

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

DOSSIER ÉLABORÉ
AVEC LES CONSEILS
SCIENTIFIQUES DU
Pr JEAN-FRANÇOIS
NICOLAS,*

* Service allergologie
et immunologie
clinique, CHU
Lyon-Sud, Inserm
U1111-CIRI,
université Lyon-1,
Lyon, France.
[jean-françois.
nicolas@chu-lyon.fr](mailto:jean-françois.nicolas@chu-lyon.fr)



Les médicaments peuvent induire différents types de réactions immunologiques qui, avec les hypersensibilités non allergiques, représentent 15 % de l'ensemble des effets indésirables des médicaments. L'hypersensibilité non allergique, la plus fréquente, ressemble à de l'allergie sans mécanisme immunologique prouvé.¹ Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments affectent 7 % de la population générale et sont un problème sérieux pour les patients et leurs médecins en termes de diagnostic et de prise en charge ultérieure. Elles peuvent aussi être une cause de retrait de ces médicaments (par exemple buféxamac, glafénine, propacétamol, tétrazépam). Si les éruptions urticariennes et les exanthèmes sont les principales manifestations, il existe beaucoup d'autres présentations cliniques de l'hypersensibilité aux médicaments. >>>

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

JEAN-FRANÇOIS
NICOLAS,*
THIERRY VIAL,**
JEAN-PIERRE
DUBOIS***

* Service allergologie
et immunologie
clinique, CHU
Lyon-Sud, Inserm
U1111-CIRI,
université Lyon-1,
Lyon, France.

** Service centre
antipoison, centre
de pharmacovigilance,
Hospices civils
de Lyon, Lyon, France.

*** Collège
universitaire
de médecine
générale,
université Claude-
Bernard-Lyon-1,
Lyon, France.

jean-françois.
nicolas@chu-lyon.fr

On note à la fois un sous-diagnostic de ces hypersensibilités, par non-déclaration des cas les plus bénins, et un surdiagnostic, par utilisation systématique du terme « allergie » devant des symptômes survenant au cours d'un traitement. Un faux diagnostic d'allergie fondé exclusivement sur l'histoire clinique peut limiter les indications thérapeutiques chez les patients et conduire à une perte de chance par l'utilisation de médicaments moins efficaces, plus dangereux ou plus coûteux. De plus, une allergie à un médicament peut laisser penser que le patient est allergique à tous les médicaments de la même classe.

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques induites par la prise d'un médicament, qu'elles soient allergiques ou non. Il s'agit d'un motif de consultation fréquent en médecine générale, que ce soit le cas d'un patient qui appelle pour une urticaire généralisée avec œdème du visage à la suite de la prise d'amoxicilline ou, cas encore trop fréquent, du carnet de santé d'un enfant ou du dossier clinique d'un patient adulte où est noté « *allergie à l'iode, à l'aspirine et à la pénicilline* ». L'hypersensibilité aux médicaments est fréquente mais exceptionnellement sévère et elle n'est allergique que dans 10 % des cas.² C'est la raison pour laquelle devant une réaction d'allure allergique à un médicament il ne faut pas porter le diagnostic d'« allergie » (qui fait peur aux patients et aux médecins) mais celui d'« hypersensibilité ». C'est bien le terme « hypersensibilité à... » qu'il faut noter sur le carnet de santé et dans le dossier et pas « allergie à... ».

Devant ces patients hypersensibles, le médecin généraliste a deux alliés de choix : l'allergologue qui peut l'aider à établir un diagnostic précis complété par un bilan allergologique permettant de tester les médicaments en cause, d'établir la réalité d'une allergie ou non et d'autoriser dans tous les cas la prise de médicaments lorsque ceux-ci sont indispensables

à la santé du patient ;² les praticiens du centre de pharmacovigilance qui aident à la démarche d'imputabilité des médicaments dans l'accident et proposent des médicaments de remplacement.³

Ce dossier sur l'hypersensibilité aux médicaments s'adresse aux praticiens confrontés à des patients développant (ou ayant développé) des réactions dites « allergiques ». Il a pour but de donner des

définitions de l'hypersensibilité aux médicaments allergiques et non allergiques et des éléments de physiopathologie, de décrire les formes les plus fréquentes (et les moins sévères) d'hypersensibilité aux médicaments que sont l'urticaire/angio-œdème et les exanthèmes ainsi que les présentations cliniques sévères du choc anaphylactique et des toxidermies graves. C'est aussi l'occasion de rappeler que la notification des effets indésirables graves à son centre de pharmacovigilance est une obligation.

**DEVANT UNE RÉACTION D'ALLURE ALLERGIQUE,
PRÉFÉRER LE TERME « HYPERSENSIBILITÉ À... »
PLUTÔT QU' « ALLERGIE À... »**

RÉFÉRENCES

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
2. Bensaid B, Hacard F, Rozières A, Bérard F, Nicolas JF. Hypersensibilités aux médicaments. *Rev Prat Med Gen* 2014;28(927):632.
3. Blayac JP, Haramburu F, Lerebours S, Vial T. Information du prescripteur et aide à la prescription : rôle des centres régionaux de pharmacovigilance. *Presse Med* 2000;29:115-8.

J.-F. Nicolas,
J.-P. Dubois
et T. Vial déclarent
n'avoir aucun
lien d'intérêts.

Hypersensibilité aux médicaments : définitions et mécanismes

Seuls 10 % des patients hypersensibles aux médicaments sont allergiques

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques ressemblant cliniquement à de l'allergie induites par la prise d'un médicament, qu'elles soient réellement de mécanismes allergiques, c'est-à-dire immunologiques, ou non.

Hypersensibilité allergique et non allergique

Hypersensibilité allergique (synonyme : allergie)

La réaction implique l'immunité spécifique dite adaptative. Le patient allergique s'est immunisé et a développé des anticorps ou des lymphocytes T spécifiques du médicament responsable de l'accident. L'allergie est problématique, car les accidents peuvent être sévères et menacer la vie. Heureusement, l'allergie est rare, et seuls 10 % des patients hypersensibles aux médicaments sont allergiques.

L'immunisation a lieu dans les organes lymphoïdes par la présentation des médicaments par les cellules dendritiques aux lymphocytes T et par l'activation des lymphocytes B qui lient le médicament. L'immunité cellulaire et humorale est alors activée, ce qui aboutit à la production des effecteurs de l'immunité dont la qualité dépend de l'environnement en cytokines lors de cette activation : anticorps IgE ou IgG spécifiques produits par les lymphocytes B ayant mûri en plasmocytes ; lymphocytes T CD4 et/ou CD8 de type 1 (interféron gamma [IFN γ]), de type 2 (interleukine [IL]-4 et IL-13) ou de type 17 (IL-17, IL-22).

La réaction allergique est due soit aux anticorps, soit aux lymphocytes T, selon la classification modifiée de Gell & Coombs (fig. 1). Les immunoglobulines (Ig) de type E sont responsables de réactions d'hypersensibilité allergique immédiates (type I), les anticorps IgG de réactions de type II et III et les lymphocytes T de réactions d'hypersensibilité allergique retardée (type IV). En pratique, seules les réactions de type I et IV sont bien connues et détaillées dans ce dossier. Les hypersensibilités de type II et III aux médicaments sont très mal connues et

semblent beaucoup plus rares. Elles s'expriment par exemple par des cytopénies dites immuno-allergiques (type II) ou des pseudo-maladies sériques (type III). Ainsi, l'allergie aux médicaments ne se limite pas aux réactions dues aux IgE.

Hypersensibilité non allergique (synonymes anciennement utilisés : pseudo-allergie, intolérance, idiosyncrasie)

La réaction implique l'immunité innée dite naturelle. Le patient hypersensible non allergique n'est pas immunisé. Il n'a pas développé d'anticorps ou de lymphocytes T spécifiques du médicament. L'hypersensibilité non allergique est de loin la plus fréquente (90 % des accidents) et dans la majorité des cas bénigne.

Elle peut être due à différents mécanismes, encore incomplètement compris :

- pharmacologique ; les exemples sont nombreux. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en bloquant la voie des cycloxygénases induisent une production accrue de leucotriènes. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induisent la libération de kinines. Certains médicaments peuvent se fixer sur des récepteurs mastocytaires induisant leur activation et la libération d'histamine. La codéine interagit avec les récepteurs des opiacés. Les quinolones, les curares, les peptides analogues et antagonistes de la somatostatine et de LH-RH interagissent avec un récepteur protéine G appelé MRGPRX2. Leucotriènes, kinines, histamine sont des molécules inflammatoires. La pharmacogénétique devrait à terme expliquer les susceptibilités individuelles ;
- adjuvant ; les médicaments sont des produits chimiques (xénobiotiques) doués de propriétés pro-inflammatoires. L'effet adjuvant (effet « toxique ») va s'exprimer chez des individus particulièrement sensibles. La sensibilité à l'effet adjuvant des médicaments dépend des individus (certains sont sensibles à tout, d'autres résistants à tout) et de beaucoup de cofacteurs présents au moment de la réaction d'hypersensibilité. Le médicament adjuvant active les cellules de l'organisme (en particulier les cellules endothéliales, les mastocytes) et induit la >>>

AXEL VILLANI*
PASCAL DEMOLY**
JEAN-FRANÇOIS
NICOLAS***

* Service de dermatologie, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France.

** Département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier et université de Paris Sorbonne, France.

*** Service Allergologie et immunologie clinique, CHU Lyon-Sud, Inserm U1111-CIRI, université Lyon-1, Lyon, France.
jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS

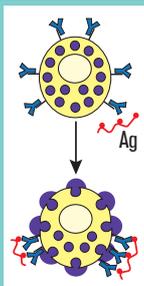
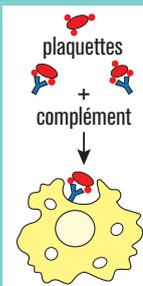
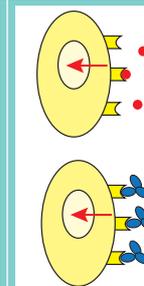
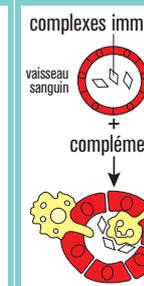
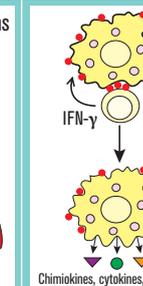
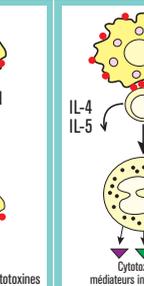
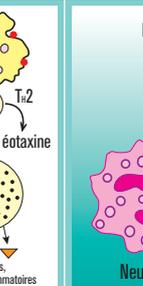
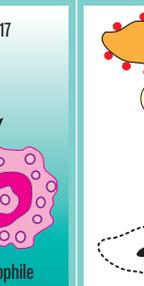
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

Figure. La classification de Gell & Coombs date de 1963. Bien qu'ancienne, elle reste la meilleure (la plus simple) classification des maladies allergiques et auto-immunes. Elle s'organise en 4 types en fonction du type d'effecteur de l'immunité en cause dans les maladies. Trois types (I à III) concernent les anticorps ; le type IV concerne les lymphocytes T. Les connaissances récentes sur le rôle des lymphocytes T dans les maladies ont subdivisé le type IV en 4 sous-types. Nous donnons des exemples de maladies classées selon leur mécanisme immunologique ainsi que des exemples d'allergie aux médicaments impliquant les différents types I à IV.

Ac : anticorps ; Ag : antigène ; CTL : lymphocyte T cytotoxique ; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ; IFN γ : interféron gamma ; Ig : immunoglobuline ; IL : interleukine ; NK : *natural killer*.

production d'histamine, de cytokines et de chimiokines à l'origine des accidents ;
 – idiosyncrasique ; l'idiosyncrasie est la « disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance » (*Dictionnaire Larousse*). Elle témoigne de la sensibilité particulière de certains individus à développer des réactions d'hyper-

sensibilité aux médicaments, et s'explique certainement par la diminution du seuil d'activation des cellules qui deviennent plus sensibles aux propriétés adjuvantes des médicaments. Elle pourrait certainement être comprise dans les deux mécanismes précédents. Un exemple classique est le patient atteint d'urticaire chronique qui fait des poussées d'urticaire aux médicaments mais aussi aux aliments, en général par histamino-libération non spécifique. Ces patients représentent 100 000 à 1 million de Français. De plus, des individus « normaux » peuvent, dans certaines conditions, devenir sensibles à l'effet adjuvant des médicaments : infection associée, fièvre, stress psychologique, effort intense, prise concomitante d'aliments histamino-libérateurs (fraises) sont autant de cofacteurs de la réaction d'hypersensibilité. C'est l'exemple de l'urticaire ci-dessus et de l'exanthème qui survient au cours d'un traitement par bêtalactamines. Le nombre de médicaments pris par le patient est aussi très important pour le rendre plus sensible.

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

POINTS IMPORTANTS

- On ne peut pas être allergique à tous les médicaments. En revanche, certains individus peuvent être sensibles à beaucoup de médicaments et développent des réactions aiguës, en particulier urticaire et angioedème.
- Les patients ayant un terrain d'urticaire chronique sont nombreux. Ils ont une fragilité des mastocytes cutanés qui peuvent dégranuler et donner urticaire et angioedème lors de prise de médicaments qui exercent leur « effet adjuvant ». Une urticaire/angioedème isolé, c'est-à-dire sans signe systémique d'anaphylaxie, que les dermatologues appellent « urticaire segmentaire du visage », n'est pas allergique.

Hypersensibilité immédiate et retardée

Ce sont les deux types les plus fréquents d'hypersensibilité aux médicaments qui s'expriment par des symptômes très variés qui peuvent toucher tous les organes. La peau est très souvent atteinte.

Hypersensibilité immédiate (dont fait partie l'anaphylaxie)

Elle survient très rapidement quelques minutes à moins d'une heure après la prise de médicaments et peut se manifester par des rougeurs (érythème), des déman-

geaisons (prurit), de l'urticaire (piqûres d'ortie), des œdèmes des mains, des pieds ou du visage (angioedème), des nausées et vomissements, de la diarrhée, un malaise, voire une perte de connaissance ou un choc (chute de la pression artérielle). L'hypersensibilité immédiate médicamenteuse (v. p. 976) est due à l'activation des mastocytes et basophiles, cellules présentes dans la peau, les muqueuses bronchiques et digestives et dans le sang. L'hypersensibilité immédiate peut être allergique ou non allergique (v. supra). Le bilan allergologique comprend des tests cutanés (prick tests et intradermoréactions) qui sont positifs en 20 minutes au maximum chez les patients allergiques et des tests biologiques (dosage d'IgE spécifiques et tests d'activation des basophiles).

Hypersensibilité retardée

Elle survient quelques heures à plusieurs semaines après la prise de médicaments et peut se manifester par des plaques épaisses, des rougeurs diffuses (érythème), des bulles, des décollements cutanés dans les nécrolyses épidermiques (v. p. 981). L'hypersensibilité retardée est due à l'activation des lymphocytes T qui ont infiltré la peau et les organes cibles. Elle peut être allergique ou non allergique (v. supra). Le bilan allergologique comprend des tests cutanés (tests épicutanés [patch-tests] et intradermoréactions) qui sont positifs en 48 heures et des tests biologiques (tests de prolifération lymphocytaire, tests Elispot). Ⓢ

P. Demoly et J.-F. Nicolas déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts. A. Villani déclare être intervenu ponctuellement (conseil) pour AbbVie, et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par AbbVie, Janssen, Pfizer et MSD.

NOTRE ENGAGEMENT ÉDITORIAL

la revue du praticien

L'éditeur de La Revue du Praticien est le groupe Global Média Santé. La qualité du contenu scientifique et pédagogique de la revue et de son site Web larevuedupraticien.fr, accessible directement ou à partir du portail egora.fr, est garantie par le respect des valeurs éditoriales suivantes :

COMITÉ DE RÉDACTION SCIENTIFIQUE :

1 Des experts, membres permanents ou conseillers du comité de rédaction scientifique, proposent des thèmes à traiter [compte tenu des actions prioritaires de santé publique, des recommandations de la HAS et des sociétés savantes et de l'actualisation nécessaire des connaissances médicales], désignent en fonction de leur compétence reconnue [selon leurs titres et travaux] les auteurs à solliciter et assurent la lecture critique de tous les arti-

cles reçus [articles de formation continue ou travaux originaux] ainsi que l'analyse critique de tous les contenus Web de son site Internet [vidéos, documents audio, diaporamas, photographies...].

RÉFÉRENCES :

2 Chaque article publié dans *La Revue* ou mis à jour et déposé dans le fonds documentaire de son site Internet est accompagné de références bibliographiques appelées dans le texte selon les normes de Vancouver.

CONFLITS D'INTÉRÊTS :

3 Tous les articles publiés dans *La Revue* ou mis à jour et déposés dans le fonds documentaire de son site Internet sont signés et accompagnés des coordonnées complètes des auteurs. Ces derniers sont systématiquement invités à signaler toute relation contractuelle avec une entreprise du médicament ou spécialisée dans les dispositifs médicaux, susceptible de créer un conflit d'intérêts compte tenu du thème traité dans l'article. La déclaration des conflits d'intérêts figure obligatoirement en fin d'article.

ENGAGEMENT FMC :

4 Les articles ou contenus Web de formation médicale continue et les travaux originaux constituent l'essentiel du fonds éditorial de *La Revue du Praticien*.

PROMOTION DU MÉDICAMENT ET DU MATÉRIEL MÉDICAL :

5 Toute publicité rédactionnelle ou visuelle dans *La Revue* ou sur son site Internet est systématiquement identifiée comme telle par une mention explicite.