

■ Revues générales

Les risques allergiques des inhibiteurs de la pompe à protons : par quel mécanisme ?

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs de la pompe à protons sont responsables de réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée. Certaines d'entre elles (anaphylaxies, toxidermies) sont sévères, potentiellement létales. Compte-tenu de la forte prescription de ces médicaments, la fréquence des réactions indésirables pourrait augmenter d'autant que, sous leurs formes légères à modérées, elles peuvent être méconnues.

Toute réaction d'hypersensibilité aux inhibiteurs de la pompe à protons nécessite leur arrêt et la consultation rapide d'un allergologue. Leur structure chimique explique les modalités des réactions croisées : réactivité croisée générale (réactions croisées entre tous les inhibiteurs de la pompe à protons) ; réactivité croisée partielle par analogie structurale (entre oméprazole et pantoprazole mais pas au lansoprazole ; entre lansoprazole et rabéprazole mais pas à l'oméprazole ni au pantoprazole) ; absence de réactivité croisée. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (lansoprazole) pourrait compromettre le contrôle de l'asthme. Une induction de tolérance orale serait possible dans les allergies IgE-dépendantes.



G. DUTAU
Allergologue – pneumologue – pédiatre

Les inhibiteurs de la pompe à protons figurent parmi les médicaments les plus utilisés. Ils ont révolutionné le traitement des affections digestives liées à une hyperacidité gastrique en particulier celui du reflux gastro-œsophagien, des ulcères gastriques et duodénaux et des affections gastriques induites par les AINS. Ce sont des benzimidazoles substitués qui ont une structure commune (*tableau I*).

Depuis l'introduction de l'oméprazole, plusieurs autres IPP ont été mis sur le marché comme le lansoprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole. Le dexlansoprazole, énantiomère du lansoprazole commercialisé aux États-Unis, n'est pas disponible en Europe. Les IPP inhibent la pompe à protons située sur les cellules pariétales canaliculaires, diminuant la production d'acidité gastrique. En règle générale, leur tolérance est bonne.

Toutefois, des réactions d'hypersensibilité ont été décrites, IgE dépendantes et

non IgE dépendantes, en particulier des anaphylaxies sévères. L'objectif de cette revue est de préciser les aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques de ces réactions d'hypersensibilité.

■ Historique et épidémiologie

En 1989, après 6 ans d'expérience clinique et pour plus de 13 000 patients traités, avec des doses journalières pouvant aller jusqu'à 360 mg, la fréquence des réactions adverses, en particulier cardio-vasculaires, n'était pas supérieure à celle des antagonistes des récepteurs H₂ et au placebo [1,2]. Dans ces études, la fréquence des *rashs* était estimée à 0,5 % [1,2].

En juin 2016, une requête effectuée sur PubMed avec le terme "*Proton pump inhibitors allergy*" fournit 693 articles mais tous sont loin de correspondre à de véritables réactions d'hypersensibilité.

Revue générale

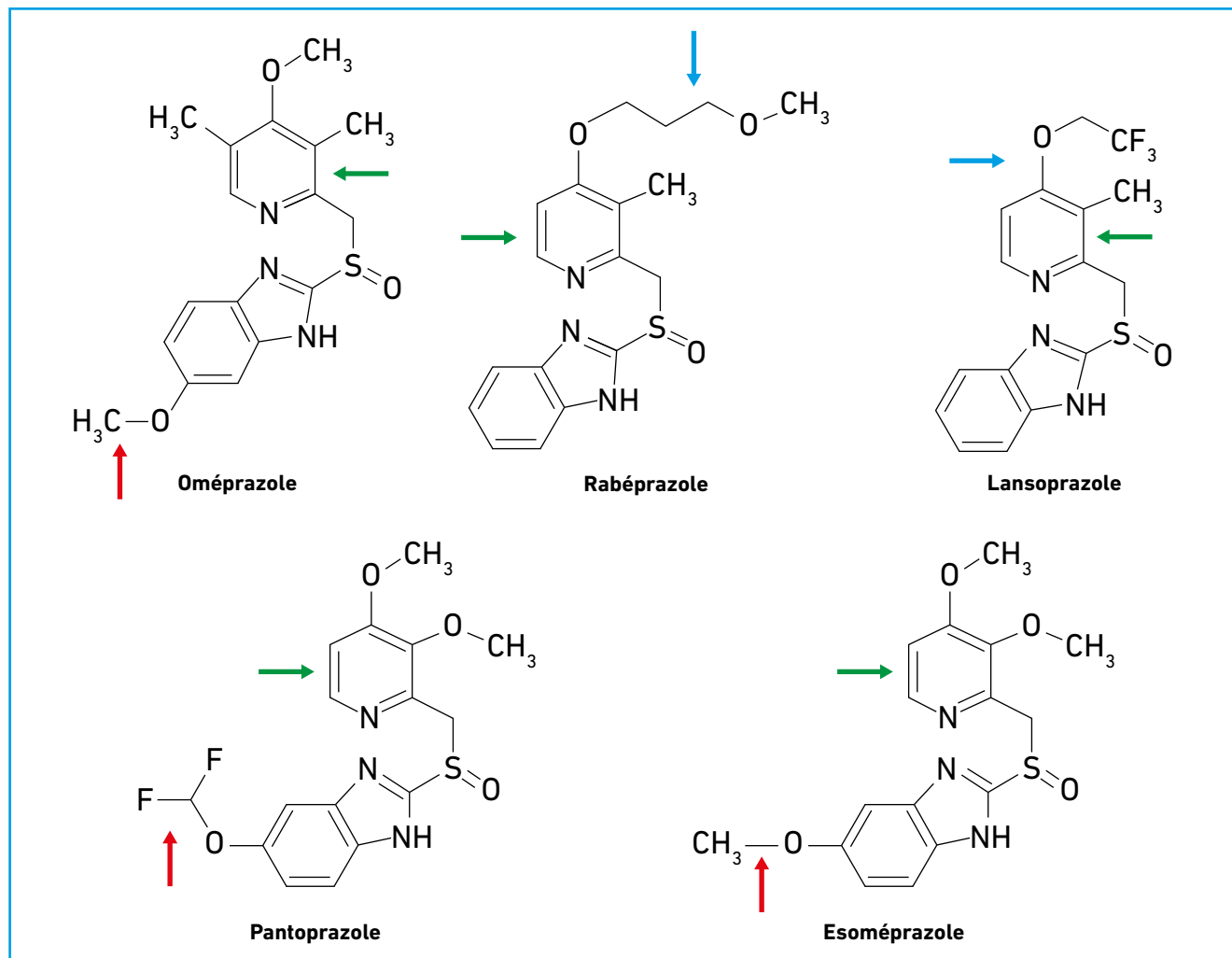


Tableau I : Structure chimique des inhibiteurs de la pompe à protons. (→ et →) chaînes latérales, (→) noyau pyridine C5H5N.

Les premières publications datent de 1992 (3 articles) comportant le premier cas rapporté par Haeney [3]. Par la suite, leur nombre annuel a atteint 16 cas (en 2000), 37 (en 2005), 52 (en 2010), 72 (en 2014) et 64 (en 2015). Au début, il s'agissait de cas individuels [3-6] puis des séries ont été publiées, une des plus importantes étant celle de Lobera *et al.* [7].

Le premier cas publié est discutable puisque, chez cet homme de 44 ans, les épisodes d'angio-œdème et d'urticaire étaient provoqués par les capsules d'oméprazole et non par les granules d'oméprazole gastro-protégés seuls ingérés après avoir enlevé la capsule [1]. Le TPO avec les gra-

nules était négatif, mais le patient refusa un TPO avec la capsule seule... Une réaction avec les ingrédients de la capsule, en particulier la gélatine, était soupçonnée. En 1994, le cas de Bowlby et Dickens [4], le premier indiscutablement en rapport avec l'oméprazole, se manifestait par des épisodes récurrents associant des difficultés respiratoires, une toux, un *wheezing*, un angio-œdème modéré et une urticaire.

En 1996, Ottervanger *et al.* [5] décrivaient le cas d'un homme de 47 ans qui, 6 mois plus tôt, avait présenté des épisodes récidivants d'urticaire alors qu'il était sous oméprazole pour des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs

abdominales). Après qu'il ait arrêté de lui-même l'oméprazole, il fut hospitalisé pour la récurrence de ses troubles digestifs et reçut alors 40 mg d'oméprazole IV. Il développa rapidement un choc anaphylactique avec perte de conscience nécessitant une réanimation intensive : ses PT étaient positifs à l'oméprazole suggérant une réaction IgE-dépendante. Ultérieurement, des cas ont été décrits avec d'autres IPP.

Le premier cas pédiatrique a été rapporté en 2009 par Tayman *et al.* [8] chez un garçon de 14 ans admis aux urgences pour anaphylaxie aiguë sévère avec chute tensionnelle (50/30 mm/Hg) nécessitant

une réanimation intensive (adrénaline IM, diphénhydramine IV, méthylprednisolone, remplissage vasculaire, nébulisations d'albutérol, oxygénothérapie). Deux jours plus tôt, il avait bénéficié d'une gastroscopie qui avait montré une gastrite et un ulcère antral légitimant la prescription d'oméprazole. Les symptômes d'anaphylaxie débutèrent 2 heures après la première dose d'oméprazole. Deux mois auparavant, il avait reçu de l'oméprazole pendant 7 jours pour dyspepsie sans incident particulier. Les PT étaient négatifs pour l'oméprazole. Par contre, les IDR à une concentration de 4 mg/mL pour l'oméprazole et à 30 mg/mL pour le lansoprazole en solution saline étaient positifs pour ces deux IPP, respectivement 12 x 10 mm et 8 x 7 mm avec érythème.

■ Signes cliniques et diagnostic

1. Symptômes

Les signes d'appel de l'hypersensibilité aux IPP sont en premier lieu ceux de l'allergie immédiate IgE-dépendante, mais on peut observer des symptômes d'hypersensibilité non immédiate.

Les symptômes des réactions d'allergie immédiate sont cutanés à type de *rash*, de prurit, de douleurs abdominales, d'angio-œdème et d'urticaire. Plusieurs cas d'anaphylaxie [5-7], souvent sévères, mettant en jeu le pronostic vital [10] ont été décrits. Il est logique de penser que les réactions légères à modérées de type prurit, *rash* ou même urticaire ne sont pas toujours signalées par les patients ou rapportées par les médecins, ce qui pourrait conduire à une surestimation des réactions sévères. Il est admis qu'après une réaction d'hypersensibilité même légère le risque de récurrence après une nouvelle prise d'IPP est élevé, ainsi que le risque de réaction croisée [11]. Par conséquent, face à une réaction d'hypersensibilité immédiate à un IPP, il faut éviter tout médicament de cette classe jusqu'aux conclusions des explorations allergologiques.

La fréquence des réactions d'hypersensibilité retardée est estimée à 0,5 % [11]. Leurs mécanismes sont mal connus. La toxidermie la plus fréquente est l'érythème maculo-papuleux. Des réactions sévères de type DRESS¹ et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) sont possibles. Les IPP peuvent provoquer une néphrite interstitielle aiguë, associée à un état subfébrile et, plus rarement, à un *rash* maculo-papuleux, des douleurs articulaires, une hyperéosinophilie sanguine, l'atteinte rénale étant confirmée par la PBR. Des réactions faisant suite à une exposition professionnelle ont été décrites, à type de réactions cutanées retardées et de lupus induit [12-13].

L'intervalle entre le début de l'exposition et l'apparition des symptômes de toxidermie est variable. À titre d'exemples :

- exanthème maculo-papuleux (4 à 14 jours);
- urticaire pigmentée fixe (1 à 4 jours);
- pustulose exanthématique aiguë généralisée (1 à 6 jours);
- syndrome de Stevens-Johnson (7 à 21 jours);
- syndrome de Lyell/DRESS (2-6 semaines);
- érythème polymorphe (plusieurs semaines);
- néphrite interstitielle (2 à 54 semaines) [11].

2. Diagnostic

● Tests cutanés

>>> Exploration de l'hypersensibilité immédiate

La positivité des tests cutanés à lecture immédiate (≤ 20 minutes), PT et/ou IDR, évoque un mécanisme IgE-dépendant, même si l'on ne dispose pas en routine d'un dosage des IgEs dirigées contre les IPP². On

estime que ces IgEs sont couplées à une structure protéique porteuse (haptène). Il faut effectuer les tests cutanés à distance d'un épisode d'anaphylaxie, après 7 jours d'arrêt des anti-H1. Ces tests cutanés (PT et IDR) sont réalisés avec les formes injectables des IPP³, les PT étant effectués à la dilution utilisée pour les IDR. Les réactions cutanées irritatives sont éliminées au vu de la négativité des tests cutanés chez les témoins.

Pour les PT, la réaction obtenue à 20 minutes, comparée aux témoins histamine et sérum physiologique, est positive si la papule est d'au moins 3 mm et entourée d'un érythème.

Pour les IDR (à 1/10, 1/100 et 1/1 000 poids/volume), on injecte 0,02 mL du médicament, la réaction étant positive au bout de 20 minutes si son diamètre est supérieur d'au moins 3 mm à celui de la papule d'injection.

La sensibilité des PT est faible et, s'ils sont négatifs, il faut effectuer les IDR à des dilutions progressives. Si les symptômes ont été sévères de type anaphylactique, il n'est pas possible d'exclure une réaction indésirable au cours des IDR ce qui conduit à utiliser des dilutions fortes (1/1 000).

La valeur prédictive négative des PT et des IDR aux IPP est bonne : selon les données de la littérature, les TPO sont majoritairement négatifs si les tests cutanés l'ont été [7]. Par contre, la valeur prédictive positive est mal connue car, si les tests cutanés ont été positifs, les TPO ne sont pas réalisés car ils peuvent être suivis de réactions très sévères [14]. Cette pratique traduit une évolution des conceptions en matière de diagnostic d'allergie aux IPP : au cours des premières descriptions les TPO ont été plus systématiquement réalisés.

Toutefois, pour certains auteurs, si le contexte clinique est évocateur d'hy-

¹ Y penser s'il existe de la fièvre, un syndrome inflammatoire, des adénopathies, une atteinte hépatique (ALAT > 2 fois la norme), une éosinophilie supérieure à 1 500/mm³.

² Dans l'observation de González *et al.* [12], un système de dosage immunoenzymatique des IgEs anti-IPP avait été développé spécialement pour l'étude.

³ Si on ne dispose pas d'une forme injectable d'IPP, il faut essayer de s'en procurer à l'étranger.

Revue générale

POINTS FORTS

- Situés parmi les médicaments les plus utilisés, les inhibiteurs de la pompe à protons ont révolutionné le traitement des affections digestives liées à une hyperacidité gastrique.
- Après les premiers cas observés à la fin des années 1980, des réactions IgE-dépendantes (*rash*, prurit, douleurs abdominales, angio-œdème, urticaire, anaphylaxies) ou non-IgE dépendantes (toxidermies, néphropathies, expositions professionnelles) ont été décrites : leur fréquence, mal connue, est de l'ordre de 0,5 %.
- L'exploration des réactions IgE-dépendantes fait appel aux tests cutanés, prick tests et intradermo réactions. Les tests *in vitro*, type dosage des IgEs, sont peu utiles.
- Le premier cas pédiatrique (et semble-t-il le seul) a été rapporté en 2009 chez un garçon de 14 ans admis aux urgences pour anaphylaxie aiguë sévère.
- La positivité des tests cutanés permet, en règle générale, de se passer des tests de provocation par voie orale. Elle permet de préciser si tous les IPP sont concernés ou non.
- Les réactions d'hypersensibilité retardée, souvent sévères, sont plus difficiles à explorer, l'examen de base étant le patch-test.
- Les patch-tests sont contre-indiqués au cours des chocs anaphylactiques car ils peuvent provoquer à nouveau un choc.
- Lorsqu'un patient est suspecté d'hypersensibilité aux IPP, tout traitement doit être arrêté jusqu'à l'obtention d'un diagnostic précis, allergologique et dermatologique.
- La prise régulière d'IPP pourrait compromettre le contrôle de l'asthme en favorisant les infections respiratoires et/ou en intervenant sur le métabolisme du NO.
- Au cours de l'hypersensibilité immédiate à l'oméprazole, un protocole d'induction de tolérance a été proposé, il est semble-t-il efficace.

persensibilité aux IPP, le TPO devrait être réalisé malgré la négativité des PT et des IDR : dans la série de 4 cas d'anaphylaxie de grade III de Metz-Favre *et al.* [15], le TPO à l'oméprazole fut positif à 2 mg dans le seul cas où il fut accepté par le patient, mais les symptômes furent sévères (dyspnée, urticaire, tremblements diffus), nécessitant un remplissage vasculaire et l'administration de bronchodilatateurs et une corticothérapie par voie générale...

>>> Exploration de l'hypersensibilité retardée

L'exploration des réactions d'HSR est basée sur les patch-tests (tests épicutanés), les PT et l'IDR. Les tests utiles sont variables en fonction de chaque toxidermie [16].

Les tests épicutanés sont réalisés avec les IPP sous forme IV s'il en existe ou avec les IPP apportés par les patients, dilués à

30 % dans de la vaseline. Ils sont lus à 48 et 72 (ou 96) heures. Ils sont cotés selon la présence ou non d'érythème, d'œdème, de vésicules, coalescentes ou non, et de bulles (de + à +++ selon le score international du Contact Dermatitis Research Group). Il faut également palper la réaction [17].

Les PT, réalisés comme indiqué ci-dessus ("Exploration de l'hypersensibilité immédiate"), sont lus au bout de 20 minutes et de 24-48 heures à la recherche d'une réaction retardée (papule érythémateuse).

Les IDR, uniquement effectuées avec des médicaments injectables, sont utiles dans les formes non graves de toxidermies. On injectera 0,02 ml du médicament, la réaction étant positive au bout de 20 minutes si son diamètre est supérieur d'au moins 3 mm à celui de la papule d'injection. Comme pour les PT, des réactions retardées sont possibles au bout de 24 à 48 heures.

Les patch-tests sont contre-indiqués au cours des chocs anaphylactiques car ils peuvent provoquer à nouveau un choc.

● Tests de provocation

Les TPO aux IPP font appel à des doses d'IPP progressivement augmentées, sous surveillance médicale étroite dans un contexte possédant les différentes ressources de réanimation. Lorsque les tests cutanés, PT et/ou IDR sont positifs, les TPO peuvent être évités, compte-tenu du risque non négligeable qu'ils font courir aux patients. Dans la série de Lobera *et al.* [7], les protocoles étaient les suivants : oméprazole (5 – 10 – 20 mg), lansoprazole (3,25 – 7,5 – 15 mg), pantoprazole (5 – 10 – 20 mg), avec un espacement d'une heure entre chaque dose jusqu'à l'obtention de la dose thérapeutique.

En pratique, la positivité des tests cutanés permet d'éviter les TPO. Si les tests cutanés sont négatifs, les IPP fortement suspectés et les symptômes sévères, les TPO sont le plus souvent récusés. Dans

la littérature récente, ils sont d'ailleurs souvent refusés par les patients...

● **Autres examens**

Les dosages d'IgEs, rarement pratiqués en dehors d'études spécifiques, semblent peu fiables. L'expérience du test d'activation des basophiles humains est limitée. La tryptase sérique a été dosée dans certaines observations de choc anaphylactique, son augmentation étant considérée par les auteurs comme un critère de réaction immédiate IgE-dépendante.

■ **Réactions croisées**

Pour Bergmann et Ribí [11], il existe 3 sortes de réactivité croisée entre les IPP :

- réactivité croisée générale (réactions croisées entre tous les IPP) ;
- réactivité croisée partielle par analogie structurale (entre oméprazole et pantoprazole mais pas au lansoprazole ; entre lanzoprazole et rabéprazole mais pas à l'oméprazole ni au pantoprazole) ;
- absence de réactivité croisée. La réactivité croisée générale serait due à la présence du noyau pyridine commun à tous les IPP. La réactivité sélective serait due à la nature de la chaîne latérale variable (**tableau I**).

■ **Inhibiteurs de la pompe à protons et contrôle de l'asthme**

Plusieurs publications récentes suggèrent que les IPP pourraient diminuer le contrôle de l'asthme aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Une étude a montré que le traitement par lansoprazole versus placebo pour RGO latent chez les enfants atteint d'asthme mal contrôlé n'améliorait pas le score ACQ ni les paramètres fonctionnels respiratoires, mais était associé à des événements indésirables en particulier davantage d'infections respiratoires [18]. En 2015, *Lang et al.* [19] ont

montré que le contrôle de l'asthme était compromis par la prise de lansoprazole pendant 6 mois chez les enfants asthmatiques ayant le phénotype faible métaboliseur CYP2C19 comparés aux bons métaboliseurs ($p < 0,01$). L'explication donnée était expliquée par une augmentation de la susceptibilité aux infections [19]. D'autres explications ont été avancées pour expliquer cette diminution du contrôle de l'asthme : résultant de la dégradation de quelques protéines méthylées, une méthylargine particulière dite asymétrique, inhibitrice de la NOS (NO synthase) est générée dans le parenchyme pulmonaire. Elle favorise alors l'inflammation bronchique et l'hyperréactivité bronchique [20]. Affaire à suivre !

■ **Traitement**

Il repose sur l'éviction et sur l'induction de tolérance. Le traitement des symptômes des hypersensibilités aux IPP sort du cadre de cette revue. Les anaphylaxies sont traitées en unité de soins intensifs par les méthodes usuelles (adrénaline IM, remplissage vasculaire, corticoïdes IV, bronchodilatateurs, oxygénothérapie).

Lorsqu'un patient est suspecté d'hypersensibilité aux IPP, tout traitement doit être arrêté jusqu'à l'obtention d'un diagnostic précis, allergologique et dermatologique (en cas d'HSR).

Au cours de l'hypersensibilité immédiate à l'oméprazole un protocole d'ITO a été proposé par Confino-Cohen et Goldberg [21]. À partir d'une dose de départ de 0,001 mg d'oméprazole, une dose totale de 16 mg a été atteinte au bout de 5,6 heures, soit une dose cumulée de 32,6 mg. La pleine dose d'oméprazole a pu être ensuite administrée sans incident. Après l'ITO, la positivité de l'IDR a été significativement diminuée.

■ **Conclusion**

Les IPP sont responsables de réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée. Certaines d'entre elles (anaphylaxies, toxidermies) sont sévères, potentiellement létales. Compte-tenu de la grande fréquence des prescriptions, la fréquence des réactions aux IPP pourrait augmenter d'autant que leurs symptômes légers à modérés peuvent être méconnus. En cas de réaction d'hypersensibilité, les IPP nécessitent d'être arrêtés et un allergologue doit être rapidement consulté. La structure chimique des IPP explique les modalités des réactions croisées : réactivité croisée générale (réactions croisées entre tous les IPP), réactivité croisée partielle, ou absence de réactivité croisée. Une induction de tolérance orale pourrait être efficace au cours des allergies IgE-dépendantes aux IPP.

Glossaire

ACQ (asthma control questionnaire)
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
ALAT (alanine amino transférase)
Anti-H1 (antihistaminiques H1)
DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)
HSI (hypersensibilité immédiate)
HSR (hypersensibilité retardée)
IgEs (immunoglobulines E sériques spécifiques)
IDR (intradermo réaction)
IPP (inhibiteurs de la pompe à protons)
ITO (induction de tolérance orale)
PBR (ponction biopsie rénale)
PT (prick tests)
TPO (test de provocation par voie orale)

Revue générale

BIBLIOGRAPHIE

- SÖLVELL L. The clinical safety of omeprazole. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1989;166:106-110; discussion 111-113.
- NELIS GF. Safety profile of omeprazole. Adverse events with short-term treatment. *Digestion*, 1989;44:68-76.
- HAENEY MR. Angio-edema and urticaria associated with omeprazole. *BMJ*, 1992;305:870.
- BOWLBY HA, DICKENS GR. Angioedema and urticaria associated with omeprazole confirmed by drug rechallenge. *Pharmacotherapy*, 1994;14:119-122.
- OTTERVANGER JP, PHAFF RA, Vermeulen EG *et al.* Anaphylaxis to omeprazole. *J Allergy Clin Immunol*, 1996;97:1413-1414.
- GALINDO PA, BORJA J, FEO F *et al.* Anaphylaxis to omeprazole. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999;82:52-54.
- LOBERA T, NAVARRO B, DEL POZO MD *et al.* Nine cases of omeprazole allergy : cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2009;19:57-60.
- TAYMAN C, METE E, CATAL F *et al.* Hypersensitivity reaction to omeprazole in a child. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2009;19:76-77.
- NAND N, DSOUZA S, BATRA N *et al.* Intravenous pantoprazole-induced near fatality. *J Assoc Physicians India*, 2015;63:96.
- BERGMAN M, RIBI C. Hypersensibilité aux inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Méd Suisse*, 2012;337:830-835.
- OTANI IM, BABERJI A. Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Proton Pump Inhibitors: Evaluation and Management. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016;16:17. doi: 10.1007/s11882-016-0595-8.
- DEKOVEN JG, YU AM. Occupational airborne contact dermatitis from proton pump inhibitors. *Dermatitis*, 2015;26:287-290.
- GONZÁLEZ P, SORIANO V, LÓPEZ P *et al.* Anaphylaxis to proton pump inhibitors. *Allergol Immunopathol*, 2002;30:342-343.
- METZ-FAVRE C, GUENARD F, GALLAIS F *et al.* Anaphylaxies aux IPP avec tests cutanés négatifs. *Rev Fr Allergol*, 2013;53:361-371.
- BARBAUD Y. Quels tests pratiquer pour quelles toxidermies ? *Rev Fr Allergol*, 2016;56:112-113.
- VIGAN M. Lecture des tests épicutanés. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2009;136:606-609.
- Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, Brown ED, Castro M, Dozor AJ, Lima JJ, Mastronarde JG, 18. LANG JE, HOLBROOK JT, MOUGEY EB *et al.* American Lung Association-Airways Clinical Research Centers. Lansoprazole is associated with worsening asthma control in children with the CYP2C19 poor metabolizer phenotype. *Ann Am Thorac Soc*, 2015;12:878-885.
- SUKHOVERSHIN RA, GHEBREMARIAM YT, COOKE JP. Lansoprazole worsens asthma control in poor metabolizers: is nitric oxide involved ? *Ann Am Thorac Soc*, 2015;12:1109-1110.
- CONFINO-COHEN R, GOLDBERG A. Anaphylaxis to omeprazole: diagnosis and desensitization protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006;96:33-36.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.