



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Fait clinique

Anaphylaxie IgE-médiée au polysorbate 80 après injection épidurale de prednisolone

IgE-mediated polysorbate 80 anaphylaxis after epidural injection of prednisolone

C. Depoortere^{a,*}, N. Bautin^b, D. Lannoy^c, C. Chenivresse^d, D. Pelletier de Chambure^a

^a Service de pneumologie et immuno-allergologie, CHU de Lille, université de Lille, Lille, France

^b Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, CHU de Lille, université de Lille, Lille, France

^c Service de pharmacie, EA 7365 GRITA, CHU de Lille, université de Lille, Lille, France

^d Service de pneumologie et immuno-allergologie, CHU de Lille, université de Lille, CNRS, Inserm, Institut Pasteur de Lille, U1019-UMR9017-CIIL-Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, CRISALIS/F CRIN network, Lille, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 28 avril 2020

Accepté le 1^{er} juillet 2020

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Polysorbate

Allergie

Anaphylaxie

Corticostéroïdes

Prednisolone

RÉSUMÉ

Introduction. – L'hypersensibilité immédiate aux corticoïdes est rare. Elle peut être causée par le corticoïde ou par l'un de ses excipients. Nous rapportons un cas d'anaphylaxie liée au polysorbate 80 après injection épidurale d'Hydrocortancyl® (prednisolone).

Observation. – Un patient de 62 ans, greffé pulmonaire, consulte pour le bilan d'une anaphylaxie de grade III après infiltration épidurale de lidocaïne, Visipaque® (iodixanol) et Hydrocortancyl® (prednisolone). Son traitement au long cours comporte du Cortancyl® (prednisone). Les tests cutanés (TC) pour le Visipaque® (iodixanol) et la lidocaïne étaient négatifs ainsi que le test de provocation sous-cutané à la lidocaïne. Les TC pour les corticoïdes étaient : positifs pour l'Hydrocortancyl® (prednisolone), le Diprostène® (bêtaméthasone) et le Pulmicort® solution pour nébulisation (budésonide) ; négatifs pour le Solupred® (prednisolone), le Célestène® (bêtaméthasone), le Solumédrol® (méthylprednisolone) et l'Hydrocortisone® (hydrocortisone). Les TC étaient négatifs pour la carmellose et l'alcool benzylique (présents dans l'Hydrocortancyl® et le Diprostène®) et positifs pour le polysorbate 80 (présent dans l'Hydrocortancyl®, le Diprostène® et le Pulmicort® nébulisation). Le test de provocation orale au Solupred® (prednisolone) était négatif. Le diagnostic retenu est celui d'allergie IgE-médiée au polysorbate 80. Le traitement au long cours du patient comportait de l'oméprazole, qui contient du polysorbate 80.

Discussion. – Le polysorbate 80 a été reconnu responsable de cas d'hypersensibilité médicamenteuse et d'anaphylaxie, dont 2 cas après injection intramusculaire de dexaméthasone. Dans notre cas clinique, la bonne tolérance par le patient de l'oméprazole s'explique par l'absence d'absorption gastro-intestinale du polysorbate 80.

Conclusion. – La recherche de l'implication du polysorbate 80 lors d'une réaction d'hypersensibilité immédiate aux corticoïdes administrés par voie parentérale est indispensable afin d'éviter une éviction inutile d'un corticoïde ou un risque d'exposition ultérieure.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

Introduction. – Immediate hypersensitivity to corticosteroids is rare. It may be caused by either the corticosteroid itself or one of the excipients. We report a case of polysorbate 80-related anaphylaxis after epidural injection of Hydrocortancyl® (prednisolone).

Patients and methods. – A 62-year-old lung-transplant patient consulted for assessment of grade III anaphylaxis after epidural infiltration of lidocaine, Visipaque® (iodixanol) and Hydrocortancyl® (prednisolone). Long-term treatment included Cortancyl® (prednisone). The skin tests (ST) for Visipaque® (iodixanol) and lidocaine were negative, as was the subcutaneous challenge test with lidocaine.

Keywords:

Polysorbate

Allergy

Anaphylaxis

Corticosteroids

Prednisolone

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : chloe.depoortere@gmail.com (C. Depoortere).

The ST for corticosteroids were: positive for Hydrocortancyl® (prednisolone), Diprostene® (betamethasone) and Pulmicort® Nebulizing Solution (budesonide) and negative for Solupred® (prednisolone), Celestène® (betamethasone), Solumédrol® (methylprednisolone) and Hydrocortisone® (hydrocortisone). ST were negative for carboxymethylcellulose and benzyl alcohol (present in Hydrocortancyl® and Diprostene®) and positive for polysorbate 80 (present in Hydrocortancyl®, Diprostene® and Pulmicort® nebulizing solution). The Solupred® (prednisolone) oral challenge was negative. The diagnosis was IgE-mediated allergy to polysorbate 80. The patient's long-term treatment included omeprazole, which contains polysorbate 80.

Discussion. – Polysorbate 80 has been implicated in cases of drug hypersensitivity and anaphylaxis, including 2 cases following intramuscular injection of dexamethasone. In our clinical case, the good safety of omeprazole is explained by the absence of gastrointestinal absorption of polysorbate 80.

Conclusion. – Investigation of the involvement of polysorbate 80 in an immediate hypersensitivity reaction to parenterally administered corticosteroids is essential in order to avoid unnecessary withdrawal of a corticosteroid or the risk of subsequent exposure.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

L'hypersensibilité immédiate aux corticoïdes est rare, avec une prévalence estimée entre 0,1 et 0,3 % [1]. Les réactions IgE-médiées aux corticoïdes peuvent être causées par le principe actif ou par l'un des excipients. Dans 37 % des cas d'hypersensibilité immédiate aux corticoïdes, les excipients contenus dans la préparation tels que la carboxyméthylcellulose (ou carmellose), le polyéthylène glycol ou le lactose sont en cause [2,3]. La réalisation de tests cutanés (TC) aux excipients est souvent négligée et certains auteurs suggèrent leur réalisation systématique dans les cas d'hypersensibilité immédiate aux corticoïdes [3].

Moins décrit dans les réactions d'hypersensibilité immédiate aux corticoïdes, le polysorbate 80 a également été mis en cause dans des réactions anaphylactiques [4]. Nous rapportons un cas d'anaphylaxie liée au polysorbate 80 après infiltration épidurale d'Hydrocortancyl® (prednisolone).

2. Observation

Un patient de 62 ans, greffé pulmonaire pour une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) fibrosante, consulte pour le bilan d'une anaphylaxie de grade III (classification de Ring et Messmer) après une infiltration épidurale pour lombo-radicalgies. Il avait alors reçu une injection de lidocaïne, de Visipaque® (iodixanol) et d'Hydrocortancyl® (prednisolone). Le patient a présenté 30 min après le geste une éruption cutanée érythémateuse non prurigineuse, une hypotension artérielle et une détresse respiratoire aiguë avec désaturation faisant évoquer une réaction anaphylactique. La tryptase dosée 2 h après le début des symptômes était élevée à 64 µg/L. La tryptase a été contrôlée à 24 h de la réaction à 6,7 µg/L. L'évolution était favorable après remplissage vasculaire et traitement intraveineux par dexchlorphéniramine. Il n'a pas reçu d'adrénaline par voie intramusculaire. On note que son traitement au long cours comporte du Cortancyl® (prednisone), bien toléré.

Des tests cutanés aux molécules incriminées et à d'autres corticoïdes ont été réalisés. Un témoin positif a été réalisé avec une solution d'histamine (10 mg/mL) ainsi qu'un témoin négatif (sérum physiologique). Les concentrations utilisées dans notre service sont résumées dans le Tableau 1. Un prick test (PT) était considéré comme positif s'il mesurait au moins 3 mm de diamètre à 20 minutes. Quand les PT étaient négatifs, et uniquement pour les solutions injectables, des intradermoréactions (IDR) étaient réalisées. Celles-ci étaient considérées comme positives si le diamètre de la papule mesurée à 20 min augmentait d'au moins 3 mm par rapport à la papule mesurée initialement.

Tableau 1

Concentrations pour la réalisation des tests cutanés.

Molécules	PT	IDR
Anesthésique local Lidocaïne 2 %	20 mg/mL	0,02 mg/mL ; 0,2 mg/mL ; 2 mg/mL
Produit de contraste iodé Visipaque	270 mg/mL	0,27 mg/mL ; 2,7 mg/mL ; 27 mg/mL
Corticostéroïdes Hydrocortancyl® 2,5 %	25 mg/mL	0,025 mg/mL ; 0,25 mg/mL ; 2,5 mg/mL
Solupred®	20 mg/mL	NR
Diprostène®	7 mg/mL	0,007 mg/mL ; 0,07 mg/mL ; 0,7 mg/mL
Celestène®	4 mg/mL	0,004 mg/mL ; 0,04 mg/mL ; 0,4 mg/mL
Pulmicort® nébulisation	0,25 mg/mL	NR
Solumédrol®	20 mg/mL	0,02 mg/mL ; 0,2 mg/mL ; 2 mg/mL
Hydrocortisone®	50 mg/mL	0,05 mg/mL ; 0,5 mg/mL ; 5 mg/mL
Excipients Celluvisc® (carmellose)	10 mg/mL	NR
Alcool	10 mg/mL	0,1 mg/mL ; 1 mg/mL
benzylique Polysorbate 80	0,4 mg/mL	0,004 mg/mL ; 0,04 mg/mL

PT : prick test ; IDR : intradermoréaction ; NR : non réalisée.

Les TC étaient négatifs pour le Visipaque® (iodixanol) et la lidocaïne, de même que le test de provocation à la lidocaïne par voie sous-cutanée.

Les résultats des TC pour les corticoïdes étaient les suivants (Tableau 2) :

- positifs pour l'Hydrocortancyl® (prednisolone), le Diprostène® (bêtaméthasone) et le Pulmicort® solution pour nébulisation (budesonide) ;
- négatifs pour le Solupred® (prednisolone), le Célestène® (bêtaméthasone), le Solumédrol® (méthylprednisolone) et l'Hydrocortisone® (hydrocortisone).

Le Cortancyl® (prednisone), pris de façon quotidienne par le patient, n'a pas été testé.

Devant des résultats contradictoires pour les spécialités commerciales contenant le même principe actif, des TC ont été réalisés pour les excipients communs (Tableau 2). Un test cutané au Celluvisc® (carmellose) a été réalisé pour explorer

Tableau 2
Résultats des tests cutanés pour les corticoïdes et leurs excipients.

Résultats TC		Excipients		
		Carmellose	Polysorbate 80	Alcool benzylique
Corticoïdes				
Hydrocortancyl® (prednisolone)	Positif (PT – 6 mm)	X	X	X
Solupred® (prednisolone)	Négatif			
Diprostène® (bétaméthasone)	Positif (IDR 0,007 mg/mL – 8 mm)	X	X	X
Célestène® (bétaméthasone)	Négatif			
Pulmicort® nébulisation (budésonide)	Positif (PT – 5 mm)		X	
Solumédrol® (méthylprednisolone)	Négatif			
Hydrocortisone® (hydrocortisone)	Négatif			
Excipients				
Carmellose	Négatif			
Polysorbate 80	PT 0,4 mg/mL – 5 mm ; IDR 0,04 mg/mL – 12 mm			
Alcool benzylique	Négatif			

PT : prick test ; IDR : intradermoréaction ; X : excipient présent. Les résultats positifs sont rapportés en caractères gras dans le tableau.

l'hypersensibilité à la carmellose. Pour les autres excipients, ceux-ci nous ont été fournis par la pharmacie selon les dilutions publiées dans l'étude de Venturini et Lobera [5]. Les TC étaient négatifs pour la carmellose et l'alcool benzylique (présents dans l'Hydrocortancyl® et le Diprostène®). Ils étaient positifs pour le polysorbate 80 (présent dans l'Hydrocortancyl®, le Diprostène® et le Pulmicort® nébulisation) à 5 mm en prick test (0,4 mg/mL) et 12 mm en intradermoréaction (0,04 mg/mL) pour un témoin histamine à 8 mm.

Le principe actif de l'Hydrocortancyl® (prednisolone) a été réintroduit chez le patient sous la forme de Solupred® (prednisolone). Ce test de provocation orale n'a entraîné aucune réaction.

Le diagnostic retenu est celui d'allergie IgE-médiée au polysorbate 80. Il a été proposé une éviction de tout produit pharmaceutique contenant du polysorbate par voie parentérale. Le traitement par oméprazole, qui contient du polysorbate 80, a été poursuivi.

3. Discussion

Le polysorbate 80, également connu sous le nom de Tween 80 et E-433, est utilisé comme agent stabilisant, émulsifiant ou tensioactif dans la composition de produits cosmétiques, de détergents industriels, d'additifs alimentaires, mais également de produits pharmaceutiques [6].

Le polysorbate 80 a été reconnu responsable d'hypersensibilité de contact après utilisation de topiques comme le budésonide inhalé [7], mais également de réactions d'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire, angioedème ou anaphylaxie après administration parentérale d'un vaccin contre le papillomavirus [8], d'adalimumab dans le cadre d'un psoriasis [9] ou encore d'érythropoïétine ou de darbépoétine pour une anémie [10]. Seuls deux cas d'anaphylaxie au polysorbate 80 après injection intramusculaire de dexaméthasone ont été décrits par Palacios Castano et al. [4].

Le diagnostic repose sur une histoire d'hypersensibilité immédiate après administration parentérale d'un médicament contenant du polysorbate 80 et la positivité des tests cutanés. Une IDR est considérée positive si le diamètre de la papule mesurée à 20 min est augmenté d'au moins 3 mm par rapport à celui de la papule initiale associée à un érythème [11]. Dans notre cas, l'érythème n'a pas été mesuré.

Le test de provocation au polysorbate 80 n'est pas contributif, la molécule n'étant pas absorbée par voie digestive. La réalisation d'un test de provocation orale au polysorbate 80 chez un patient ayant eu une histoire similaire à celle de notre patient n'a entraîné

aucune réaction [4]. L'absence de biodisponibilité par voie orale pourrait expliquer la bonne tolérance par le patient de l'oméprazole qui contient du polysorbate 80 et d'une façon plus générale de l'absence de réaction d'hypersensibilité d'origine alimentaire causée par cet excipient, également utilisé comme additif alimentaire. À notre connaissance, aucun cas d'anaphylaxie alimentaire en lien avec le polysorbate 80 n'a été rapporté dans la littérature.

La prise en charge consiste en l'éviction du polysorbate 80 par voie parentérale et la poursuite des traitements et aliments contenant du polysorbate 80 par voie orale.

4. Conclusion

Ce cas clinique souligne l'importance d'inclure les tests cutanés aux excipients tel que le polysorbate 80 dans le bilan allergologique d'une réaction d'hypersensibilité immédiate aux corticoïdes afin d'éviter une éviction inutile d'un corticoïde ou un risque d'exposition ultérieure à l'excipient.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Baeck M, Marot L, Nicolas J-F, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy* 2009;64(7):978–94.
- [2] Patel A, Bahna SL. Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115(3) [178–182.e3].
- [3] Li PH, Wagner A, Thomas J, Rutkowski R, Rutkowski K. Steroid allergy: clinical features and the importance of excipient testing in a diagnostic algorithm. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(5):1655–61.
- [4] Palacios Castano MI, Venturini Díaz M, Lobera Labairu T, González Mahave I, Del Pozo Gil MD, Blasco Sarramián A. Anaphylaxis due to the excipient polysorbate 80. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26(6):394–6.
- [5] Venturini M, Lobera T. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:6.
- [6] Stone CA, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(5) [1533–1540.e8].
- [7] Isaksson M, Jansson L. Contact allergy to Tween 80 in an inhalation suspension. *Contact Dermat* 2002;47(5):312–3.
- [8] Badiu I, Geuna M, Heffler E, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Rep* 2012;2012:1–2.
- [9] Pérez-Pérez L, García-Gavín J, Piñero B, Zulaica A. Biologic-induced urticaria due to polysorbate 80: usefulness of prick test. *Br J Dermatol* 2011;164(5):1119–20.
- [10] Steele RH, Limaye S, Cleland B, Chow J, Suranyi MG. Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin. *Nephrol Carlton Vic* 2005;10(3):317–20.
- [11] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.