



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Hypersensibilité aux excipients : mythe ou réalité ?

Hypersensitivity to excipients: Myth or reality?

E.S. Vaia^{a,*}, C. Metz-Favre^b

^a Clinique d'Immuno-Allergologie, CHU Brugmann, place Arthur van Gehuchten, 4, 1020 Bruxelles, Belgique

^b Unité d'Allergologie, Pôle de Pathologie Thoracique, Nouvel Hôpital Civil – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Quai Louis-Pasteur, 67000 Strasbourg, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 1^{er} mars 2022

Accepté le 3 mars 2022

Disponible sur Internet le 26 mai 2022

Mots clés :

Hypersensibilité

Excipients

Médicament

Allergie

RÉSUMÉ

Les excipients sont des substances considérées inertes, sans un rôle actif dans le traitement, ajoutées aux médicaments pour changer la solubilité ou la cinétique d'absorption, augmenter la stabilité, influencer l'appétence ou créer une apparence spécifique. Les réactions d'hypersensibilité aux excipients sont rares, mais elles peuvent être sévères. Un diagnostic précis, même s'il est parfois difficile à poser, est indispensable, afin de ne pas attribuer à tort la responsabilité d'une réaction aux substances actives, avec l'éviction inutile de celles-ci et la poursuite de l'exposition à la substance responsable et risque de récurrence. Leur présentation clinique est variée, des réactions immédiates (de l'urticaire/angioedème à l'anaphylaxie) et retardées sont possibles. Une suspicion d'hypersensibilité aux excipients s'impose en cas d'hypersensibilité médicamenteuse multiple. Le diagnostic repose sur l'anamnèse et un bilan allergologique comprenant des tests cutanés (prick-tests, intradermoréactions, patch-tests), des tests biologiques (tests d'activation des basophiles, dosage d'IgE spécifiques quand il est disponible) et des tests de provocation. La liste des excipients doit être accessible pour chaque médicament. Les professionnels de santé doivent être informés du fait que les réactions d'hypersensibilité aux excipients sont possibles.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Excipients are considered inert substances, without an active role in treatment, added to drugs in order to change their solubility or their kinetics of absorption, increase the stability, influence palatability or create a distinctive appearance. The hypersensitivity reactions to excipients are rare, but they can be severe. An accurate diagnosis, even sometimes is a real challenge, is mandatory. In its absence, the imputability of the reaction can be inappropriately attributed to the active substance leading to the useless eviction of it and the persistence of the exposure to the culprit with risk of recurrence. Their clinical presentation is heterogeneous, including immediate (from urticaria/angioedema to anaphylaxis) and delayed hypersensitivity reactions. A suspicion of hypersensitivity to excipients appears in case of multiple drug hypersensitivity. The diagnosis is based on clinical history and an allergy workup including skin tests (skin prick-tests, intradermal tests, patch-tests), biological tests when available (basophil activation tests, specific IgE) and, in selected cases, provocation tests. The list of excipients must be accessible for all drugs. The healthcare providers must be aware of the possibility of a hypersensitivity reaction to them.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les excipients sont des substances considérées, en général, inertes, sans rôle actif dans le traitement, ajoutées aux médicaments pour changer la solubilité ou la cinétique d'absorption,

augmenter la stabilité, influencer l'appétence ou créer une apparence spécifique [1]. L'Agence européenne du médicament les définit comme des constituants d'une forme pharmaceutique indépendamment de la substance active, ajoutés dans un but déterminé [2].

Les réactions d'hypersensibilité aux excipients sont rares (plus fréquentes en cas de réactions après l'administration de vaccins),

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : elleni.vaia@chu-brugmann.be, elly4net@gmail.com (E.S. Vaia).

mais elles peuvent être sévères. Un diagnostic précis, même s'il est parfois difficile à poser, est indispensable, afin de ne pas attribuer à tort la responsabilité d'une réaction d'hypersensibilité aux substances actives, avec l'éviction inutile de celles-ci. La poursuite de l'exposition à l'excipient responsable exposerait le patient au risque de récurrence.

Les classes fonctionnelles des excipients sont nombreuses. Ils peuvent être des stabilisateurs, conservateurs, colorants, édulcorants, antibiotiques, substances résiduelles du milieu de culture et autres [3]. Actuellement, en contexte de vaccination contre COVID-19, on retrouve dans la littérature une attention accrue dirigée vers l'hypersensibilité au polyéthylène glycol et polysorbate (excipients présents dans les vaccins disponibles). Cependant, les professionnels de santé nécessitent d'être informés sur le fait que des réactions d'hypersensibilité à d'autres excipients sont possibles (colorants azoïques, benzoates, carboxyméthylcellulose, gélatine, povidone, métacrésol, mannitol, benzyle alcool, tromethamine. . .).

Les excipients, actuellement reconnus comme possiblement imputables dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse allergique, peuvent être contenus dans des médicaments administrés par voie orale, intraveineuse, sous-cutanée, intra-articulaire ou ophtalmique. Ils peuvent aussi entrer dans la composition de produits de contraste, de lubrifiants, de nombreux cosmétiques.

La présentation clinique des hypersensibilités allergiques aux excipients ne diffère pas de celle des substances actives médicamenteuses. Des réactions immédiates (dans les minutes/heures suivant la prise) [4] et retardées (dans les jours, les semaines ou lors d'un traitement prolongé) [5] sont décrites, avec des degrés de sévérité variable. Pour les réactions immédiates, les mécanismes physiopathologiques sont complexes, IgE médiées et non-IgE médiées (*complement activation related pseudo-allergy* : CARPA ; activation directe des mastocytes via MRGPRX2) [6].

Une hypersensibilité allergique aux excipients est à envisager, devant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse multiple. Elle reposera sur une anamnèse rigoureuse (présentation clinique, prise en charge en aigu, dosage de tryptase si disponible ; nom exact du médicament suspecté et laboratoire de distribution afin de pouvoir analyser la composition en totalité – substance active et excipients ; tolérance éventuelle de la substance active dans un autre médicament).

Le diagnostic repose également sur des tests cutanés (*prick-tests* et intradermoréactions en cas de réaction immédiate ; *patch-tests*

en cas de réaction retardée), des tests biologiques (tests d'activation des basophiles, dosage d'IgE spécifiques quand ils sont disponibles) et des tests de provocation (pour des cas sélectionnés, quand les résultats du bilan sont non concluants).

Les tests cutanés peuvent être réalisés avec des solutions préparées en pharmacie (ex. : polyéthylène glycol, polysorbate, trometamol), collyres (carboxyméthylcellulose), des médicaments contenant l'excipient suspecté (utilisant comme témoins des médicaments avec la même substance active et excipients différents). Il n'y a pas de protocoles standardisés ou des recommandations précises dans la littérature, mais des différents protocoles ont été proposés, avec des résultats sur des petites séries de cas [7,8].

En conclusion, les réactions d'hypersensibilité aux excipients sont possibles et peuvent être graves. La liste des excipients doit être accessible pour chaque médicament et les professionnels de santé avertis afin de pouvoir évoquer ce diagnostic. Pour certains excipients, un bilan allergologique est faisable et le diagnostic certain permet de prendre une décision thérapeutique et la poursuite de l'utilisation de la substance active en cas de besoin, si disponible sous une autre forme pharmaceutique, dépourvue de l'excipient responsable.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Barbaud A. Place of excipients in systemic drug allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014;34:671–9.
- [2] Excipients labelling | European Medicines Agency.(europa.eu).
- [3] Perea-Valle P, Delgado-Aguirre CJ, Villafuerte-Domínguez BG, Del Río-Navarro BE. Anaphylaxis caused by vaccines. *Rev Alerg Mex* 2022;69(Supl 1):s1–14.
- [4] Caballero ML, Quirce S. Excipients as potential agents of anaphylaxis in vaccines: analyzing the formulations of currently authorized COVID-19 vaccines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31(1):92–3.
- [5] Caballero ML, Quirce S. Delayed hypersensitivity reactions caused by excipients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30(6):400–8.
- [6] Jiang SY, Smith EM, Vo V, Akdis C, Nadeau KC. Non-immunoglobulin E-mediated allergy associated with Pfizer-BioNTech coronavirus disease 2019 vaccine excipient polyethylene glycol Letters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;127:689–702.
- [7] Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols; a review. *Clin Exp Allergy* 2016;46:907–22.
- [8] Bruusgaard-Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, Duus Johansen J, Garvey LH. Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *J Allergy Clin Immunol* 2021;149(1):168–75.