

FOCUS SUR L'HYPERSENSIBILITÉ AUX EXCIPIENTS

Dr Florence HACARD

Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon-Sud
INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie – CIRI

22/05/2024

MASTERCLASS ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE
MODULE 6 MÉDICAMENTS



Inserm

La science pour la santé
From science to health

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

www.chu-lyon.fr

SOMMAIRE

1. DÉFINITION
2. PEG - POLYSORBATES - CREMOPHOR E
3. CARBOXYMETHYLCELLULOSE
4. GÉLATINE
5. AUTRES

DÉFINITION D'UN EXCIPIENT

- **Éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication**
- **Rôles :**
 - Améliore l'aspect et le goût
 - Assure la conservation
 - Facilite la mise en forme et l'administration du médicament
 - Achemine le principe actif vers son site d'action
 - Contrôle l'absorption du principe actif par l'organisme

EXCIPIENTS À EFFETS NOTOIRES

ENTRAINENT DES INTOLÉRANCES INDIVIDUELLES

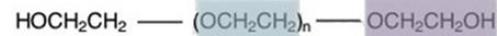
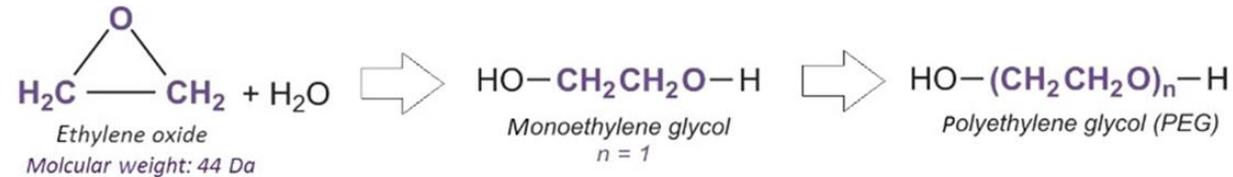
Exemples d'excipients à effets notoires	Contre-indications et effets indésirables
Chlorure de benzalkonium	Irritation, eczéma, difficultés à respirer ; lentilles de contact endommagées
Aspartam	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie
Fructose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique
Lanoline (graisse de laine)	Eczéma
Phénylalanine	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie

→ Quid de l'hypersensibilité aux excipients ?

POLYÉTHYLÈNE GLYCOL « AND CO »

POLYÉTHYLÈNE GLYCOL (PEG) OU MACROGOL

6



(a) Polyethylene glycol (PEG)

- Polymère d'oxyde d'éthylène et d'eau (44Da)
- Différents poids moléculaires (200 à 35000 kDa) :
 - Bas PM (<400kDa)
 - Haut PM (>1000kDa)
 - Absorption intestinale < 10%
 - Pas d'absorption cutanée
- Différentes nomenclatures:
 - Dans l'industrie cosmétique : **PEG + nombre d'unités d'oxyde d'éthylène (ex : PEG 100)**
 - Dans l'industrie pharmaceutique : **PEG ou MACROGOL + poids moléculaire (ex: Macrolog 3350 ou TRANSIPEG®)**

APPLICATIONS DU PEG

- **Industrie pharmaceutique:** laxatifs, préparations intestinales, excipients, liants de pilules, revêtements de surface de comprimés, préparations liquides parentérales, lubrifiants, gels à ultrasons, bases de pommades, suppositoires et conservateurs d'organes
- **Matériaux médicaux :** pansements, hydrogels, os orthopédiques et mastics durs neurochirurgicaux.
- **Médicaments PEGylés** courants dans le cancer, la goutte et les immunothérapies
- **Industrie des cosmétiques et des parfums:** pommades, crèmes, lotions, shampooings, gels capillaires, teintures capillaires, rouges à lèvres, crèmes à raser et produits d'hygiène bucco-dentaire, additifs alimentaires
- **+ Industrie du textile, du papier, du cuir, du plastique, de la céramique, du métal et de la chimie**

HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE AU PEG

- **Rare** - Devenu célèbre suite à la vaccination COVID-19 (PEG 2000)
- **Manifestations cliniques immédiates:** urticaire, oedème, gêne respiratoire. *Anaphylaxie rare*
- **Mécanismes de l'hypersensibilité mal connus :**
 - Sécrétion IgE spécifique anti-PEG suggérant une hypersensibilité de type 1,
 - Sécrétion d'IgG anti-PEG
 - Activation du complément
- **Médicaments en cause:**
 - Médicaments injectables contenant PEG comme molécule active ou excipients (*corticoïdes injectables ++*) – surtout avec PEG de haut PM (PEG 4000)
 - Médicaments oraux contenant PEG comme molécule active (*laxatif, préparation colique*)
 - Plus rarement: médicaments oraux contenant PEG comme excipients (*antalgiques, antiacids, Antibiotiques, antitussifs*)
- **Cosmétiques en cause:**
 - Dentifrice, mousse à raser, crème, gel main, shampooing, démaquillant, crème dépilatoire
- **Autres causes possibles: produits d'entretien**
- **Pas de cas décrit d'allergie alimentaire au PEG**
- Délai moyen de diagnostic: 2 ans

LES TESTS CUTANÉS AU PEG

- Plus le poids moléculaire est grand, plus on augmente la sensibilité du prick-test
 - Sensibilité prick test PEG 20 000 >prick test PEG 3000
 - En pratique, on utilise **Forlax® macrogol 4000** ou **Transipeg macrogol 3350**
- Sensibilisation croisée plus fréquente avec le **polysorbate 80** qu'avec les autres PS
- La positivité du prick test peut se perdre avec le temps: **répéter les tests ++**
- Il existe un risque d'urticaire ou de **réaction systémique** lors des tests: diluer si histoire clinique de réaction sévère
- Rechercher systématiquement une **allergie croisée au polysorbates**



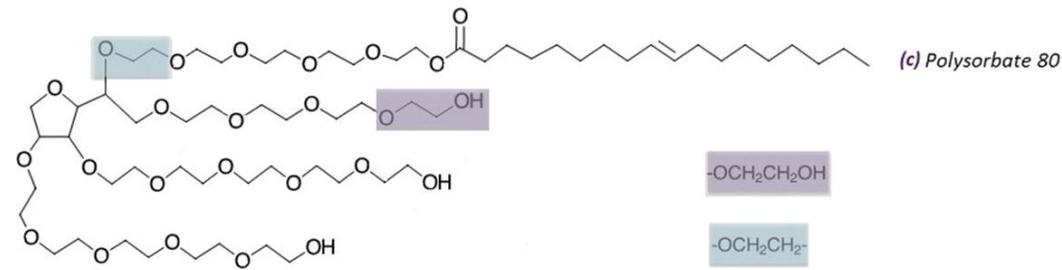
PEG ET ALLERGIES CROISÉES

HOMOLOGIES DE STRUCTURES

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

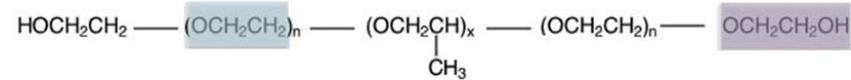
www.chu-lyon.fr

POLYSORBATES



- **Esters d'acide gras et de polyoxyéthylène sorbitane**
- Constitués d'une chaîne aliphatique hydrophobe et d'une « tête » éthoxylée hydrophile
 - molécule amphiphiles utilisées comme tensio-actifs (émulsifiants)
- Applications comme **solubilisant, stabilisant** ou **émulsifiant**
 - Industrie alimentaire : additifs alimentaires
 - Cosmétiques
 - Pharmaceutiques
- **Dénominations** : Polysorbates 20 (E432), 80 (E433), 40 (E434), 60 (435), 65 (436) ou du nom de marque **Tween**
- **Réactions d'hypersensibilités**
 - Activation du complément participant à la réaction d'hypersensibilité?
 - Description de réaction d'hypersensibilité mastocytaire allergique (IgE médiée)
 - Description de sensibilisation croisée entre les polysorbates et le PEG

POLOXAMERE

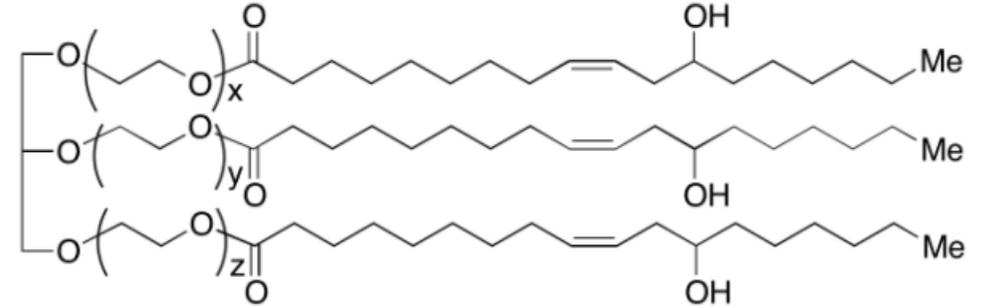


(b) Poloxamer

- Bloc central hydrophobe **Copolymère non ionique à 3 blocs**
- 2 blocs externes hydrophiles de polypropylène glycol
- Applications comme **solubilisant, stabilisant, ou émulsifiant**
 - Industrie cosmétique
 - Industrie pharmaceutique
 - Dentifrice fluoré (Poloxamer 407)
 - Contraception d'urgence: Levonorgestrel (poloxamère 188)
 - Collyres+++ (Brinzolamide / VisuXL Gel® = poloxamere 407, Ikervis/ Verkazia= poloxamere 188)



CREMOPHOR EL



- **Nomenclature** : kolliphor EL, Polyoxyl-35 castor oil, PEG-35 castor oil, Cremophor EL, Macrogolglycerol ricinoleate
- Applications comme **solubilisant, stabilisant, ou émulsifiant**
 - Industrie cosmétiques
 - Industrie pharmaceutiques (ex : Paclitaxel)
- **Réactions d'hypersensibilités**
 - Possible dès le premier contact
 - Réactions anaphylactiques dès la première cure de paclitaxel
 - Voies d'exposition:
 - Solutions parentérales : ciclosporine, tacrolimus, vitamine K (phytonadine), vitamine E, anesthésiques, anticonvulsivants, paclitaxel, huile de ricin
 - Solutions à usage externe : Alodont

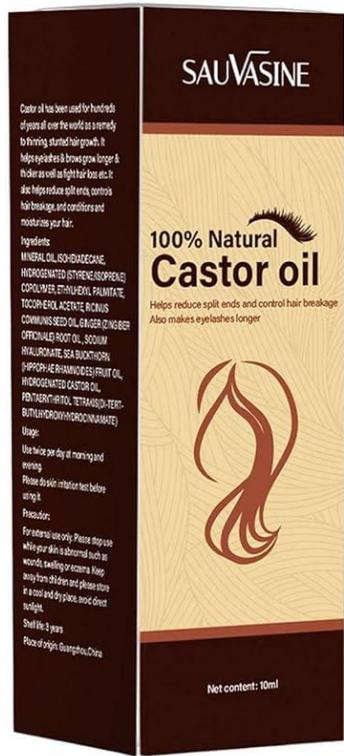
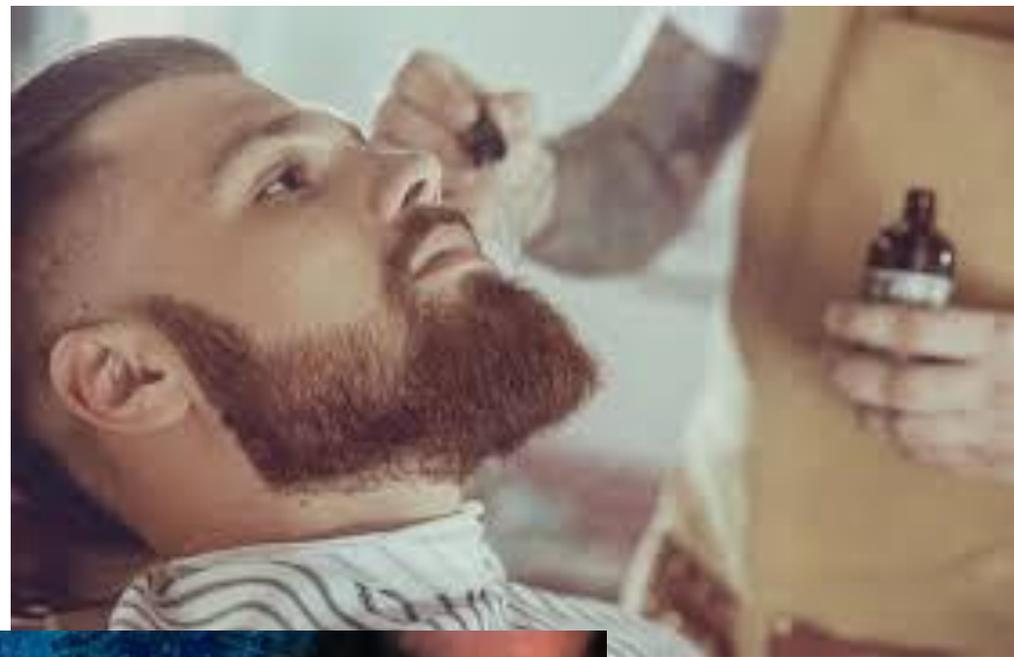
UN PEU D'HISTOIRE SUR L'HUILE DE RICIN

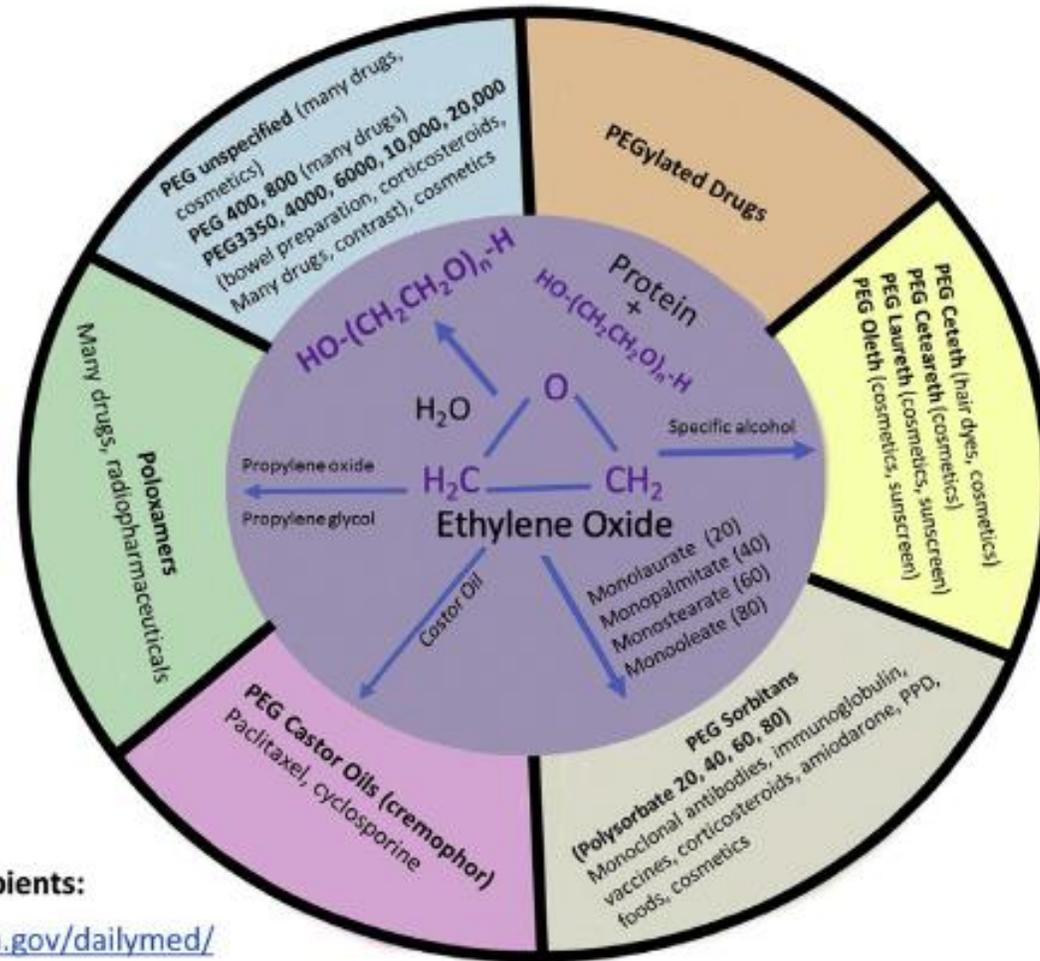
- Longtemps utilisé comme **laxatif** car c'est un purgatif violent
- Altère la muqueuse intestinale et provoque des **pertes importantes en eau et électrolytes**, d'où son action purgative intense et irritante.



Dans l'Italie fasciste, sous le régime de Mussolini, l'huile de ricin était l'un des instruments des Chemises noires. Afin d'humilier leurs adversaires politiques, les fascistes les forçaient à avaler de fortes doses de cette huile qui provoque des diarrhées

ACTUELLEMENT COSMÉTIQUE





Resource to search excipients:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>

FIGURE 2. Excipients whose chemical derivation uses ethylene oxides, some of which have demonstrated clinical cross reactivity in PEG allergic patients. PEG, Polyethylene glycol; PPD, purified protein derivative.

COMMENT TESTER LE PEG ET SES COUSINS

DCI	NOM COMMERCIAL	Tests cutanés
PEG 3350 ou 4000	TRANSIPEG [®] ou XIMEPEG [®]	Prick
PEG 6000	PARACETAMOL SANDOZ [®] effervescent	Prick
POLYSORBATE 80	POLYSORBATE 80	Prick
POLYSORBATE 80	HYDROCORTANCYL [®]	Prick - IDR
POLYSORBATE 20	POLYSORBATE 20	Prick
POLYSORBATE 20	NEORECORMON [®] ou XOLAIR [®]	Prick - IDR
PEG huile de ricin	Vitamine E - CREMOPHOR EL [®]	Prick - IDR
POLOXAMERE 188	SANDOSTATINE 30 [®]	Prick
POLOXAMERE 407	POLOXAMERE 407	Prick

VACCINATIONS COVID-19

Nom du vaccin	Type du vaccin	Excipients
BioNTech-Pfizer (BNT162b2)	ARNm codant la protéine spike (30 µg)	PEG 2000
Moderna (mRNA-1273)	ARNm codant la protéine spike (100 µg)	PEG 2000
Janssen	Ad26.COVS.2S Vaccin à vecteur adénovirus	Polysorbate 80
AstraZeneca	ChAdOx1-Sn Cov-19 Adénovirus de chimpanzé non répliquatif exprimant la protéine spike	Polysorbate 80
Novavax	Nanoparticule de glycoprotéine SARSCoV-2 recombinante pleine longueur, avec adjuvant Matrix M Protéine de préfusion Spike	Polysorbate 80
Sanofi Pasteur et GSK	Formulation vaccinale contre le SRASCoV-2 avec adjuvant (protéine S) (production de baculovirus Protéine spike	Polysorbate 20

- Incidence de l'anaphylaxie aux vaccins anticovid *(données des Centers of Disease Contrôle and Prevention américains)*
 - 5 cas pour 1 million de doses pour le vaccin Pfizer
 - 2,8 cas pour 1 million de doses pour le vaccin Moderna

CARBOXYMETHYLCELLULOSE (CMC)

CARMELLOSE SODIQUE

CROSCARMELLOSE

SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE

E466

PATIENTE DE 69 ANS

ADRESSÉE POUR RÉACTION AU DIPROSTENE

- HSI de grade 4 dans les secondes suivant une infiltration avec DIPROSTENE®
- DIPROSTENE :
 - Dipropionate de bétaméthasone
 - Excipients : *Parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), alcool benzylique (E1519), édétate de sodium, hydrogénophosphate de sodium anhydre, chlorure de sodium, **polysorbate 80, carmellose sodique, macrogol 4000**, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.*
- Tests allergologiques:
 - Prick DIPROSTENE® : positif
 - Prick CELLUVISC® (=CMC): positif
 - Tolère sans incident le DAFALGAN
- DAFALGAN :
 - Paracétamol
 - Excipients : *hydroxypropylcellulose, **croscarmellose sodique**, bécénate de glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. Pelliculage : Opadry OY-S-38901 (hypromellose [E464], dioxyde de titane [E171], propylèneglycol [E1520]).*

CARBOXYMÉTHYLCELLULOSE

POLYSACCHARIDE - DÉRIVÉ HYDROPHILIQUE DE CELLULOSE

- **Utilisation:**
 - Dans les produits injectables afin d'assurer la solubilisation des composants
 - Dans les comprimés
 - Additif alimentaire
- **Hypersensibilité immédiates allergiques décrites les produits injectables**
 - Exception : lavement bariatrique
 - Principalement avec les corticoïdes injectables
- Haut poids moléculaire donc pas d'absorption digestive
- **Explorations allergologiques**
 - Prick tests 5mg/ml +/- IDR 0.005 or 0.01 mg/mL (produit imputable)
 - Test de provocation orale afin de confirmer la bonne tolérance orale

GÉLATINE

GÉLATINE

- Substance dérivée de collagène de mammifère ou de poisson
- Utilisation :
 - Industrie pharmaceutique
 - Comprimés et capsules (inerte)
 - Principe actif : gel hémostatique ou substitut colloïdal du plasma (GELOFUSINE®) pour l'hémostase
 - Industrie alimentaire
- Rechercher une allergie alimentaire à la viande/alpha Gal

AUTRES EXCIPIENTS

CAS ANECDOTIQUES

- Povidone
- Benzoate de sodium
- Sulfites
- Excipients des insulines (metacresol, protamine, oxyde de zinc)
- Trometamol
- ...

HYPERSENSIBILITÉS RETARDÉES AUX EXCIPIENTS

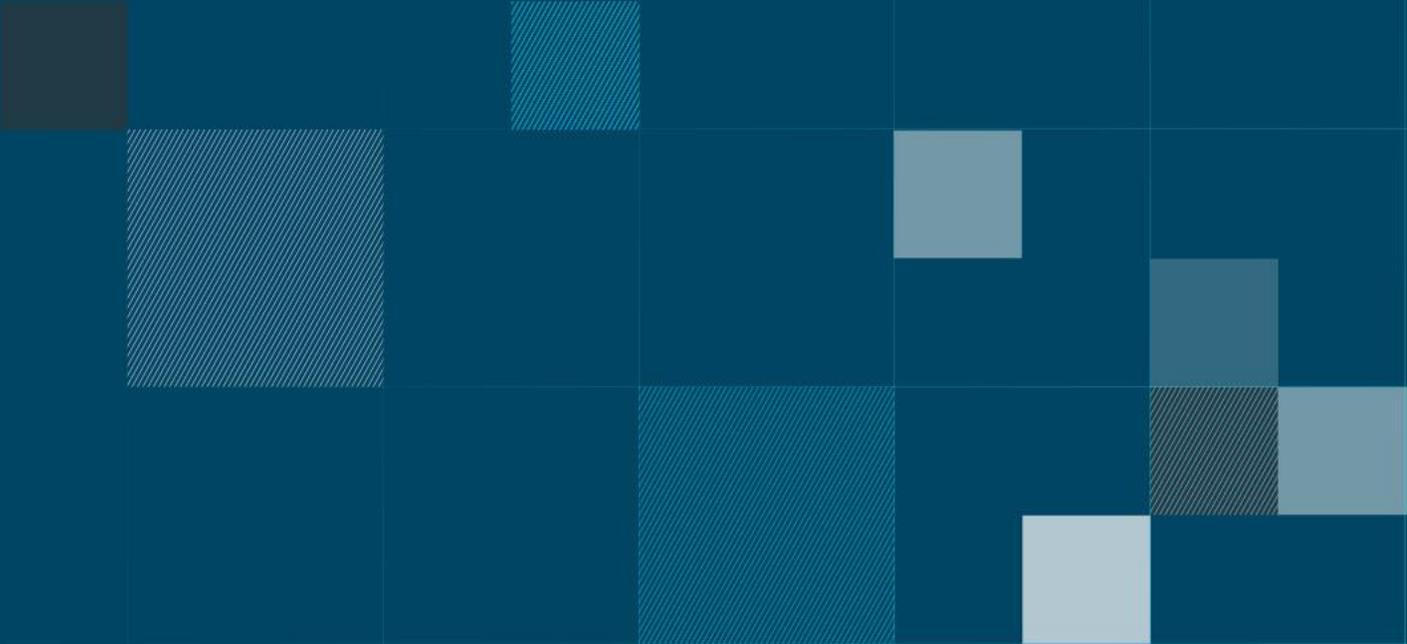
ECZÉMA DE CONTACT ALLERGIQUE

- **Carmellose sodique** : peu rapporté
- **PEG** : surtout les bas PM dans les traitements topiques
- **Propylène glycol**
 - Émollient et émulsifiant
 - Excipient le plus souvent impliqué
 - Allergène de l'année en 2018

TABLE III. Delayed hypersensitivity reactions to excipients

Excipient	PMID of case reference	Medication type	Clinical manifestations	Evidence for mechanism
CMC ¹¹¹	21480918	Antiepileptic drugs (carbamazepine), paracetamol oral tablets	DRESS vs ACD	OCT/24 h
	21480918	CS intraarticular injection, piroxicam	Dermatitis	SPT/24 h
	21480918	Wound dressings and levothyroxine	Contact dermatitis and delayed urticaria	PT, IDT/24 h
PEG ¹¹²⁻¹¹⁵	668343	Topical medications containing PEG 200, 300, 400	ACD	PT
	8187530	Topical medications containing PEG 300, 400, 555	Eczema	PT
	10594300	Topical medications containing PEG 300, 400	ACD	PT
	16487291	Topical medications containing PEG 400	ACD	PT
PG ¹¹⁶⁻¹²⁴	24603514	Topical corticosteroid, oral antihistamine	ACD, eczematous dermatitis	PT
	26381657	Oral cetirizine and hydroxyzine syrups	ACD	PT
	7648882	Diazepam injection	Systemic ACD	PT
	533293	KY lubricant jelly	ACD	np
	421460	Topical steroid cream	ACD	PT
	9739936	Topical acyclovir cream	ACD	PT
	3308311	Ultrasound gel	ACD	PT
	28767154	Ultrasound gel	ACD	PT
16101873	Ultrasound gel	ACD	PT	

ACD, Allergic contact dermatitis; CMC, carboxymethylcellulose; CS, corticosteroids; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; IDT, intradermal test; np, not performed; OCT, oral challenge test; PEG, polyethylene glycol; PG, propylene glycol; PT, patch test; SPT, skin prick test.



HYPERSENSIBILITÉS

VACCINS – CORTICOÏDES - BIOLOGIQUES

PARTICULARITÉS DES HS AUX VACCINS, CORTICOÏDES, BIOTHÉRAPIES

EXCIPIENTS LE PLUS SOUVENT IMPLIQUÉS

- **Corticoïdes injectables**

- Lactose
- CMC
- PEG

- **Vaccins**

- Gélatine - Alpha-Gal
- PS80 – PEG

- **Biothérapies**

- PS - PEG

CONCLUSION

- L'allergie aux excipients doit être recherchée en cas de réactions avec des classes de médicaments différentes
- Prise en charge difficile du fait des évictions multiples
- Remettre une trousse d'urgence en cas d'exposition accidentelle + liste de médicaments autorisés

MERCI

A.Barbaud . Place of excipients in systemic drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2014 Aug;34(3):671-9, x.

Caballero ML. Hidden Dangers: Recognizing Excipients as Potential Causes of Drug and Vaccine Hypersensitivity Reactions. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Aug;9(8):2968-2982.

Caballero ML. Delayed Hypersensitivity Reactions Caused by Drug Excipients: A Literature Review.J Investig Allergol Clin Immunol. 2020;30(6):400-408.

Caballero ML. Immediate Hypersensitivity Reactions Caused by Drug Excipients: A Literature Review. S.J Investig Allergol Clin Immunol. 2020 Apr;30(2):86-100.

Barbaud A. Allergies and COVID-19 vaccines: An ENDA/EAACI Position paper. Allergy. 2022 Feb 2. doi: 10.1111/all.15241.

www.chu-lyon.fr



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON