



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Mise au point

Anaphylaxie au macrogol. À propos de 5 cas déclarés au Réseau Allergo-Vigilance

Anaphylaxis to macrogol: Five cases reported to the Allergy Vigilance Network

V.-M. Nguyen^{a,b,c}, N. Petitpain^b, B. Lovato^c, P. Terrier^c, I. Begon Bagdassarian^c,
I. Sullerot^c, E. Beaudouin^{a,b,c}, D.-A. Moneret-Vautrin^{a,*,b,c}

^a Service d'allergologie, centre hospitalier Emile-Durkheim, 31, rue Thiers, 88000 Epinal, France

^b Service de pharmacologie clinique et de toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, hôpital Central, CHU de Nancy,
29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, CO 60034, 54035 Nancy cedex, France

^c Réseau Allergo-Vigilance, 15, rue du Bois de la Champelle, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 24 septembre 2013 ; accepté le 24 octobre 2013

Résumé

Cinq cas d'anaphylaxie au macrogol sont décrits sur la période 2010–2012, représentant 1,1 % des anaphylaxies médicamenteuses enregistrées depuis 2002 par le Réseau Allergo-Vigilance. L'anaphylaxie est de grade 3 dans quatre cas sur cinq. Le produit incriminé est un laxatif (3 cas), une préparation colique à base de polyéthylène glycol (1 cas) et un cas est lié au PEG dans l'excipient de comprimé. La base nationale de Pharmacovigilance fait état de 5 cas supplémentaires, de grade 3 dans quatre cas sur cinq (laxatif : 2, préparation colique : 3). Le diagnostic est apporté couramment par des prick-tests, par test d'introduction positif au PEG et négatif au médicament incriminé sans PEG. Un test d'activation des basophiles mériterait d'être utilisé. Une revue de la littérature attire l'attention sur le caractère récent de la plupart des cas publiés.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie médicamenteuse ; Macrogol ; Polyéthylène glycol

Abstract

Five cases of macrogol (polyethylene glycol) anaphylaxis were reported to the Allergy Vigilance Network from 2010 to 2012 and they represent 1.1% of all the cases of drug anaphylaxis that had been reported since 2002. The anaphylaxis was grade 3 in 4 out of the 5 cases. The responsible drug was a laxative in 3 cases, a PEG-based colonoscopy laxative in 1 case and due to PEG in the excipient of a tablet in one other case. Five other cases have been reported to the National Pharmacovigilance Agency. The diagnosis was confirmed by positive prick-tests, positive oral challenge to PEG and negative challenges to the same drugs without PEG. A basophil activation test might be useful. A review of the literature indicates that most cases were published recently.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Drug anaphylaxis; Macrogol; Polyethylene glycol

1. Introduction

Les polyéthylène glycols (PEGs), également appelés macrogols, sont des polymères d'éthylène oxyde aux poids moléculaires variant de 200 à 10 000 daltons (Da). Ils sont largement utilisés comme agents de dispersion, solvants,

excipients de médicaments ou cosmétiques [1], mais également dans des produits répulsifs, d'hygiène, dans des colles et plastiques [2]. Quelques réactions allergiques immédiates ont été décrites dans la littérature, impliquant les PEGs dans des préparations coliques pour lavement (50 à 200 g de macrogol), ou plus rarement comme excipient dans des solutions injectables, notamment corticoïdes, ou des comprimés [1–7]. La relative rareté des cas d'anaphylaxie publiés au macrogol, la grande fréquence d'utilisation de cette substance sous des formes diverses à des doses très variables, la rareté des cas

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : reseau@allergyvigilance.org (D.A. Moneret-Vautrin).

déclarés à la Pharmacovigilance en France sont des éléments de décision pour la publication de cinq cas d'anaphylaxie déclarés au Réseau Allergo-Vigilance afin de retenir l'attention des allergologues. Nous avons comparé ces cinq cas déclarés au Réseau Allergo-Vigilance avec les cas de la littérature et les cas déclarés à la Pharmacovigilance.

2. Cas d'anaphylaxie aux macrogols déclarés au Réseau Allergo-Vigilance

Cinq cas d'anaphylaxie au macrogol ont été déclarés au Réseau Allergo-Vigilance (Tableau 1). Il s'agissait de 3 femmes et 2 hommes, âgés de 23 à 68 ans. On dénombre 4 chocs anaphylactiques (anaphylaxie de grade 3 de la classification de Ring et Messmer) et une poussée d'urticaire généralisée isolée (anaphylaxie de grade 1). Quatre patients avaient ingéré une préparation colique en vue d'une coloscopie (Colokit[®]) ou un macrogol à forte dose pour ses propriétés laxatives (Forlax[®], Movicol[®]). La patiente ayant présenté un choc anaphylactique après ingestion de Movicol[®] avait comme antécédents deux épisodes d'urticaire buccale localisée après un comprimé de citrate de bétaine et de trimébutine, dont l'excipient commun est un macrogol. Un patient avait réagi après ingestion d'une gélule de Permixon[®] comportant du macrogol 10 000 Da comme excipient. Les doses de macrogol contenues dans les préparations laxatives variaient entre 670 mg et 20 g et les poids moléculaires des macrogols en cause entre 3350 et 10 000 Da.

Les prick-tests chez le patient ayant présenté une réaction après Colokit[®] étaient négatifs pour le Colokit[®] (PM 8000 Da) mais positifs pour le Movicol[®] (PM 3350 Da). Les prick-tests chez le patient ayant ingéré le Permixon[®] étaient positifs pour le contenu de la gélule de Permixon[®] au 1/10^e le macrogol 10 000 au 1/1000 (30 mm), macrogol 6000 au 1/1000 (4 mm), macrogol 1500 au 1/100 (3 mm). Le prick-test était négatif au macrogol 400. Le test d'introduction au Movicol[®] était par

ailleurs positif, entraînant un prurit palmaire. Le test de réintroduction au Forlax[®] chez le patient ayant présenté une urticaire généralisée après 10 g de Forlax[®] a provoqué une réaction similaire.

3. Discussion

Les polyéthylène glycols sont des polymères très hydrophiles. En forte quantité, ils sont utilisés dans des solutions pour préparation à une coloscopie et comme laxatif osmotique. Les macrogols sont également des constituants extrêmement répandus dans des produits injectables (corticoïdes, aétoxysclérol), des comprimés et des crèmes corticoïdes [1,3,4].

Bien que le PEG soit utilisé à forte dose pour des solutions de lavage colique, l'absorption par la muqueuse intestinale et le passage dans le sang sont très faibles [8,9]. Analysé par dosage urinaire, le taux de PEG est de 0,12 % pour le PEG 4000 Da [10] et est très similaire (< 0,51 %) pour le PEG 3350 Da. La quantité correspondante mise en relation avec la quantité utilisée dans une solution de lavage colique s'inscrit entre 5,8 mg et 896 mg.

La base nationale de Pharmacovigilance fait état de 6 cas d'anaphylaxie au macrogol dont un recensé au Réseau Allergo-Vigilance (choc anaphylactique après Movicol[®] chez une femme de 48 ans). Les 5 autres cas étaient :

- un malaise et une poussée d'urticaire généralisée chez une femme de 57 ans 15 minutes après la prise de Transipeg[®]. Des prick-tests étaient positifs avec le PEG ;
- une urticaire puis une chute tensionnelle chez une femme de 20 ans après prise de Movicol[®]. Les explorations allergologiques n'avaient pas été réalisées ;
- deux chocs anaphylactiques après absorption de Klean Prep[®] chez un homme de 57 ans et une femme de 45 ans ;
- un choc anaphylactique dans les suites de la 2^e prise de Colopég[®]. Les tests n'étaient pas mentionnés.

Tableau 1
Caractéristiques de 5 cas d'anaphylaxie sévère au macrogol.

	Sexe	Âge (ans)	Symptômes	Médicament	Dose	PM Macrogol (Da)	Tests cutanés	Test d'introduction
1	H	50	CA	Colokit [®] 4 ^e cp	670 mg	8000	Colokit [®] – Forlax [®] – Movicol [®] + (7 mm)	Movicol [®] 13,1 g (prurit palmaire)
2	F	34	U généralisée	Forlax [®]	10 g	4000	–	Forlax [®] 10 g (urticaire)
3	F	48	CA	Movicol [®]	13,3 g	3350	Movicol [®] +	nf
			U buccale localisée	Citrate de bétaine Trimébutine	Excipient	6000	Citrate de bétaine + Trimébutine +	
					Excipient	4000		
4	H	68	CA	Permixon [®]	Excipient	10 000	Permixon + au 1/10 ^e (10 mm) Macrogol 10 000 + au 1/1000 (30 mm)	nf
5	F	23	CA	Forlax [®]	20 g	4000	nf	nf

CA : choc anaphylactique ; U : urticaire ; cp : comprimé ; PM : poids moléculaire ; nf : non fait.

Tableau 2

Caractéristiques de 8 cas d'anaphylaxie au macrogol rapportés dans la littérature.

	Sexe	Âge (ans)	Symptôme	Médicament	Dose (g)	PM (Da)	Tests cutanés	Test d'introduction
1	F	35	CA	Infiltration de bétaméthasone	Excipient	4000	PT +	nf
2	H	45	CA	Infiltration de diprostène® (bétaméthasone)	Excipient	4000	PT + IDR 10 ⁻² +	nf
3 (1)	H	36	Réaction systémique sérieuse	Cp de Phénoxyméthyl pénicilline® (pénicilline V)	Excipient 1 cp à 1 MIU	6000	PT +	1 dose de méthyl pénicilline en solution sans macrogol –
3 (2)	F	24	CA et Ao laryngé	Cp de Fludent® (fluoride)	Excipient 1 cp	6000	PT + (8 mm)	nf
4	F	44	CA	Injection intra-articulaire de Depo Medrol Lidocain® (méthylprednisolone/lidocaïne)	Excipient	4000	PT +	7 g de macrogol 4000 : + (réaction grade 1)
5	H	58	CA	Cp de citrate de bétaine UPSA®	Excipient 1 cp	6000	PT PEG 300, 1500, 4000 : +	1 cp de citrate de bétaine sans macrogol –
6	F	57	CA	PEG per os	nd	nd	PT colopeg + PT IFN alpha2a +	Nimesulide – PEG NF
7	F	27	U	Helosan® Meda® Alleroed® (topiques)	Excipients	nd nd nd	PT PEG 3350 et 6000 +	Prednisolone sans macrogol – Fluticason-furoate sans macrogol –
			CA	Injection intra-musculaire de Depomedrol® (méthylprednisolone)	Excipient	3350	PT batterie corticoïdes –	
			CA	1 cp de Balancid Novum® (hydroxyde de magnésium/carbonate de calcium)	Excipient	6000		

CA : choc anaphylactique ; Ao : angio-œdème ; U : urticaire ; cp : comprimé ; PM : poids moléculaire ; PT : prick-test ; IDR : intradermoréaction ; nf : non fait ; nd : non déterminable.

Le macrogol est par ailleurs fortement suspecté en tant qu'excipient commun dans des allergies à plusieurs médicaments, toutefois la preuve allergologique n'a pu être apportée.

Les cas d'anaphylaxie au macrogol rapportés dans la littérature [1–7,10,11] concernaient 5 femmes et 3 hommes âgés de 24 à 58 ans (Tableau 2). Les réactions présentées étaient 7 chocs anaphylactiques et une réaction systémique sérieuse. Un cas était lié à l'ingestion per os d'une préparation colique, les autres cas étaient liés à un macrogol sous forme d'excipient, dans des solutions injectables (infiltrations de corticoïdes) ou des comprimés (pénicilline, fluoride, citrate de bétaine, hydroxyde de magnésium/carbonate de calcium). Les poids moléculaires des macrogols en cause variaient entre 3350 et 6000 Da.

Les prick-tests étaient positifs vis-à-vis du macrogol de poids moléculaire incriminé. Dans le cas de Co-Minh et al., l'intradermoréaction au 1/100^e était également positive [2]. Lorsqu'ils étaient réalisés, les tests aux principes actifs sans macrogol dans l'excipient étaient négatifs [2,5,7].

La possibilité d'une sensibilisation croisée entre des PEG de différents poids moléculaires a été étudiée par prick-tests dans deux cas. Dans le premier, les prick-tests sont positifs à des PEG de PM 300, 1500, 4000 chez un sujet dont la réaction clinique était liée à un PEG 6000 [2]. Dans le second cas, une sensibilisation croisée est établie entre le PEG 3350 (Colopeg®) et le PEG de 40 kDa figurant dans un médicament pégylé, l'interféron alpha2a [6]. L'exploration du cas 4 de notre série

confirme une positivité non seulement au macrogol 10 000 responsable du choc, mais également au macrogol 6000 et 1500. Ces données sont encore insuffisantes pour statuer sur la fréquence ou la rareté du phénomène. Des connaissances complémentaires seraient pourtant très utiles pour fixer exactement les évictions à respecter. Il paraît prudent dans l'immédiat de contre-indiquer tous les PEG quel que soit leur poids moléculaire.

La biologie est rarement évoquée. Pour certains auteurs, la recherche d'IgE spécifiques manquerait de spécificité [5]. Cette opinion est remise en cause par le travail de Wenande et al. observant des tests d'histaminolibération des basophiles pour les PEGs 3350 et 6000 Da. L'origine IgE dépendante paraît assurée par l'inhibition de l'histamine release par la pré-incubation du sérum avec des monomères et dimères d'éthylène glycols [7].

Les tests d'introduction réalisés, dits « tests d'introduction alternés » (méthylpénicilline, citrate de bétaine, nimesulide, prednisolone, fluticason-furoate), sans macrogol, étaient bien négatifs [2,5–7]. Un test de provocation orale à 7 g de macrogol 4000 a provoqué une réaction de grade 1 chez un patient ayant présenté un choc anaphylactique après infiltration cortisonnée (excipient : macrogol 4000) [1].

On peut être étonné de la rareté des cas publiés alors que le laboratoire évalue le risque à 1 sur 10 000 utilisations. Ceci est probablement lié à la fréquence élevée d'éruptions cutanées fugaces et bénignes provoquées par les macrogols. De plus,

l'utilisation des macrogols en tant qu'excipient en fait un allergène masqué, peu évident à détecter, et l'allergie peut souvent être mise sur le compte du principe actif du médicament. Toutefois, même s'ils sont rares, les cas d'anaphylaxie décrits dans la littérature sont, sur les 8 cas recensés, sévères, avec 7 chocs anaphylactiques et une réaction systémique sérieuse (grades 3 et 4 de la classification de Ring et Messmer). Il est notable que les cinq cas ont été enregistrés de 2010 à 2012 sans aucun cas de 2002 à 2009. Ils représentent 1,1 % des anaphylaxies médicamenteuses déclarées sur la période 2002–2012, mais 3,9 % sur l'ensemble des cas 2010–2012.

Depuis plus de 10 ans, la pégylation de peptides et protéines thérapeutiques comme l'interféron, le G-CSF, etc. par des PEGs de gros poids moléculaire (10 000 à 40 000 Da) s'est largement répandue [12]. L'assemblage de multiples molécules de PEG pour une molécule thérapeutique accroît sa stabilité, ralentit son élimination et décroît notablement son immunogénicité [12]. En cas de positivité des prick-tests à des PEG, des médicaments pégylés donnent des tests cutanés positifs, même si le patient n'en a jamais bénéficié. Par exemple, l'interféron alpha2a contient un PEG de 40 kDa, attaché au principe actif par une liaison covalente, qui ne semble pas modifier l'allergénicité du PEG. La relative rareté de prescription de tels médicaments et la rareté de l'anaphylaxie au PEG peuvent expliquer qu'il n'y ait pas actuellement de cas publiés d'anaphylaxie à ces médicaments dus au PEG [6].

Dans la mesure où l'utilisation de PEG par voie intraveineuse est actuellement testée pour traiter des lésions médullaires, il faudra prêter attention au risque d'anaphylaxie IgE dépendantes, comme au risque d'activation de la voie alterne du complément [13].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Sohy C, Vandenplas O, Sibylle Y. Usefulness of oral macrogol challenge in anaphylaxis after intra-articular injection of corticosteroid preparation. *Allergy* 2008;63:478–9.
- [2] Co-Minh H-B, Demoly P, Guillot B, Raison-Peyron N. Anaphylactic shock after oral intake and contact urticaria due to polyethylene glycols. *Allergy* 2007;62:92–3.
- [3] Jackson F, Renaudin J-M. Choc anaphylactique au polyéthylène glycol, excipient d'un glucocorticoïde injectable. *Rev Fr Allergol* 1998;38:1002.
- [4] Dewachter P, Mouton-Faivre C. Anaphylaxis to macrogol 4000 after a parenteral corticoid injection. *Allergy* 2005;60:705–6.
- [5] Hyry H, Vuorio A, Varjonen E, Skyttä J, Mäkinen-Kiljunen S. Two cases of anaphylaxis to macrogol 6000 after ingestion of drug tablets. *Allergy* 2006;61:1021.
- [6] Guilleminault L, Rigal E, Carré P, Hoareau C. Positive skin test to pegylated drug in a patient with anaphylaxis to polyethylene glycol [Prick-tests positifs pour les médicaments pégylés chez un patient aux antécédents d'anaphylaxie au polyéthylène glycol]. *Rev Fr Allergol* 2012;52:45–7.
- [7] Wenande C, Skov P-S, Mosbech H, Poulsen L, Garvey L. Inhibition of polyethylene glycol-induced histamine released by monomeric ethylene and diethylene glycol: a case of probable polyethylene glycol allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;131–5:1425–7.
- [8] Rothfus K-S, Bode J-C, Stange E-F, Parlesak A. Urinary excretion of polyethylene glycol 3350 during colonoscopy preparation. *Z Gastroenterol* 2006;44:167–72.
- [9] Loret S, Nollevaux G, Remacle R, Klimek M, Barakat I, Deloyer P, et al. Analysis of PEG 400 and 4000 in urine for gut permeability assessment using solid phase extraction and gel permeation chromatography with refractometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004;805:195–202.
- [10] Brullet E, Moron A, Calvet X, Frias C, Sola J. Urticarial reaction to oral polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Gastrointest Endosc* 1992;38:411.
- [11] Kwee YN, Dolovich J. Anaphylaxis to polyethylene glycol (PEG) in a multivitamin tablet. *JACI* 1982;69:138.
- [12] Jevsevar S, Kunstelj M, Porekar V-G. PEGylation of therapeutic proteins. *Biotechnol J* 2010;5:113–28.
- [13] Hamad I, Hunter A-C, Szebeni J, Moghimi S-M. Poly(ethylene glycol)s generate complement activation products in human serum through increased alternative pathway turnover and a MASP-2-dependent process. *Mol Immunol* 2008;46:225–32.