



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Allergies aux Antalgiques Opioïdes et opiacées

Allergy to Opioids

P.M. Mertes^{a,*}, C. Tacquard^a, R. Stenger^b

^a Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpitaux universitaires de Strasbourg, nouvel hôpital civil, 1, place de l'Hôpital - BP 426, 67091 Strasbourg Cedex, France

^b Service de pneumo-allergologie, nouvel hôpital civil, Strasbourg Cedex, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 14 mai 2020

Mots clés :

Opiacés

Opioides

Allergie

Hypersensibilité

Les opiacés sont des substances issues du pavot, plante d'Asie centrale, dont le latex, l'opium, contient de nombreux alcaloïdes psychoactifs. Il peut s'agir de substances naturellement présentes comme la morphine, la codéine, la thébaïne, la papavéraldine, la papavérine, la narcéine, la narcotine, la laudanose, ou de molécules semi-synthétiques comme l'héroïne, l'hydromorphone, l'oxymorphone, l'hydrocodone, l'oxycodone, la pholcodine.

Les opioïdes, eux, désignent les molécules synthétiques capables de se lier à un récepteur des opiacés (mu, kappa, delta), comme le fentanyl et ses analogues alfentanil, sufentanil ou remifentanyl, ou encore la pethidine.

Une substance opioïde donnée peut interagir avec les trois types de récepteurs de manière différente. Il peut s'agir d'Agonistes complet des 3 sous-types de récepteurs (ex : morphine, Méthadone, protoxyphène, pethidine), d'Agonistes partiel : effet moins important que pour l'agoniste complet, d'Agoniste-Antagoniste comme la nalbuphine et la nalorphine qui sont des agonistes des récepteurs κ et antagonistes des récepteurs μ , ou la buprénorphine qui est un agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ . Enfin il peut s'agir d'antagonistes comme la naloxone et la naltrexone.

Opioides et opiacés sont très largement utilisés en anesthésie ou dans le traitement des douleurs aiguës comme chroniques. Toutefois, l'utilisation de ces substances ne doit pas faire méconnaître leurs effets secondaires et les inconvénients associés à leur

utilisation. Ainsi, le risque d'induction d'un phénomène d'hyperalgésie[1] est à l'origine du développement de stratégies d'anesthésie ne faisant pas appel aux morphiniques (OFA, opioid free anesthesia) [2]. De même, le risque de mésusage ne doit pas être méconnu.

L'Amérique du Nord est touchée depuis plusieurs décennies par une épidémie d'addiction aux opioïdes dont l'origine se trouve dans des consommations médicales excessives d'antidouleurs. Quant à l'Europe, l'usage problématique d'opioïdes concernerait plus d'1,3 million d'adultes [3–5].

Alors que les réactions liées à des prises excessives sont fréquentes, les réactions d'hypersensibilité qu'elles soient immédiates ou non apparaissent rares [6–12].

La plupart des réactions aux opioïdes et opiacés semblent liées à leur propriété pharmacologique qui varient d'une substance à l'autre. La plupart de ces substances possèdent, à des degrés divers, une interaction avec la libération de catécholamines et leur re-uptake, mais aussi des actions directes sur les résistances vasculaires systémiques ou veineuses et sur la fréquence cardiaque [13]. Cependant, il n'y a pas toujours de corrélation directe entre ces propriétés et leurs conséquences hémodynamiques [14].

Nombre d'entre elles sont capables d'induire une libération directe d'histamine responsable de réaction clinique d'hypersensibilité qui apparaissent bien plus fréquente que les réactions de type IgE-médiées. Cependant, la capacité à induire une histaminolibération par les basophiles ou les mastocytes présente d'importantes variations selon le type de substance en cause, mais aussi selon le tissu considéré [15]. Ainsi, si morphine et codéine sont capables d'induire une histaminolibération importante, il n'en

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr (P.M. Mertes).

va pas de même avec d'autres substances telles que le fentanyl, ou l'oxymorphone par exemple [13]. Ceci se retrouve également lors de l'étude de la réponse cutanée chez le volontaire sain [16]. Une stimulation directe du récepteur MRGPRX2 présent sur les mastocytes par certains opiacés pourrait être également impliqué dans la genèse de réactions d'hypersensibilité. Ainsi, la pethidine, mais pas le fentanyl, semble capable d'activer MRGPRX2 [17].

La complexité des mécanismes à l'origine des réactions d'hypersensibilité, et la fréquence des réactions non spécifiques comparée à la relative rareté des réactions immédiates IgE-médiées expliquent probablement pour partie la relative faiblesse des données épidémiologiques concernant le risque respectif des différents opiacés et opioïdes, mais aussi la faiblesse des études concernant le diagnostic clinique ou biologique de ces réactions, le risque de réactions croisées et l'identification d'alternatives sûres en cas d'hypersensibilité à l'une ou l'autre de ces substances [6,9].

Les dosages d'IgE spécifiques dirigées contre les extraits de Pavot, la morphine et la pholcodine ont été initialement considérés comme utiles pour le diagnostic des réactions IgE-médiées aux opiacés [18]. Mais ces résultats restent controversés, d'autres auteurs préférant la réalisation de tests d'activation des basophiles [19,20].

Les tests cutanés présentent également d'importantes limites lorsqu'ils s'adressent à des produits histaminolibérateurs. La réalisation de tests de provocations est souvent proposée dans ce cas afin de confirmer la réalité de l'hypersensibilité lorsque les stratégies d'évictions apparaissent préjudiciables [21–23]. Les réactions croisées et leur fréquence est mal connue, elle a été estimée entre 0 et 6,7 % dans une série portant sur des opiacés utilisés à titre analgésique [24].

Les tests cutanés semblent toutefois plus utiles dans le cas des opiacés de synthèse utilisés en anesthésie tels que le fentanyl, le sufentanil ou le remifentanyl. Les concentrations recommandées pour leur réalisation a récemment fait l'objet d'un consensus d'expert sous l'égide de l'EACCI [25]. Ces suspicions de réactions sont heureusement rares, les réactions croisées considérées comme exceptionnelles et le recours aux tests de provocation n'apparaît comme nécessaire que dans des cas très limités [23].

Déclaration de liens d'intérêts

C. T., R. S. : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
P. M. M. : l'auteur déclare les liens suivants : ALPHO : financement industriel par un consortium Zambon, Uro, Pierre Fabre, Boots, Hepatoum, Biocodex, Sanofi, LBR, GSK, APL, Bells Healthcare, Pinewood, T & R, Ernest Jackson.

P. M. M. : l'auteur déclare les liens suivants : ALPHO : financement industriel par un consortium Zambon, Uro, Pierre Fabre, Boots, Hepatoum, Biocodex, Sanofi, LBR, GSK, APL, Bells Healthcare, Pinewood, T & R, Ernest Jackson.

Références

- [1] Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *CNS Drugs* 2019;33(10):943–55.
- [2] Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31(5):556–61.
- [3] Shipton EA, Shipton EE, Shipton AJ. A review of the opioid epidemic: what do we do about it? *Pain Ther* 2018;7(1):23–36.
- [4] Skolnick P. The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2018;58:143–59.
- [5] Helmerhorst GT, et al. An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada: is Europe next? *Bone Joint J* 2017;99-b(7):856–64.
- [6] Baldo BA. Opioid analgesic drugs: misuse, toxicity, and hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(6):1607–8.
- [7] Tacquard C, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61(3):290–9.
- [8] Mertes PM, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):366–73.
- [9] Mertes PM, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2019;123(1):e16–28.
- [10] Acker JV, et al. A bad cough: delayed cutaneous hypersensitivity caused by pholcodine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019.
- [11] Flury U, Cahill JL, Nixon RL. Occupational contact dermatitis caused by opioids: a case series. *Contact Dermatitis* 2019;81(5):332–5.
- [12] Rojas-Perez-Ezquerria P, et al. Allergic contact dermatitis to fentanyl T.T.S. with good tolerance to systemic fentanyl. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2019;13(1):66–8.
- [13] Baldo BA, Pham NH. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth Intensive Care* 2012;40(2):216–35.
- [14] Doenicke A, et al. Intravenous morphine and nalbuphine increase histamine and catecholamine release without accompanying hemodynamic changes. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(1):81–9.
- [15] Stellato C, et al. Human basophil/mast cell releasability IX. Heterogeneity of the effects of opioids on mediator release. *Anesthesiology* 1992;77(5):932–40.
- [16] Levy JH, et al. Wheal and flare responses to opioids in humans. *Anesthesiology* 1989;70(5):756–60.
- [17] Liu R, et al. Relationship between MRGPRX2 and pethidine hydrochloride- or fentanyl citrate-induced LAD2 cell degranulation. *J Pharm Pharmacol* 2018;70(12):1596–605.
- [18] Armentia A, et al. Clinical value of morphine, pholcodine and poppy seed IgE assays in drug-abusers and allergic people. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41(1):37–44.
- [19] van der Poorten MM, et al. Serum specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity. *Clin Chim Acta* 2020;504:119–24.
- [20] Van Gasse AL, et al. IgE to poppy seed and morphine are not useful tools to diagnose opiate allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(3):396–9.
- [21] Li PH, et al. Opioid hypersensitivity: predictors of allergy and role of drug provocation testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(6):1601–6.
- [22] Garvey LH, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2019;123(1):e50–64.
- [23] Garvey LH, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. *Br J Anaesth* 2019;123(1):e126–34.
- [24] Powell MZ, Mueller SW, Reynolds PM. Assessment of opioid cross-reactivity and provider perceptions in hospitalized patients with reported opioid allergies. *Ann Pharmacother* 2019;53(11):1117–23.
- [25] Garvey LH, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 2019;74(10):1872–84.