND., *et al.* Œdème de Quincke et anaphylaxie. Collège des Enseignants de Pneumologie. Référentiel pour la préparation de l'ECN, 2012, p. 2-13.
- (8) SABBAH A. Allergologie et immunologie clinique. Editions médicales internationales, 1994, p. 478-479.
- (9) ROITT IM., *et al.* Really essentiel, medical immunologie. 2002, vol 3, p. 480-482.
- (10) GREVERS G., ROCKEN M. Atlas de poche d'allergologie. Edition Flammarion Medecine-Sciences, 2002, 224p.
- (11) BOUSQUET J., GODART P., MICHEL FB. Allergologie, 1993, vol 14, p. 245-246.
- (12) GUILLOUX L., *et al.* Allergie et intolérance (pseudo-allergie) aux médicaments. In: allergie aux médicaments. Edition John Libbey Eurotext, 2006, p. 47-52.
- (13) NICOLAS JF., COUSIN F., THIVOLET J. La mémoire immunitaire. In: immunologie clinique et Allergologie. John Libbey Eurotext, 2002, p. 29-31.
- (14) LEPOITEVIN JP. L'allergie croisée: mythe ou réalité. Progrès en dermato-allergologie, 2010, tome XVI, p. 79-82.
- (15) NICOLAS JF., COUSIN F., THIVOLET J. Immunopathogénie de l'allergie immédiate et de l'anaphylaxie. In: immunologie clinique et Allergologie. John Libbey Eurotext, 2002, p. 117-141.
- (16) DIDIER A., MAZEREEUW-HAUTIER J., RANCE F. Allergie et hypersensibilité. Edition Elsevier, 2006, p. 2-4.

- (17) LARCAN A., MONERET-VAUTRIN D. Utilisation de l'adrénaline dans le traitement de l'anaphylaxie : nécessité d'autorisation d'emploi par les secouristes. Presse Medicale, 2013, vol 42, p. 922-929.
- (18) NICOLAS JF., COUSIN F., THIVOLET J. Actualité sur les toxidermies. In: immunologie clinique et Allergologie. John Libbey Eurotext, 2002, p. 191-203.
- (19) Site web REGISCAR. Disponible sur « <http://regiscar.uni-freiburg.de/diseases/agep/index.html> » (consulté en septembre 2013).
- (20) NICOLAS JF., COUSIN F., THIVOLET J. Syndrome d'hypersensibilité/Lyell. In: immunologie clinique et Allergologie. John Libbey Eurotext, 2002, p. 241-248.
- (21) NICOLAS JF., COUSIN F., THIVOLET J. Toxidermies non urticariennes. In: immunologie clinique et Allergologie. John Libbey Eurotext, 2002, p. 155-167.
- (22) GUILLOUX L., *et al.* Aspects cliniques des toxidermies. In: allergie aux médicaments. Edition John Libbey Eurotext, 2006, p. 59-70.
- (23) GUILLOUX L., *et al.* Les tests biologiques dans le diagnostic de l'allergie aux médicaments. In: allergie aux médicaments. Edition John Libbey Eurotext, 2006, p. 53-58.
- (24) LOPEZ-SERRANO M., *et al.* Booster responses in the study of allergic reactions to betalactam antibiotics. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 1996, vol 6, p. 30-5.
- (25) PICHICHERO M., PICHICHERO D. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. Journal of Pediatrics, 1998, vol 43, p. 132-137.
- (26) GOOSSENS A. La recherche d'une allergie de contact aux produits apportés par le malade. Revue française d'Allergologie, 2011, vol 51, p. 212-215.
- (27) DEMOLY P., *et al.* Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy, 2011, vol 66, p. 1410-1414.
- (28) LACAUD F., *et al.* Recommandations pour le diagnostic des accidents allergiques péri-opératoires. Revue française d'Allergologie, 2011, vol 51, p. 157-163.
- (29) NICOLAS JF., COUSIN F., THIVOLET J. Tryptase, histamine. In: immunologie clinique et Allergologie. John Libbey Eurotext, 2002, p. 83-88.
- (30) VITTE J. Tryptase sérique: le sommet de l'iceberg. Revue française d'Allergologie, 2011, vol 51, p. 183-185.
- (31) GUILLOUX L., *et al.* Test d'histamino-libération dans l'allergie médicamenteuse. In: allergie aux médicaments. Edition John Libbey Eurotext, 2006, p. 101-102.
- (32) EBO D. Le test d'activation des basophiles dans l'allergie médicamenteuse. Revue française d'Allergologie, 2011, vol 51, p. 192-193.

- (33) GUILLOUX L., *et al.* Comment explorer une hypersensibilité retardée. In: allergie aux médicaments. Edition John Libbey Eurotext, 2006, p. 107-110.
- (34) GUILLOUX L., *et al.* Grands principes du diagnostic étiologique des réactions d'hypersensibilité immédiate aux médicaments et substances biologiques. In: allergie aux médicaments. Edition John Libbey Eurotext, 2006, p. 120-134.
- (35) IMBART-COMTE L., DEMOLY P. Les accoutumances médicamenteuses. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. Edition Elsevier, 2004, vol 44, p. 308-314.
- (36) BONNIAUD P. Les phénotypes de l'asthme à l'aspirine. Revue française d'Allergologie, 2011, vol 51, p. 224-226.
- (37) JENKINS C., COSTELLO J., HODGE L. Systematic review of prevalence of induced asthma and its implications for clinical practice. British Medical Journal, 2004, vol 40, p. 328-434.
- (38) POGORZELSKI B., *et al.* Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. Allergy, 2013, vol 68, 659p.
- (39) PFAAR O., KLIMEK L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2006, vol 6, p. 161-166.
- (40) TSUJINO Y., OKAMOTO N., MORITA E. Acetaminophen-induced urticaria without aspirin intolerance. Journal of Dermatological Science, 2007, vol 34, n°3, p. 224-6.
- (41) SECZEKLIK A., NIZANKOWSKA E., DUPLAGA M. Natural history of aspirin-induced asthma, european network on aspirin-induced asthma. AIANE investigations, 2000, vol 16, p. 432-6.
- (42) JANG A., *et al.* Obesity in aspirin-tolerant and aspirin-intolerant asthmatics. World Journal of Respiriology, 2008, vol 13, p. 1034-8.
- (43) DEVOUASSOUX G. Intolérance à l'aspirine et mécanisme de l'hypersensibilité. Revue française d'Allergologie, 2011, vol 51, p. 220-223.
- (44) BOURRAIN J. Faut-il et comment explorer l'asthme à l'aspirine? Revue française d'Allergologie, 2011, vol 51, p. 227-229.
- (45) NIZANKOWSKA-MOGILNICKA E., *et al.* EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy, 2007, vol 62, p. 1111-1118.
- (46) DESMEULES J. *et al.* Développement pharmacologiques rationnel des associations d'analgésiques. Revue du rhumatisme, 2003, vol 69.
- (47) LASKA E., *et al.* Effect of caffeine on acetaminophen analgesia. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1983, vol 33, p. 498-509
- (48) DIENER H., PFAFFENEATH V., PAGELER L., PEIL H., AICHER B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized,

- double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*, 2005, vol 25, n°10, p. 776-87.
- (49) MOREAU X., *et al.* Pharmacocinétique du paracétamol dans le liquide céphalorachidien des sujets âgés. *Thérapie*, 1993, vol 48, p. 393-396.
- (50) JAEGER A., VALE J. Intoxications aiguës. Paris : Elsevier, 1999, p. 249-61.
- (51) FLINN F., BRODIE B. The effect on the pain threshold of N -acetyl p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1948, vol 94, n°1, p. 76-77.
- (52) ARONOFF D., OATES J., BOUTAUD O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2006, vol 79, p. 9-19.
- (53) BOUTAUD O., ARONOFF D., RICHARDSO J., MARNETT L., OATES J. Les déterminants de la spécificité cellulaire de l'acétaminophène comme un inhibiteur de la prostaglandine H2 synthases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, p. 7130-7135.
- (54) GRAHAM G., SCOTT K. Mécanisme d'action du paracétamol. *Journal de Thérapie*, 2005, vol 12, p. 46-55.
- (55) SWIERKOSZ T., *et al.* Actions du paracétamol sur les cyclooxygénases des tissus et des cellules de souris et de lapin. *Medical Sciences Moniteur*, 2002, vol 8, p. 496-503.
- (56) ROBERTS L., MARROW J. Analgesic-antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs employed in the treatment of gout. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2001, vol 10, p. 687-731.
- (57) SCHWAB J., SCHLUESENER H., MEYERMANN R., SERHAN C. COX-3 the enzyme and the concept: steps towards highly specialized pathways and precision therapeutics? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003, vol 69, p. 339-343.
- (58) FLOWER RJ, VANE JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-Acetamidophenol). *Nature*, 1972, vol 240, p. 410-411
- (59) KIS B., SNIPES J., BUSIJA D. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005, vol 315, p. 1-7.
- (60) WARNER T., GIULIANO F., VOJNOVIC I., BUKASA A., MITCHELL J., VANE J. Sélectivité des médicaments non stéroïdiens pour la cyclo-oxygénase-1 plutôt que la cyclo-oxygénase-2 sont associés à une toxicité gastro-intestinale humaine: Une analyse complète in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999, vol 96, p. 7563-68.
- (61) BOWDEN ME., CROW AB., SULLIVAN T. Pharmaceutical achievers. The human face of pharmaceutical research. Philadelphia, Chemical heritage Press, 2003, 220p.

- (62) DOUGADOS M., *et al.* Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, 2001, vol 44, p. 180-185.
- (63) CAMU F., BEECHER T., RECKER D., VERBURG K. Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? *American Journal of Therapeutics*, 2002, vol 9, p. 43-51.
- (64) CHANDRASEKHARAN N., *et al.* COX-3, une variante de la cyclooxygénase-1 inhibée par l'acétaminophène et d'autres médicaments analgésiques et antipyrétiques. *Academy of Natural Sciences of USA*, 2002, vol 99, p. 13926-31.
- (65) SIMMONS D., *et al.* Cyclooxygenase isoenzymes: la biologie de synthèse des prostaglandines et l'inhibition. *Pharmacological Reviews*, 2004, vol 56, p. 387-437.
- (66) DAVIES N., BON R., ROUPE K., YANEZ A. Cyclooxygenase-3: anomalie, énigme ou erreur d'épissage? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004, vol 7, p. 217-226.
- (67) WARNER T., MITCHELL J. Cyclooxygenases : new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB Journal*, 2004, vol 18, p. 780-804.
- (68) REMY C., MARRET E., BONNET F. Évaluation et traitement de la douleur. Edition Elsevier Masson, 2006, p. 639-648.
- (69) CHEN C., BAZAN N. Acétaminophène modifie la plasticité synaptique hippocampique via un récepteur présynaptique 5-HT₂. *Neuroreport*, 2003, vol 14, p. 743-747.
- (70) EHRLICH K., SICKING C., RESPONDEK M., PESKAR B. Interaction des isoenzymes de la cyclooxygénase, de l'oxyde nitrique, et des neurones afférents à la défense de la muqueuse gastrique chez le rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2004, vol 308, p. 277-283.
- (71) GRYGLEWSKI R., CHLOPICKI S., SWIES J. Interaction in vivo entre l'acétaminophen et les COX. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2005, vol 72, p. 129-131.
- (72) ROCA-VINARDELL A., ORTEGA-ALVARO A., GIBERT-RAHOLA J., MICO J. The role of 5-HT_{1A/B} autoreceptors in the antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. *Anesthesiology*, 2005, vol 98, n°3, p. 741-47.
- (73) GAZZARD B., FORD-HUTCHINSON A., SMITH M., WILLIAM S. The binding of paracetamol to plasma proteins of man pig. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1973, vol 25, p. 964-67.
- (74) MILLER R., ROBERTS R., FISCHER L. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1976, vol 19, p. 284-294.
- (75) KECK G. Toxicité et effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Recherche Médicale Spéciale anti-inflammatoires*, 1992, vol 168, n°57, p.615-20.
- (76) TRAVIS A. Manufacture and uses of the anilines: a vast array of processes and products. In: *the chemistry of Anilines*. Edition Zvi Rappaport, 2007, vol 1, 1180p.

- (77) OHKI S., OGINO N., YAMAMOTO S., HAYAISHI O. Prostaglandin hydroperoxidase, an integral part of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *Journal of Biological Chemistry*, 1979, vol 254, n°3, p. 829-36.
- (78) THERIAQUE. Paracétamol Sandoz 500 mg gélule, résumé des caractéristiques du produit [en ligne]. Disponible sur « www.theriaque.org/ ». (consulté le 14 octobre 2013).
- (79) PRESCOTT L. Paracetamol, alcohol and the liver. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, vol 49, p. 291-301.
- (80) PRESCOTT L. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1980, vol 10, p. 291-298.
- (81) BENGALL W., KELLEHER J., WALKER B., LOSOWSKY M. The gastrointestinal absorption of paracetamol in the rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1979, vol 31, p. 157-160.
- (82) HAMMOND P., SCAWEN M., PAICE C. Enzyme based paracetamol estimation. *Lancet*, 1981, vol 8216, p. 391-392.
- (83) GLYNN J., KENDAL S. Paracetamol measurement. *Lancet*, 1975, vol 1, p. 1147-1148.
- (84) CHIOU W. Estimation of hepatic first-pass effect of acetaminophen in humans after oral administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1975, vol 64, n°10, p. 1734-35.
- (85) LAVARENNE A. Paracetamol: pharmacologie Clinique. Théorie et pratique thérapeutiques, 1981, vol 6, p. 63-71.
- (86) GILVERAY I., MATTOK G. Some factors affecting the absorption of paracetamol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1972, vol 24, P. 615-619.
- (87) NIMMO W., PRESCOTT L. The influence of posture on paracetamol absorption. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1978, vol 5, p. 348-354.
- (88) MARCIA D., GREENBLATT D., RABERNETHY A. Effect of food on acetaminophen absorption in young and elderly subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1982, vol 22, p. 571-576.
- (89) THERIAQUE. Doliprane 1000mg suppositoire, résumé des caractéristiques du produit [en ligne]. Disponible sur « www.theriaque.org/ ». (consulté le 22 octobre 2013).
- (90) BANNWARTH B., PEHOURCQ F. Bases pharmacologiques de l'emploi du paracetamol: aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. *Drugs*, 2003, vol 63, n°2, p. 5-13.
- (91) RAWLINS M., HENDERSON D., HIJAB A. Pharmacokinetics of acetaminophen after intravenous and oral administration. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1977, vol 11, p. 283-286.
- (92) KUPFERSCHMIDT H. Traitement de l'intoxication au paracétamol. Centre Suisse d'Information Toxicologique, 2004.

- (93) POLETTI V. Les intoxications médicamenteuses aiguës chez les carnivores domestiques: présentation des données épidémiologiques du CNITV d'Alfort et analyse des intoxications les plus fréquentes. École nationale vétérinaire d'Alfort, 1996, vol 45, 129p.
- (94) DONG H., HAINING R., THUMMEL K., RETTIE A., NELSON S. Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. *Drug Metabolism and Disposition*, 2000, vol 28, n°12, p. 1397-1400.
- (95) PRESCOTT L. Nouvelles perspectives avec le paracétamol. *Drugs*, 2003, vol 63, n°2, p. 51-56.
- (96) WAKEEL R., HUW T., JOHN D. Toxic myocarditis in paracetamol poisoning. *British Medical Journal*, 1987, vol 295, 1097p.
- (97) GRAHAM G., GRAHAM R., DAY R. Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen. *Current Pharmaceutical Design*, 2002, vol 8, p. 1063-75.
- (98) THERIAQUE. Doliprane 1000 mg comprimé, résumé des caractéristiques du produit [en ligne]. Disponible sur « www.theriaque.org/ ». (consulté en Mai 2013).
- (99) RAWLINS. Paracetamol (acetaminophen) kinetics in patients with Gilbert's syndrome. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1978, vol 13 p. 209-212.
- (100) ROCHETTE A., *et al.* Intoxications médicamenteuses volontaires : données épidémiologiques, performances et limites d'un laboratoire d'urgences. *Journal de toxicologie clinique et expérimentale*, 1990, vol 10, p. 395-408.
- (101) JAEGER A., VALE J. Les intoxications aiguës : épidémiologie, diagnostic et traitement. In: *intoxications aiguës*. Paris: Elsevier, 1999, p. 13-37.
- (102) THOMAS R., BOUGET J. Intoxication aiguë médicamenteuse, rein et foie. *La revue du Practicien*, 1988, vol 38, p. 2246-2250.
- (103) DOFFOEL M. Les hépatotoxicités médicamenteuses, plusieurs centaines de médicaments sont potentiellement responsables. *La revue du praticien*, 1992, vol 6, 40p.
- (104) ROSEAU G. Hépatotoxicité du paracétamol chez l'alcoolique par déficit en glutathion. *La presse médicale*, 1989, vol 18, 510p.
- (105) Site web de l'ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale [en ligne]. Disponible sur « <http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance> ». (Consulté en février 2013).
- (106) WELSCH M., ALT M., RICHARD M. Le réseau de pharmacovigilance français: structure et missions. *La Presse Médicale*, 2000, vol 29, n°2, p. 102-106.
- (107) BEGAUD B., EVREUX J., JOUGLARD J., LAGIER G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie*, 1985, vol 40, p. 111-8.

- (108) ANSM, bonnes pratiques de pharmacovigilance. Journal Officiel du 26 mai 2005, arrêté du 28 avril 2005.
- (109) SETTIPANE RA. Aspirin and allergic diseases: a review. American Journal of Medicine, 1983, vol 74, p. 102-9.
- (110) CELIK G., *et al.* Clinical features and atopy profile in Turkish subjects with analgesic intolerance. Journal of Asthma, 2002, vol 39, n°2, p. 101-6.
- (111) WOJAS-PELC A., *et al.* Cutaneous changes occurring after taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, a five-years' retrospective studies. Przegląd lekarski, 2002, vol 59, n°12, p. 968-972.
- (112) PASTORELLO E., *et al.* Occurrence of drug reactions. Boll Ist Sieroter Milan, 1986, vol 65, n°1, p. 47-53.
- (113) PATEL R., MARFATIA Y. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. Indian Journal of Dermatology Venereology, 2008, vol 74, 430p.
- (114) KVEDARIENE V., *et al.* The accuracy of the diagnosis of suspected acetaminophen hypersensitivity: results of a single-blinded trial. Clinical & Experimental Allergy, 2002, vol 32, p. 1366-1369.
- (115) STRICKER B., *et al.* Acute hypersensitivity reactions to paracetamol. British Medical Journal, 1985, vol 291, p. 938-939.
- (116) DAGHFOUS R. Allergic reactions to paracetamol . Therapie, 2005, vol 60, n°5, p. 523-526.
- (117) BRAHIMI N., *et al.* A three-year analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. European Journal of Dermatology, 2010, vol 20, n°4, p. 461-464.
- (118) AYONRINDE O., SAKER B. Anaphylactoid reactions to paracetamol. Postgraduate Medical Journal, 2000, vol 76, p. 501-502.
- (119) HURVITZ H., *et al.* Acetaminophen hypersensitivity resembling Kawasaki disease. Israel journal of medical sciences, 1984, vol 20, n°2, p. 145-147.
- (120) DHURA P., PORTER DI. Paracetamol-induced fixed drug eruption with positive immunofluorescence findings. Clinical and Experimental Dermatology , 1990, vol 15, p. 296-297.
- (121) SILVA A., *et al.* Fixed drug eruption induced by paracetamol. Pediatric Dermatology, 2001, vol 18, n°2, p. 163-164.
- (122) TRUJILLO C., GAGO C., RAMOS S. Stevens-Johnson syndrome after acetaminophen ingestion, confirmed by challenge test in an eleven-year-old patient. Allergologia et immunopathologia, 2010, vol 38, n°2, p. 99-100.
- (123) PANCHABHAI TS., *et al.* Paracetamol induced angioedema. Indian Journal of Medical Sciences, 2008, vol 62, n°10, p. 420-422.

- (124) ALINDEN R., ELLIS PE., SANDY J. Report of an adverse incident in a randomized clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2005, vol 32, n°3, p. 203-205.
- (125) MORGAN S., DORMAN S. Acetaminophen allergy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2004, vol 27, n°2, p. 99-101.
- (126) HALEVI A., *et al.* Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. *Annals of Pharmacotherapy*, 2000, vol 34, p. 32-34.
- (127) LIAO C., CHEN W., LIN C. Study of an anaphylactoid reaction to acetaminophen. *Acta paediatrica Taiwanica*, 2002, vol 43, n°3, p. 147-152.
- (128) GUIN J., *et al.* Wandering fixed drug eruption: a mucocutaneous reaction to acetaminophen. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1987, vol 17, n°3, p. 399-402.
- (129) OH SW., *et al.* Erythema multiforme induced by acetaminophen: a recurrence at distant sites following patch testing. *Contact Dermatitis*, 2005, vol 53, n°1, p. 56-57.
- (130) MONERET-VAUTRIN D. Acetaminophen-induced rhabdomyolysis. *Allergy*, 1999, vol 54, n°10, p. 1115-1116.
- (131) BREMEC T., *et al.* Multiple fixed drug eruption caused by acetaminophen in a young man. *Clinical & Experimental Dermatology*, 2010, vol 35, n°3, p. 56-57.
- (132) HAYASHI H., *et al.* Multiple fixed drug eruption caused by acetaminophen. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2003, vol 28, n°4, p. 455-456.
- (133) DE CONINCK AL., *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis induced by paracetamol, a case with severe hemodynamic disturbances. *Dermatology*, 1996, vol 193, p. 338-41.
- (134) KWON SJ., LEE CW. Figurate purpuric eruptions on the trunk: acetaminophen-induced rashes. *Journal of Dermatology*, 1998, vol 25, p. 756-758.
- (135) KITAGUCHI S., *et al.* A case of acetaminophen-induced pneumonitis (Japanese). *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1992, vol 30, N°7, p. 1322-1326.
- (136) HUITEMA A., *et al.* A dose-dependent delayed hypersensitivity reaction to acetaminophen after repeated acetaminophen intoxications. *Human & Experimental Toxicology*, 1998, vol 17, n°7, p. 406-408.
- (137) ALI KHAWAJA., AHMED SHAHAB. Acetaminophen induced Steven Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis overlap. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 2012, vol 62, 524p.
- (138) ENRIQUE E., *et al.* Failure of Montelukast to prevent anaphylaxis to diclofenac. *Allergy*, 1999, vol 54, p. 529-530.

- (139) MORAIS-ALMEIDA M., MARINHO S., GASPAR A. Montelukast in 2 atopic patients with intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: 5-year follow-up. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2007, vol 17, n°4, p. 278-279.
- (140) TSUJINO Y., OKAMOTO N., MORITA E. Acetaminophen-induced urticaria without aspirin intolerance. *Journal of Dermatology*, 2007, vol 34, n°3, p. 224-226.
- (141) VAN DIEM L., GRILLAT JP. Anaphylactic shock induced by paracetamol. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, vol 38, p. 389-390.
- (142) DRUMMOND C., FISCHER G. Vulval fixed drug eruption due to paracetamol. *Australasian Journal of Dermatology*, 2009, vol 50, N°2, p. 118-120.
- (143) KO R., TANAKA M., MURATA T., NISHIKAWA T. Papular fixed drug eruption mimicking folliculitis due to acetaminophen. *Clinical & Experimental Dermatology*, 2000, vol 25, n°1, p. 96-97.
- (144) PRABHU M. Cellulitis-like fixed drug eruption attributed to acetaminophen. *Dermatology Online Journal*, 2005, vol 11, n°3, 24p.
- (145) WOHL Y., *et al.* Acetaminophen-induced lichenoid keratosis: a new way to look at an old lesion. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2007, vol 21, n°4, p. 548-549.
- (146) MASUZAWA A., *et al.* Churg-Strauss syndrome associated with hypersensitivity to acetaminophen. *Journal of Internal Medicine*, 2005, vol 44, n°5, p. 496-498.
- (147) HERN S., HARMAN K., CLEMENT M., BLACK M. Bullous fixed drug eruption due to paracetamol with an unusual immunofluorescence pattern. *British Journal of Dermatology*, 1998, vol 139, N°6, p. 1129-1131.
- (148) VIDAL C., PEREZ-CARRAL C., GONZALEZ-QUINTELA A. Acetaminophen hypersensitivity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 1997, vol 79, p. 320-321.
- (149) BACHEMEYER C., *et al.* Acetaminophen induced anaphylactic shock? *Southern Medical Journal*, 2002, vol 95, p. 759-760.
- (150) MARTIN JA., *et al.* Paracetamol anaphylaxis. *Clinical & Experimental Allergy*, 1993, vol 23, 534p.
- (151) DEPARAMO B., *et al.* Acetaminophen hypersensitivity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol 85, p. 508-511.
- (152) BROWN G. Acetaminophen-induced hypotension. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 1996, vol 25, p. 137-140.
- (153) COHEN AD., *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *International Journal of Dermatology*, 2001, vol 40, p. 458-461.
- (154) IBANEZ MD., *et al.* Delayed hypersensitivity reaction to acetaminophen. *Allergy*, 1996, vol 51, p. 121-123.

- (155) MASHIAH J., BRENNER S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematic pustulosis. *Archives of Dermatology*, 2003, vol 139, p. 1181-1183.
- (156) LEGER F., *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis associated with paracetamol . *Acta Dermato-Venereologica*, 1998, vol 78, p. 222-223.
- (157) COHEN HA., *et al.* Eruption médicamenteuse causée par le paracétamol. *Annals of Pharmacotherapy*, 1992, vol 26, n°12, p. 1596-1597.
- (158) OWNBY DR. Acetaminophen-induced urticaria and tolerance of ibuprofène in an 8 years-old child. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1997, vol 99, p. 151-152.
- (159) SAMANTA BB. Paracetamol induced urticaria. *Journal of the Association of Physicians of India*, 1999, vol 47, 464p.
- (160) SETTIPANE RA., *et al.* Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1995, vol 96, p. 480-485.
- (161) SETTIPANE RA., *et al.* Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1989, vol 84, p. 26-33.
- (162) GALINDO PA., *et al.* Anaphylaxis to paracetamol. *Allergologia et immunopathologia*, 1998, vol 26, p. 199-200.
- (163) WOHL Y., GOLDBERG I., SHARAZI I., BRENNER S. A case of paracetamol induced acute generalized exanthematous pustulosis in a pregnant woman localized in the neck region. *Skin med*, 2004, vol 3, p. 47-49.
- (164) OZKAYA-BAYAZIT E., *et al.* Drug related clinical pattern in fixed drug eruption. *European Journal of Dermatology*, 2000, vol 10, n°4, p. 288-291.
- (165) ANDRADE P., BRINCA A., GONÇALO M. Patch testing in fixed drug eruptions, a 20-year review. In: *Contact Dermatitis*. John Wiley & Sons, 2011, vol 65, n°4, p. 195-201.
- (166) SEHGAL V. (1999) Paracétamol induit de multiples érythèmes pigmentés fixes chez un enfant. *Pediatric Dermatology*, 1999, vol 16, n°2, p. 165-166.
- (167) GUIN JD., BAKER GF. Chronique érythème pigmenté fixe causé par du paracétamol. *Cutis: cutaneous medicine for the practitioner*, 1988, vol 41, n°2, p.106-108.
- (168) THANKAPPAN TP., ZACHARIAH J. Drug-specific clinical pattern in fixed drug eruptions. *International Journal of Dermatology*, 1991, vol 30, p. 867-870.
- (169) WILSON HT. A fixed drug eruption due to paracetamol. *British Journal of Dermatology*, vol 92, n°2, p. 213-214.
- (170) GALINDO PA., *et al.* Nonpigmented fixed drug eruption caused by paracetamol. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 1999, vol 9, p. 399-400.
- (171) ROUJEAU JC., *et al.* Medication use and the risk of stevens-johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *New England Journal of Medicine*, 1995, vol 333, p. 1600-1607.

- (172) KENNEDY KS. Quincke's disease after acetaminophen use. *Ear, Nose & Throat Journal*, 1989, vol 68, p. 721-722.
- (173) GRANT J., WEILER J. A report of a rare immediate reaction after ingestion of acetaminophen. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2001, vol 87, n°3, p. 227-229.
- (174) COUTO M., *et al.* Selective anaphylaxis to paracetamol in a child. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, vol 44, n°4, p. 163-166.
- (175) SCHWARZ N., HAM PONG A. Acetaminophen anaphylaxis with aspirin and sodium salicylate sensitivity: a case report. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* vol 77, p. 473-474.
- (176) GALINDO PA., *et al.* Anaphylaxis to paracetamol. *Allergologia et immunopathologia*, 1998, vol 26, p. 199-200.
- (177) LEUNG R., *et al.* Paracetamol anaphylaxis. *Clinical & Experimental Allergy*, 1992, vol 22, p. 831-833.
- (178) SHINZAWA H., *et al.* Acute cholestatic hepatitis caused by a probable allergic reaction to paracetamol in an adolescent. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2001, vol 193, n°3, p. 255-258.
- (179) HARRIS A., BURGE SM. Vasculitis in a fixed drug eruption due to paracetamol. *British Journal of Dermatology*, 1995, vol 133, p. 790-791.
- (180) SHIOHARA T., SAGAWA Y., NAGASHIMA M. Systemic release of interferon gamma in drug-induced cutaneous vasculitis. *Lancet*, 1992, vol 339, 933p.
- (181) VALLY H., *et al.* The prevalence of aspirin intolerant asthma in Australian asthmatic patients. *Thorax*, 2002, vol 57, p. 569-574.
- (182) KUMAR RK., BYARD I. Paracetamol as a cause of anaphylaxis. *British Journal of Hospital Medicine*, 1999, vol 60, p. 66-67.
- (183) KIDON M., KANG L., CHIN C. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs among young, asian, atopic children. *Pediatrics*, 2005, vol 116, n°5, p. 675-680.
- (184) KANG LW., *et al.* Severe anaphylactic reaction to ibuprofen in a child with recurrent urticaria. *Pediatrics*, 2007, vol 120, n°3, p. 742-744.
- (185) ROSARIO N., RIBEIRO A. Clinical findings of sensitivity to analgesics and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2000, vol 46, n°3, p. 201-206.
- (186) SZCZEKLIK A. Analgesics, allergy and asthma. *Drugs*, 1986, vol 32, p. 148-163.
- (187) Pastorello E., *et al.* Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 1998, vol 53, p. 880-4.

- (188) ROLL A. Tolerance to celecoxib in patients with a history of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Swiss Medical Weekly*, 2006, vol 28, p. 684-690.
- (189) SANCHEZ-BORGES M. A novel phenotype of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *World Allergy Organization Journal*, 2009, vol 2, p. 17-19.
- (190) JENKINS C., CASTELLO J., HODGE L. Systematic review of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *British Medical Journal*, 2004, vol 328, p. 434-440.
- (191) ASERO R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAIDS-induced skin disorders. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1999, vol 82, p. 554-558.
- (192) ASERO R. Aspirin and paracetamol tolerance in patients with nimesulide-induced urticaria. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1998, vol 81, n°3, p. 237-238.
- (193) LICCARDI G., *et al.* Safety of celecoxib in patients with adverse skin reactions to acetaminophen and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2005, vol 15, n°4, p. 249-253.
- (194) SMITH A. Réponse de l'aspirine chez les patients allergiques par la remise en cause de certains analgésiques d'usage courant. *British Medical Journal*, vol 2, p. 494-496.
- (195) KIVITY S., *et al.* Acetaminophen hypersensitivity. *Allergy*, 1999, vol 54, p. 187-188.
- (196) FALLIERS C. analgésique-antipyrétique choix pour les enfants souffrant d'asthme: un examen de la sécurité et du risque des préparations courantes. *Journal of asthma*, 1984, vol 21, p. 321-330.
- (197) CHAFEE FH., SETTIPANE RA. Asthma caused by FD&C approved dyes. *Journal of Allergy*, 1967, vol 40, p. 65-72.
- (198) KAWADA A., *et al.* Fixed drug eruption induced by acetaminophen in a 12-year-old girl. *International Journal of Dermatology*, 1996, vol 35, p. 148-149.
- (199) IRION R., *et al.* Delayed-type hypersensitivity rash from paracetamol. In: *Contact Dermatitis*. John Wiley & Sons, 2000, vol 43, p. 60-61.
- (200) MITCHELL J., WARNER T. Cyclo-oxygenase: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *British Journal of Pharmacology*, 1999, vol 128, p. 1121-1132.
- (201) MARTINEZ FD., *et al.* Association entre la baisse des maladies des voies respiratoires en début de vie avec la diminution du taux d'IgE sériques. *Thorax*, 1995, vol 50, p. 1067-1072.
- (202) SZCZEKLIK A., STEVENSON D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, vol 111, p. 913-921.
- (203) ARNAUD A. Allergy and intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 1995, vol 13, p. 245-51.

- (204) SZCZEKLIK A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *European Respiratory Journal*, 1990, vol 3, p. 588-593.
- (205) MARTIN-GARCIA C., *et al.* Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. *Chest journal*, 2002, vol 121, p. 1812-1817.
- (206) HASSANI A., *et al.* Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'enfant: résultats d'une étude de 164 cas. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2006, vol 46, 369p.
- (207) BLACK M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Annual Review of Medicine*, 1984, vol 35, p. 577-593.
- (208) SATO C., IZUMI N. Mechanism of increased hepatotoxicity of acetaminophen by the simultaneous administration of caffeine in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1989, vol 248, p. 1243-1247.
- (209) COHET C., *et al.* Utilisation de médicaments et la prévalence des symptômes de l'asthme, la rhinite et l'eczéma dans l'enfance. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2004, vol 58, p. 852-857.
- (210) PRYMULA R., *et al.* Effet de l'administration prophylactique du paracétamol au moment de la vaccination sur les réactions fébriles et réponses en anticorps chez les enfants: deux essais contrôlés randomisés. *Lancet*, 2009, vol 374, p. 1339-1350.
- (211) SABBAH A., *et al.* Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au paracétamol: à propos de trois cas. *Pediatric Allergy and Immunology*, 1989, vol 29, p. 60-63.
- (212) HADGRAFT J., WHITEFIELD M., ROSHER P H. Skin penetration of topical formulations of ibuprofen 5%: an in vitro comparative study. *Skin pharmacology and physiology*, 2003, vol 16, n°3, p. 137-142.
- (213) LEBEL B., MESSAAD D., KVEDARIENE K., ROUGIER M., BOUSQUET J., DEMOLY P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy*, 2001, vol 56, p. 688-692.
- (214) DEMOLY P. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy*, 1999, vol 54, n°5, p. 500-506.
- (215) GALINDO PA., *et al.* Anaphylaxis to paracetamol. *Allergologia et immunopathologia* 1998, vol 26, p. 199-200.
- (216) GAMBOA P., *et al.* The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clinical & Experimental Allergy*, 2004, vol 34, n°9, p. 1448-1457.
- (217) STEVENSON DD., SIMON RA. Sensitivity to aspirin and non-steroidal antiinflammatory drugs. In: middleton's allergy: principles and practice. Middleton E., Reed CE., Ellis EF., *et al*, editor. St Louis: CV Mosby, 1993, p. 1747-1765.

- (218) MARTIN-MUNOZ F., *et al.* Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 1999, vol 9, p. 172-177.
- (219) ELLIS M., *et al.* Immediate adverse reactions to paracetamol in children: evaluation of histamine release and spirometry. *Journal of Pediatrics*, 1989, vol 114, p. 654-656.
- (220) VIELUF D., *et al.* Positive intracutaneous and oral provocation tests in a child with an anaphylactoid reaction to paracetamol. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1996, vol 97, 356p.
- (221) LIAO C., CHEN W., LIN C. Study of an anaphylactoid reaction to acetaminophen. *Acta Paediatrica Taiwanica*, 2002, vol 43, n°3, p. 147-152.
- (222) MESSAAD D., *et al.* Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate hypersensitivity reaction. *Annals of Internal Medicine*, 2004, vol 140, p. 1001-1006.
- (223) WEMEAU-STERVINOU L., TERCE G., BAILLIEZ C., WALLAERT B. (2011) L'allergie au paracétamol. *Revue française d'allergologie*, 2011, vol 51, p. 332-335.
- (224) LESKO SM., MITCHELL A. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*, 1999, vol 104, p. 39-44.
- (225) GOLDMAN RD., *et al.* L'efficacité antipyrétique et la sécurité de l'ibuprofène et du paracétamol chez les enfants. *Annals of Pharmacotherapy*, 2004, vol 38, p. 146-150.
- (226) TITCHEN T., *et al.* Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a pediatric hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2005, vol 59, p. 718-723.
- (227) PONVERT C., SCHEINMANN P. Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2006, vol 46, p. 576-583.
- (228) BOUSSETTA K., *et al.* Hypersensitivity reactions to paracetamol in children. *Allergy*, 2005, vol 60, p. 1174-1177.
- (229) MATUCCI A., *et al.* Partial safety of the new COX-2 inhibitor rofecoxib in NSAIDs high sensitive patients. *Allergy*, 2004, vol 59, p. 1133-1134.
- (230) VIDAL. La monographie des Coxibs [en ligne]. Disponible sur:
« <http://www.vidalofficine.fr> » (consulté en Avril 2013).
- (231) MARTINA S., VESTA K., RIPLEY T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Annals of Pharmacotherapy*, 2005, vol 39, p. 854-862.
- (232) BOGATY P., *et al.* Impact of prolonged cyclo-oxygenase-2 inhibition on inflammatory markers and endothelial function in patients with ischemic heart disease and raised C-reactive protein, a randomized placebo-controlled study. *Circulation*, 2004, vol 110, p. 934-939.

- (233) ASERO R. Tolerability of rofecoxib. *Allergy*, 2001, vol 56, p. 916-917.
- (234) DONA I., *et al.* (2011) Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2011, vol 66, n°11, p. 1428-1433.
- (235) PÉREZ C., SANCHEZ-BORGES M., CARRILES E. Pretreatment with Montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001, vol 108, p. 1060-1061.
- (236) SERRANO C., VALERO A., PICADO C. Usefulness of Montelukast to prevent adverse reactions to COX-2 selective inhibitors: a case report. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2005, vol 15, p. 156-157.
- (237) SANCHEZ B., *et al.* La tolérance à de nouveaux inhibiteurs de la COX-2 chez des patients sensibles aux AINS. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2001, vol 87, p. 201-204.
- (238) YOKOYAMA A., HARA H. Multiple fixed drug eruption due to drug combination. In: *Contact Dermatitis*. John Wiley & Sons, 2005, vol 52, n°6, p. 339-341.
- (239) HALEVY S., COHEN A., LIVNI E. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with polysensitivity to paracetamol and bromhexine: the diagnostic role of in vitro interferon-gamma release test. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2000, vol 25, n°8, p. 652-654.
- (240) GAU SS., *et al.* The association between carbamazepine and valproate and adverse cutaneous drug reactions in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008, vol 28, n°5, p. 509-517.
- (241) ENELI I., *et al.* L'acétaminophène et le risque d'asthme: les données épidémiologiques et physiopathologiques. *Chest journal*, 2005, vol 127, p. 604 -612.
- (242) VARNER A., BUSSE W., LEMANSKE R. La diminution de l'utilisation de l'aspirine chez les enfants a contribué à l'augmentation de la prévalence de l'asthme infantile. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1998, vol 81, p. 347-351.
- (243) NEWSON R., SHAHEEN S., CHINN S., BURNEY P. Des ventes de paracétamol et de la maladie atopique chez les enfants et les adultes: une analyse écologique. *European Respiratory Journal*, 2000, vol 16, p. 817-823.
- (244) RG BARR., *et al.* Étude prospective de l'utilisation de l'acétaminophène et l'asthme nouvellement diagnostiqué chez les femmes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004, vol 169, p. 836-841.
- (245) KEEVER T., *et al.* L'association de l'acétaminophène, de l'aspirine, de l'ibuprofène aux maladies respiratoires et à la fonction pulmonaire. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, vol 171, p. 966-971.
- (246) SHAHEEN SO., *et al.* Relation entre la consommation de paracétamol et l'asthme: étude cas-témoins européenne GA2LEN. *European Respiratory Journal*, 2008, vol 32, p. 1231-1236.

- (247) GARCIA-MARCOS L., SANCHEZ-SOLIS M., PEREZ-FERNANDEZ V. L'exposition précoce à l'acétaminophène et les troubles allergiques. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2011, vol 11, n°3, p. 162-173.
- (248) SHAHEEN SO., *et al.* L'utilisation fréquente de paracétamol et l'asthme chez les adultes. *Thorax*, 2000, vol 55, p. 266-270.
- (249) DAVEY G., *et al.* Utilisation de l'acétaminophène et le risque de symptômes cutanés allergiques à Butajira, Ethiopie. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, vol 116, p. 863-868.
- (250) BEASLEY R., *et al.* Association entre l'utilisation du paracétamol durant l'enfance et le risque d'asthme, la rhinoconjonctivite et l'eczéma chez les enfants âgés de 6-7 ans: analyse de la troisième phase du programme ISAAC. *European Respiratory Journal*, 1995, vol 8, n°3, p. 483-491.
- (251) NUTTALL S., WILLIAMS J., KENDALL M. Est-ce que le paracétamol peut provoquer de l'asthme? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2003, vol 28, p. 251-257.
- (252) BARNES PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*, 1990, vol 9, p. 235-43.
- (253) MICHELI L., *et al.* Effet du paracétamol sur les niveaux de glutathion dans le testicule et le poumon de rat. *Environmental Health Perspectives*, 1994, vol 102, p. 63-64.
- (254) DIMOVA S., *et al.* Le paracétamol diminue les niveaux de glutathion intracellulaire et module la production de cytokines dans les macrophages alvéolaires humains et les pneumocytes de type II in vitro. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2005, vol 37, p. 1727-1737.
- (255) CHEN T., RICHIE J., LANG C. Profils de durée de vie du glutathion et de détoxification du paracétamol. *Drug Metabolism and Disposition*, 1990, vol 18, p. 882 -887.
- (256) PETERSON JD., HERZENBERG LA., VASQUEZ K., WALTEBAUGH C. Glutathione levels in antigen-presenting cells modulates Th1 versus Th2 response patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 1998, vol 95, p. 3071-3076.
- (257) SHAHEEN SO., *et al.* L'utilisation du paracétamol durant la grossesse et la respiration sifflante dans la petite enfance. *Thorax*, 2002, vol 57, p. 958-963.
- (258) SHAHEEN SO., *et al.* L'exposition prénatale au paracétamol et le risque d'asthme et d'immunoglobuline E élevée dans l'enfance. *Clinical & Experimental Allergy*, 2005, vol 35, p. 18-25.
- (259) PERSKY V., *et al.* L'exposition prénatale à l'acétaminophène et des symptômes respiratoires dans la première année de vie. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2008, vol 101, p. 271-278.
- (260) REBORDOSA C., *et al.* L'exposition prénatale au paracétamol et le risque de respiration sifflante et d'asthme chez les enfants: une étude de cohorte de naissance. *International Journal of Epidemiology*, 2008, vol 37, p. 583-590.

- (261) MACAUBAS C., *et al.* Association entre la production de cytokines prénatals et le développement de l'atopie et de l'asthme à l'âge de 6 ans. *Lancet*, 2003, vol 362, p. 1192-1197.
- (262) BARBAUD A., *et al.* Dermatite de contact professionnelle au propacétamol, investigations allergologiques et chimique. *Dermatologie*, 1997, vol 195, n°4, p.329-331.
- (263) SZCZURKO C., *et al.* Occupational contact dermatitis from propacetamol. In: *Contact Dermatitis*. John Wiley & Sons, 1996, vol 35, n°5, p. 299-301.
- (264) BREUIL K., REMBLIER C. Propacetamol and new occupational. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998, vol 30, n°5, p. 149-151.
- (265) BARBAUD A. Occupational dermatitis in health care personnel. *La revue du praticien*, 2002, vol 52, n°13, p. 1425-1432.
- (266) EGORA. Paracétamol : Alerte sur des risques cutanés graves [en ligne]. Disponible sur « <http://www.egora.fr> » (consulté le 05 Août 2013).

Nom - Prénoms : BRIANT Marylène

Titre de la thèse : **HYPERSENSIBILITE AU PARACETAMOL : Etude des réactions cutanées immunologiques et non immunologiques à partir des cas de la base nationale de pharmacovigilance.**

Résumé de la thèse :

Le paracétamol fait partie des médicaments les plus prescrits et les plus consommés dans le monde pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques. Etant considéré comme très sûr, il est devenu l'analgésique et l'antipyrétique de première intention. L'apparition de réactions d'hypersensibilité au paracétamol, pourtant rapportées par les consommateurs et les professionnels de santé, est souvent méconnue. La mission de la pharmacovigilance, basée sur la notification spontanée, consiste en la surveillance des effets indésirables des médicaments au cours de leur utilisation après commercialisation. Issu de la base nationale de pharmacovigilance, notre travail de thèse a permis de colliger 245 cas d'hypersensibilité de 1984 à 2012 grâce à une requête recherchant les affections dermiques et épidermiques au paracétamol; ce dernier devant être le seul suspect et doté d'une forte imputabilité. L'étude des cas a permis de caractériser les hypersensibilités au paracétamol et de mettre en évidence le test de réintroduction par voie orale comme l'unique test à présenter une excellente valeur diagnostique dans les hypersensibilités au paracétamol. Dans notre étude, nous observons également deux types d'hypersensibilité au paracétamol, celle isolée et celle croisée avec les AINS correspondant probablement à deux mécanismes d'action différents. Les chocs anaphylactiques représentent 34% des cas rapportés; notre étude ainsi que les données de la littérature rapportent également des réactions cutanées rares mais graves à type de syndrome de Lyell ou de Stevens Johnson. Ce travail permet de mieux appréhender l'hypersensibilité, allergique ou non, au paracétamol et ainsi de mettre en évidence l'existence d'effets rares mais graves afin de sensibiliser les professionnels de santé à ces manifestations d'hypersensibilité et d'améliorer leur prise en charge.

MOTS CLÉS

- PARACETAMOL
- HYPERSENSIBILITE
- ALLERGIE
- MANIFESTATIONS CUTANÉES
- PHARMACOVIGILANCE
- EXPLORATIONS ALLERGOLOGIQUES

JURY

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de toxicologie

ASSESEURS : Mme Gwenaëlle VEYRAC, Praticien Hospitalier
Service de Pharmacologie Clinique
UF Pharmacovigilance

Mme Anaïs PIPET, Médecin pneumologue-allergologue
CHU de NANTES

Adresse de l'auteur :

2 bis rue Marcel Sembat
44600 SAINT NAZAIRE