

ANNÉE 2016

N° 024

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Caroline Tourillon

Présentée et soutenue publiquement le 04 juillet 2016

**Allergies croisées IgE-médiées aux inhibiteurs de la
pompe à protons : étude descriptive des données issues de
la Base Nationale de Pharmacovigilance.**

Président : Pr Alain PINEAU, PU-PH de Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du jury : Dr Julien MAHÉ, Pharmacien, Centre Régional de Pharmacovigilance,
CHU de Nantes

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Médecin, Centre Régional de
Pharmacovigilance, CHU de Nantes

Dr Aurélie BARON, Médecin, Plate-forme transversale d'allergologie,
CHU de Nantes

Remerciements

A Monsieur Alain Pineau, Président du jury

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour les enseignements dispensés au cours des études de pharmacie.

A Monsieur Julien Mahé, Directeur de thèse

Pour avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de cette thèse d'exercice. Je te remercie pour ta disponibilité, ton implication dans ce travail, tes conseils avisés. Travailler avec toi fut une fois de plus un plaisir.

A Madame Gwenaëlle Veyrac, Membre du jury

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Je tiens également à vous remercier sincèrement pour votre accueil au sein du CRPV et pour m'avoir fait découvrir la pharmacovigilance.

A Madame Aurélie Baron, Membre du jury

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

A toute l'équipe du CRPV de Nantes,

Pour m'avoir fait découvrir la pharmacovigilance lors de mon stage de 5^{ème} année et donné l'envie d'exercer dans ce domaine, pour votre disponibilité et votre bonne humeur.

A mes parents,

Pour m'avoir permis de faire ces longues études et encouragée, pour m'avoir laissé le temps dont j'avais besoin afin de réaliser cette thèse.

A mes frères Sylvain et Clément,

Pour les moments de détente partagés et votre bonne humeur.

A ma binôme Eve,

Pour avoir été présente tout au long de ces études.

A mes amis de Nantes et Bordeaux,

Pour avoir fait de ces études de belles années, aussi bien à la fac, qu'en soirées ou en vacances.

A Pierre-Alexandre,

Merci pour ton amour et ton soutien, tes encouragements.

Table des matières

Remerciements.....	1
Liste des abréviations	7
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
Introduction	11

PREMIERE PARTIE :	12
-------------------------	----

LES HYPERSENSIBILITES ALLERGIQUES AUX INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE.....	12
---	----

1 Généralités sur les hypersensibilités allergiques médicamenteuses	13
1.1 Définitions	13
1.2 Classification des hypersensibilités allergiques	14
1.2.1 Classification de Gell & Coombs	14
1.2.1.1 Hypersensibilité de type I	14
1.2.1.2 Hypersensibilité de type II	15
1.2.1.3 Hypersensibilité de type III	16
1.2.1.4 Hypersensibilité de type IV	17
1.2.2 Classification proposée par l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI)	18
1.3 Diagnostic d'une hypersensibilité allergique médicamenteuse	19
1.3.1 Histoire de la maladie	19
1.3.2 Tests cutanés	19
1.3.2.1 Description et lecture des tests	20
1.3.2.2 Préparation et concentration des solutions testées	20
1.3.2.3 Intervalle entre l'épisode évoquant une hypersensibilité allergique et les tests, gestion des comédications	21
1.3.2.4 Limite des tests cutanés	22
1.3.3 Les tests biologiques <i>in vitro</i>	22
1.3.3.1 Recherche d'IgE spécifiques	22
1.3.3.2 Test d'activation des polynucléaires basophiles	22

1.3.3.3	Dosages plasmatiques de l'histamine et de la tryptase	23
1.3.4	Les tests de provocation	23
1.3.4.1	Définition et place dans le bilan allergologique	23
1.3.4.2	Indications du TPO	23
1.3.4.3	Déroulement du test	24
1.3.4.4	Intervalle entre l'épisode évoquant une hypersensibilité allergique et les tests, gestion des comédications	24
1.3.4.5	Résultats et interprétation	24
1.3.4.6	Limites du TPO	24
1.3.5	Valeur diagnostique des tests cutanés	25
1.3.5.1	Définitions	25
1.3.5.2	Valeur des prick tests et IDR dans le diagnostic des hypersensibilités allergiques aux IPP	27
1.3.5.1	Valeur des patch tests et photo patch tests dans le diagnostic des hypersensibilités allergiques aux IPP	27
2	Les réactions d'hypersensibilité allergique aux IPP	28
2.1	Pharmacologie des IPP	28
2.1.1	Structure	29
2.1.2	Pharmacodynamie	30
2.1.3	Pharmacocinétique	31
2.1.4	Indications	31
2.1.5	Posologie	32
2.2	Effets indésirables	32
2.3	Les allergies croisées aux IPP : revue de la littérature	34
2.3.1	Méthodologie	34
2.3.2	Résultats	34
3	La pharmacovigilance	37
3.1	Historique	37
3.2	Définitions	38
3.3	Rôle	38
3.4	Organisation du système de pharmacovigilance	39

3.4.1	En France	39
3.4.2	En Europe.....	39
3.4.3	Les entreprises du médicament	39
3.5	Traitement des cas de pharmacovigilance	40
DEUXIEME PARTIE :.....		41
ÉTUDE DESCRIPTIVE SUR LES ALLERGIES CROISEES IGE-MEDIEES AUX INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS		41
4	Matériel et méthodes	42
4.1	Objectifs	42
4.2	Type d'étude	42
4.3	Période investiguée.....	42
4.4	Recueil des données : critères d'inclusion et d'exclusion	43
4.5	Champs investigués.....	44
4.5.1	Critère de jugement principal.....	44
4.5.2	Critères de jugements secondaires	45
4.5.2.1	Données épidémiologiques	45
4.5.2.2	IPP suspects	45
4.5.2.3	Indications des IPP.....	45
4.5.2.4	Manifestations cliniques des hypersensibilités allergiques IgE-médiées aux IPP.....	45
4.5.2.5	Gravité des hypersensibilités allergiques IgE-médiées aux IPP	45
4.5.2.6	Délai d'apparition de la réaction d'hypersensibilité allergique	45
4.5.2.7	Année de notification de l'effet indésirable.....	46
4.6	Analyse des données.....	46
4.7	Analyse descriptive	46
5	Résultats	47
5.1	Données épidémiologiques	48
5.2	IPP suspects.....	48
5.3	Indications des IPP	48

5.4	Tests cutanés et TPO effectués.....	48
5.5	Allergies croisées aux IPP mises en évidence	51
5.6	Nombre d'IPP testés pour chaque cas	52
5.7	Manifestations cliniques et gravité des hypersensibilités IgE-médiées aux IPP ...	53
5.8	Patch tests et photo patch tests relevés.....	54
5.9	Années de notification	54
6	Discussion	55
7	Conclusion.....	61
	Bibliographie	62

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CYP : Cytochrome P450

DCI : Dénomination commune internationale

DRESS : Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

EAACI : European academy of allergy & clinical immunology (Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique)

ELISPOT : Enzyme-linked immunospot

EMA : European medicines agency (Agence européenne des médicaments)

ENDA : European network of drug allergy

ICH : International conference on harmonisation (Conférence internationale sur l'harmonisation)

ICSR : Individual case safety report (Observation individuelle d'effet indésirable)

IDR : Intradermo-réaction (test intradermique)

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

LLT : Lowest level term (terme de plus bas niveau)

MedDRA : Medical dictionary for regulatory activities (Dictionnaire médical des affaires réglementaires)

MeSH : Medical subject headings

NET : Nécrolyse épidermique toxique

OMS : Organisation mondiale de la santé

PBRER : Periodic benefit-risk evaluation report (Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance)

PRAC : Pharmacovigilance risk assessment committee (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)

PT : Preferential term (Terme préférentiel)

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RGO : Reflux gastro-œsophagien

RV : Rapport de vraisemblance

RV + : Rapport de vraisemblance positif

RV – : Rapport de vraisemblance négatif

SMQ : Standardised MedDRA query (Question MedDRA normalisée)

TPO : Test de provocation oral

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de Ring & Messmer adaptée	15
Tableau 2 : Sous catégories des hypersensibilités de type IV et lymphocytes T impliqués	17
Tableau 3 : Concentrations optimales pour effectuer des prick tests avec les IPP	21
Tableau 4 : Biodisponibilités des IPP	31
Tableau 5 : Fréquences de survenue des hypersensibilités avec les IPP	32
Tableau 6 : Cas isolés et études de quelques patients rapportant des allergies croisées aux IPP	34
Tableau 7 : Résultats des tests effectués	49
Tableau 8 : Allergies croisées aux IPP mises en évidence	51
Tableau 9 : Manifestations cliniques des hypersensibilités IgE-médiées aux IPP les plus fréquemment rencontrées dans la population étudiée	53
Tableau 10 : Cas pour lesquels des patch tests ont été effectués, associés au délai d'apparition et au(x) PT correspondants	54

Liste des figures

Figure 1: Classification des hypersensibilités proposée par l'EAACI	18
Figure 2 : Formules semi-développées des IPP	29
Figure 3 : Médiateurs régulant de la sécrétion d'acide gastrique	30
Figure 4 : Population sélectionnée à partir de la BNPV	47
Figure 5 : Nombre d'IPP testés dans la population étudiée.....	52
Figure 6 : Classement des cas par année de notification.....	54
Figure 7 : Réduction non enzymatique du rabéprazole en rabéprazole-thioéther	57

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique utilisés principalement pour traiter l'ulcère gastroduodénal, le reflux gastro-œsophagien (RGO) et l'œsophagite. Cette classe médicamenteuse regroupe 5 molécules : l'oméprazole, l'ésooméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et le lansoprazole.

Les IPP sont considérés comme habituellement bien tolérés. Cependant, ils présentent des effets indésirables, dont des réactions d'hypersensibilité allergique.

Des allergies croisées aux IPP sont décrites dans la littérature, trois principaux schémas sont observés : allergie croisée à tous les IPP, allergie isolée, allergie croisée partielle (1). L'hypothèse suivante, reposant sur des analogies de structures chimiques, est émise : il existe des allergies croisées partielles entre l'oméprazole, l'ésooméprazole et le pantoprazole mais pas le rabéprazole ni le lansoprazole, et inversement (1–3).

Nous souhaitons utiliser les données issues de la pharmacovigilance pour tester ces hypothèses. Dans une première partie, nous abordons les hypersensibilités allergiques aux IPP et le système de pharmacovigilance. Puis, dans un second temps, nous présentons une étude effectuée à partir de cas extraits de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) afin de mettre en évidence d'éventuelles allergies croisées IgE-médiées aux IPP.

PREMIERE PARTIE :

Les hypersensibilités allergiques aux inhibiteurs de la pompe à protons et le système de pharmacovigilance

1 Généralités sur les hypersensibilités allergiques médicamenteuses

1.1 Définitions

- **Hypersensibilité**

L'hypersensibilité cause des symptômes ou signes objectivement reproductibles, initiés par l'exposition à un stimulus défini à une dose tolérée par les sujets normaux (4,5).

- **Hypersensibilité médicamenteuse**

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse regroupent les effets indésirables des médicaments qui ressemblent cliniquement aux réactions allergiques (6).

- **Allergie**

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques. Elle peut être médiée par des anticorps ou des cellules (5,6). Elle est également appelée hypersensibilité allergique (7).

- **Hypersensibilité non allergique**

L'hypersensibilité non allergique est une hypersensibilité pour laquelle des mécanismes autres qu'immunologiques peuvent être prouvés comme étant à l'origine de la réaction. Des mécanismes physiopathologiques peuvent induire une hypersensibilité médicamenteuse non allergique : histaminolibération non spécifique par les mastocytes ou les basophiles en présence d'opiacés, de produits de contraste iodés ou de vancomycine ; accumulation de bradykinine avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; activation du complément par la protamine ; interaction de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec le métabolisme de l'acide arachidonique ; induction de bronchospasme par les bêtabloquants ou le dioxyde de soufre libéré par certaines substances contenant des sulfites (6).

- **Allergène**

Un allergène est un antigène responsable d'hypersensibilité allergique (5).

- **Atopie**

L'atopie est une prédisposition personnelle et/ou familiale, se manifestant le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence, à devenir sensibilisé et à produire des anticorps IgE spécifiques en réponse à une exposition naturelle à des allergènes, en général des protéines (5,8).

1.2 Classification des hypersensibilités allergiques

Des mécanismes immunitaires différents peuvent être à l'origine des réactions d'hypersensibilités allergiques. Ce constat donna naissance à la classification de Gell & Coombs en 1963 (9), quatre types d'hypersensibilités allergiques y sont définis. Des anticorps sont à l'origine des réactions de types I, II et III. Quant au type IV, il dépend des lymphocytes T.

1.2.1 Classification de Gell & Coombs

1.2.1.1 Hypersensibilité de type I

L'hypersensibilité de type I est médiée par les IgE. Elle débute par une phase de sensibilisation. L'allergène, présenté aux lymphocytes T_H2 par des cellules présentatrices d'antigènes, active les lymphocytes T_H2 qui lui sont spécifiques. La sécrétion des cytokines IL-4 et IL-13 par les lymphocytes T_H2 activés stimule la transformation des lymphocytes B spécifiques de l'allergène en plasmocytes sécréteurs d'IgE. Les IgE produites se lient aux récepteurs Fc des mastocytes et des polynucléaires basophiles, ces cellules sont alors dites sensibilisées (7,10,11).

Un contact ultérieur avec l'antigène déclenche la phase effectrice de la réaction. La liaison de l'allergène par pontage aux IgE, c'est-à-dire à au moins deux IgE, d'un mastocyte sensibilisé provoque la libération de médiateurs par dégranulation et par synthèse puis sécrétion. Ces médiateurs agissent sur les tissus locaux et sur les cellules effectrices environnantes. La dégranulation libère de l'histamine, des protéases, le facteur chimiotactique des neutrophiles, le facteur chimiotactique des éosinophiles et de l'héparine. Les autres médiateurs libérés sont principalement le facteur d'activation des plaquettes, les leucotriènes, les prostaglandines, la bradykinine et diverses cytokines. Ces médiateurs sont responsables de divers effets : perméabilité vasculaire accrue, vasodilatation, accumulation de cellules inflammatoires, contraction des muscles lisses, sécrétion de mucus, lésions tissulaires. Les mécanismes de libération des médiateurs des polynucléaires basophiles sont similaires à ceux des mastocytes (10,11).

Les polynucléaires basophiles circulent dans le sang et sont recrutés au niveau du site inflammatoire lors de la réaction. Les mastocytes sont présents dans tout le tissu conjonctif, à des concentrations plus élevées dans la peau, les muqueuses gastro-intestinales et respiratoires. Ainsi, l'hypersensibilité de type I peut se manifester localement par une rhinite, de l'asthme, des érythèmes, des œdèmes, un prurit, de l'urticaire, des vomissements, des diarrhées. Les réactions généralisées sont dites anaphylactiques. Lorsqu'elles sont caractérisées par une chute de la pression artérielle, un œdème généralisé et une obstruction des voies respiratoires, il s'agit de chocs anaphylactiques. Le pronostic vital est engagé (7,10–13).

La sévérité des réactions peut être évaluée par la classification de Ring & Messmer adaptée, présentée dans le tableau 1 (14).

Tableau 1 : Classification de Ring & Messmer adaptée

Grade	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, angio-œdème.
II	Au moins deux organes atteints : signes cutanéomuqueux, symptômes cardiovasculaires (hypotension modérée), symptômes respiratoires (toux, dyspnée), symptômes digestifs.
III	Collapsus cardio-vasculaire (choc, arythmie, tachycardie, bradycardie) Bronchospasme
IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire

L'hypersensibilité de type I est dite immédiate car les symptômes surviennent quelques minutes à quelques heures après le contact avec l'allergène chez un individu préalablement sensibilisé (7).

1.2.1.2 Hypersensibilité de type II

L'hypersensibilité de type II implique des anticorps IgG ou IgM. Ces anticorps reconnaissent des allergènes à la surface des cellules et s'y fixent. Cela aboutit à la destruction de la cellule selon différents mécanismes (10,11,15):

- Les IgG ou IgM fixées sur la cellule peuvent activer le système du complément, il en résulte la formation du complexe d'attaque membranaire. Ce complexe forme un pore dans la membrane plasmique provoquant la lyse de la cellule.
- Les anticorps fixés à la cellule et le fragment C3b, issu de l'activation du complément, sont opsonisants. Des cellules telles que les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, possédant des récepteurs Fc ou C3b, phagocytent la cellule.
- La lyse cellulaire peut aussi être induite via un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Des lymphocytes Natural Killer, grâce à leur récepteur FcγRIII, se lient au fragment Fc des IgG et provoquent la destruction de la cellule par libération de perforine et de granzymes. Ils peuvent également l'éliminer en déclenchant un mécanisme d'apoptose.

Les cellules cibles sont le plus fréquemment les globules rouges et les plaquettes car elles n'ont pas de protéines régulatrices du complément à leur surface pour les protéger de la formation du complexe d'attaque membranaire. Ainsi, les hypersensibilités de type II peuvent provoquer une anémie hémolytique ou un purpura thrombopénique. Elles se déclarent dans les 5 à 15 jours après le début du traitement (7).

1.2.1.3 Hypersensibilité de type III

Les hypersensibilités de type III surviennent lors de la formation de complexes immuns en grande quantité, générés par la liaison des anticorps à l'allergène. Ces complexes, insolubles, ne peuvent pas être tous éliminés. Ils peuvent être formés dans un tissu proche du site d'entrée de l'allergène ou dans le sang. Les complexes formés dans le sang peuvent se déposer à divers endroits. Les plus gros sont fréquemment retenus là où s'exerce une filtration du sang, sur la paroi des vaisseaux sanguins du glomérule rénal par exemple. Les plus petits peuvent passer à travers la membrane basale des vaisseaux et se déposer dans une zone sous épithéliale (11,15).

Ces complexes immuns activent le système du complément. Les anaphylotoxines libérées, produits de clivage du complément, provoquent la dégranulation localisée des mastocytes, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire. Des facteurs chimiotactiques, également issus de l'activation du complément, attirent les polynucléaires neutrophiles au site de dépôt. Ces cellules de l'immunité innée libèrent alors des enzymes lytiques, conduisant à la destruction du tissu (11,15).

Lorsque la réaction est localisée, elle est dite d'Arthus. Elle survient dans les 4 à 8 heures suivant l'introduction de l'allergène chez un sujet possédant des anticorps spécifiques de cet allergène. La gravité de la réaction peut aller d'un gonflement et une rougeur à une nécrose du tissu (11).

Lorsque l'allergène pénètre dans la circulation sanguine, cela peut déclencher un syndrome appelé maladie sérique. Il survient dans les 7 à 21 jours après l'exposition initiale. Les symptômes suivants peuvent être observés : fièvre, fatigue, vascularite avec œdème et érythème, arthrite, glomérulonéphrite (11,15).

1.2.1.4 Hypersensibilité de type IV

L'hypersensibilité de type IV est provoquée par la production de cytokines par les lymphocytes T lorsqu'ils rencontrent un allergène. Son développement débute par une phase de sensibilisation au cours de laquelle a lieu l'activation et l'expansion clonale des lymphocytes T. La phase effectrice débute lors de l'exposition ultérieure à l'allergène (11).

D'après *Werner J. Pichler* (16), le mécanisme de la réaction et le tableau clinique observé varient selon le type de lymphocytes T impliqué. Ainsi les hypersensibilités de type IV sont divisées en quatre sous catégories présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Sous catégories des hypersensibilités de type IV et lymphocytes T impliqués

Sous-type	Lymphocytes T impliqués et mécanisme
IVa	T _H 1 Recrutement et activation des monocytes
IVb	T _H 2 Recrutement et activation des polynucléaires éosinophiles
IVc	T cytotoxiques Fonctions cytotoxiques exercées par les lymphocytes CD4 et CD8
IVd	Lymphocytes T Recrutement et activation des polynucléaires neutrophiles

Il est courant que plusieurs de ces mécanismes soient engagés dans une hypersensibilité de type IV, cependant la prédominance d'un type est généralement observée. La réaction débute au moins 24 heures après le contact avec l'allergène. Cela correspond au délai minimum nécessaire aux lymphocytes T effecteurs pour atteindre le site de la réaction et induire une réaction détectable. Les signes cliniques sont variables : eczéma, exanthème maculopapuleux, bulleux ou pustuleux, syndrome *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. Le syndrome de Lyell est aussi appelé nécrolyse épidermique toxique (NET) (6,10,11,16,17).

1.2.2 Classification proposée par l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI)

La classification de Gell & Coombs n'est pas en adéquation avec l'intrication et la complexité des mécanismes de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire tels qu'ils sont connus aujourd'hui. Une nomenclature révisée, prenant en compte ces éléments, est proposée par l'EAACI en 2001 (4), elle est présentée en figure 1.

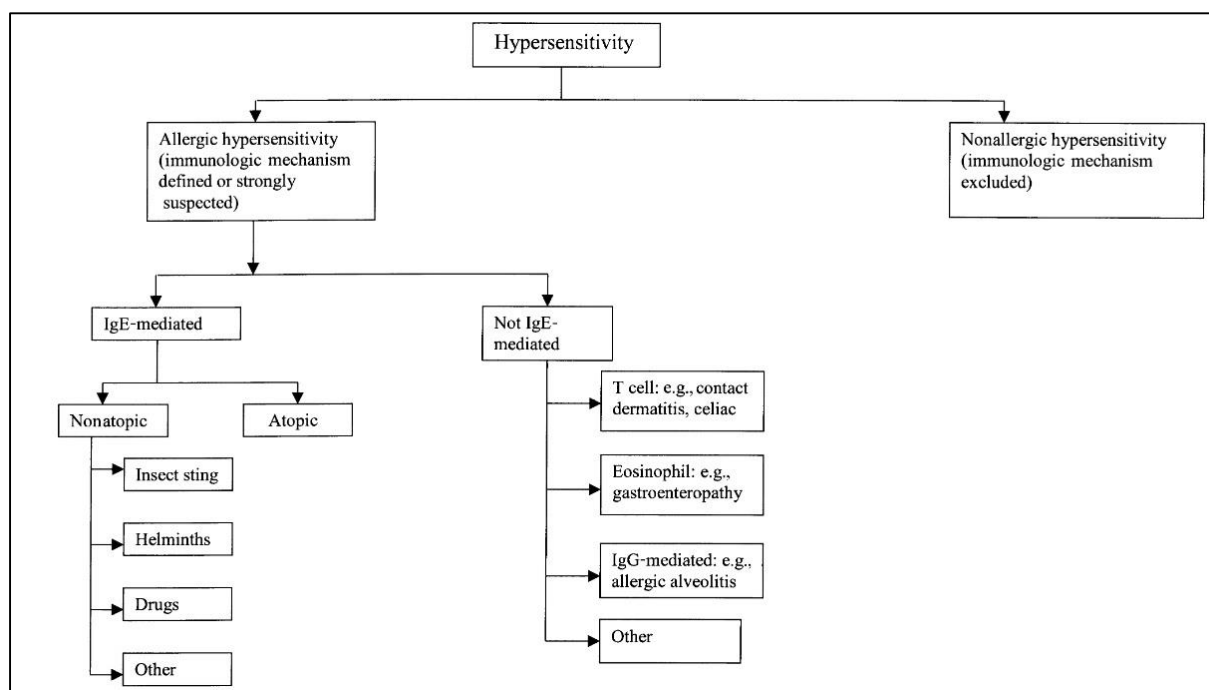


Figure 1: Classification des hypersensibilités proposée par l'EAACI

Les hypersensibilités IgE-médiées sont dites immédiates, elles se déclarent quelques minutes à six heures après la dernière administration du médicament. Les hypersensibilités non IgE-médiées sont dites non-immédiates, elles peuvent survenir à tout moment à partir d'une heure suivant la première administration du médicament (6). Elles englobent les types II, III et IV de la classification de Gell & Coombs.

1.3 Diagnostic d'une hypersensibilité allergique médicamenteuse

Les médicaments sont capables de provoquer tous les types d'hypersensibilités allergiques de la classification de Gell & Coombs. L'exploration d'un épisode évoquant une allergie médicamenteuse est essentielle afin de prévenir une récurrence, d'identifier la molécule en cause et de proposer des alternatives thérapeutiques (18). Plusieurs éléments sont utiles afin d'établir un diagnostic : l'histoire de la maladie, les tests cutanés *in vivo*, les tests biologiques *in vitro*, les tests de provocation (19). Les hypersensibilités allergiques de type II et III ne sont pas explorables par les tests cutanés. La réalisation d'un test de provocation n'est pas toujours judicieuse pour ces deux types d'hypersensibilités. Ainsi, selon le mécanisme allergique suspecté, les méthodes diagnostiques peuvent varier.

Des principes généraux ont été définis par le *European network of drug allergy* (ENDA) afin d'harmoniser le recueil des données concernant l'histoire de la maladie (20) et les procédures utilisées pour réaliser les tests cutanés (19) et les tests de provocation (21).

1.3.1 Histoire de la maladie

La réalisation d'un interrogatoire du patient est la première étape de la démarche diagnostique, elle peut s'appuyer sur le questionnaire développé par l'ENDA (20). Ce questionnaire s'intéresse aux médicaments suspects, à la symptomatologie et sa chronologie : le délai d'apparition des symptômes après la dernière prise du/des médicament(s) suspect(s), l'effet de l'arrêt du médicament, les traitements concomitants. Les antécédents du patient sont relevés. La démarche d'imputabilité effectuée lors du traitement des cas de pharmacovigilance est également utile pour apprécier le lien de causalité entre un médicament et l'allergie suspectée (voir § 3 *La pharmacovigilance*).

1.3.2 Tests cutanés

L'histoire de la maladie seule ne constitue pas un niveau de preuve suffisant pour poser le diagnostic d'hypersensibilité allergique. Quatre tests cutanés sont utiles à l'exploration des allergies médicamenteuses de types I et IV: le prick test, le test intradermique (IDR : intradermo-réaction), le patch test et le photo patch test (19).

Les prick tests sont utilisés lorsque l'histoire de la maladie évoque une réaction immédiate, ils peuvent donc permettre le diagnostic d'hypersensibilités IgE-médiées (18). Les patch tests et photo patch tests sont réservés à l'exploration des réactions non-immédiates de type IV. Quant aux IDR, ils peuvent être utilisés dans les deux situations (19).

1.3.2.1 Description et lecture des tests

○ Prick test et IDR

Le prick test consiste à piquer la peau à travers une solution d'allergène, généralement sur l'avant-bras (19).

L'IDR, pratiqué sur l'avant-bras également, est effectué par injection intradermique de 0,02 à 0,05 ml d'une solution d'allergène. Il est plus sensible que le prick test, cependant il présente des risques supérieurs de faux positifs par irritation (19).

Lors de l'exploration d'une réaction immédiate, la lecture des prick tests et IDR doit être effectuée à 15 - 20 minutes. Le test est positif si le diamètre de la papule et de l'érythème créés à la mise en place du test a augmenté d'au moins 3 mm. Une lecture à 24 et 72 heures permet la recherche de réactions tardives (18,19).

○ Patch et photo patch test

Lors d'un patch test, l'allergène est fixé sur le dos du patient durant un à deux jours (19).

Le photopatch test est utilisé lorsque qu'une réaction photo allergique est suspectée. Il consiste à irradier la peau avec des rayons ultraviolets après avoir retiré le patch (19).

La lecture des résultats doit être effectuée à minima à 24 et 72 heures. Le *European environmental and contact dermatitis research group* propose une classification, selon le tableau clinique observé, permettant l'interprétation des résultats. Un résultat peut être douteux, faiblement positif, fortement positif, extrêmement positif ou négatif (19).

1.3.2.2 Préparation et concentration des solutions testées

Les tests sont effectués avec les formes commerciales des médicaments, préférentiellement avec les préparations pour administration parentérale diluées. Si la réaction a eu lieu lors de l'administration d'une forme orale, celle-ci devrait également être testée car ses excipients sont différents. Afin d'être utilisés dans les tests, les médicaments sous forme solide sont pulvérisés dans un mortier, puis dilués dans le NaCl 0,9 % ou une huile minérale, selon leur hydrophilie. Les préparations pour IDR doivent toujours être stériles (18,19).

La concentration de médicament optimale pour un test est la concentration maximale à laquelle aucune réaction cutanée, d'irritation notamment, n'est observée chez des sujets jamais exposés ou non allergiques à la substance. Elle est déterminée pour chaque médicament chez des sujets témoins (18,19). A l'occasion d'une revue de la littérature, *Bose et al* (3) proposent les concentrations optimales pour effectuer des prick tests avec les IPP. Elles sont présentées dans le tableau 3. Pour les IDR, l'utilisation de dilutions de ces solutions au 1 :1000, 1 :100, 1 :10 est préconisée (3).

Tableau 3 : Concentrations optimales pour effectuer des prick tests avec les IPP

IPP	Concentration (mg/ml)
Oméprazole	40
Esoméprazole	40
Pantoprazole	40
Lansoprazole	30
Rabéprazole	20

1.3.2.3 Intervalle entre l'épisode évoquant une hypersensibilité allergique et les tests, gestion des comédications

Il est recommandé de réaliser les tests cutanés après résolution des symptômes, élimination de l'organisme des médicaments suspects et traitements pouvant influencer les résultats, tels que les antihistaminiques (19).

Des tests réalisés trop tôt après la réaction peuvent fournir des résultats faussement négatifs pour cause de tolérance ou déplétion en histamine des mastocytes. A l'inverse, des résultats faussement positifs peuvent être observés si les tests sont effectués peu après un traitement bien toléré (19,22).

Une décroissance de la sensibilisation au cours du temps semble possible, ainsi la réalisation tardive des tests peut également être à l'origine de faux négatifs. Cette éventualité amène certains auteurs à conseiller la répétition des tests 2 à 4 semaines plus tard, en cas de négativité du bilan initial (21,22).

L'intervalle conseillé pour la réalisation des tests, basé sur les données présentées ci-dessus, varie selon les auteurs : l'ENDA recommande de les effectuer entre 3 semaines et 3 mois après l'épisode suggérant une hypersensibilité médicamenteuse (19), d'autres suggèrent un intervalle de 3/6 mois à 1/2 ans dans le cas d'hypersensibilités IgE-médiées (22).

1.3.2.4 Limite des tests cutanés

Les tests cutanés ne reproduisent pas les effets pharmacocinétiques subis par le médicament lors de son administration systémique, ils ne permettent pas d'identifier une hypersensibilité allergique due à un métabolite.

1.3.3 Les tests biologiques *in vitro*

Le diagnostic d'hypersensibilité allergique médicamenteuse ne peut pas toujours être établi d'après l'histoire de la maladie et les tests cutanés. Les tests biologiques *in vitro* sont actuellement utiles à l'exploration des hypersensibilités allergiques, cependant ils nécessitent d'être développés avant de représenter une alternative au test de provocation, qui est le test de référence (23).

Les tests utilisés varient selon le mécanisme suspecté. L'exploration d'une hypersensibilité allergique IgE-médiée peut faire appel à la recherche d'IgE spécifiques, à un test d'activation des polynucléaires basophiles, aux dosages plasmatiques de l'histamine ou de la tryptase. Ces tests sont décrits ci-dessous.

Les tests de transformation lymphocytaire, d'activation des lymphocytes T, le test *enzyme-linked immunospot* (ELISPOT) pour la recherche d'interféron- γ , la mesure de diverses cytokines, le dosage du complément et la recherche de complexes immuns circulants s'adressent à l'investigation d'une hypersensibilité allergique non IgE-médiée.

1.3.3.1 Recherche d'IgE spécifiques

Le dosage d'IgE spécifiques peut être effectué pour certains médicaments. La présence d'IgE spécifiques permet de préciser le mécanisme de la réaction et d'affirmer le diagnostic dans un contexte clinique évocateur ou en cas de tests cutanés positifs (18,24).

1.3.3.2 Test d'activation des polynucléaires basophiles

L'activation des polynucléaires basophiles peut être évaluée par exploration de la présence d'IgE spécifiques du médicament fixées à la membrane de ces cellules. La libération d'histamine en présence du médicament indique la positivité du test. Ce test a l'avantage d'être plus proche des événements se déroulant *in vivo* lors d'une hypersensibilité IgE-médiée. En effet, il explore les conséquences de la présence de ces anticorps en terme d'activation de la cellule (22,24–26).

Un autre moyen d'apprécier l'activation de ces cellules consiste à mettre en évidence par cytométrie en flux des marqueurs d'activation membranaires. En effet, sur les polynucléaires basophiles activés, le CD203c est surexprimé. Un autre marqueur, le CD63, apparaît après dégranulation (22,27).

1.3.3.3 Dosages plasmatiques de l'histamine et de la tryptase

Les dosages de l'histamine et de la tryptase sont utiles pour confirmer l'implication des mastocytes et des polynucléaires basophiles dans la réaction (18).

L'histamine est présente en grande quantité dans les granules des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Lors d'une réaction d'hypersensibilité IgE-médiée, elle est libérée par dégranulation. Sa demi-vie d'élimination est de 10 à 20 minutes, le prélèvement sanguin pour le dosage doit être fait rapidement après l'apparition des symptômes (28).

La tryptase est une enzyme présente dans les granules des mastocytes. C'est un marqueur spécifique de l'activation mastocytaire. Le pic de tryptase survient 15 minutes à 2 heures après l'introduction de l'agent responsable et sa demi-vie d'élimination est de 90 minutes. Le prélèvement sanguin pour le dosage peut donc être effectué plus tardivement que pour l'histamine (28).

Une augmentation de l'histamine peut être provoquée par un mécanisme d'histamino-libération non spécifique, elle n'est donc pas toujours le signe d'une hypersensibilité allergique.

1.3.4 Les tests de provocation

1.3.4.1 Définition et place dans le bilan allergologique

Le test de provocation consiste en l'administration contrôlée d'un médicament dans l'objectif de diagnostiquer une hypersensibilité médicamenteuse. En principe la voie d'administration utilisée devrait être identique à celle qui fut à l'origine de l'épisode clinique. Cependant il est préférable de favoriser la voie orale par rapport à la voie parentérale. En effet l'absorption par voie orale est plus lente, ce qui permet une prise en charge plus précoce à la survenue d'une réaction (21). Ainsi les tests de provocation effectués avec les IPP sont des tests de provocation oraux (TPO).

Le TPO est la dernière étape dans l'exploration d'une hypersensibilité allergique, il intervient après le recueil de l'histoire de la maladie, les tests cutanés et les éventuels tests biologiques effectués. Il est considéré comme le test de référence et est utile au diagnostic d'hypersensibilités allergiques IgE-médiées et non IgE-médiées (21).

1.3.4.2 Indications du TPO

Un TPO peut être mis en place pour exclure une hypersensibilité allergique, fournir une alternative thérapeutique, exclure une réactivité croisée entre le médicament responsable de l'hypersensibilité allergique et les molécules issues de la même classe, établir un diagnostic de certitude (21).

1.3.4.3 Déroutement du test

Les formes commerciales des médicaments sont utilisées pour ces tests. Les doses administrées sont augmentées progressivement jusqu'à l'administration d'une dose complète du médicament. Si une réaction survient, le processus est immédiatement stoppé. Les doses de médicament et l'intervalle entre les administrations sont fixés selon plusieurs critères : le type de médicament, la sévérité de la réaction ayant occasionné le bilan allergologique, le délai attendu entre l'administration et une éventuelle réaction, la santé du patient (21). Par exemple, pour l'exploration d'une hypersensibilité IgE-médiée aux IPP, *Kepil Özdemir et al* (29) ont administré une première dose de 5 mg et ont laissé un intervalle de 30 minutes entre chaque administration.

1.3.4.4 Intervalle entre l'épisode évoquant une hypersensibilité allergique et les tests, gestion des comédications

De même que pour les tests cutanés, il est recommandé de réaliser les TPO après résolution des symptômes, élimination de l'organisme des médicaments suspects et traitements pouvant influencer les résultats. De manière générale, un délai minimal de 4 semaines devrait être respecté avant la réalisation d'un TPO (18,21).

1.3.4.5 Résultats et interprétation

Un TPO est positif s'il reproduit les symptômes originaux (21).

Afin d'objectiver les résultats, les éléments suivants peuvent être mis en place : prise de photographies des altérations cutanées, mesure du débit expiratoire de pointe, réalisation de tests de spirométrie, suivi des paramètres cardiovasculaires (21).

La mise en place d'une administration en simple aveugle et l'utilisation de placebo au cours du TPO permettent de garantir sa validité (21).

1.3.4.6 Limites du TPO

La valeur diagnostique d'un TPO n'est pas absolue. Des résultats positifs peuvent ne pas être pertinents si l'étude d'un groupe contrôle n'a pas été menée. Un TPO négatif n'exclut pas une hypersensibilité allergique, ce résultat peut être dû à l'absence de cofacteurs essentiels comme une infection virale modifiant le métabolisme du médicament par exemple (21,22).

Ce test n'est pas sans danger, il peut potentiellement déclencher une réaction grave. Avant sa mise en place, la balance bénéfice/risque doit être évaluée. Il doit toujours être effectué en milieu hospitalier, sous surveillance (22).

1.3.5 Valeur diagnostique des tests cutanés

Les tests cutanés présentent moins de risques et sont plus faciles à mettre en œuvre que le test de référence, le TPO. Ainsi connaître leur degré de fiabilité par rapport au TPO est essentiel. Plusieurs paramètres permettent d'évaluer la valeur diagnostique d'un test : la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative (VPN), la valeur prédictive positive (VPP), les rapports de vraisemblance (RV).

1.3.5.1 Définitions

○ Sensibilité

La sensibilité est la proportion de patients ayant un test positif parmi l'ensemble des patients malades. C'est la proportion de malades correctement détectés par le test, autrement dit les vrais positifs. Elle est donc définie sur une population de patients dont on sait qu'ils sont porteurs de la maladie grâce à l'utilisation d'un test de référence. Un test sensible à 100 % est capable d'identifier tous les patients malades. Il ne comporte donc pas de faux négatifs et permet d'exclure la maladie en cas de test négatif (30).

$$\text{sensibilité} = \frac{\text{patients malades et test positif}}{\text{patients malades}}$$

○ Spécificité

La spécificité est la proportion de patients ayant un test négatif parmi l'ensemble des patients non malades. C'est la proportion de non malades correctement détectés par le test, autrement dit les vrais négatifs. Elle est définie sur une population de patients dont on sait qu'ils ne sont pas porteurs de la maladie grâce à l'utilisation d'un test de référence. Un test spécifique à 100 % est capable d'identifier tous les patients non malades. Il ne comporte donc pas de faux positifs et permet de confirmer la maladie en cas de test positif (30).

$$\text{spécificité} = \frac{\text{patients non malades et test négatif}}{\text{patients non malades}}$$

○ VPP

La VPP est la probabilité que le patient soit malade lorsque le test est positif (30).

$$\text{VPP} = \frac{\text{patients malades et test positif}}{\text{tests positifs}}$$

- **VPN**

La VPN est la probabilité que le patient ne soit pas malade lorsque le test est négatif (30).

$$VPN = \frac{\text{patients non malades et test négatif}}{\text{tests négatifs}}$$

- **Rapports de vraisemblance**

Le RV est le rapport de la fréquence du résultat de l'examen chez les personnes malades sur la fréquence de ce même résultat chez les personnes non malades. Il existe un RV positif (RV +) et un RV négatif (RV –) selon le résultat considéré du test (31).

Le RV + est le rapport entre la probabilité de présenter un test positif quand la personne est malade et la probabilité de présenter un test positif quand la personne n'est pas malade. Plus le RV + est grand, plus le gain diagnostic apporté par un test positif est grand (31,32).

$$RV+ = \frac{\text{sensibilité}}{1 - \text{spécificité}}$$

Le RV – est le rapport entre la probabilité de présenter un test négatif quand la personne est malade et la probabilité de présenter un test négatif quand la personne n'est pas malade. Plus le RV – est petit, plus le gain diagnostic apporté par un test négatif est grand (31,32).

$$RV- = \frac{1 - \text{sensibilité}}{\text{spécificité}}$$

Le gain diagnostique est dit très important lorsque la valeur du RV + est supérieure à 10 ou lorsque la valeur du RV – est inférieure à 0,1 (31).

1.3.5.2 Valeur des prick tests et IDR dans le diagnostic des hypersensibilités allergiques aux IPP

Deux études prospectives multicentriques, réalisées et publiées respectivement par *Bonadonna et al* en 2012 (2) et *Kepil Özdemir et al* en 2013 (29), évaluent l'apport des prick tests et des IDR dans le diagnostic des hypersensibilités allergiques aux IPP. Ont été inclus des patients chez qui une hypersensibilité immédiate, c'est-à-dire IgE-médiée, à un IPP est suspectée. Dans les deux études, le TPO est le test de référence. Il est effectué contre placebo, en simple aveugle.

Dans l'étude de *Bonadonna et al* (2), la sensibilité et la spécificité calculées pour les prick tests et les IDR ont été ajustées selon la méthode *Begg-Greenes* (33). En effet, le résultat du test évalué peut influencer la réalisation ou non du test de référence, ce qui créer un biais. Dans cette étude seulement une partie des patients ayant subi les tests cutanés ont par la suite effectué un TPO donnant le diagnostic définitif. L'ajustement permet d'écarter le biais engendré par cette situation, ce sont donc les valeurs de sensibilité et de spécificité ajustées qui sont présentées ci-après pour cette étude.

Les spécificités et VPP attribuées aux prick tests et IDR sont identiques dans les deux études, elles sont de 100 %. *Bonadonna et al* (2) rapportent une sensibilité de 61 % et une VPN de 92 % alors que ces paramètres sont respectivement de 59 % et 71 % d'après *Kepil Özdemir et al* (29). Ces résultats sont similaires, excepté pour la VPN. La VPN plus basse observée dans cette deuxième étude peut provenir du fait que le TPO avec le médicament suspect a été effectué seulement chez 12 patients, dont les tests cutanés étaient négatifs, alors que ce nombre s'élève à 37 dans l'étude de *Bonadonna et al* (2).

La spécificité et la VPP des prick tests et des IDR sont de 100 %, un test positif confirme donc une hypersensibilité allergique à l'IPP testé. La sensibilité, d'environ 60 %, ne permet pas d'exclure le diagnostic d'hypersensibilité allergique lorsque le test est négatif. Les RV + et RV – calculés dans l'étude de *Bonadonna et al* (2), respectivement de 61,3 et de 0,39, affirment l'importance du gain diagnostique apporté par les tests cutanés.

Les prick tests et les IDR sont une étape indispensable dans l'exploration d'une hypersensibilité IgE-médiée aux IPP, la positivité de l'un de ces tests permet de poser le diagnostic sans avoir recours au TPO.

1.3.5.1 Valeur des patch tests et photo patch tests dans le diagnostic des hypersensibilités allergiques aux IPP

La sensibilité des patch tests et des photo patch tests varie selon les caractéristiques de l'atteinte cutanée et du médicament en cause. La valeur diagnostique de ces tests dans l'exploration des hypersensibilités allergiques aux IPP n'est pas connue (1,34).

2 Les réactions d'hypersensibilité allergique aux IPP

2.1 Pharmacologie des IPP

La classe des IPP compte cinq molécules : l'oméprazole, l'ésooméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et le lansoprazole. L'oméprazole fut le premier IPP développé, il fut commercialisé en France en 1987. L'ésooméprazole est l'isomère S de l'oméprazole (35,36).

Ces molécules sont toutes commercialisées sous forme orale en France. L'ésooméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole sont également disponibles pour administration parentérale. Le lansoprazole injectable existe au Japon, quant au rabéprazole, il ne semble pas avoir été mis sur le marché sous cette forme (1,37).

2.1.1 Structure

Tous les IPP ont une structure commune : un noyau benzimidazole couplé à un noyau pyridine. Ils diffèrent par les substituants fixés à ces noyaux (38).

Leurs formules chimiques semi-développées sont présentées en figure 2.

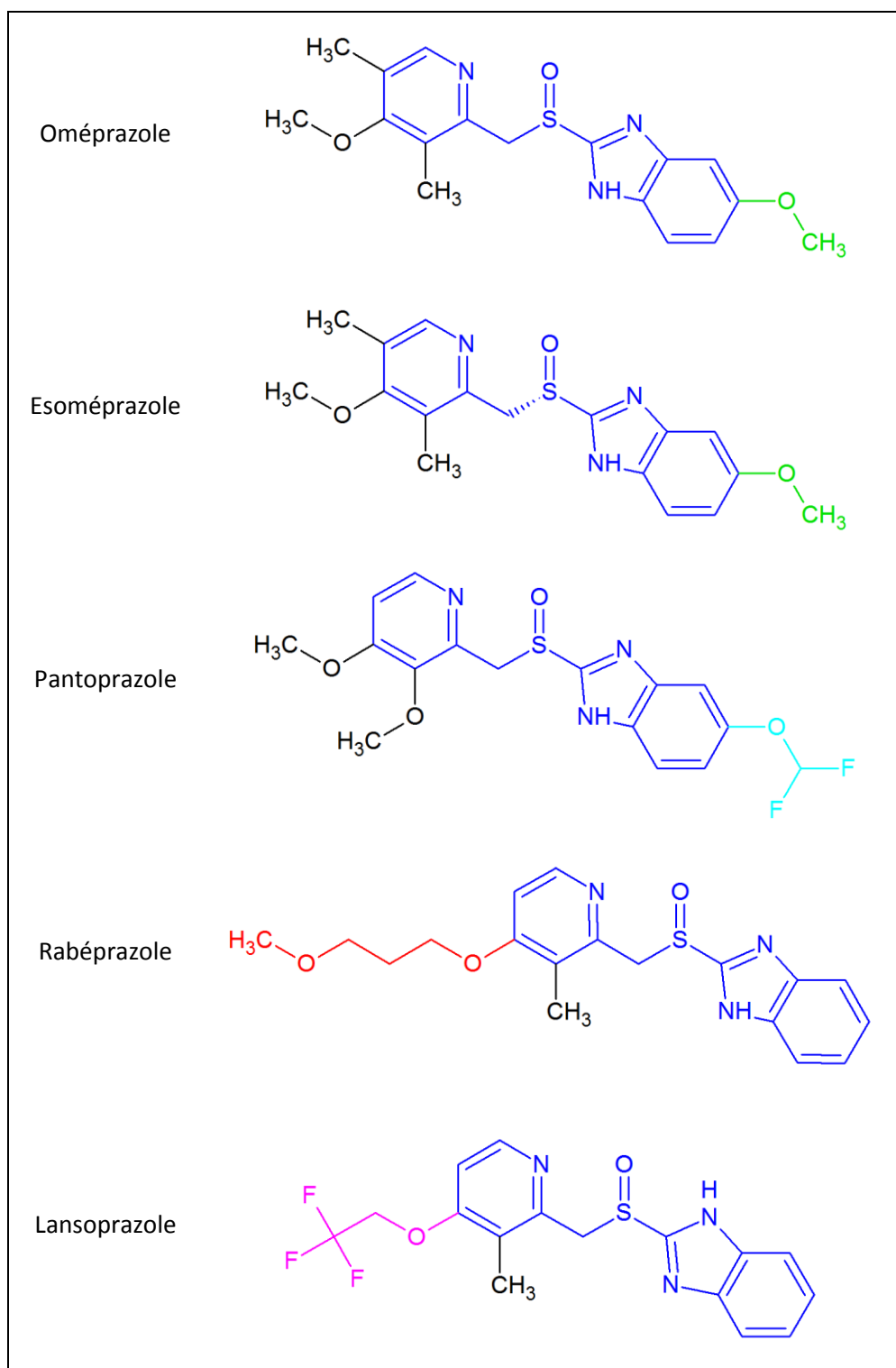


Figure 2 : Formules semi-développées des IPP

2.1.2 Pharmacodynamie

La sécrétion de l'acide gastrique est effectuée par les pompes à protons situées à la surface apicale des cellules pariétales. Elle est régulée par des médiateurs via différents récepteurs, les principaux sont présentés dans la figure 3 (38).

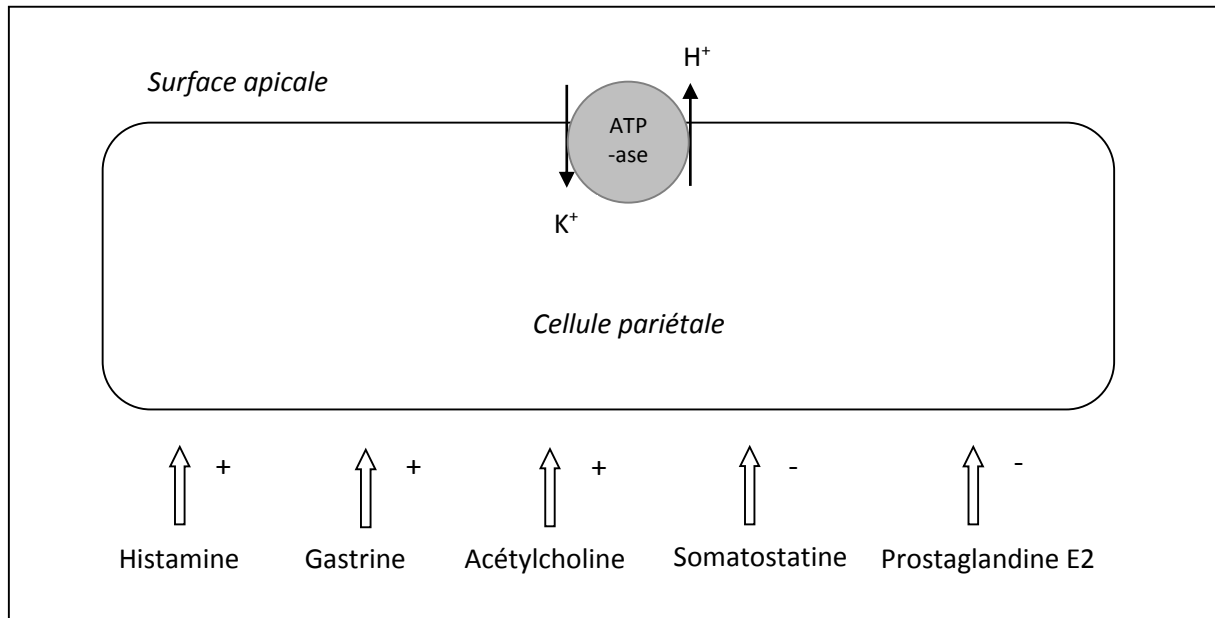


Figure 3 : Médiateurs régulant de la sécrétion d'acide gastrique

Après leur absorption systémique, les IPP sont sécrétés dans les canalicules de la muqueuse gastrique où se situent les cellules pariétales. Cet environnement très acide provoque leur conversion en forme active. Des liaisons covalentes s'établissent entre la forme active et des cystéines des pompes à protons, qui sont donc inhibées. Ainsi les IPP sont des inhibiteurs directs et sélectifs de cette enzyme. Ce sont les plus puissants inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique actuellement disponibles (38).

2.1.3 Pharmacocinétique

Les cinq IPP ont des profils pharmacocinétiques similaires. Ils sont administrés par voie orale sous forme gastro-résistante car ils sont instables en milieu acide. L'absorption a lieu dans l'intestin. Le pic plasmatique est atteint en 1 à 3,5 heures après la prise. La liaison aux protéines plasmatiques est de 97 à 98 %. Ils sont métabolisés par le foie, par des cytochromes P450 (CYP). La demi-vie d'élimination varie de moins de 1 heure à 2 heures, selon les molécules. L'élimination se fait principalement par les urines, sauf pour le lansoprazole, où les deux tiers de la dose sont éliminés par les fèces (35,36,39–41).

La principale différence pharmacocinétique entre ces molécules est la biodisponibilité, comme le montre le tableau 4 (35,36,39–41). La biodisponibilité du lansoprazole est élevée, cependant elle est réduite à 50 % lors de la prise concomitante d'aliments (39).

Tableau 4 : Biodisponibilités des IPP

IPP	Biodisponibilité
Oméprazole	40 à 60 %
Esoméprazole	50 à 68 %
Lansoprazole	80 à 90 %
Rabéprazole	52 %
Pantoprazole	77 %

2.1.4 Indications

Les IPP sont indiqués chez les adultes dans les situations suivantes (35,36,39–41):

- Traitement des ulcères gastroduodénaux et prévention des récives.
- Eradication de *Helicobacter pylori* chez les patients présentant un ulcère lié à l'infection par cette bactérie. Une antibiothérapie appropriée est administrée de manière concomitante.
- Traitement des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS.
- Prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risques.
- Traitement du RGO symptomatique.
- Traitement de l'œsophagite, principale complication du RGO. Un IPP peut également être prescrit après cicatrisation de l'œsophagite afin de prévenir une récive.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. Ce syndrome est caractérisé par une hypergastrinémie entraînant une hypersécrétion d'acide gastrique.

2.1.5 Posologie

Les IPP sont généralement administrés chez l'adulte une fois par jour à des doses variant de 10 à 40 mg, selon la molécule, l'indication et les caractéristiques du patient. Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison réclame l'administration de doses plus élevées qui peuvent être divisées en deux prises journalières (35,36,39–41).

2.2 Effets indésirables

En France, la consommation d'IPP est élevée. Elle était de 19 comprimés par personne par an en 2005 et de 23,5 en 2007. Les IPP sont considérés comme habituellement bien tolérés. Cependant ils sont susceptibles d'induire des effets indésirables dont des réactions d'hypersensibilités allergiques sévères (1,42).

Les effets indésirables les plus fréquemment constatés lors de l'utilisation des IPP sont les céphalées, les douleurs abdominales et les troubles du système digestif tels que les nausées, les vomissements, la diarrhée, la constipation, les flatulences (1,35,36,39–41). Ils surviennent chez 1 à 10 % des patients traités par oméprazole (35).

Parmi les effets indésirables recensés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des IPP, sont retrouvées des réactions d'hypersensibilités (35,36,39–41): prurit, dermatite, érythème, exanthème, œdème, angio-œdème, urticaire, rash, réaction bulleuse, érythème polymorphe, photosensibilité. Des réactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital sont également citées : choc anaphylactique, purpura, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. Comme le montre le tableau 5, la fréquence de survenue des hypersensibilités est variable, les réactions les plus graves surviennent plus rarement.

Tableau 5 : Fréquences de survenue des hypersensibilités avec les IPP

Fréquent ≥ 1/100 à < 1/1000	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10000
Prurit*, urticaire*, rash*	Prurit*, urticaire*, rash*, dermatite, érythème, œdème, exanthème	Prurit*, angio-œdème, urticaire*, réaction bulleuse, photosensibilité, choc anaphylactique*, purpura, érythème polymorphe	Choc anaphylactique*, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (NET), érythème polymorphe

* Certains effets indésirables ont des fréquences différentes selon l'IPP en cause.

Les cas d'hypersensibilités aux IPP IgE-médiées rapportés dans la littérature sont nombreux. Ce type d'hypersensibilité allergique peut se manifester par de l'urticaire, des œdèmes, un rash, une dyspnée voire un choc anaphylactique (43–46). Des hypersensibilités allergiques non IgE-médiées sont également décrites, en voici quelques exemples : vascularite avec l'oméprazole (47), DRESS avec l'ésoméprazole (48), NET avec le lansoprazole (49) et l'oméprazole (50), neutropénie avec l'oméprazole (51). Ces données issues de la littérature confirment les effets indésirables, en termes d'hypersensibilité, énoncés dans les RCP des IPP. Les IPP peuvent induire tous les types d'hypersensibilités allergiques évoqués dans la classification de Gell & Coombs.

2.3 Les allergies croisées aux IPP : revue de la littérature

2.3.1 Méthodologie

Les références utilisées pour étudier les allergies croisées aux IPP sont issues des recherches bibliographiques suivantes :

- Sur *Pubmed.com* avec l'outil *Medical subject headings* (MeSH) et les termes « proton pump inhibitors » OU « lansoprazole » OU « rabeprazole » OU esomeprazole » OU « omeprazole » ET « cross reaction ».
- Sur *ScienceDirect.com* avec les termes « proton pump inhibitors » ET « allergy », le champ « Title » a été sélectionné pour ces deux termes.
- Exploration des bibliographies des articles trouvés par les deux recherches précédemment citées.

2.3.2 Résultats

Des cas isolés et des études effectuées avec quelques patients montrent que les allergies croisées aux IPP existent. Le tableau 6 présente les allergies croisées observées. Des tests cutanés et éventuellement des TPO ont été réalisés chez tous les patients, excepté un. Pour celui-ci l'allergie croisée a été suspectée d'après l'histoire de la maladie (52). Tous les IPP n'ont pas été systématiquement testés chez les patients.

Tableau 6 : Cas isolés et études de quelques patients rapportant des allergies croisées aux IPP

Allergie croisée	Nombre de cas	Références
O E P L R	10	(53–55)
O P	9	(43,56,57)
O E P	2	(48,58)
O E L	1	(58)
O P R	1	(53)
O P L	1	(52)
O E	1	(58)
O L	1	(43)
E P	1	(58)
L R	1	(45)

O = oméprazole, E = ésomeprazole, P = pantoprazole, L = lansoprazole, R = rabeprazole

Bergmann et al (1), s'appuyant sur des cas isolés et des études de la littérature dont la plupart sont cités dans le tableau 6, distinguent trois schémas d'allergies croisées aux IPP :

- Allergie croisée à tous les IPP.
- Allergie croisée partielle, probablement liée à des analogies de structures chimiques, entre : d'une part l'oméprazole et le pantoprazole mais pas le lansoprazole, d'autre part entre le lansoprazole et le rabéprazole mais pas l'oméprazole.
- Absence d'allergie croisée.

Le noyau benzimidazole couplé au noyau pyridine est une structure commune à tous les IPP. L'oméprazole et le pantoprazole ont respectivement des chaînes méthoxy et difluorométhoxy fixées au noyau benzimidazole alors que le lansoprazole et le rabéprazole ne sont pas substitués sur ce noyau. Par contre sur la pyridine, ils possèdent respectivement des chaînes trifluoroéthoxy et méthoxypropoxy (43). Ces points communs et différences structurales étaient les schémas d'allergies croisées sus-cités.

A l'occasion d'une revue de la littérature sur les hypersensibilités aux IPP parue en 2013, *Bose et al* (3) mettent en avant les mêmes schémas d'allergies croisées que *Bergmann et al* (1). Lors d'une allergie croisée au lansoprazole et au rabéprazole mais pas à l'oméprazole, il ajoute que l'ésoméprazole et le pantoprazole ne déclenchent pas non plus de réaction.

Deux études prospectives multicentriques sur les hypersensibilités IgE-médiées aux IPP, réalisées et publiées respectivement par *Bonadonna et al* en 2012 (2) et *Kepil Özdemir et al* en 2013 (29), explorent les schémas d'allergies croisées aux IPP par des prick tests, des IDR et des TPO.

○ **Etude de *Bonadonna et al* (2)**

Les prick tests et les IDR sont effectués conformément aux recommandations de l'ENDA (19) en termes de préparation des solutions, réalisation et lecture des résultats. Des TPO avec l'IPP suspect sont pratiqués en simple aveugle contre placebo, des paramètres d'évaluation objective du résultat sont mis en place. Le délai entre la réaction d'hypersensibilité initiale et la procédure diagnostique n'est pas différent entre les patients ayant des résultats négatifs et les patients ayant des résultats positifs. Tous ces éléments sont en faveur de tests fiables. Cependant l'absence de sujets contrôles lors des tests cutanés ne permet pas d'exclure des résultats faussement positifs causés par irritation.

D'après les données de l'article, 15 patients ont au moins un test positif à un IPP. Ces patients permettent d'explorer la possibilité d'allergies croisées.

Les patients ayant une hypersensibilité allergique au pantoprazole sont aussi allergiques à l'oméprazole et plus rarement à l'ésoméprazole. Les patients ayant une hypersensibilité allergique au lansoprazole ou au rabéprazole ont des tests cutanés négatifs à l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole. Ceci appuie l'hypothèse d'allergies croisées partielles entre les IPP proposée par *Bergmann et al* (1) et *Bose et al* (3). Cependant l'absence de réalisation d'IDR avec le lansoprazole et le rabéprazole a pu masquer une réactivité croisée de ces molécules avec le pantoprazole, l'oméprazole ou l'ésoméprazole.

- **Etude de *Kepil Özdemir et al* (29)**

Les mêmes éléments que dans l'étude conduite par *Bonadonna et al* (2) sont mis en place afin d'assurer la fiabilité des tests effectués. De plus, les solutions pour tests cutanés sont également administrées à des sujets contrôles, ce qui permet d'écarter le risque de résultat faussement positif causé par une irritation. Des TPO sont réalisés avec un ou plusieurs IPP autre(s) que le suspect, un résultat positif est considéré comme une allergie croisée.

D'après les tests réalisés, 34 patients présentent une hypersensibilité allergique à au moins un IPP.

Seize patients ont une hypersensibilité allergique à au moins deux IPP. Le lansoprazole est impliqué dans quinze de ces cas, pourtant seulement trois patients ont un test également positif au rabéprazole. L'allergie croisée partielle la plus fréquemment rencontrée concerne le lansoprazole et le pantoprazole. Ces résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'une réactivité croisée partielle entre rabéprazole et lansoprazole.

De plus amples investigations sont nécessaires afin de pouvoir déterminer des schémas d'allergies croisées aux IPP. Les IPP sont les plus puissants inhibiteurs de la pompe à protons, il est donc intéressant de savoir si la prescription d'une autre molécule de cette classe est possible chez un patient ayant présenté une hypersensibilité allergique à un IPP. Les données générées par le système de pharmacovigilance sont susceptibles de fournir des informations sur ce sujet.

3 La pharmacovigilance

3.1 *Historique*

Les premiers systèmes de pharmacovigilance ont été mis en place suite au drame du thalidomide survenu dans les années 1960. Cette molécule, utilisée comme tranquillisant chez la femme enceinte, s'est avérée tératogène. Le lien de causalité entre son administration et la naissance de bébés atteints d'agénésie des membres supérieurs et inférieurs n'a été établi que tardivement, en 1961. Le nombre de victimes du thalidomide fut évalué de 12 000 à 20 000 (59).

La mise en place d'un système de surveillance des médicaments après leur commercialisation était alors apparue indispensable. Afin de répondre à cette nécessité, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) créa un programme international de surveillance des médicaments et un centre mondial de pharmacovigilance. Depuis 1978, ce centre est installé en Suède, à Uppsala (60).

A l'échelle nationale, la première structure officielle de pharmacovigilance fut établie en 1973, il s'agit du Centre national de pharmacovigilance. Dès 1976, le territoire français compte 15 centres de pharmacovigilance hospitalière. En 1984, la déclaration des effets indésirables graves et/ou inattendus aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) est rendue obligatoire pour les médecins, sages-femmes et chirurgiens-dentistes. L'obligation de déclaration fut étendue aux pharmaciens en 1995. Depuis le décret du 08 novembre 2012 n°2012-1244, tous les effets indésirables doivent faire l'objet d'une notification (59,61).

Un système de vigilance fut également organisé au niveau européen, par l'Agence européenne des médicaments (EMA : European medicines agency), créée en 1995 à Londres. Sa base de données, EudraVigilance, répertorie les effets indésirables liés aux médicaments commercialisés en Europe (62).

3.2 Définitions

La pharmacovigilance est définie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) comme « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré » (63).

Elle s'exerce lors d'une utilisation conforme mais aussi lors d'une utilisation non conforme. En effet, par effet indésirable, on entend toutes les « réactions nocives et non voulues liées à un médicament, que ce soit dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle ou [que ce soit le résultat d'] erreurs médicamenteuses » (64). Les effets déclarés peuvent être considérés comme graves ou non graves. Un effet indésirable grave est un effet indésirable mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (61,63,65).

3.3 Rôle

La pharmacovigilance a pour objectif de compléter les connaissances sur un médicament après sa commercialisation, en recueillant ses effets indésirables par notification spontanée. Après évaluation, les informations sont enregistrées. Elles permettent l'appréciation de la sécurité d'emploi du médicament. Des mesures correctives peuvent être prises si nécessaire, telles que des précautions ou restrictions d'emploi, des contre-indications, voire un retrait du produit. La pharmacovigilance consiste aussi à la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques liés aux médicaments. Elle a également un rôle de communication et de diffusion aux professionnels de santé et au public de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament (63).

3.4 Organisation du système de pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance est organisé selon une base réglementaire nationale et européenne.

3.4.1 En France

A l'échelon régional, le réseau de pharmacovigilance français est constitué de 31 CRPV répartis sur tout le territoire, de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé et les patients. La notification au CRPV adéquat de tout effet indésirable constaté est obligatoire pour certains professionnels de santé. Elle peut également être effectuée par les patients et associations de patients. Les notifications sont regroupées dans la BNPV et ainsi transmises à l'ANSM, qui est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance nationale (66).

3.4.2 En Europe

Le système français de pharmacovigilance s'intègre au sein d'une organisation européenne, structurée par l'EMA. Cette organisation repose essentiellement sur la base de données européenne EudraVigilance, ainsi que sur un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC : Pharmacovigilance risk assessment committee). Elle permet une communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance, une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments, la prise de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance, et une information commune sur les médicaments. Le recueil et la validation des cas sont décentralisés au niveau de chaque état membre, l'évaluation et la prise de décision sont centralisées au niveau européen (67).

3.4.3 Les entreprises du médicament

Les entreprises du médicament ont des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSM et de l'EMA. Elles doivent transmettre les observations individuelles d'effets indésirables (ICSR : Individual case safety report) graves à la BNPV ou à l'Eudravigilance selon les cas. De plus, elles sont tenues d'envoyer aux autorités de santé des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PBRER : Periodic benefit-risk evaluation report) contenant l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies sur le plan national et international par le laboratoire sur une période considérée. Les entreprises du médicament travaillent également en collaboration avec l'ANSM et les CRPV dans le cadre d'enquêtes de pharmacovigilance concernant les médicaments qu'elles exploitent (61,66,68).

3.5 *Traitement des cas de pharmacovigilance*

Un cas de pharmacovigilance est défini par quatre éléments : un notificateur, un patient, un médicament, un effet indésirable.

Chaque notification est documentée aussi précisément que possible par le CRPV. Elle fait ensuite l'objet d'une analyse clinique et pharmacologique, à l'issue de laquelle un score d'imputabilité est attribué. Le score d'imputabilité permet d'apprécier le lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable. Il est constitué de l'imputabilité intrinsèque qui tient compte de critères chronologiques et sémiologiques, et de l'imputabilité extrinsèque qui s'intéresse aux critères bibliographiques. Il est établi conformément à la méthode française d'imputabilité. Cette méthode fut élaborée en 1978 par *Dangoumau et al* (69), revue une première fois en 1985 par *Begaud B et al* (70) puis une seconde fois en 2011 (71). Son utilisation obligatoire permet d'harmoniser et standardiser la démarche d'imputation (65).

Les notifications sont ensuite enregistrées dans la BNPV. Plus l'informativité du cas sera complète, plus l'analyse des données de la BNPV sera pertinente.

L'étude présentée en deuxième partie permet de confronter les données issues de la BNPV sur les allergies croisées aux IPP à celles de la littérature.

DEUXIEME PARTIE :

Étude descriptive sur les allergies croisées IgE-médiées aux inhibiteurs de la pompe à protons

4 Matériel et méthodes

4.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude est la mise en évidence d'éventuelles allergies croisées IgE-médiées aux IPP, par l'exploration des résultats des tests cutanés et de provocation répertoriés dans les cas de pharmacovigilance français.

Les objectifs secondaires sont de préciser l'épidémiologie, l'année de notification, les manifestations cliniques et la gravité des hypersensibilités allergiques IgE-médiées aux IPP, ainsi que les IPP impliqués et leurs indications.

4.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive effectuée à partir de cas de pharmacovigilance extraits de la BNPV par la réalisation d'une requête.

4.3 Période investiguée

La période investiguée s'étend de la date de création de la BNPV à la date de soumission de la requête à l'ANSM, c'est-à-dire du 1^{er} janvier 1985 au 28 février 2015. Ce sont les dates de saisies des cas de pharmacovigilance dans la BNPV qui ont été prises en compte lors de la requête.

4.4 Recueil des données : critères d'inclusion et d'exclusion

La population étudiée est constituée de cas de pharmacovigilance de la BNPV. Lors de leur transmission à l'ANSM via la BNPV, tous les cas de pharmacovigilance font l'objet d'un codage selon une terminologie médicale internationale développée à l'initiative de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH : International conference on harmonisation) : le Dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA : Medical dictionary for regulatory activities). Cela permet d'adopter une terminologie commune pour les effets indésirables recensés et de faciliter l'exploitation des données (72).

Les questions MedDRA normalisées (SMQ : Standardised MedDRA query) sont des groupements de termes MedDRA pouvant comporter une description d'un tableau clinique associé à un effet indésirable et une exposition médicamenteuse. Ainsi, les SMQ sont utilisées pour identifier et extraire des cas de pharmacovigilance des bases de données, afin de réaliser des études ou rapports relatifs à la sécurité des médicaments (12).

Afin d'extraire de la BNPV les cas d'hypersensibilités allergiques potentiellement intéressants pour l'étude, une requête avec la SMQ large « réaction anaphylactique » associée au terme « IPP » codé comme médicament « suspect » a été réalisée par l'ANSM. Les résumés relatifs à ces cas ont été compilés dans un fichier informatique PDF® et transmis au CRPV. L'utilisation de cette SMQ permet d'identifier les cas d'hypersensibilité allergique IgE-médiée uniquement.

Pour cibler les cas dont le résumé est susceptible de contenir des informations sur la réalisation de tests cutanés ou de provocation, une recherche a été effectuée dans le fichier informatique PDF® fourni par l'ANSM avec les termes suivants : allerge, alerge, patch, IDR, intraderm, intra-derm, intra derm, prick, TPO, provocation, réintroduction, ré-introduction, ré introduction, challenge. Les accents ne sont pas pris en compte par l'outil de recherche, ainsi des mots tels que « réintroduction » ont également été retrouvés lors d'une recherche par le terme « réintroduction ».

Après lecture des résumés, les cas pour lesquels des tests cutanés ou des TPO ont été réalisés avec plusieurs IPP et pour lesquels au moins un résultat est positif ont été retenus. Les IPP ont été considérés selon leur dénomination commune internationale (DCI).

Les tests biologiques n'ont pas été pris en compte du fait de leur faible valeur diagnostique lorsqu'ils sont considérés seuls.

Lors de la transmission des résultats de la requête au CRPV, l'ANSM a également fourni un fichier informatique Excel® contenant des informations sur la notification, le patient, l'effet indésirable, les médicaments suspects et concomitants.

4.5 Champs investigués

4.5.1 Critère de jugement principal

Les tests cutanés et les TPO effectués, ainsi que les IPP associés, ont été recueillis dans les résumés des cas. Le résultat d'un test peut être positif, négatif ou douteux.

Lorsque la nature du test est inconnue, il a été inscrit dans les tests cutanés avec la mention « I » devant son résultat.

○ Tests cutanés

Il peut s'agir de prick tests, IDR, patch tests, photo patch tests.

Compte tenu des excellentes spécificité et VPP et de la moins bonne sensibilité des prick tests et des IDR dans le diagnostic des hypersensibilités IgE-médiées aux IPP (2,29), et bien que ces paramètres soit inconnus pour les patch tests et photo patch tests ; lorsque plusieurs tests cutanés ont été réalisés pour une même molécule, que certains sont positifs et d'autres négatifs, c'est le résultat positif qui a été conservé.

Les patch tests et photo patch tests s'adressent à l'exploration des hypersensibilités non immédiates. Or la requête effectuée par SMQ dans la BNPV permet à priori d'identifier des cas d'hypersensibilité IgE-médiée uniquement, dont l'exploration ne requiert pas ce type de tests. De ce fait, les cas pour lesquels des patch tests ou photo patch tests ont été effectués ont été relevés.

○ TPO

Les TPO effectués sont relevés.

La prise d'un IPP hors du contexte du bilan allergologique, après la survenue de l'effet indésirable, ne consiste pas en un TPO. Cependant, en pharmacovigilance, ce type de renseignement est utilisé pour l'attribution du score d'imputabilité en tant que critère chronologique. Il s'agit d'un rechallenge.

Bien qu'ayant une moindre valeur diagnostique que les TPO, les rechallenges sont source d'information. Ils ont donc été pris en compte dans l'étude et assimilés à des TPO. L'absence de réaction d'hypersensibilité allergique suite à un rechallenge est notée comme un résultat négatif. La survenue de réaction d'hypersensibilité allergique suite à un rechallenge est notée comme un résultat positif.

4.5.2 Critères de jugements secondaires

4.5.2.1 Données épidémiologiques

Le sexe des patients et leur âge lors de la survenue de l'effet indésirable ont été recueillis.

4.5.2.2 IPP suspects

Le(s) IPP suspecté(s) d'être à l'origine de l'hypersensibilité IgE-médiée ont été recueillis pour chaque cas, à partir des informations fournies dans le tableau Excel® et les résumés des cas.

4.5.2.3 Indications des IPP

Les indications des IPP ont été recueillies pour chaque cas dans le tableau Excel®.

4.5.2.4 Manifestations cliniques des hypersensibilités allergiques IgE-médiées aux IPP

Les termes préférentiels (PT : Preferential term) utilisés lors du codage MedDRA des effets indésirables ont été relevés, bien que le niveau de terminologie MedDRA fournissant la meilleure spécificité soit constitué des termes de plus bas niveau (LLT : Lowest level term). En effet, parmi les LLT sont retrouvés des synonymes et des quasi-synonymes d'un concept alors qu'un PT est le terme préféré pour référer à ce concept. Ainsi l'utilisation des PT permet un classement pertinent des manifestations cliniques, en regroupant les termes équivalents (72).

Le(s) PT décrivant l'effet indésirable ont été recueillis individuellement pour chaque cas. Les cas concernés par chaque PT ainsi recueilli sont comptabilisés.

4.5.2.5 Gravité des hypersensibilités allergiques IgE-médiées aux IPP

Lors de l'enregistrement d'un cas de pharmacovigilance dans la BNPV, les items suivants sont renseignés par « oui » ou « non » : gravité de l'effet indésirable, mise en jeu du pronostic vital, décès du patient. L'évolution de l'effet indésirable est également précisée. Ces informations sont recueillies pour la population étudiée dans le tableau Excel® fourni par l'ANSM.

4.5.2.6 Délai d'apparition de la réaction d'hypersensibilité allergique

Le délai d'apparition de la réaction d'hypersensibilité allergique est recueilli, il est défini comme le temps écoulé entre la dernière prise d'IPP et les premiers signes cliniques observés.

4.5.2.7 Année de notification de l'effet indésirable

L'année de notification de l'hypersensibilité allergique est relevée pour chaque cas dans le tableau Excel® fourni par l'ANSM.

4.6 Analyse des données

Un patient est considéré allergique à un IPP lorsque le résultat d'un test cutané ou d'un TPO est positif. Lorsque les résultats d'un TPO et d'un test cutané effectués pour un même IPP ne concordent pas, c'est le résultat du TPO qui a été conservé. En effet, ce test a valeur de référence.

Pour chaque patient, les IPP auxquels il est considéré allergique sont répertoriés. Cela constitue la variable « allergies croisées aux IPP mises en évidence ». Le « nombre d'IPP testés » est le nombre d'IPP pour lesquels des tests cutanés ou des TPO ont été effectués chez un patient. Pour ces deux variables, les IPP sont considérés selon leur DCI. Ainsi la distinction entre deux IPP qui diffèrent par leur nom de marque et non par leur principe actif, par exemple Inipomp® (Pantoprazole) et Eupantol® (Pantoprazole), n'est pas faite.

Le délai d'apparition et le(s) PT associés à l'effet indésirable sont examinés pour les cas pour lesquels des patch tests ou des photo patch tests ont été effectués.

4.7 Analyse descriptive

L'analyse descriptive des variables qualitatives présente la fréquence des modalités pertinentes.

L'analyse des variables quantitatives présente l'effectif, la moyenne, l'écart-type.

5 Résultats

La requête effectuée par l'ANSM dans la BNPV a permis d'identifier 2119 cas, dont 38 ont été inclus dans l'étude. Le nombre de cas retenus à chaque étape de la sélection de la population est présenté en figure 4.

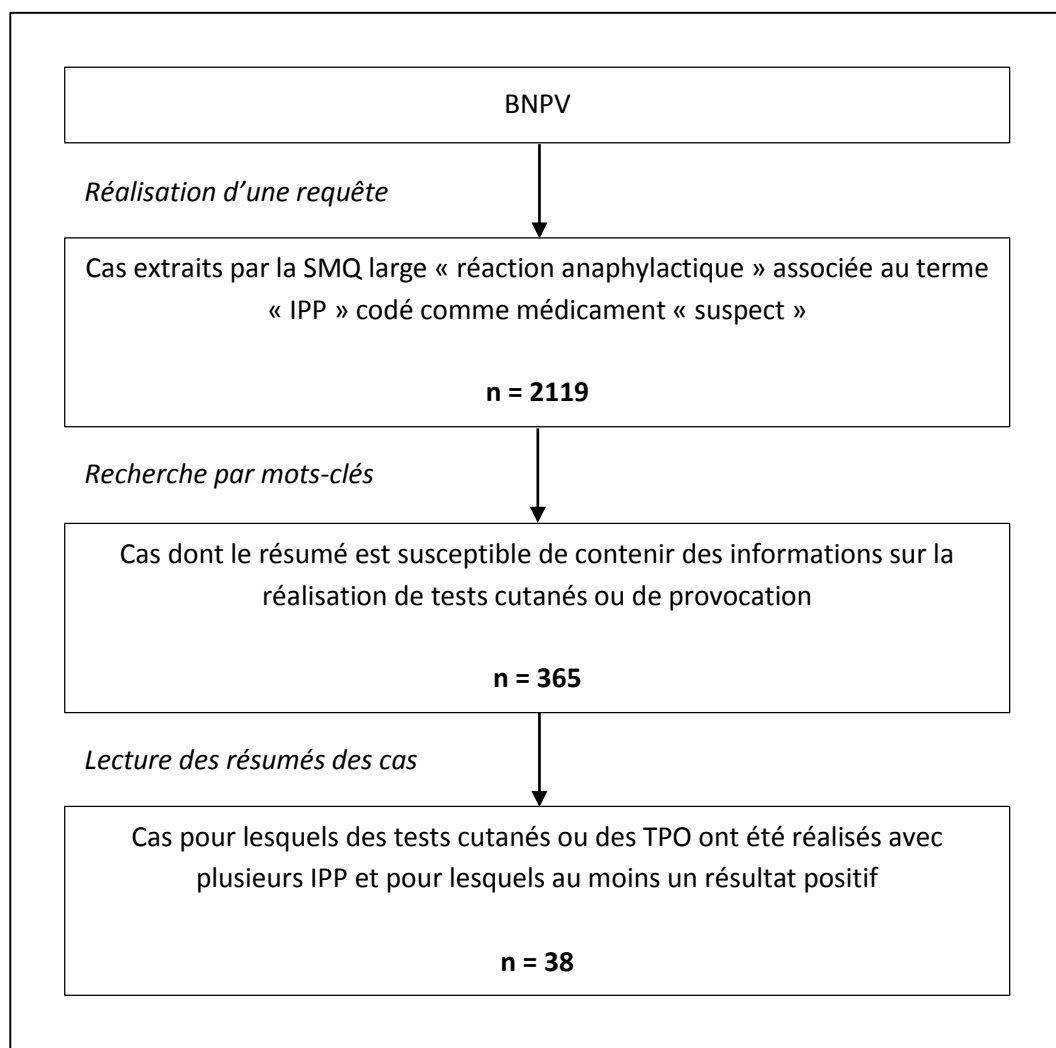


Figure 4 : Population sélectionnée à partir de la BNPV

5.1 Données épidémiologiques

La population étudiée est constituée de 25 femmes et 13 hommes.

L'âge du patient correspondant au cas n°4 est inconnu. L'âge moyen est de 51 ans +/- 12 ans. L'âge maximum est de 81 ans, l'âge minimum est de 26 ans.

5.2 IPP suspects

L'oméprazole est suspect dans 14 cas, l'ésoméprazole dans 10 cas, le pantoprazole dans 10 cas, le lansoprazole dans 5 cas et le rabéprazole dans 3 cas. Dans quatre cas, il y a deux IPP suspects.

5.3 Indications des IPP

Cette information est disponible pour 9 cas. L'indication a été une gastralgie dans 3 cas, une prophylaxie anti-ulcère gastrique dans 2 cas. Les indications suivantes sont retrouvées chacune dans un cas : œsophagite, RGO, infection à *Helicobacter Pylori*, réalisation d'un TPO.

5.4 Tests cutanés et TPO effectués

Les tests cutanés et les TPO effectués pour les 38 cas de l'étude sont présentés dans le tableau 7.

Un résultat positif est noté « + », un résultat négatif est noté « - ». Les résultats des rechallenges, inscrits dans les colonnes « TPO », sont précédés de la lettre « R ». Lorsque la nature des tests effectués est inconnue, le résultat est noté dans les colonnes réservées aux tests cutanés et précédé de la lettre « I ».

Tableau 7 : Résultats des tests effectués

Cas	IPP suspect	Tests cutanés					TPO				
		O	E	P	L	R	O	E	P	L	R
1	Pantoprazole		-	+							
2	Esoméprazole		+	-							
3	Oméprazole	+			+						
4	Pantoprazole			+			-				
5	Oméprazole	+	+								
6	Rabéprazole	-	-	-	-	+			-		
7	Pantoprazole				I -				+		
8	Esoméprazole		-	-				+			
9	Oméprazole	-	+	+	-	-					
10	Esoméprazole	-	+	+	-	-					
11	Lansoprazole Oméprazole	-			+						
12	Lansoprazole	-	-	-	+	-					
13	Rabéprazole	+	+								
14	Pantoprazole			+				R +	+		
15	Pantoprazole		+	+							
16	Esoméprazole	+		+							
17	Oméprazole	+		+							
18	Esoméprazole	+	I +		-						
19	Lansoprazole	+		+							
20	Lansoprazole	+		+	-						
21	Esoméprazole		-			+					

Cas	IPP suspect	Tests cutanés					TPO				
		O	E	P	L	R	O	E	P	L	R
22	Oméprazole Pantoprazole	+		+							
23	Esoméprazole	+	-	-	-					-	
24	Pantoprazole Rabéprazole	-	+		-	-					
25	Oméprazole Pantoprazole	-	-	+	-	-					
26	Esoméprazole	+	+								
27	Pantoprazole	+		+							
28	Pantoprazole	+		+							
29	Esoméprazole	+	-	+							
30	Oméprazole	+	+	+	+	+					
31	Oméprazole	+		+		+					
32	Oméprazole	+								R -	
33	Lansoprazole	-	-	+	+	+					
34	Oméprazole	-	-	-			+				
35	Oméprazole	+	+	-	-	-					
36	Oméprazole						R +			R +	
37	Esoméprazole	+	+	+							
38	Oméprazole	+	+	+		+					

O = oméprazole, E = ésomeprazole, P = pantoprazole, L = lansoprazole, R = rabéprazole

5.5 Allergies croisées aux IPP mises en évidence

Le tableau 8 présente les allergies croisées aux IPP mises en évidence, il a été construit à partir des données obtenues par les 38 cas de l'étude.

Tableau 8 : Allergies croisées aux IPP mises en évidence

Type d'allergies aux IPP mises en évidence	Nombre de cas	Identification des cas
Allergie isolée	14	
P	4	1, 4, 7, 25
O	3	23, 32, 34
E	3	2, 8, 24
L	2	11, 12
R	2	6, 21
Allergie croisée à tous les IPP	1	
O E P L R	1	30
Allergies croisées partielles	23	
O P	8	16, 17, 19, 20, 22, 27, 28, 29
O E	5	5, 13, 18, 26, 35
E P	4	9, 10, 14, 15
O L	2	3, 36
O E P	1	37
O P R	1	31
P L R	1	33
O R P E	1	38

O = oméprazole, E = ésoméprazole, P = pantoprazole, L = lansoprazole, R = rabéprazole

5.6 Nombre d'IPP testés pour chaque cas

La population étudiée a été catégorisée en fonction du nombre d'IPP testés. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 5.

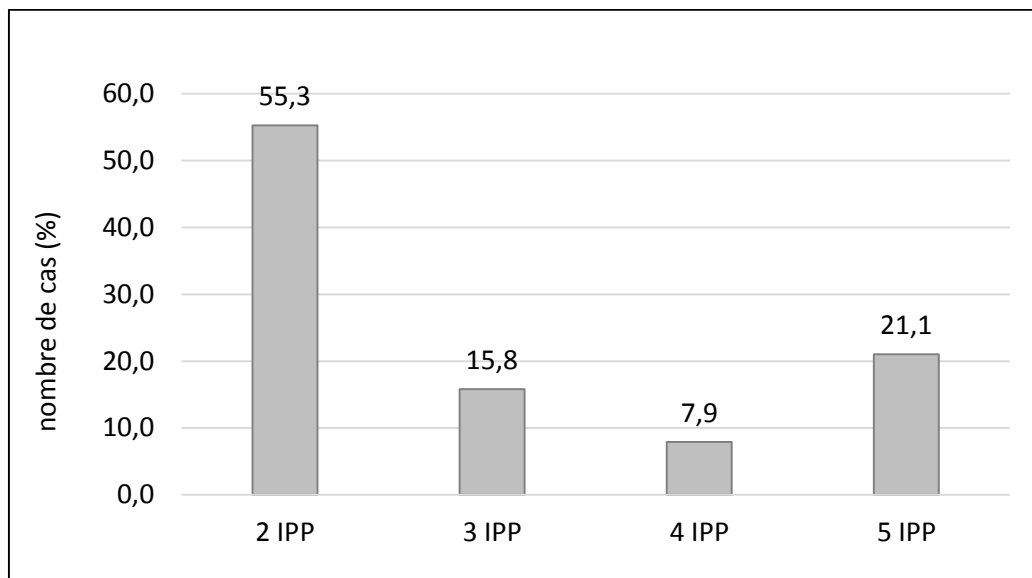


Figure 5 : Nombre d'IPP testés dans la population étudiée

5.7 Manifestations cliniques et gravité des hypersensibilités IgE-médiées aux IPP

Les PT retrouvés pour deux cas ou plus sont présentés dans le tableau 9. Un cas peut être décrit par plusieurs PT.

Tableau 9 : Manifestations cliniques des hypersensibilités IgE-médiées aux IPP les plus fréquemment rencontrées dans la population étudiée

PT	Nombre de cas
Urticaire	10
Réaction anaphylactique	9
Choc anaphylactique	6
Prurit	5
Prurit généralisé *	5
Rash	4
Angio-œdème	3
Dyspnée	3
Œdème	2
Œdème de la face **	2
Hypotension	2
Pression artérielle systolique diminuée ***	2
Hypersensibilité	2

* Prurit retrouvé dans 4 cas, prurit généralisé dans 1 cas

** Œdème retrouvé dans 1 cas, œdème de la face dans 1 cas

*** Hypotension retrouvé dans 1 cas, pression artérielle systolique diminuée dans 1 cas

Les PT suivants ont été relevés chacun pour un cas : choc anaphylactoïde, éruption cutanée toxique, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, éruption pustuleuse, hyperhidrose, vomissement.

La réaction d'hypersensibilité a été grave chez 19 patients et non grave chez les 19 autres patients. Aucun décès n'est rapporté, mais 6 mises en jeu du pronostic vital sont retrouvées. L'évolution de l'effet indésirable a été favorable pour tous les cas.

5.8 Patch tests et photo patch tests relevés

Les cas pour lesquels des patch tests ont été effectués, ainsi que le délai d'apparition de l'effet indésirable et le(s) PT associés, sont présentés dans le tableau 10. Aucun photo patch test n'a été réalisé.

Tableau 10 : Cas pour lesquels des patch tests ont été effectués, associés au délai d'apparition et au(x) PT correspondants

Cas	PT	Délai d'apparition de l'effet
4	Rash	NR
13	Prurit Eruption maculopapuleuse	NR
24	Vomissement Rash	NR
26	Eruption pustuleuse Eruption érythémateuse	NR

NR = non renseigné

5.9 Années de notification

Les années de notifications des cas d'hypersensibilités allergiques sont présentées dans la figure 6.

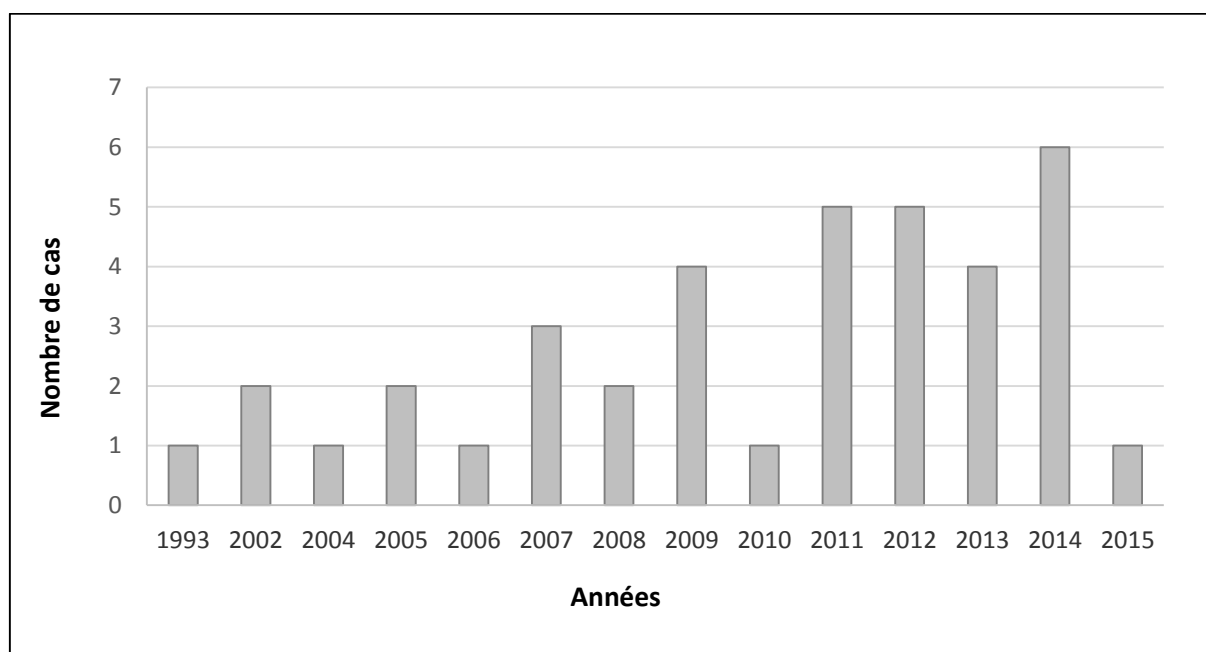


Figure 6 : Classement des cas par année de notification

6 Discussion

Cette étude pharmaco-épidémiologique a permis de décrire 38 cas d'hypersensibilités allergiques IgE-médiées aux IPP, explorées par des tests cutanés et/ou des TPO. L'effectif de cette étude est donc supérieur à ceux des deux principales études publiées sur ce sujet, menées par *Bonadonna et al* (2) et *Kepil Özdemir et al* (29), où des allergies IgE-médiées ont été mises en évidence par des tests cutanés et/ou des TPO chez, respectivement, 15 et 34 patients.

Nos résultats mettent en évidence **trois schémas d'allergies croisées** aux IPP : allergie à tous les IPP, allergie isolée, allergie croisée partielle.

Une **allergie à tous les IPP** est mise en évidence dans un cas, il s'agit du cas n°30. Des tests cutanés ont été pratiqués avec les cinq IPP, ils sont tous positifs. Des allergies à tous les IPP ont également rapportées par *Bergmann et al* (1) et *Bose et al* (3).

Nous retrouvons des **allergies isolées** dans 14 cas. Toutefois dans 8 de ces cas, seuls deux IPP ont été testés. Pour 3 cas, l'exploration a été réalisée avec les cinq IPP par des tests cutanés. Des allergies isolées aux IPP, vérifiées par des TPO négatifs aux quatre autres IPP, ont été rapportées dans la littérature (29).

Des **allergies croisées partielles** sont mises en évidence dans 23 cas. Les plus fréquemment rencontrées sont les allergies entre l'ésoméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole. En effet les cas d'allergies oméprazole-pantoprazole, oméprazole-ésoméprazole, ésoméprazole-pantoprazole et oméprazole-ésoméprazole-pantoprazole représentent 78 % des allergies croisées partielles. Dans la plupart des cas, seulement deux de ces trois IPP sont impliqués. Toutefois, aucun TPO négatif permettant d'affirmer qu'il n'y a pas d'allergie au troisième IPP n'est retrouvé. Par ailleurs, des tests cutanés ont été effectués avec le lansoprazole +/- le rabéprazole dans cinq cas, les résultats sont négatifs. Une allergie croisée partielle pantoprazole-lansoprazole-rabéprazole a été mise en évidence. Pour ce cas, l'exploration a été réalisée avec les cinq IPP par tests cutanés, des résultats négatifs ont été obtenus avec l'oméprazole et l'ésoméprazole.

Le recoupement des conclusions émises par *Bergman et al* (1), *Bonadonna et al* (2) et *Bose et al* (3) amène à l'hypothèse suivante : des allergies croisées partielles existent entre l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole mais pas le rabéprazole ni le lansoprazole, et inversement. Cette hypothèse est soutenue par les points communs et différences structurales des IPP : l'oméprazole et le pantoprazole ont respectivement des chaînes méthoxy et difluorométhoxy fixées au noyau benzimidazole, alors que le lansoprazole et le rabéprazole ne sont pas substitués sur ce noyau. Par contre sur la pyridine, ils possèdent respectivement des chaînes trifluoroéthoxy et méthoxypropoxy (43). Les allergies croisées les plus fréquemment observées dans notre étude concernent l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole, mais aucune allergie croisée partielle au rabéprazole et au lansoprazole n'a été mise en évidence. Ainsi nos résultats appuient partiellement ces données de la littérature. Toutefois, le fait que dans notre étude le lansoprazole et le rabéprazole soient les IPP suspects dans peu de cas, respectivement cinq et trois cas, a potentiellement limité la mise en évidence d'allergies croisées entre ces deux IPP. L'étude de *Kepil Özdemir et al* (29), quant à elle, met en avant des allergies croisées partielles au lansoprazole et au pantoprazole. Cela n'est pas retrouvé dans notre étude.

La diversité des allergies croisées partielles observées suggère que les métabolites des IPP pourraient être impliqués. Les IPP subissent une métabolisation hépatique par plusieurs CYP, principalement le CYP2C19 et le CYP3A4. Néanmoins, à la différence des autres molécules de sa classe, le rabéprazole est majoritairement transformé en rabéprazole-thioéther par réduction non enzymatique, comme le montre la figure 7. L'implication des CYP est moindre. Ainsi les structures chimiques des métabolites des IPP peuvent être variées et potentiellement impacter les allergies croisées. Les variations interindividuelles semblent également pouvoir jouer un rôle : du fait du phénomène de polymorphisme, environ 3 % de la population caucasienne et 15 à 20 % de la population asiatique possède une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont dits métaboliseurs lents. Chez ces individus, la formation de métabolites habituellement dit mineurs est plus importante (35,73).

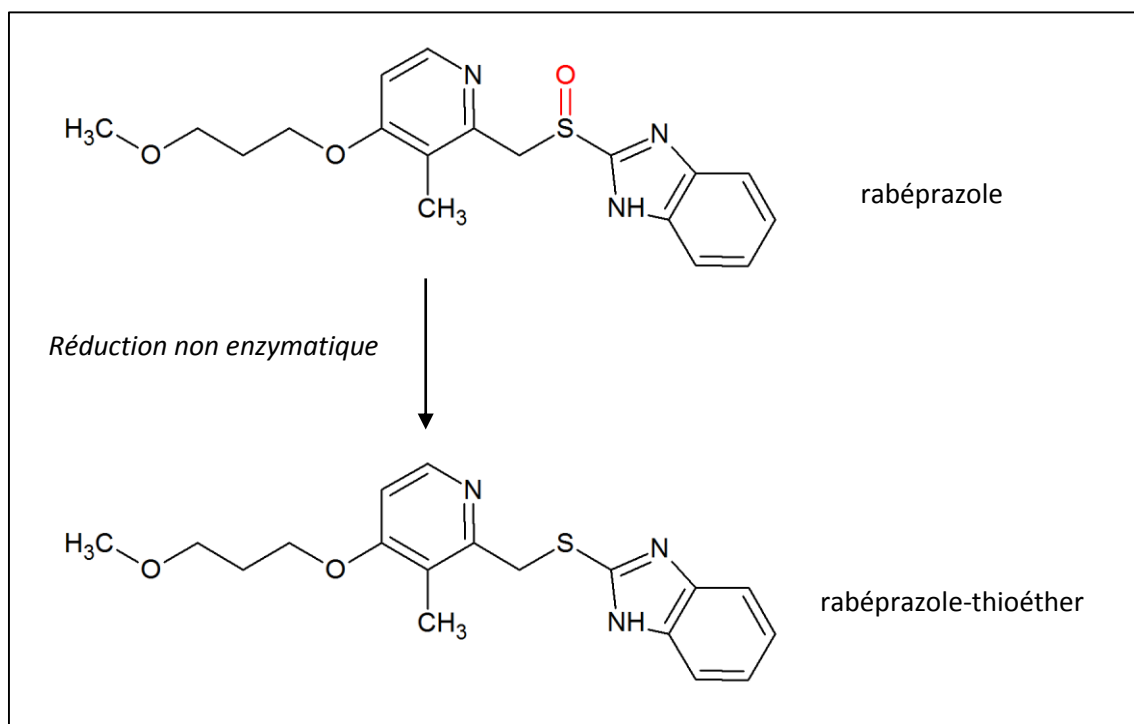


Figure 7 : Réduction non enzymatique du rabeprazole en rabeprazole-thioéther

La plupart des tests recensés dans notre étude sont des tests cutanés. La **valeur diagnostique** de ces tests est un point essentiel à prendre en compte pour l'interprétation des résultats. Leur VPP est estimée à 100 % (2,29), un résultat positif indique donc une hypersensibilité allergique. Ainsi le cas n°30 correspond réellement à une allergie à tous les IPP. Il n'en est pas de même pour un test cutané négatif, il ne suffit pas à prouver l'absence d'hypersensibilité allergique. En effet, la VPN des tests cutanés pour les IPP est estimée à 71 % (29) ou 92 % (2) selon les études. **Cela signifie que 8 à 29 % des tests négatifs sont des faux négatifs.** Le test permettant de s'assurer de l'absence d'allergie est le TPO. Dans notre étude, quatre tests cutanés négatifs ont été vérifiés par des TPO. Il s'avère que deux étaient des vrais négatifs (cas n°6 et n° 23) alors que les deux autres étaient des faux négatifs (cas n°8 et n°34). Afin de confirmer un résultat négatif obtenu par un test cutané, la réalisation d'un TPO est indispensable. Dans les cas d'allergies isolées seuls quelques TPO négatifs sont retrouvés ponctuellement et, parmi l'ensemble des cas d'allergies croisées partielles, aucun TPO négatif n'est observé. En conséquence, des hypersensibilités allergiques à plus d'IPP que ce que notre étude a démontré ne peuvent pas être exclues.

Les **manifestations cliniques des hypersensibilités IgE-médiées aux IPP** les plus fréquemment rencontrées dans notre étude sont cohérentes avec ce qui est décrit dans la littérature. En effet, des symptômes tels que l'urticaire, le prurit, le rash, l'angio-œdème, l'œdème, la dyspnée, ainsi que des réactions anaphylactiques et des chocs anaphylactiques ont été décrits auparavant (43–46,53–57). Suite à la survenue et la prise en charge de l'hypersensibilité IgE-médiée, une évolution favorable a été observée pour tous les patients. Cependant, la moitié des cas ont été graves et le pronostic vital a été mis en jeu dans six cas.

Les **IPP suspects** et les hypersensibilités allergiques les plus fréquemment rencontrés dans notre étude coïncident avec les IPP les plus utilisés : l'ésoméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole. Ces trois molécules figurent parmi les trente substances actives les plus vendues à l'officine en quantité. Leurs génériques respectifs représentent 20 millions, 19 millions et 11 millions de boîtes vendues en 2013 (74). Plus généralement, **la consommation des IPP en France est élevée**, comme le rapporte la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) : elle était de 19 comprimés par personne par an en 2005 et est passée à 23,5 en 2007. En 2009, le premier IPP disponible sans prescription médicale apparaît à l'officine, il s'agit du Pantozol Control® (pantoprazole). Depuis, des spécialités contenant de l'ésoméprazole et de l'oméprazole ont également été mises sur le marché de l'automédication, comme le Mopralpro® (oméprazole) et le Nexium Control® (ésoméprazole). Or ces médicaments ne sont pas inoffensifs, ils peuvent déclencher des hypersensibilités allergiques, **effet indésirable imprévisible** et pouvant être grave comme le souligne notre étude. Il est inutile de faire courir ce risque au patient si le recours à un IPP n'est pas justifié.

Pourtant, les prescriptions hors autorisation de mise sur le marché (AMM) représentent un pourcentage élevé de la totalité des prescriptions d'IPP. Trois situations de mésusage ont déjà été identifiées : les co-prescriptions IPP/AINS dans le cadre de pathologies non chroniques chez des patients non à risque, les symptômes ORL traités de façon empirique comme symptômes extra-œsophagiens du RGO, la prévention des lésions hémorragiques digestives hautes chez les patients hospitalisés en unité de soin intensif (42,75,76). Ce phénomène d'utilisation hors AMM des IPP semble retrouvé dans notre étude, où **l'indication à la prise d'IPP** a pu être relevée dans 9 cas. Dans 3 à 5 cas, le recours à un IPP n'était pas justifié : la gastralgie, retrouvée dans 3 cas, ne figure pas parmi les indications des IPP et la prophylaxie anti-ulcère gastrique associée à la prise d'AINS, retrouvée dans 2 cas, n'est à envisager que chez les patients à risques.

Le classement des cas de notre étude par **année de notification** permet de dégager la tendance suivante : plus de cas ont été notifiés récemment. Cette observation peut être liée à différents facteurs. Tout d'abord, la consommation des IPP est croissante, la survenue d'effets indésirables liés à ces molécules l'est donc aussi. Il est également envisageable que des explorations soient réalisées avec les IPP plus régulièrement depuis quelques années. De plus, depuis le décret du 08 novembre 2012 n°2012-1244, autorisant la déclaration d'effet indésirable par les patients et rendant obligatoire la déclaration de tout effet indésirable pour certains professionnels de santé, le taux de notification ainsi que le niveau de détail de ces notifications sont en augmentation.

L'étude réalisée présente plusieurs **limites**. Tout d'abord il semble que les hypersensibilités IgE-médiées aux IPP, bien que potentiellement graves, soient peu explorées. L'inclusion de seulement 38 cas à notre étude alors que la requête effectuée dans la BNPV a permis d'extraire 2119 cas, parmi lesquels 365 cas ont été identifiés par mots clés comme potentiellement intéressants, pourrait être due au fait que, dans de nombreux cas des explorations allergologiques relatives à des médicaments suspects autres que l'IPP aient été privilégiées. De plus ce sont majoritairement des explorations partielles qui sont effectuées : les cinq IPP ont été testés dans 21,1 % des cas seulement, et dans 55,3 % des cas seuls deux IPP ont été testés. Les tests cutanés négatifs ont rarement mené à la réalisation de TPO, seul test permettant d'exclure une hypersensibilité allergique. En conséquence, les allergies isolées et croisées partielles mises en évidence dans cette étude ne peuvent pas être considérées avec certitude. Contrairement à *Bonadonna et al* (2) et *Kepil Özdemir et al* (29), et du fait de la méthodologie rétrospective que nous avons mise en œuvre, peu d'informations ont été colligées concernant les allergies aux différents IPP.

Pour réaliser cette étude, seuls des cas d'hypersensibilité allergique IgE-médiée ont pu être extraits de la BNPV. Le développement de SMQ est relativement récent puisqu'il a été initié en 2002, et il n'existe pas de SMQ pour toutes les affections médicales, comme par exemple pour les hypersensibilités allergiques non IgE-médiées, nous n'avons donc pas pu les étudier (12).

Toutefois, des patch tests ont été effectués dans quatre cas de l'étude (cas n°4, n°13, n°24, n°26). Or ces tests s'adressent à l'exploration d'hypersensibilités non-immédiates. Il est envisageable que la requête SMQ effectuée dans la BNPV ait autorisé l'inclusion de cas d'hypersensibilités allergiques non IgE-médiées. Des hypersensibilités de ce type avec les IPP sont décrites dans la littérature, elles peuvent se manifester par un eczéma, des papules par exemple (3). Des réactions mettant en jeu le pronostic vital ont également été observées, telle que le DRESS (48) ou le syndrome de Lyell (49).

Dans les cas n°13 et n°24, sont retrouvés les PT « vomissement » et « prurit » qui sont évocateurs d'une hypersensibilité allergique IgE-médiée ; mais aussi des PT qui peuvent être évocateurs d'une hypersensibilité allergique non-immédiate : « rash » et « éruption maculopapuleuse ». Dans les cas n°4 et n°26, des PT pouvant également évoquer une hypersensibilité allergique non-immédiate sont retrouvés. Les délais d'apparition de l'effet ne sont pas précisés. Ainsi il est difficile d'établir clairement s'il s'agit d'hypersensibilités allergiques IgE-médiées ou non. Leur inclusion peut avoir été autorisée par la SMQ « réaction anaphylactique » du fait de son utilisation en mode « large ». Ce mode de recherche prend en compte des termes permettant d'identifier des cas représentant très probablement l'affection concernée, dit « étroits » ; et des termes de nature moins spécifiques, dits « larges ». Il présente une plus grande sensibilité mais une moins bonne spécificité qu'une recherche « étroite » (12).

La BNPV donne accès à des informations diverses et nombreuses à propos des cas de pharmacovigilance qui y sont répertoriés. Pourtant peu de données ont été colligées concernant les allergies aux différents IPP. Il est possible que des tests cutanés et TPO aient été effectués, mais que parfois cette information n'ait pas été relayée lors de la déclaration de l'hypersensibilité allergique à l'ANSM. Par ailleurs, les disparités de consommation des molécules en termes de quantité au sein de la classe des IPP constituent un biais. En effet, aucune différence de tolérance d'un IPP à l'autre n'a été mise en évidence et les IPP les plus consommés sont l'ésoméprazole, l'oméprazole, le pantoprazole. Il est donc attendu que le nombre de notifications d'effets indésirables liées à ces trois molécules soit plus élevé. La non exhaustivité des effets indésirables déclarés est également une limite de cette étude. Bien que la notification de tout effet indésirable médicamenteux soit une obligation légale pour certains professionnels de santé, le taux de déclaration des effets indésirables graves est estimé à seulement 5 %. Les notifications spontanées représentent cependant un moyen efficace pour identifier de nouveaux signaux de pharmacovigilance. Malheureusement ce système est entravé par une sous notification à la fois quantitative et qualitative. Il est toutefois important de souligner que le taux de notification en France est l'un des plus élevés parmi les pays européens, il avoisine les 389,7 notifications par millions d'habitants et par an (77–79).

7 Conclusion

Cette étude met en évidence les principaux schémas d'allergies croisées aux IPP suivants : allergie à tous les IPP, allergie isolée, allergie croisée partielle. Les allergies croisées partielles les plus fréquentes concernent l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole. Une allergie croisée partielle au pantoprazole, rabéprazole et lansoprazole a également été mise en évidence. Néanmoins, les explorations allergologiques ont été incomplètes dans la plupart des cas et le TPO a rarement été pratiqué en cas de test cutané négatif. Ainsi, les allergies croisées partielles et isolées mises en évidence ne peuvent pas être considérées avec certitude, la comparaison de nos résultats aux données de la littérature a été limitée.

La consommation des IPP en France est répandue et depuis 2009 certains IPP sont disponibles en automédication. Cependant leur utilisation n'est pas toujours justifiée, un pourcentage élevé des prescriptions est effectué hors AMM. Or l'hypersensibilité allergique IgE-médiée est un effet indésirable non prédictible et potentiellement grave. C'est un risque qu'il est inutile de faire courir au patient si le recours à un IPP n'est pas nécessaire.

Suite à la survenue de cet effet indésirable, une exploration complète semble essentielle afin de ne pas systématiquement présumer une allergie de classe et de pouvoir éventuellement proposer un IPP alternatif en toute sécurité. En effet, les IPP sont le traitement de choix pour le RGO mais aussi pour d'autres pathologies liées à l'acidité gastrique (38). Il n'y a actuellement pas de consensus concernant les différentes allergies croisées partielles possibles et l'éventualité d'une allergie à tous les IPP ne peut être écartée sans la réalisation de tests.

Bibliographie

1. Bergmann M, Guignard B, Ribi C. [Hypersensitivity to proton pump inhibitors]. Rev Médicale Suisse. 18 avr 2012;8(337):830-5.
2. Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A, et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. J Allergy Clin Immunol. août 2012;130(2):547-9.
3. Bose S, Guyer A, Long A, Banerji A. Evaluation and management of hypersensitivity to proton pump inhibitors. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. déc 2013;111(6):452-7.
4. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. sept 2001;56(9):813-24.
5. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. Mai 2004;113(5):832-6.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse. 2014.
7. Demoly P. Allergie et intolérance (pseudo-allergie) aux médicaments. Définitions. In: Allergie aux médicaments Tests immuno-biologiques. John Libbey Eurotext; 2006. p. 47-52.
8. Vervloet D, EAACI. Les définitions de WAO/EAACI relative à l'allergie [Internet]. [cité 3 mars 2016]. Disponible sur: http://www.eaaci.org/attachments/304_French.pdf
9. Gell P, Coombs R. The classification of allergic reactions underlying disease. In: Clinical aspects of immunology. Blackwell Science; 1963.
10. Abbas AK, Lichtman AH. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 4ème édition. Elsevier Masson; 2013.
11. Kuby J, Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Immunologie. 6ème édition. Dunod; 2008.
12. International Conference on Harmonisation. Guide d'introduction aux questions MedDRA normalisées ou SMQ (Standardised MedDRA Queries) Version 15.1.
13. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/drug-allergy-updated-practice-param.pdf>

14. ANSM. Fiche technique des effets indésirables receveurs. Allergie. [Internet]. 2015. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b33a055dc6626bb42e14404534b570d.pdf
15. Kolopp-Sarda M-N, Faure GC, Kohler C. Exploration des hypersensibilités de type II et III. In: Allergie aux médicaments Tests immuno-biologiques. John Libbey Eurotext; 2006. p. 137-44.
16. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med. 21 oct 2003;139(8):683-93.
17. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. Rev Médecine Interne. avr 2015;36(4):256-70.
18. Demoly P, Piette V, Messaad D. Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances ? Rev Mal Respir. avr 2002;19(2):260-2.
19. 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. janv 2002;57(1):45-51.
20. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. Allergy. sept 1999;54(9):999-1003.
21. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy. sept 2003;58(9):854-63.
22. Ponvert C, Scheinmann P. Grands principes du diagnostic étiologique des réactions d'hypersensibilité immédiate aux médicaments et substances biologiques. In: Allergie aux médicaments Tests immuno-biologiques. John Libbey Eurotext; 2006. p. 71-82.
23. Mayorga C, Celik C, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues Cernadas J, et al. In vitro diagnostic tests for immediate and delayed DHR - EAACI [Internet]. [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.eaaci.org/activities/task-forces/ongoing-task-forces/716-drug-hypersensitivity/2241-in-vitro-task-force-executive-summary.html>
24. Drouet M. Les tests biologiques dans le diagnostic de l'allergie aux médicaments. In: Allergie aux médicaments Tests immuno-biologiques. John Libbey Eurotext; 2006. p. 53-8.
25. Guilloux L, Benoit Y. Test d'histamino-libération dans l'allergie médicamenteuse. In: Allergie aux médicaments Tests immuno-biologiques. John Libbey Eurotext; 2006. p. 93-6.
26. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. Allergy. juill 2001;56(7):688-92.

27. Kvedariene V, Rongier M, Minh H-BC, Bousquet PJ, Demoly P, Arnoux B. Variation d'expression du CD63 des basophiles humains après stimulation médicamenteuse in vitro. Application à la clinique. In: Allergie aux médicaments Tests immuno-biologiques. John Libbey Eurotext; 2006. p. 97-100.
28. Laroche D. Tryptase, histamine. In: Allergie aux médicaments Tests immuno-biologiques. John Libbey Eurotext; 2006. p. 83-8.
29. Kepil Özdemir S, Yılmaz I, Aydın Ö, Büyükoztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, et al. Immediate-type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Allergy*. août 2013;68(8):1008-14.
30. Nendaz MR, Perrier A. [Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of a diagnostic test]. *Rev Mal Respir*. avr 2004;21(2):390-3.
31. Prescrire Rédaction. Rapports de vraisemblance : utiles pour passer d'une grande incertitude à la « quasi-certitude ». *Rev Prescrire*. juillet 2011;31(333):543-6.
32. Nendaz MR, Perrier A. [Bayes theorem and likelihood ratios]. *Rev Mal Respir*. avr 2004;21(2 Pt 1):394-7.
33. Begg CB, Greenes RA. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics*. mars 1983;39(1):207-15.
34. Barbaud A. Usefulness of drug patch testing in cutaneous drug allergy: what is new? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. juin 2003;43(4):222-6.
35. Résumé des caractéristiques du produit - MOPRAL 20 mg, gélule gastro-résistante [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64103828&typedoc=R#RcpPr emiereAutorisation>
36. Résumé des caractéristiques du produit - INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64578892&typedoc=R>
37. Accueil [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
38. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res*. mars 2009;59(3):135-53.
39. Résumé des caractéristiques du produit - LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66475001&typedoc=R>

40. Résumé des caractéristiques du produit - PARIET 10 mg, comprimé gastro-résistant [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66035518&typedoc=R>
41. Résumé des caractéristiques du produit - EUPANTOL 20 mg, comprimé gastro-résistant [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67232155&typedoc=R>
42. Haute Autorité de Santé. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. 2009.
43. Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, González I, Blasco A, Escudero R, et al. Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):57-60.
44. Pérez-Ezquerro PR, Morillas LS, Martínez JLL, Fernández GD, Gomez-Tembleque M del P, Alvarez AS, et al. Anaphylaxis to omeprazole. Cross-reactivity with the other proton pump inhibitors. *Allergol Immunopathol (Madr)*. févr 2011;39(1):54.
45. Porcel S, Rodríguez A, Jiménez S, Alvarado M, Hernández J. Allergy to lansoprazole: study of cross-reactivity among proton-pump inhibitors. *Allergy*. août 2005;60(8):1087-8.
46. Vovolis V, Christogianni K, Koutsostathis N. Immunoglobulin E-mediated anaphylaxis to rabeprazole. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(4):360-1.
47. Odeh M, Lurie M, Oliven A. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with omeprazole. *Postgrad Med J*. févr 2002;78(916):114-5.
48. Caboni S, Gunera-Saad N, Ktiouet-Abassi S, Berard F, Nicolas JF. Esomeprazole-induced DRESS syndrome. Studies of cross-reactivity among proton-pump inhibitor drugs. *Allergy*. nov 2007;62(11):1342-3.
49. Heaton NR, Edmonds EVJ, Francis ND, Bunker CB, Bowling JCR, Morar N. Fatal toxic epidermal necrolysis due to lansoprazole. *Clin Exp Dermatol*. nov 2004;29(6):612-3.
50. Thakor A, Burke A, Handfield-Jones S, Sinha A, Palmer M, Burns A. Toxic epidermal necrolysis and neutropaenia: complications of omeprazole. *Australas J Dermatol*. août 2009;50(3):207-10.
51. Gouraud A, Vochelle V, Descotes J, Vial T. Proton pump inhibitor-induced neutropenia: possible cross-reactivity between omeprazole and pantoprazole. *Clin Drug Investig*. 2010;30(8):559-63.
52. Bong JL, Lucke TW, Douglas WS. Lichenoid drug eruption with proton pump inhibitors. *BMJ*. 29 janv 2000;320(7230):283.

53. Sánchez-Morillas L, Rojas Pérez-Ezquerro P, González Mendiola R, Gómez-Tembleque Ubeda P, Santos Alvarez A, Laguna-Martínez JJ. Eleven cases of omeprazole hypersensitivity: diagnosis and study of cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):130-2.
54. Garrido Fernández S, Cumplido JA, Rábano A, Martínez D, Blanco C, Carrillo T. Allergy to proton pump inhibitors: diagnosis and assessment of cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(2):140-1.
55. Sobrevia Elfau MT, Garcés Sotillos M, Ferrer Clavería L, Segura Arazuri N, Monzón Ballarín S, Colás Sanz C. Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(2):157-61.
56. Abdul Razzak E, Tomás M, Tornero P, Herrero T. Nine cases of allergy to omeprazole. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(3):228-30.
57. Vovolis V, Koutsostathis N, Stefanaki E. IgE-mediated anaphylaxis to proton pump inhibitors - cross-reacting study. *Allergy*. sept 2008;63(9):1251-2.
58. Silva D, Castro E, Cernadas J. Allergy suspicion to proton pump inhibitors - taking advantage of cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 131(2):AB165.
59. Blayac J-P. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française: la pharmacovigilance.
60. Uppsala Monitoring Centre. who-umc.org [Internet]. Uppsala Monitoring Centre. [cité 16 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=96979&mn1=7347&mn2=7469>
61. Pharmacovigilance Centre Régional de Champagne-Ardenne. Rôle du CRPV [Internet]. [cité 16 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/role-du-crpv/#historique>
62. European Medicines Agency. Pharmacovigilance - EudraVigilance [Internet]. [cité 16 févr 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000149.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5
63. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. 2016 [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/%28offset%29/0>
64. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Champ d'application [Internet]. [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Champ-d-application/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Champ-d-application/(offset)/2)

65. Afssaps. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. 2011.
66. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rôle des différents acteurs [Internet]. [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3#paragraph_8467](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3#paragraph_8467)
67. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Organisation de la pharmacovigilance européenne [Internet]. [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
68. ANSM. Transmission électronique d'observations individuelles d'effets indésirables (ICSRs) avec l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). 2012.
69. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Thérapie*. juin 1978;33(3):373-81.
70. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. avr 1985;40(2):111-8.
71. Cercle de Reflexion sur l'Imputabilité, Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*. déc 2011;66(6):517-25.
72. International Conference on Harmonisation. Guide d'introduction MedDRA Version 15.1. 2012.
73. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. août 1999;13 Suppl 3:27-36.
74. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2014.
75. Prescrire Rédaction. Esoméprazole : 3^e IPP sans ordonnance. *Rev Prescrire*. oct 2014;34(372):743.
76. Le premier IPP sans ordonnance arrive vendredi en pharmacie [Internet]. *Le Quotidien du Pharmacien*. 2009 [cité 31 mai 2016]. Disponible sur: http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/breve/2009/12/02/le-premier-ipp-sans-ordonnance-arrive-vendredi-en-pharmacie_144416
77. Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament : les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. 2009.

78. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salamé G, Fourrier-Réglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf.* 2005;28(8):731-40.
79. Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52(6):423-7.

Vu, le Président du jury,

Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse,

Julien MAHÉ

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : TOURILLON Caroline Joëlle Valérie

Titre de la thèse : Allergies croisées IgE-médiées aux inhibiteurs de la pompe à protons : étude descriptive des données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Résumé de la thèse :

La classe des IPP regroupe cinq molécules : l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et le lansoprazole. Ces médicaments sont considérés comme habituellement bien tolérés. Cependant, ils présentent des effets indésirables, dont des réactions d'hypersensibilité. Des allergies croisées aux IPP sont décrites dans la littérature, trois principaux schémas sont observés : allergie croisée à tous les IPP, allergie isolée, allergie croisée partielle. Concernant les différentes allergies croisées partielles possibles, des hypothèses sont émises mais il n'y a pas à ce jour de consensus. Notre étude, effectuée à partir de cas extraits de la base nationale de pharmacovigilance, a permis de décrire 38 cas d'hypersensibilité IgE-médiée aux IPP. Nous mettons en évidence 23 cas d'allergies croisées partielles, dont 18 concernent l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole. Un cas d'allergie au pantoprazole, lansoprazole et rabéprazole est retrouvé. Toutefois, les explorations effectuées sont incomplètes dans la plupart des cas. Les tests cutanés négatifs ont rarement mené à la réalisation de TPO, seul test permettant d'exclure une hypersensibilité allergique. En conséquence, les allergies isolées et croisées partielles mises en évidence dans cette étude ne peuvent pas être considérées avec certitude. Suite à la survenue de cet effet indésirable, une exploration complète semble essentielle afin de ne pas systématiquement présumer une allergie de classe et de pouvoir éventuellement proposer un IPP alternatif en toute sécurité.

MOTS CLÉS : IPP, HYPERSENSIBILITÉ IGE-MEDIÉE, ALLERGIE CROISÉE, TESTS CUTANÉS, TPO, PHARMACOVIGILANCE

JURY

PRESIDENT : Pr Alain PINEAU, PU-PH de Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Dr Julien MAHÉ, Pharmacien, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Nantes

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Médecin, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Nantes

Dr Aurélie BARON, Médecin, Plate-forme transversale d'allergologie, CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : 2 rue Georges Brassens, 44115 BASSE-GOULAIN