



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Fait clinique

Hypersensibilité immédiate allergique à l'oméprazole et sensibilisations croisées

Immediate allergic hypersensitivity reaction to omeprazole and cross-reactivity

E. Degache^{a,*}, P. Pralong^a, J.-P. Jacquier^a, S. Logerot^b, M. Pernollet^c, C. Chatain^a, M.-T. Leccia^a

^a Clinique universitaire de dermatologie, allergologie et photobiologie, CHU de Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9, France

^b Service de pharmacovigilance, CHU de Grenoble Alpes, 38043 Grenoble cedex 9, France

^c Institut de biologie et pathologie, CHU de Grenoble Alpes, 38043 Grenoble cedex 9, France

Reçu le 11 août 2016 ; accepté le 29 octobre 2016

Résumé

Introduction. – Les cas d'hypersensibilité immédiate allergique (HSIA) aux inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont rares et les sensibilisations croisées ne sont pas bien connues. Nous rapportons deux cas d'HSIA à l'oméprazole, prouvée par tests cutanés, avec sensibilisation croisée à d'autres IPP.

Observations. – Patient n° 1 : un homme de 43 ans a présenté une réaction anaphylactique de grade II quinze minutes après la prise d'oméprazole. Les prick-tests ont été positifs pour l'oméprazole, le pantoprazole et l'ésooméprazole et négatifs pour le rabéprazole et le lansoprazole. Le test d'activation des basophiles (TAB) a été ininterprétable pour l'ésooméprazole et négatif pour les autres molécules. Patient n° 2 : un homme de 39 ans a présenté une urticaire isolée, dans les deux heures après la prise d'oméprazole. Le prick-test a été positif pour l'oméprazole. Les intradermoréactions (IDR) ont été positives pour l'ésooméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole et négatives pour le lansoprazole. Le TAB a été positif pour le lansoprazole.

Discussion. – Nous avons conclu dans les deux cas au diagnostic d'HSIA dépendante des IgE à l'oméprazole, avec sensibilisation croisée à d'autres IPP. Dans la littérature, trois groupes de réactivités croisées aux IPP sont rapportés : 1) allergie croisée à tous les IPP, 2) allergie croisée partielle soit à l'oméprazole–ésooméprazole–pantoprazole, soit au lansoprazole–rabéprazole, 3) allergie isolée à un seul IPP. Le patient n° 1 correspondrait ainsi au profil du groupe 2 et le patient n° 2 à celui du groupe 1.

Conclusion. – Nous présentons ici deux cas rares d'HSIA à l'oméprazole dont l'étude des sensibilisations croisées appuie les données de la littérature.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie ; Hypersensibilité immédiate allergique ; Inhibiteurs de la pompe à proton ; Oméprazole ; Sensibilisations croisées ; Tests d'activation des basophiles

Abstract

Introduction. – True anaphylactic reactions to PPIs are rare, and cross-sensitivity reactions are not widely known. Herein, we present two cases of anaphylactic reaction to omeprazole with cross-sensitivity to other PPIs.

Patients and methods. – Patient 1: a 43-year-old male presented a grade II anaphylactic reaction 15 minutes after omeprazole intake. Prick tests were positive for omeprazole, pantoprazole and esomeprazole, and negative for rabeprazole and lansoprazole. The basophil activation tests were not interpretable for esomeprazole and were negative for the other drugs. Patient 2: a 39-year-old male presented isolated superficial urticaria within two hours of omeprazole intake. The omeprazole prick test was positive. IDR tests were positive for esomeprazole, pantoprazole and rabeprazole, and negative for lansoprazole. Basophil activation tests were positive for lansoprazole.

Discussion. – We established a diagnosis of immediate hypersensitivity to omeprazole associated with cross-sensitivity to other PPIs. A literature review revealed the existence of three types of immediate hypersensitivity reactions to PPIs: 1) cross reaction to all PPIs; 2) partial cross reaction to either omeprazole/esomeprazole/pantoprazole or lansoprazole/rabeprazole; 3) isolated allergic reaction to a single PPI.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : edegache@chu-grenoble.fr (E. Degache).

Conclusion. – We present two rare cases of allergic immediate hypersensitivity reactions to omeprazole with cross-sensitivity to other PPIs that confirm the data in the literature.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anaphylaxis; Basophil activation tests; Cross reactivity; Immediate hypersensitivity allergic reaction; Omeprazole; Proton pump inhibitors

1. Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont des molécules largement utilisées dans le traitement et la prévention des ulcères gastroduodénaux et du reflux gastro-œsophagien. Ils inhibent l'enzyme gastrique H⁺, K⁺ – ATPase, ce qui entraîne une diminution efficace de la production d'acide gastrique [1]. Cinq molécules sont commercialisées en France : l'oméprazole (le plus prescrit et le plus ancien), l'ésooméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole et le rabéprazole. Du fait de leur efficacité et de leur bonne tolérance en traitement court, elles sont largement prescrites et certaines (oméprazole et pantoprazole) sont en vente libre depuis 2008 [2]. Plusieurs cas de réactions d'hypersensibilité immédiate aux IPP ont été rapportés, mais les cas d'anaphylaxie par allergie IgE médiée sont rares. Le diagnostic d'imputabilité n'est pas toujours aisé, la prescription d'IPP étant souvent associée à d'autres médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires), rendant l'enquête allergologique parfois difficile. Les sensibilisations croisées entre les différents IPP ne sont pas bien connues. Nous rapportons ici deux cas d'hypersensibilité immédiate allergique (HSIA) à l'oméprazole avec sensibilisations croisées à d'autres molécules du groupe des IPP.

2. Observations

2.1. Patient n° 1

Un homme de 43 ans, aux antécédents de lymphome immunoblastique et de mélanome non métastatique en rémission, a été adressé en septembre 2015 par son médecin traitant pour suspicion d'HSIA à l'oméprazole (Tableau 1). Il avait présenté à l'automne 2014, quinze minutes après la prise orale d'un comprimé d'oméprazole, prescrit pour épigastralgie, une réaction anaphylactique de grade 2 selon la classification de Ring et Messmer, associant un malaise sans trouble hémodynamique, avec sensation de chaleur, nausées, œdème du visage et prurit diffus. L'évolution a été rapidement favorable, après prise en charge aux urgences. Le patient ne rapportait pas de prise antérieure d'oméprazole. La lecture du dossier médical retrouvait l'administration par injection intraveineuse de pantoprazole en 2008, avec une très bonne tolérance.

Les explorations allergologiques, comprenant tests cutanés et tests d'activation des basophiles (TAB), ont été effectuées six mois après l'accident. Les tests cutanés consistaient en des prick-tests, puis des IDR uniquement lorsque le prick-test était négatif, conformément au consensus sur la démarche diagnostique en allergologie médicamenteuse. Le prick-test avec la solution

intraveineuse d'oméprazole à la concentration de 40 mg/mL a été positif à la lecture à 20 minutes, donnant une papule de 9 mm et un érythème de 25 mm (9/25 mm), pour un témoin positif à l'histamine de 9/22 mm. Les prick-tests effectués 2 mois après avec les solutions intraveineuses d'ésooméprazole à la concentration de 40 mg/mL et de pantoprazole à la concentration de 4 mg/mL ont été positifs (9/20 et 10/30 respectivement). Les prick-tests avec les comprimés écrasés de rabéprazole et de lansoprazole (dilués dans un millilitre de sérum physiologique) ont été négatifs. Les IDR au rabéprazole et au lansoprazole n'ont pas pu être réalisées car les formes intraveineuses sont inexistantes en France. Les TAB effectués sur sang total à différentes concentrations ont été négatifs pour tous les médicaments testés (oméprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole). Le TAB était ininterprétable pour l'ésooméprazole au vu de l'activation non spécifique de cellules de témoins.

L'ensemble des IPP a été contre-indiqué chez le patient.

2.2. Patient n° 2

Un homme de 39 ans, sans antécédent médicochirurgical notable, a consulté en février 2016 pour suspicion d'HSIA à l'oméprazole. Il avait présenté à l'automne 2015 une urticaire généralisée sans angio-œdème, sans signe de gravité (réaction de grade I selon la classification de Ring et Messmer) dans les deux heures suivant la prise d'un comprimé d'oméprazole prescrit pour le traitement d'une infection à *Helicobacter pylori*. La symptomatologie a régressé aux urgences en une douzaine d'heures sous traitement antihistaminique. Le patient rapportait la prise antérieure d'oméprazole en 2014 avec bonne tolérance.

Les explorations allergologiques, comprenant tests cutanés et TAB, étaient effectuées 4 mois plus tard chez ce patient. Les tests cutanés consistaient en des prick-tests, puis des IDR uniquement lorsque le prick-test était négatif, conformément au consensus sur la démarche diagnostique en allergologie médicamenteuse. Le prick-test avec la solution intraveineuse d'oméprazole à la concentration de 40 mg/mL a été positif (papule de 10/25 mm), pour un témoin positif à l'histamine de 8/70 mm. Le prick-test avec la forme comprimé du rabéprazole, écrasée et diluée dans un millilitre de sérum physiologique a été positif (8/35). Les prick-tests avec les solutions intraveineuses de l'ésooméprazole et du pantoprazole ont été négatifs jusqu'à la concentration de 40 mg/mL. En revanche, l'IDR à l'ésooméprazole a été positive à la concentration de 0,04 mg/mL (5/20), ainsi que l'IDR au pantoprazole à la concentration de 0,4 mg/mL (8/30). Le prick-test réalisé avec la forme comprimé du lansoprazole écrasée et diluée dans un millilitre de sérum physiologique a été négatif. L'IDR au lansoprazole n'a pas pu être réalisée car la forme intraveineuse

Tableau 1
Résultats des tests cutanés immédiats et des TAB aux IPP chez les deux patients.

	Patient n° 1			Patient n° 2		
	PT	IDR	TAB	PT	IDR	TAB
Oméprazole	+	NR	–	+	NR	+
	(40 mg/mL)			(40 mg/mL)		
Esoméprazole	+	NR	NI	–	+	NI
	(40 mg/mL)				(0,04 mg/mL)	
Pantoprazole	+	NR	–	–	+	–
	(4 mg/mL)				(40 mg/mL)	
Rabéprazole	–	NR	–	+	NR	+
Lansoprazole	–	NR	–	–	NR	+

PT : prick-test ; IDR : intradermoréaction ; TAB : test d'activation des basophiles ; – : négatif ; + positif ; NR : non réalisé ; NI : non interprétable.

est inexistante en France. Les TAB effectués sur sang total à différentes concentrations ont été positifs pour le rabéprazole, le lansoprazole et l'oméprazole et négatif pour le pantoprazole. Concernant l'ésoméprazole, le TAB était ininterprétable au vu de l'activation non spécifique des cellules témoins.

L'ensemble des IPP a été contre-indiqué chez le patient.

3. Discussion

Nous avons conclu chez les deux patients au diagnostic d'HSIA dépendante des IgE à l'oméprazole, au vu de l'histoire clinique évocatrice et de la positivité des tests allergologiques. L'HSIA aux IPP est rare. La molécule la plus souvent en cause est l'oméprazole : c'est aussi le premier IPP à avoir été commercialisé et ainsi le plus prescrit [3]. Des cas d'HSIA confirmés par tests cutanés positifs ont également été rapportés pour les autres molécules d'IPP : ésoméprazole, pantoprazole, lansoprazole et rabéprazole [2–5]. Les réactions anaphylactiques rapportées sont principalement des réactions de grade I à II selon la classification de Ring et Messmer, mais aussi des réactions de grade III [4]. Aucun cas de réaction de grade IV ne semble avoir été décrit. Les formes orales aussi bien que les formes intraveineuses sont imputables [1,4].

Les cas d'hypersensibilité allergique retardée aux IPP semblent plus fréquents. Les toxidermies rapportées sont le plus souvent bénignes (exanthème maculopapuleux), mais les cas de toxidermies sévères ne sont pas exceptionnels : nécrolyse épidermique toxique, et *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) [5,6].

Dans les deux cas décrits, l'étude des réactions croisées aux IPP va dans le sens des données de la littérature [3]. En effet, trois grands groupes de réactivités croisées sont classiquement décrits [7] :

- la réactivité croisée générale aux IPP : sensibilisation croisée à tous les IPP, prouvée par la positivité des tests allergologiques ou la positivité du test de réintroduction orale ;
- la réactivité croisée partielle aux IPP, probablement en lien avec les analogies des différentes structures chimiques (Tableau 2) [8,9] :
 - entre oméprazole/ésoméprazole/pantoprazole,
 - entre lansoprazole et rabéprazole ;

- l'absence de réactivité croisée : allergie à un seul IPP.

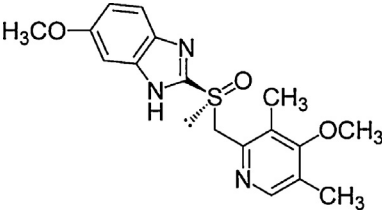
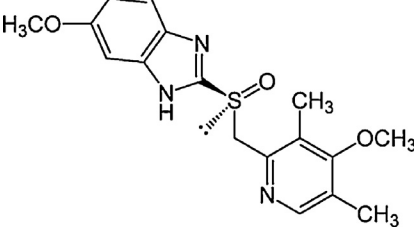
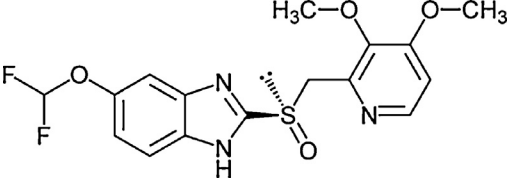
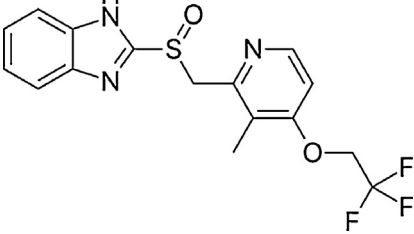
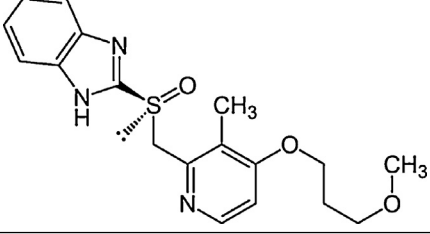
Les sensibilisations croisées retrouvées dans le groupe 2 semblent être en lien avec la position des chaînes latérales sur les molécules d'IPP [2,8]. En effet, l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole présentent une chaîne latérale située sur le noyau benzimidazole (chaîne méthoxy pour l'oméprazole et l'ésoméprazole, chaîne difluorométhoxy pour le pantoprazole) tandis que le lansoprazole et le rabéprazole possèdent une chaîne latérale sur le noyau pyridine (chaîne trifluoroéthoxy pour le lansoprazole et chaîne méthoxypropoxy pour le rabéprazole) (Tableau 2).

Ainsi, le patient n° 1 aurait un profil de réactivité croisée partielle du groupe 2a, avec sensibilisations à l'oméprazole, ésoméprazole et pantoprazole. Un test de réintroduction orale pour le lansoprazole et le rabéprazole aurait permis de confirmer la bonne tolérance de ces molécules. Après discussion collégiale, nous ne l'avons pas proposé au patient au vu de la balance bénéfice/risque (réaction clinique sévère, valeur prédictive des TAB imprécise) et de l'absence d'indication médicale d'IPP chez le patient. Cette décision reste néanmoins discutable, et pourra être réévaluée ultérieurement.

Le patient n° 2 aurait, quant à lui, plutôt un profil de réactivité croisée du groupe 1 : en effet les tests cutanés étaient positifs à tous les IPP sauf au lansoprazole. Cependant, le TAB était positif pour le lansoprazole. Une épreuve de réintroduction de lansoprazole aurait été nécessaire pour confirmer la sensibilisation à cette molécule. Ce test de provocation orale ne nous a pas paru éthiquement réalisable, ce pourquoi nous avons choisi de contre-indiquer l'ensemble des IPP chez le patient.

Pour les deux patients, un test d'activation des polynucléaires basophiles a pu être effectué sur sang total ; celui-ci a consisté à étudier par la technique de cytométrie en flux, la surexpression du marqueur d'activation CD203c par les polynucléaires basophiles stimulés par différents médicaments. Une seule étude dans la littérature rapporte les résultats des TAB dans un cas d'HSIA à l'oméprazole. Dans cette étude, les TAB n'étaient pas toujours concordants aux tests cutanés : en effet, si le TAB à l'oméprazole était positif, confirmant le résultat du prick-test, il était négatif pour le pantoprazole pour lequel l>IDR était positive [10]. Dans notre étude, nous retrouvons également des TAB discordants, puisque pour le patient n° 1, les TAB sont négatifs pour l'oméprazole et le pantoprazole alors que les prick-tests

Tableau 2
Structures moléculaires des différents IPP.

Nom	Structure moléculaire	Position de la chaîne latérale
Oméprazole		Sur le noyau benzimidazole (chaîne méthoxy)
Ésoméprazole		Sur le noyau benzimidazole (chaîne méthoxy)
Pantoprazole		Sur le noyau benzimidazole (chaîne difluorométhoxy)
Lansoprazole		Sur le noyau pyridine (chaîne trifluoroéthoxy)
Rabéprazole		Sur le noyau pyridine (chaîne méthoxypropoxy)

sont positifs. Pour le patient n° 2, le TAB pour le pantoprazole était négatif alors que l'IDR était positive ; et positif pour le lansoprazole alors que le prick-test était négatif. Dans notre cas, les TAB n'ont pas apporté de valeur ajoutée à la démarche diagnostique. Des études sur des plus grandes séries restent nécessaires pour pouvoir statuer sur la pertinence des TAB aux IPP.

4. Conclusion

L'hypersensibilité allergique immédiate aux IPP est rare mais doit être connue, d'autant plus qu'il s'agit d'un médicament largement prescrit et souvent pris en automédication. La recherche de sensibilisations croisées par les tests allergologiques, complétés si la balance bénéfice/risque le permet, par les tests de

provocation orale, doit systématiquement être proposée, ceci afin d'étudier le profil de sensibilisation et de proposer une alternative au sein des IPP. La pertinence des TAB reste à évaluer pour cette famille médicamenteuse.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Choi S-W, Han J-M, Bae Y-J, Lee YS, Cho YS, Moon H-B, et al. Lessons from two cases of anaphylaxis to proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(5):614–6.

- [2] Aksu K, Kurt E. Anaphylaxis to lansoprazole with tolerance to omeprazole. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40(6):393–4.
- [3] Sobrevia Elfau MT, Garcés Sotillos M, Ferrer Clavería L, Segura Arazuri N, Monzón Ballarín S, Colás Sanz C. Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(2):157–61.
- [4] Galindo PA, Borja J, Feo F, Gómez E, García R, Cabrera M, et al. Anaphylaxis to omeprazole. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(1):52–4.
- [5] Zaïem A, Charfi O, Badri T, Elaidli S. Fatal outcome of DRESS syndrome associated with esomeprazole. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81(4):407–8.
- [6] Otani IM, Banerji A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: evaluation and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(3):17.
- [7] Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, González I, Blasco A, Escudero R, et al. Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(1):57–60.
- [8] Pérez Pimiento AJ, Prieto Lastra L, Rodríguez Cabrereros MI, González Sánchez LA, Mosquera MR, Cubero AG. Hypersensitivity to lansoprazole and rabeprazole with tolerance to other proton pump inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):707–8.
- [9] Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A, et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(2):547–9.
- [10] Pérez-Ezquerro PR, Morillas LS, Martínez JLL, Fernández GD, Gomez-Tembleque M, del P, et al. Anaphylaxis to omeprazole. Cross-reactivity with the other proton pump inhibitors. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39(1):54.