



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue Générale

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), inducteurs et cofacteurs d'allergie

Proton pump inhibitors (PPIs): Inducers and cofactors of allergy

A. Lachaux^{a,*,b}, N. Caron^c

^a Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, hôpital Femme-Mère-Enfant du CHU de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France

^b Faculté de médecine Lyon-Est, université Claude-Bernard Lyon 1, 69003 Lyon, France

^c Service de pédiatrie, CHU de Clermont-Ferrand, 63100 Clermont-Ferrand, France

Reçu le 12 mars 2018 ; accepté le 15 mars 2018

Mots clés : Allergie ; Inhibiteurs de la pompe à proton

Keywords: Proton pump inhibitors; Inductors; Cofactors; Allergy

1. Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont des molécules inhibitrices de la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac [1]. Ils ont pour cible les pompes à protons c'est-à-dire les molécules d'ATPase H⁺/K⁺ gastrique, enzyme effectrice terminale de la sécrétion acide située au pôle apical de la cellule pariétale. Ils sont constitués d'un même noyau benzimidazole substitué, ils ont une structure variant selon la nature du substitut présent sur la pyridine et le benzimidazole. Ils fonctionnent tous comme des pro-drogues, dans l'environnement acide (pH 2) des canalicules intracellulaires des cellules pariétales gastriques, les molécules d'IPP sont transformées en composés actifs qui se fixent alors sur l'ATPase bloquant de façon irréversible son activité. La sécrétion acide gastrique est alors stoppée le temps que de nouveaux enzymes soient synthétisés soit en moyenne pendant 18 à 24 h ce qui explique que l'inhibition de la sécrétion acide est dose-dépendante et qu'habituellement une prise quotidienne suffit. Les IPP n'agissent donc pas directement par contact avec la muqueuse gastrique mais après absorption intestinale et distribution dans l'organisme. En effet, administrés sous forme non gastro-résistante, les IPP se transforment en métabolites actifs dans l'estomac mais sans qu'une concentration suffisante soit obtenue au niveau des canalicules sécrétoires des cellules

pariétales. On note aussi leur absence d'effet sur les ATPases (H⁺, K⁺) extra-gastriques (rein et colon) expliquée par le fait que les IPP ne sont actifs qu'en milieu acide. Les patients présentant des maladies hépatiques et ou une insuffisance rénale ainsi que les sujets âgés pourront être traités normalement. Les enfants de moins de 6 ans ont besoin de posologie plus élevées (1,5 à 2 mg/kg/j pour l'oméprazole).

L'utilisation de ces molécules est simple et leur profil de tolérance excellent quelle que soit la molécule. Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées et des troubles digestifs (douleurs abdominales, constipation, diarrhée, nausées/vomissements). Des atteintes hépatiques et rénales ainsi que des réactions allergiques sont possibles. Pour les traitements prolongés, il est possible d'avoir une baisse de l'absorption de la vitamine B12, du fer et du calcium ainsi qu'une baisse du taux sanguin de magnésium. Il est aussi rapporté une augmentation du risque d'infection intestinale (*Clostridium difficile*), d'allergies alimentaires (allergènes non dégradés dans l'estomac) et de pneumopathies communautaires.

Les cinq molécules sont commercialisées en France (esoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole) dont trois sont génériques [2]. Il s'agit de benzimidazoles substitués administrés par voie buccale sous une forme gastro-résistante avec un délitement intestinal. Il existe une présentation d'oméprazole et d'esoméprazole destinée à être administrée par voie intraveineuse. Il n'y a pas de différence d'efficacité ni de tolérance entre les IPP permettant de recommander un IPP plutôt qu'un autre dans une indication donnée. En matière de dose standard journalière le traitement d'attaque par IPP des

* Correspondance.

Adresse e-mail : alain.lachaux@chu-lyon.fr (A. Lachaux).

maladies liées à l'acide varie entre 20 et 40 mg/jour. Les IPP ont trois indications principales, le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien ; la prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque ; le traitement des ulcères gastroduodénaux et l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Les réactions allergiques aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Les benzimidazolés (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole, ésoméprazole) sont parfois à l'origine des réactions allergiques immédiates ou retardées [3,4]. Des réactions d'hypersensibilité immédiates IgE-dépendantes sont décrites chez l'adulte et chez l'enfant. Elles peuvent être modérées sous forme d'urticaire généralisées ou sévères sous forme d'un œdème de *Quincke* ou d'un choc anaphylactique [3]. Des réactions d'hypersensibilité retardées sont aussi possibles. Il s'agit essentiellement de toxidermies : érythème maculopapuleux, syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell, DRESS, pustuloses exanthématisques aiguës généralisées et néphropathies [3,4]. Une sensibilisation croisée entre les différents IPP est fréquente car les différents IPP ont une structure chimique proche. Elle expose le patient au risque de récurrence après une nouvelle prise d'IPP [3,4]. Cette donnée impose de réaliser un bilan allergologique avant toute nouvelle administration d'IPP en notant que les prick-tests peuvent être négatifs au cours de certaines anaphylaxies de grade III ce qui doit faire discuter la réalisation de test de provocation par voie orale [5]. Par contre, il n'y a pas été décrit de réactions croisées avec les antifongiques azolés qui sont aussi des imidazolés.

2. Les allergies au support

Il faut distinguer les allergies aux IPP et celles en relation avec les ingrédients de la capsule ou des excipients servants de supports à la molécule d'IPP.

3. Les IPP inducteurs d'allergie

La seule étude, qui permet de savoir si les médicaments anti-acides peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité est une étude cas-témoins chez les patients hospitalisés, a montré que l'utilisation des IPP multiplie par 4 le risque de faire

une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse. La durée de l'hospitalisation et les antécédents d'allergie médicamenteuse augmentent également ce risque [6].

4. Les IPP cofacteurs d'allergie

Plusieurs publications suggèrent que les IPP pourraient interférer dans le contrôle de l'asthme en augmentant la susceptibilité aux infections [7] ou en modifiant la dégradation de protéines méthylées qui favoriserait l'inflammation bronchique et l'hyperréactivité bronchique [8].

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C, SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases—a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016;14:179–214.
- [2] HAS. 2009. Fiche de bon usage du médicament « Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte ».
- [3] Dutau G, Lavaud F. Risques allergiques des inhibiteurs de la pompe à protons : des réactions légères à l'anaphylaxie ! [Allergic risks of proton pump inhibitors: from mild reactions to anaphylaxis!]. *Rev Fr Allergol* 2017;57:55–7.
- [4] Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, González I, Blasco A, Escudero R. Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19(1):57–60.
- [5] Metz-Favre C, Guenard F, Gallais F, de Blay F. Anaphylaxies aux IPP avec tests cutanés négatifs. *Rev Fr Allergol* 2013;53(3):361–71.
- [6] Ramírez E, Cabañas R, Laserna LS, Fiandor A, Tong H, Prior N, et al. Proton pump inhibitors are associated with hypersensitivity reactions to drugs in hospitalized patients: a nested case-control in a retrospective cohort study. *Clin Exp Allergy* 2013;43(3):344–52.
- [7] Lang JE, Holbrook JT, Lima JJ. American Lung Association–Asthma Clinical Research Centres reply: worsening asthma control in children taking lansoprazole: possible mechanisms. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(7):1110–1.
- [8] Otani IM, Baberji A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: evaluation and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(3):17.