



Centre
International
de Recherche
en Infectiologie



REACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ AU MEDICAMENT

Audrey NOSBAUM; MD PhD

Service d'Allergologie et Immunologie Clinique CHU Lyon-Sud, France

Université Claude Bernard Lyon 1, France

INSERM U1111 – Centre International de Recherche en Infectiologie, France

audrey.nosbaum@chu-lyon.fr

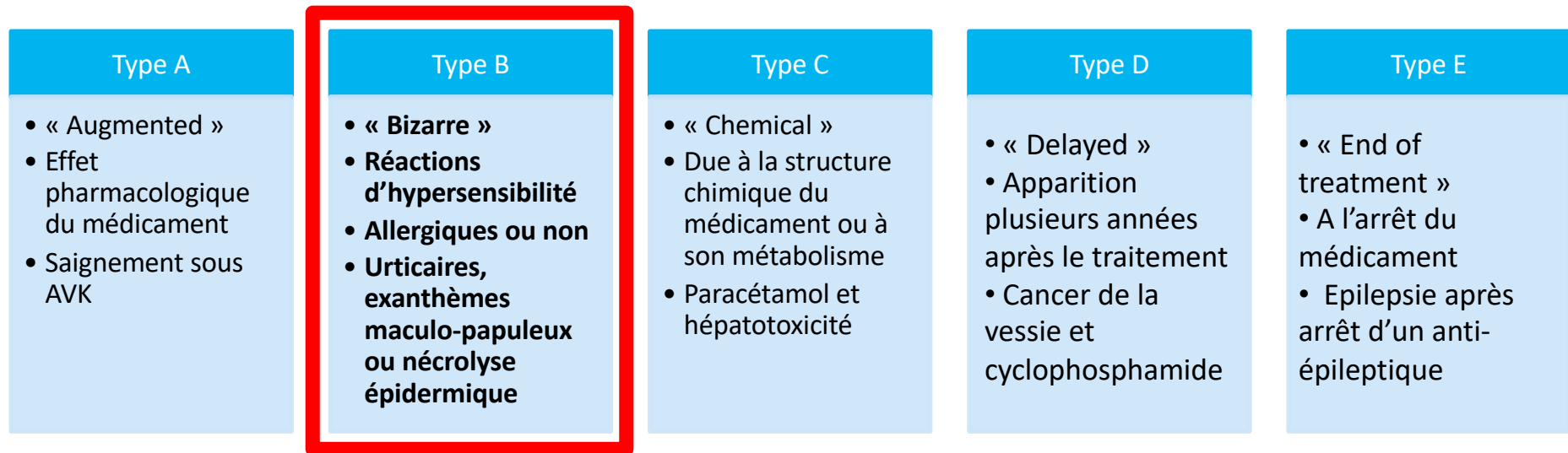
DIU Immunologie et Biothérapies – 07/01/2020

Liens d'intérêts

- **Recherche clinique** : Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Janssen Cilag, Celgene, Lilly, Leo Pharma, Galderma, Abbvie, Leo Pharma
- **Expertise**: Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Novartis, Galderma, Pfizer, Abbvie, Lilly, Leo Pharma, Medac
- **Formation**: Sanofi Regeneron, Novartis, Abbvie, Pierre Fabre, Lilly, Medac

Effets indésirables induits par les médicaments

5 types d'effet indésirable induits par les médicaments



Réactions d'immunogénicité et d'hypersensibilité

= 5% des patients traités, fréquent

Plus de 90% des hypersensibilités sont bénignes

Les formes graves sont très rares

Immunogénicité et hypersensibilité

- Les médicaments peuvent être immunogènes et leur administration entrainer des réactions immunologiques
- De **nature allergique** si mise en jeu du système immunitaire (SI) adaptatif (rare, notion de sensibilisation, de mémoire)
 - Humoral: génération d'anticorps anti-médicament (IgE, IgG)
 - Cellulaire: génération de LT anti-médicament
- De **nature non allergique**, par induction d'un « signal de danger », mettant en jeu le SI inné (fréquent)

Phénomène hétérogène à l'impact clinique distinct



Définition des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse

POSITION PAPER

International Consensus on drug allergy

P. Demoly¹, N. F. Adkinson², K. Brockow³, M. Castells⁴, A. M. Chiriac¹, P. A. Greenberger⁵, D. A. Khan⁶, D. M. Lang⁷, H.-S. Park⁸, W. Pichler⁹, M. Sanchez-Borges¹⁰, T. Shiohara¹¹ & B. Y.-H. Thong¹²

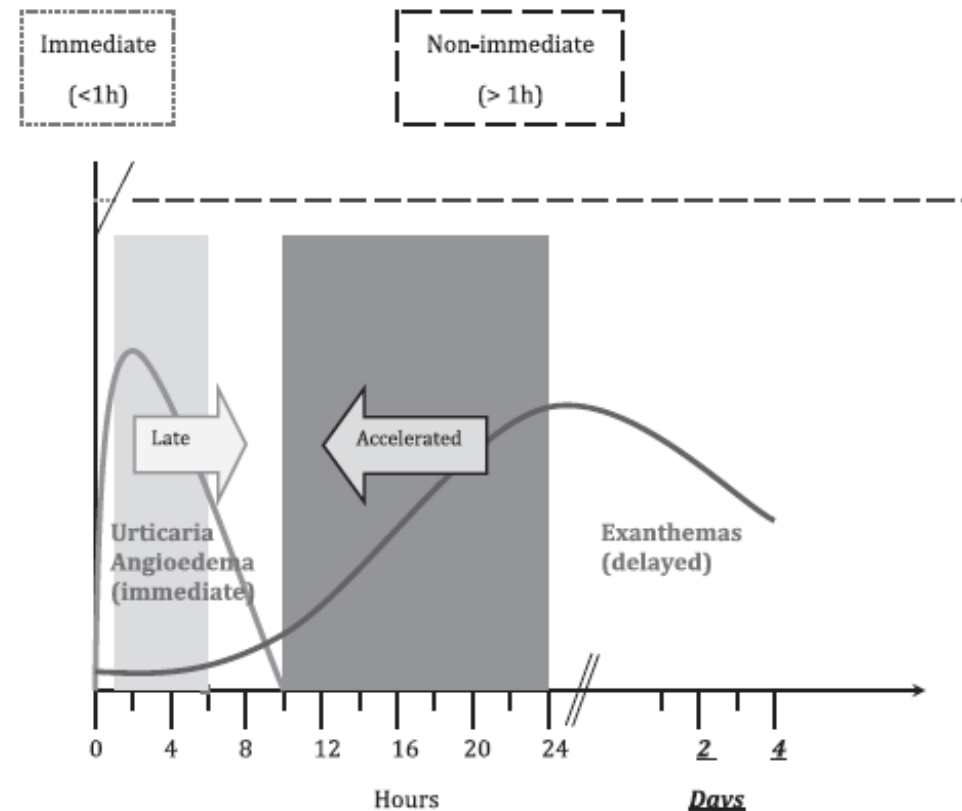
Box 1: Definition of drug hypersensitivity reactions

- 1 Drug hypersensitivity reactions (DHRs) are adverse effects of drugs that clinically resemble allergic reactions.
- 2 Drug allergies are DHRs for which a definite immunological mechanism (either drug-specific antibody or T cell) is demonstrated. → *corrolaire: toutes les HSR ne sont pas allergiques*
- 3 For general communication, when a drug allergic reaction is suspected, DHR is the preferred term.

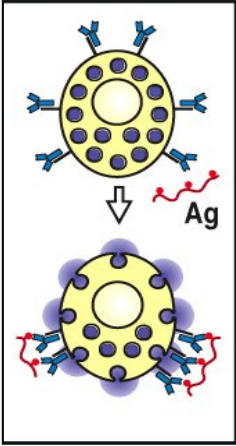
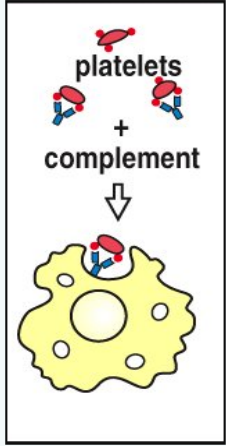
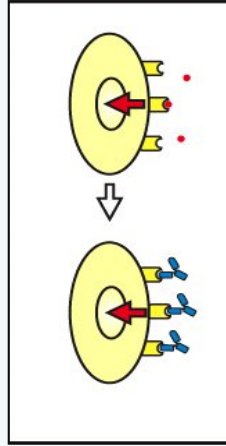
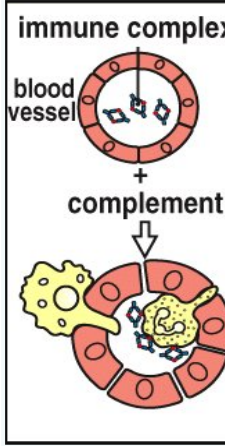
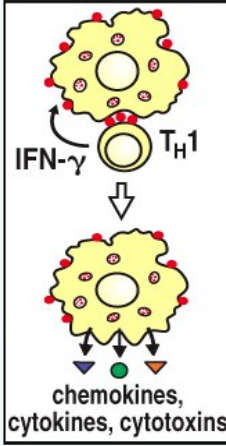
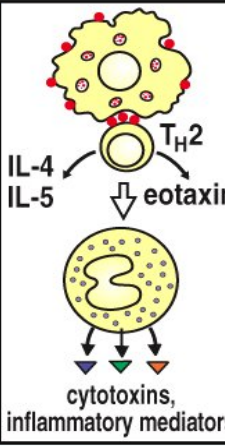
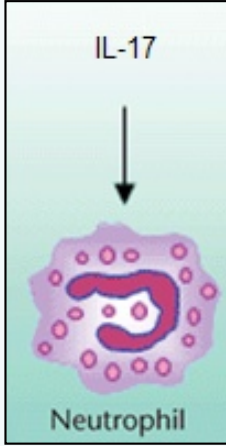
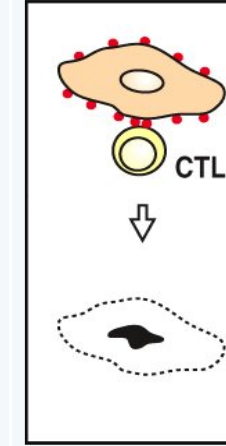


Classification des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse

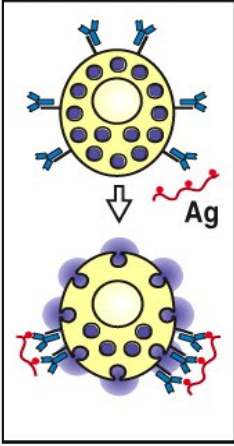
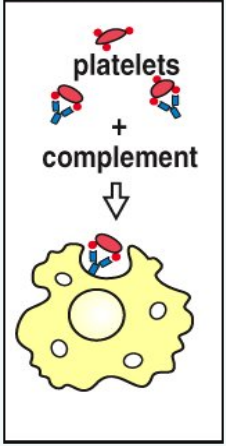
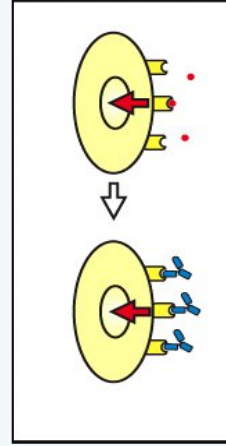
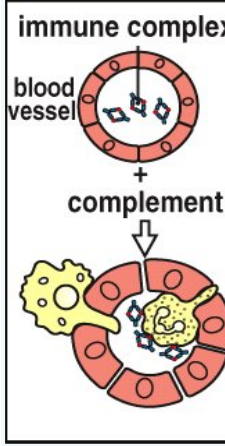
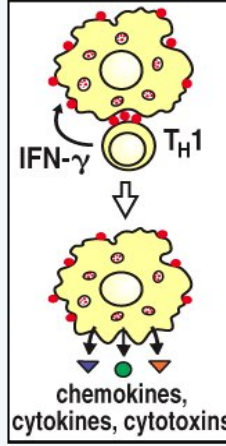
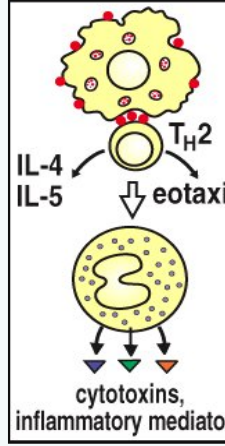
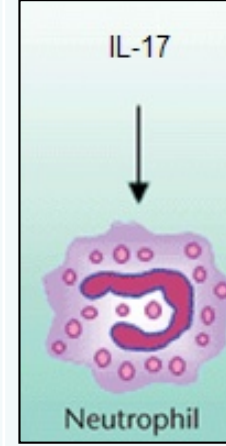
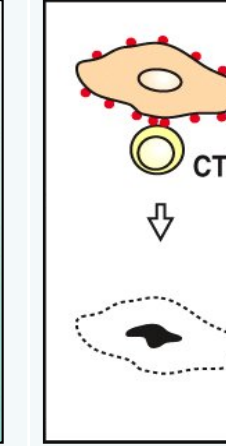
- Classées selon la chronologie
 - Immédiates: urticaires, anaphylaxie, etc
 - Non-immédiates: exanthèmes, autres toxidermies +/- atteintes viscéales, etc
- Classées selon la nature
 - Non allergique
 - Allergique (impliquant le SI adaptatif)



Les 4 grands types d'hypersensibilité allergique

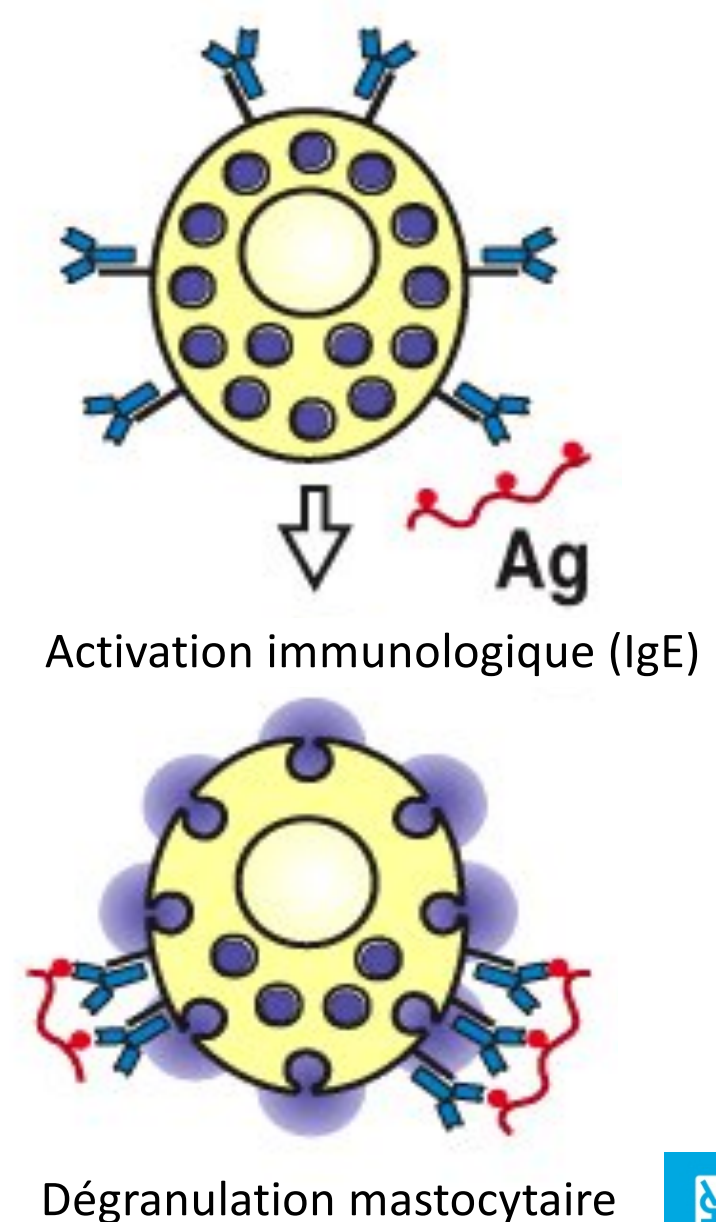
Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommages tissulaires	◦ Rejet de greffes ◦ Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all.de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

Les 4 grands types d'hypersensibilité allergique

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommmages tissulaires	° Rejet de greffes ° Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all.de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

Les HS immédiates allergiques = Type 1 (IgE)

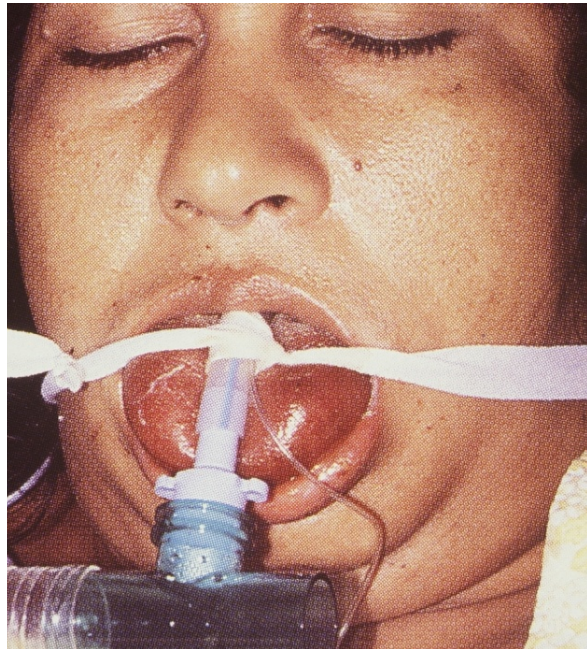
- Dues à l'activation des mastocytes via des IgE spécifiques du médicament
 - Nécessité sensibilisation préalable
- Manifestations:
 - Début <1h après le début de la perfusion
 - Régression <6h
 - Souvent sévère (Grade >II selon Ring et Messmer)
 - Plusieurs expositions préalables



Manifestations cliniques



Urticaire superficielle



**Urticaire profonde
= angioedème**



Choc anaphylactique
= atteinte cutanée,
signes vasculaires,
respiratoires, digestifs
Sensation de mort
imminente, angoisse



Reconnaître les réactions sévères

Grades de sévérité des HS immédiates Classification de Ring et Messmer (N Engl J Med 1957)				
Grade	Peau et muqueuses	Gastro-intestinal	Respiratoire	Cardio-vasculaire
I	Erythème localisé ou généralisé Urticaire Œdème	Aucun	Aucun	Aucun
II	Idem	Nausées	Toux Dyspnée	Tachycardie > 30% Hypotension (= chute systolique > 30%)
III	+/-	Vomissements et/ou diarrhée	Bronchospasme Cyanose	Choc (= PA systolique < 80mmHg et pouls > 100 bpm en l'absence de β-bloquant)
IV	+/-	+/-	Arrêt respiratoire	Arrêt circulatoire

- La prise en charge thérapeutique est codifiée protocole SFAR on line
- Penser à doser tryptasémie 30 à 60 min et H24 après la réaction



En cas de réaction anaphylactique au médicament

- Arrêt immédiat de l'administration du médicament
- Oxygène pur
- Appel aide urgente
- Ajouter si possible une 2° voie veineuse efficace

- Dans la chambre : 1 leader + 1 équipe qui sait ce qu'elle doit faire

En cas de réaction anaphylactique au médicament

- ADRENALINE IV par titration, toutes les 1 à 2 min, en fonction du grade
 - Grade I : pas d'adrénaline
 - Grade II : bolus de 0,01 à 0,02 mg
 - Grade III : bolus de 0,1 à 0,2 mg

La tachycardie ne contre-indique pas l'utilisation d'adrénaline

 - Grade IV : arrêt circulatoire
 - massage cardiaque externe
 - ADRENALINE BOLUS de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes puis 5 mg à partir de la 3e injection, à renouveler. Les doses d'adrénaline doivent être augmentées rapidement, relayées par l'adrénaline en perfusion continue : (0,05 à 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)
- Remplissage vasculaire concomitant : cristalloïdes isotoniques puis amidons
- Les corticoïdes ne représentent pas le traitement de première intention mais sont utilisés en relai



Le bilan immuno-allergologique (au mieux 4 à 12 semaines après la réactions)

■ Anamnèse de l'accident :

- Circonstances
 - nombre de cures antérieures
- TOUS les médicaments administrés

*Le responsable peut être une thérapeutique associée ! **

- Chronologie d'administration
- Type de réaction
- Sévérité
- Résultat de tryptasémie :

Si tryptasémie \nearrow = dégranulation mastocytaire, réaction « B »

■ Tests cutanés et biologiques :

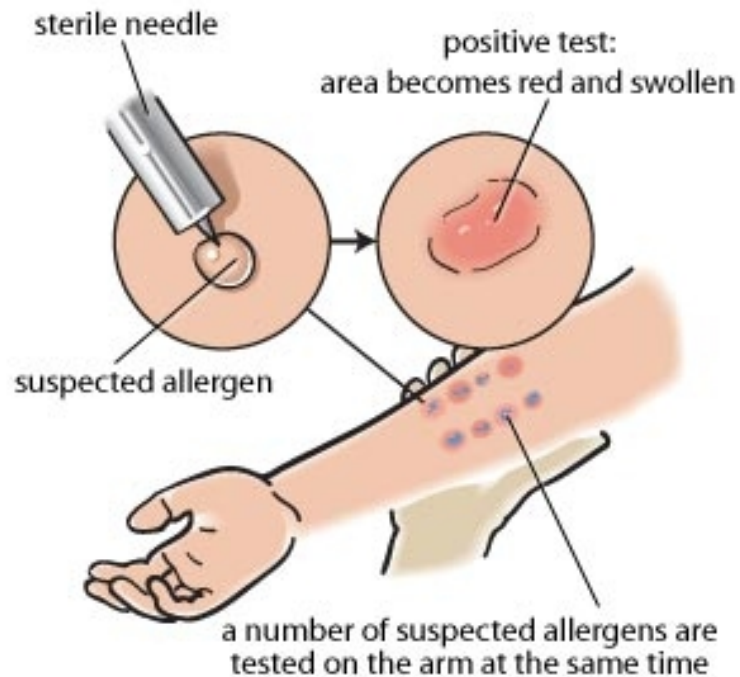
- But: mise en évidence d'IgE spécifique du médicament
- Pricks et IDR diluées au 1/1000^e et au 1/100^e,
 - lecture à 20 minutes
- Test d'activation des basophiles



Le bilan immuno-allergologique

Prick test

Piqûre superficielle au travers d'une goutte d'allergène



Intra-dermoréactions IDR

Injection intra-dermique de l'allergène de façon stérile



IDR 1/100^e Amoxicilline positive

Toutes les biothérapies peuvent être testées



Le bilan immuno-allergologique

■ Test d'activation des basophiles

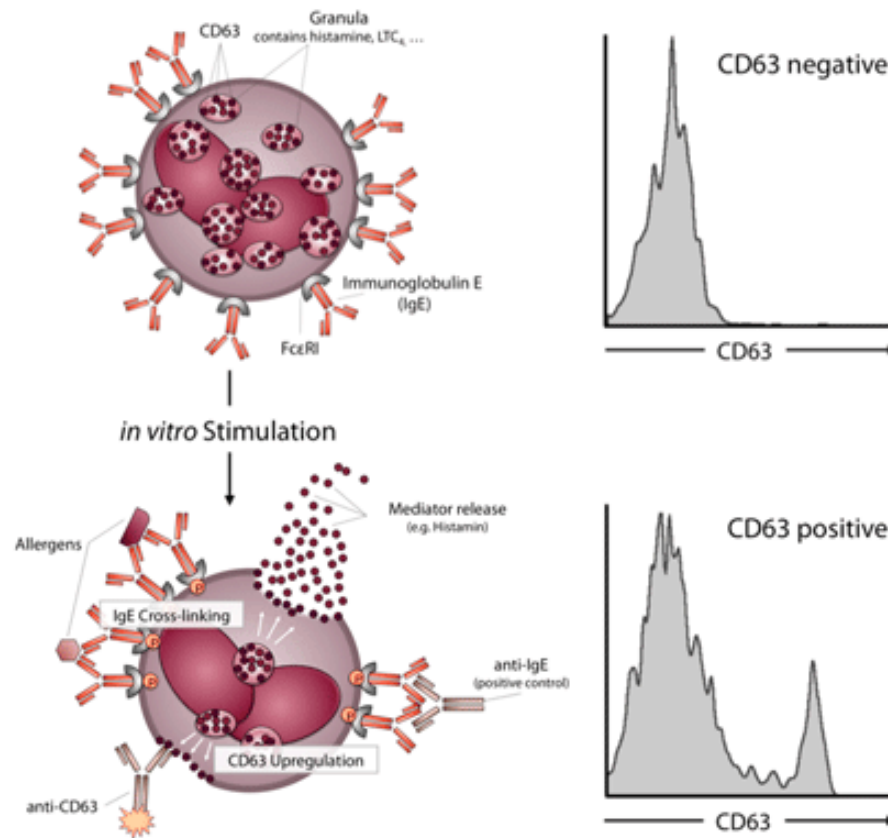


Figure 1. Principle of the basophil activation test. Upon cross-linking of membrane-bound IgE, basophils upregulate the expression of specific activation markers such as CD63. These phenotypic alterations can be acquired by flow cytometry using monoclonal staining antibodies.

Attention

Faux positifs avec immuno-biologiques

Faux négatifs par effet cytotoxique des anti-cancéreux sur les basophiles



HS type I au médicament– Résumé



Interrogatoire
Examen clinique

**Attention à la
mastocytose**

Tests positifs

Tests négatifs

HSI Allergique

HSI Non Allergique

Contre-indication de la
molécule
Carte d'Allergie
Recherche d'allergies croisées

Réintroduction de la
molécule
Reprise sous
antihistaminique

Ou

Induction de tolérance
Chimiothérapies, immunobiologiques

Castells Curr Pharm Des. 2008



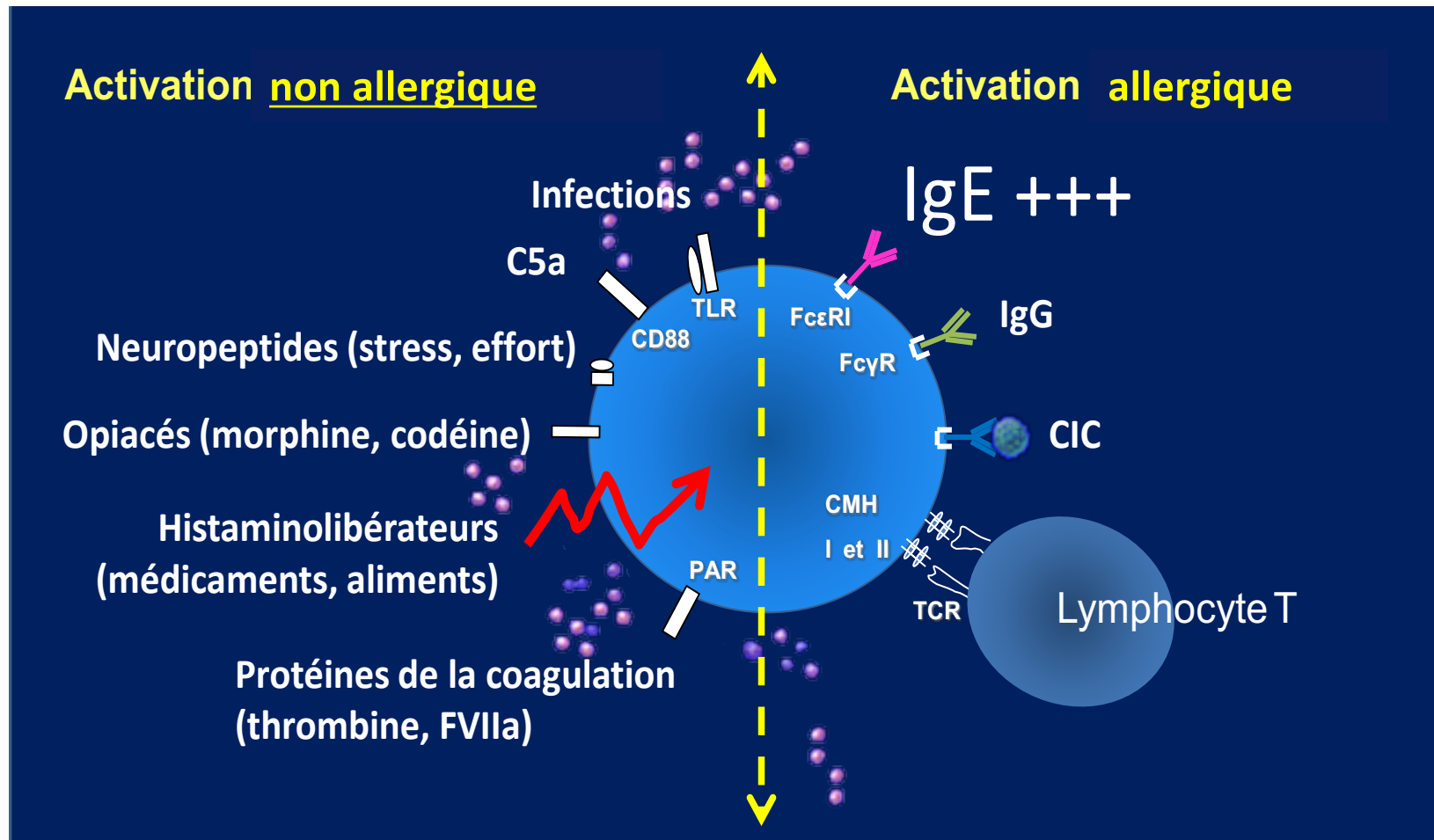
Les HSI non allergiques

- > 90% des HS immédiates, souvent à la 1^{ère} exposition
- Cliniquement proche de l'HS allergique mais des différences :

	HSI Allergique	HSI Non allergique
Sévérité	Fréquente	Rare
Evolution symptômes	Rapide	Lente
Délai / administration du médicament	< 1 h	> 1 h
Médicament en cause	1 seul	Plusieurs très différents
Dose-dépendance	Non	Oui

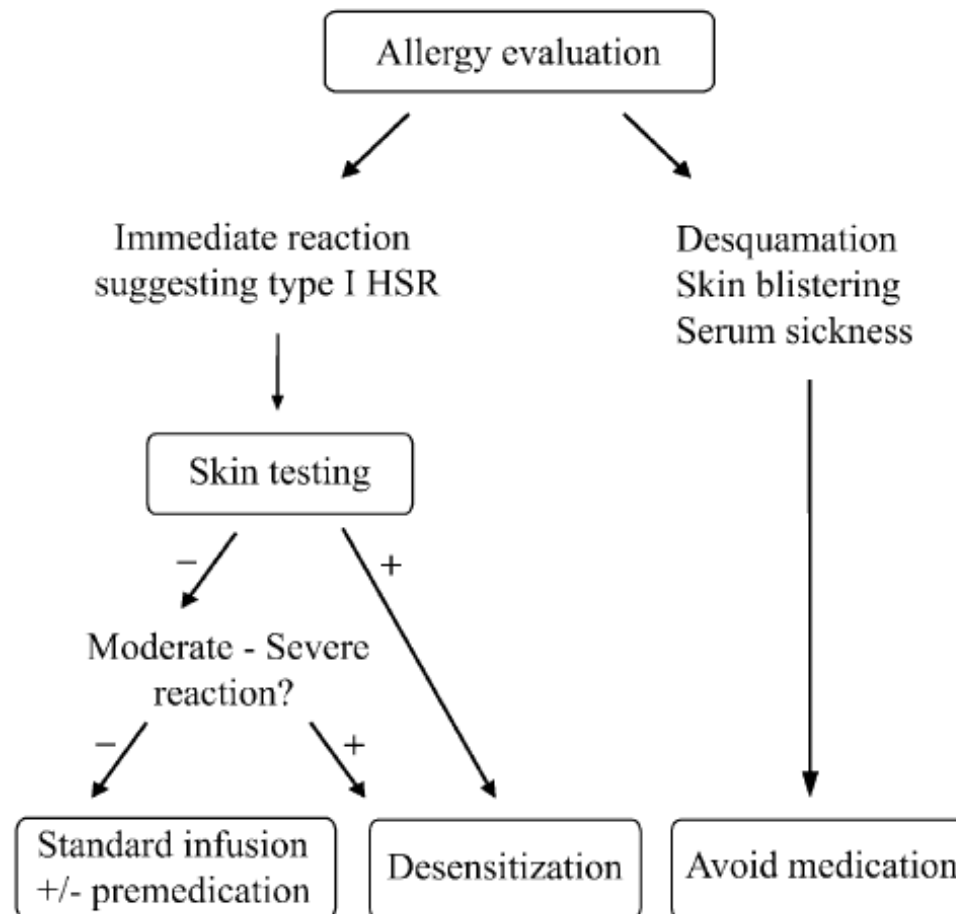
Les HSI non allergiques - Physiopathologie

Deux voies d'activation mastocytaire



Apport de l'induction de tolérance médicamenteuse

■ Sélection des patients



Protocoles d'IDT – Exemple infliximab

TABLE I. Desensitization protocol for intravenous infliximab (600 mg)

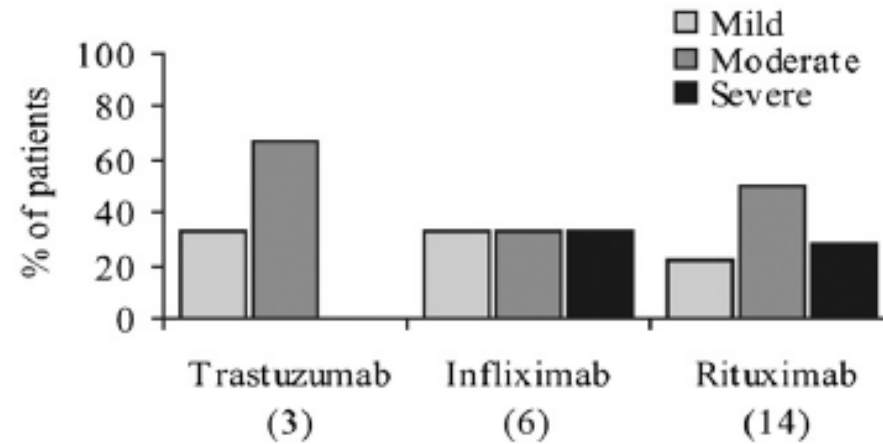
Step	Solution	Rate (mL/h)	Time (min)	Volume infused per step (mL)	Dose administered with this step (mg)	Cumulative dose (mg)
1	1	2.0	15	0.50	0.012	0.012
2	1	5.0	15	1.25	0.030	0.042
3	1	10.0	15	2.50	0.060	0.102
4	1	20.0	15	5.00	0.120	0.222
5	2	5.0	15	1.25	0.300	0.522
6	2	10.0	15	2.50	0.600	1.122
7	2	20.0	15	5.00	1.200	2.322
8	2	40.0	15	10.00	2.400	4.722
9	3	10.0	15	2.50	5.953	10.675
10	3	20.0	15	5.00	11.906	22.580
11	3	40.0	15	10.00	23.811	46.392
12	3	80.0	174.38	232.50	553.609	600.000
Total time = 340 min (5.66 h)						

Solution 1, 0.024 mg/mL; solution 2, 0.24 mg/mL; solution 3, 2.38 mg/mL.



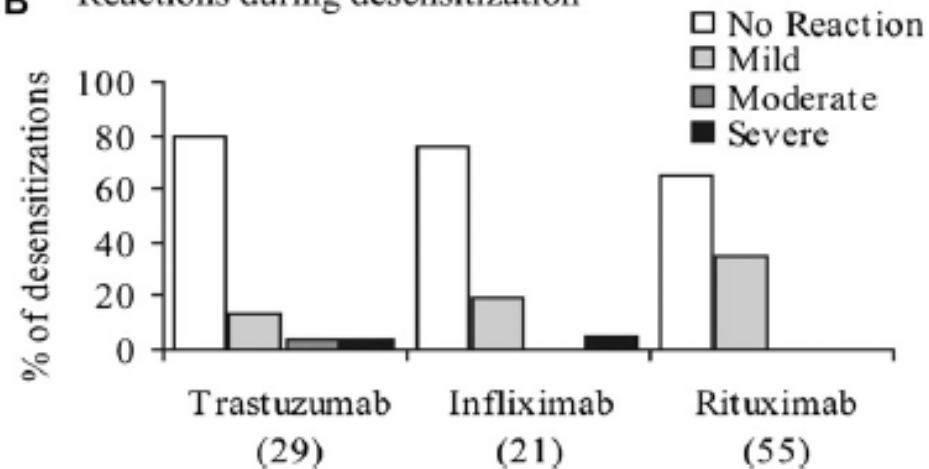
Résultats: IDT aux biothérapies

A Initial reactions

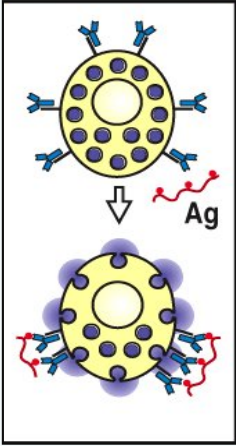
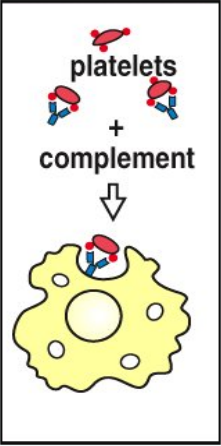
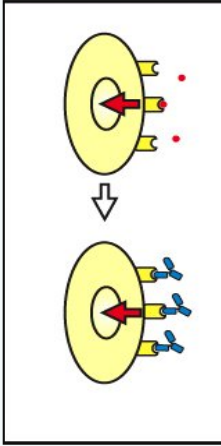
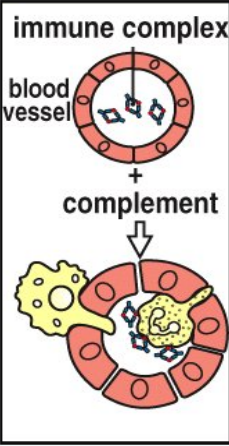
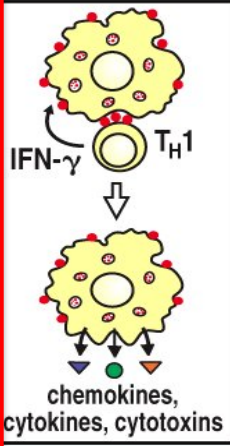
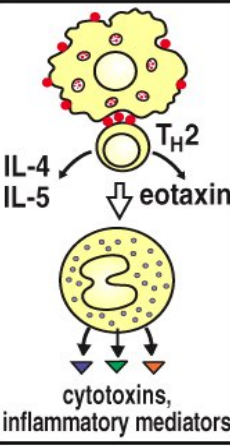
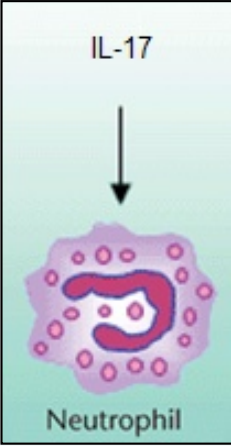
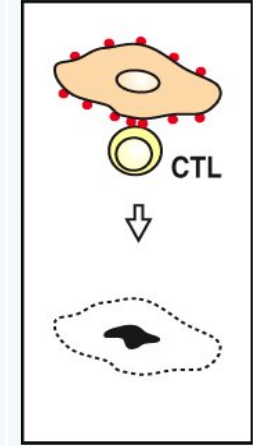


23 patients
105 IDT

B Reactions during desensitization



Les 4 grands types d'hypersensibilité allergique

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommmages tissulaires	◦ Rejet de greffes ◦ Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all.de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

HYPERSENSIBILITE DE TYPE 3

- Formation et accumulation de **complexes immuns circulants** (complexes Ag-Ac)
- Lésions tissulaires

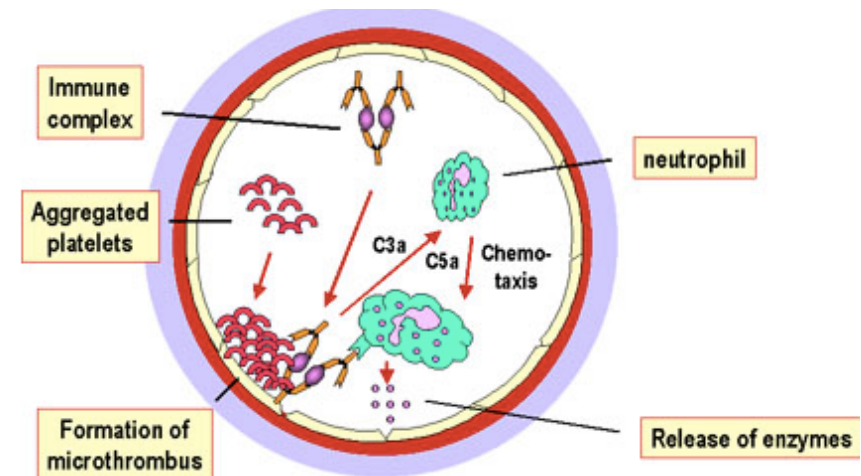
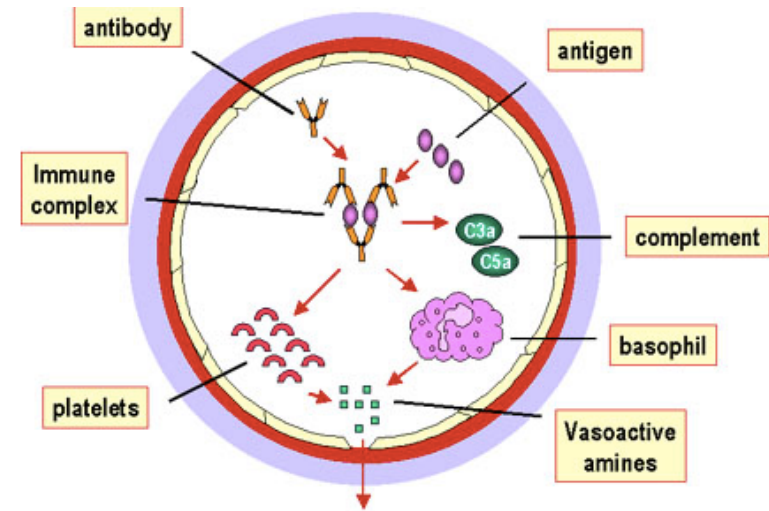
- Maladies à complexes immuns:
 1. Infections chroniques (paludisme, hépatite B..)
 2. Maladie auto-immune (lupus, PR..)
 3. Secondaire à inhalation d'un antigène exogène (PNP d'HS)

- Hypersensibilités médicamenteuses:
 - **Maladie sérique** (1905, sérum de cheval anti-diphtérique)
 - Vascularites immuno-allergiques



Physiopathologie

- Interaction des CIC avec basophiles et plaquettes:
 - Libération amines vaso-actives
 - ↑ perméabilité endothéliale
- Activation macrophagique:
 - Libération cytokines pro-inflammatoires
- Fixation du complément:
 - Libération fragments C3a et C5a (anaphylotoxines)
 - Activation basophile et mastocyte: libération amines vaso-actives (histamine) et facteurs chimiotactiques : ↑ perméabilité capillaire, ↑ dépôts CIC, auto entretien
 - Lésions endothéliales
 - Attraction des PNN et lésions tissulaires



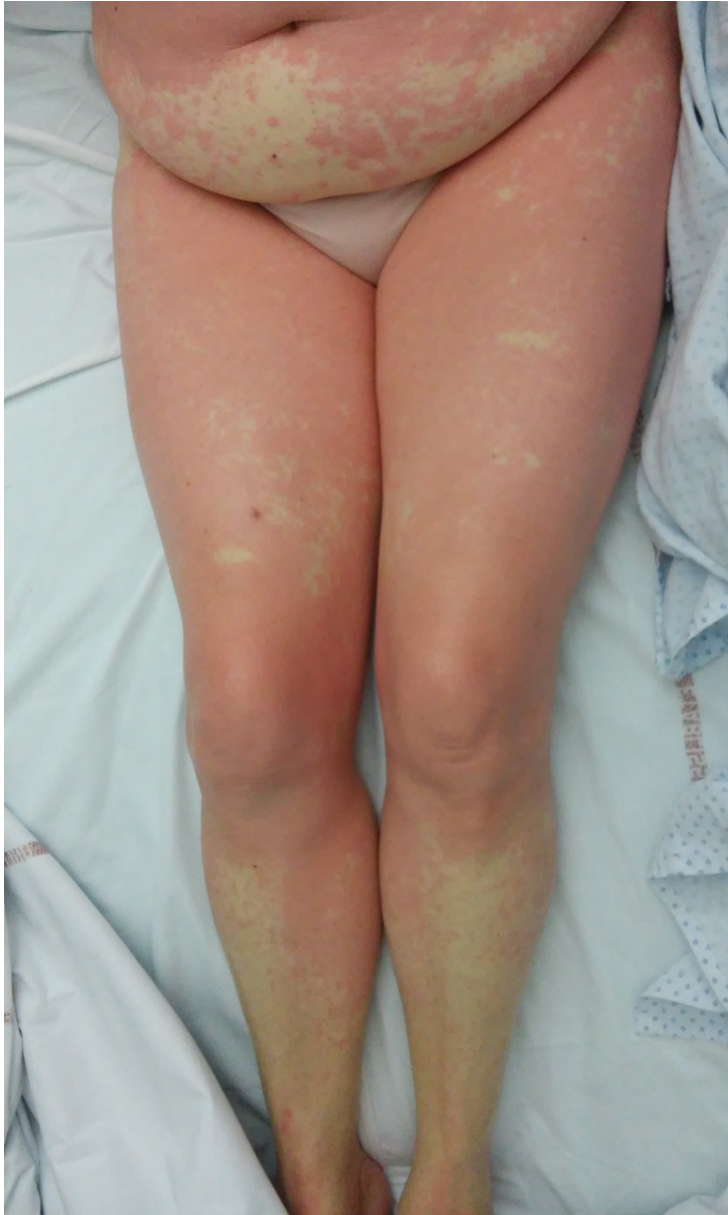
- Clinique: 1^{ère} réaction 7-10 jours après exposition
 - **Fièvre (79%)**
 - **Arthralgies (73%)**
 - **Eruption cutanée (70%)**: exanthème maculeux, urticaire
 - Myalgies, malaise, asthénie, hyperhémie conjonctivale, purpura

- Biologie:
 - Élévation de la CRP
 - **Diminution de C3, C4, CH50**
 - Altération fonction rénale, protéinurie, hématurie
 - **Pas de test allergologique fiable**

- Résolution rapide sous **corticothérapie** orale

- Réexposition: risque réaction + rapide et + sévère (développement d'Ac après 1^{ère} injection)



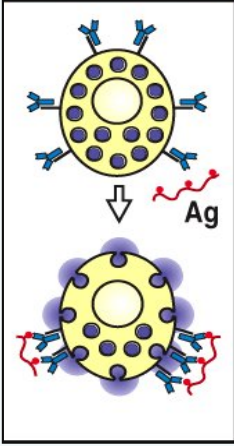
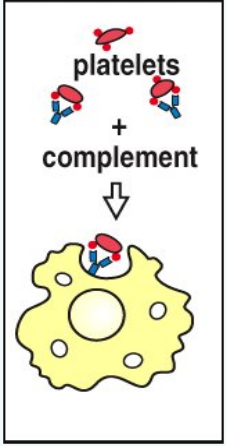
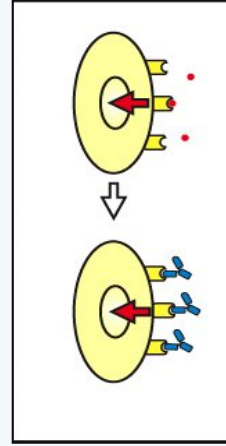
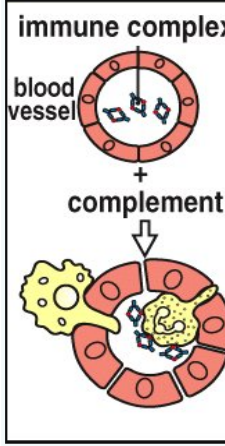
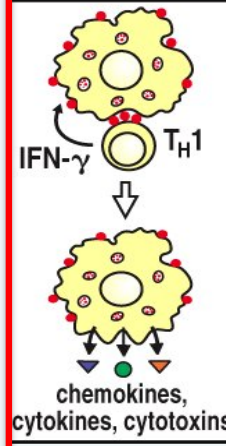
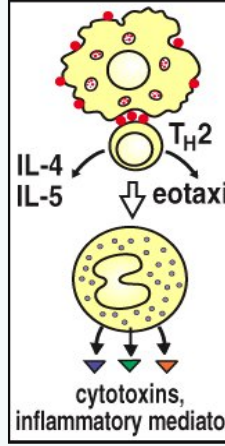
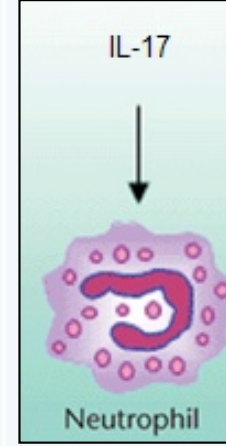
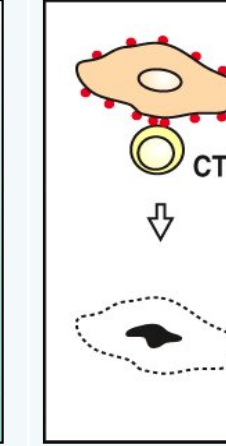


Erythème

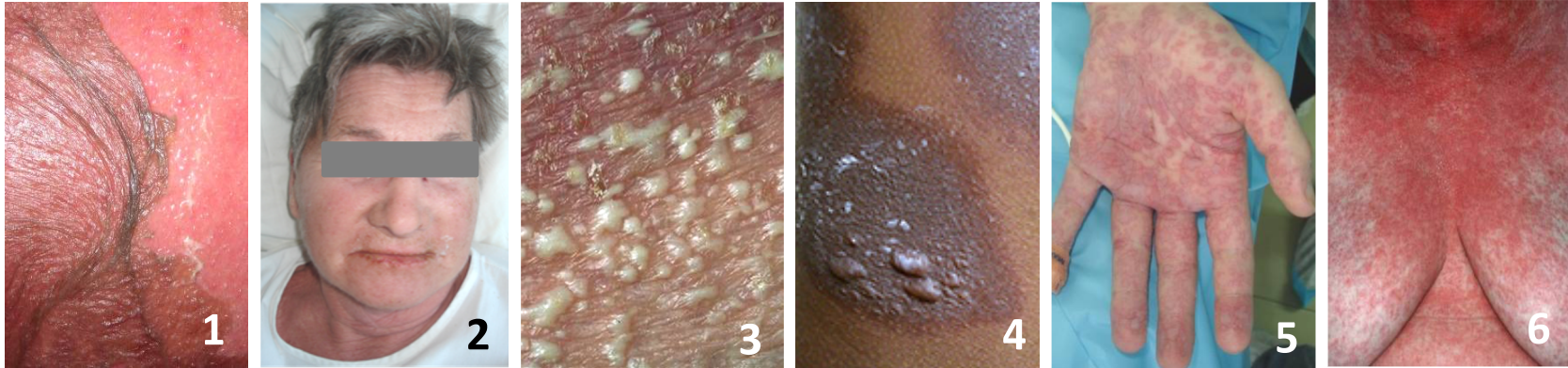


Purpura vasculaire

Les 4 grands types d'hypersensibilité allergique

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommmages tissulaires	◦ Rejet de greffes ◦ Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all.de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

Formes cliniques



- Le plus fréquent:
 - Toxidermie Érythémateuse (6- exanthème maculo papuleux)
- Localisées:
 - Erythème pigmenté fixe (4)
- Sévères:
 - Pustulose exanthématique aiguë généralisée (3- PEAG)
 - Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (2- DRESS sd)
 - Erythème pigmenté fixe bulleux (4)
 - Erythème polymorphe majeur (5)
 - Stevens-Johnson et Lyell (1)
- Photodéclenchées:
 - Phototoxicité, photoallergie
- Mimant dermatoses:
 - Vasculite, Pseudolymphome, Sweet, toxidermie lichénoïdes...

Conduite à tenir devant une suspicion de toxidermie

- Recherche de signes de gravité cliniques :
 - Décollement cutané (signe de Nikolski)
 - Fièvre
 - Adénopathies
 - Atteinte muqueuse
 - Erythrodermie
- Recherche de signes de gravité biologique
 - Cytolyse, insuffisance rénale
 - L'hyperéosinophilie n'est pas un marqueur de gravité
- Biopsie cutanée
- Arrêt des médicaments : indispensable si signe de gravité
- Bilan allergologique 6 semaines à 3 mois plus tard
- Contre-indication de la classe en attendant (risque d'allergie croisée)

Exploration d'une HS type IV

- Patch tests
- Intra Dermo Réaction (IDR) lecture retardée
- Lecture : J2, J3, voire J7

- Tests biologiques (pas en routine)
 - ELISPOT
 - Test de transformation lymphocytaire



PATCHS TESTS

Matériel

Témoins :

- cupule vide
- Vaseline
- Témoin d'irritation SLS



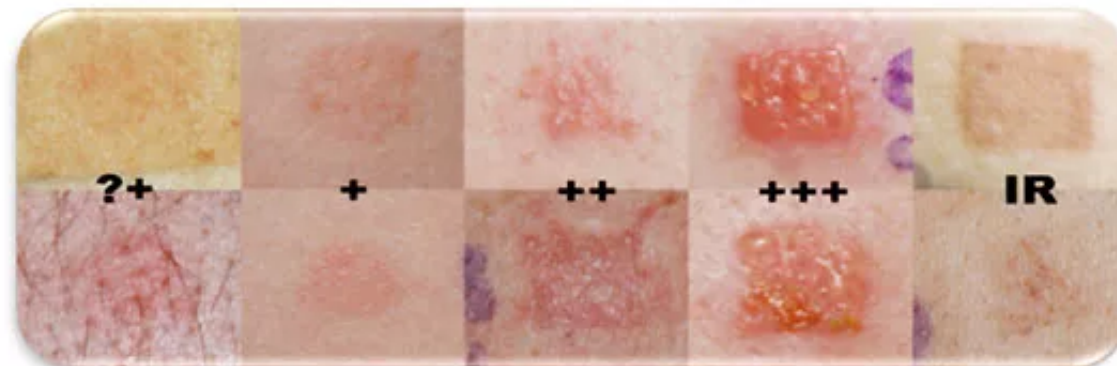
PATCHS TESTS

Réalisation

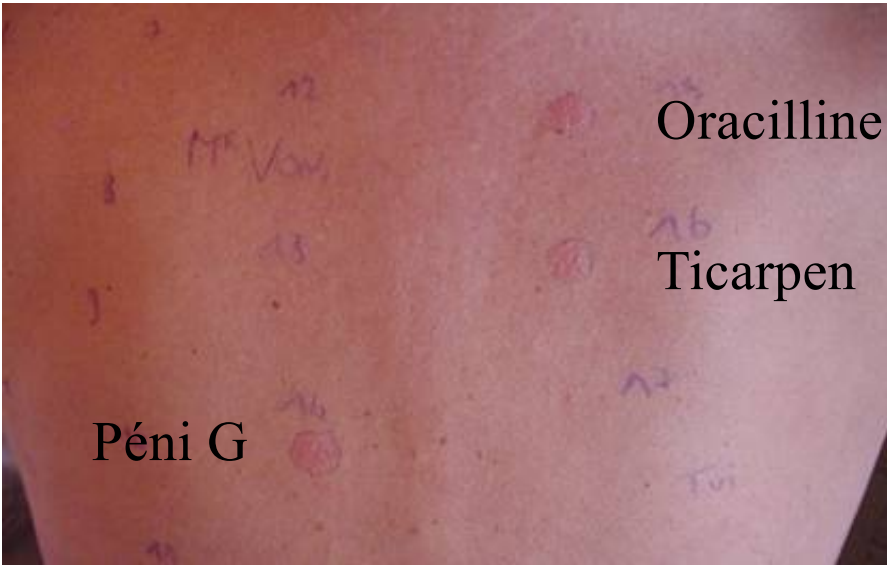
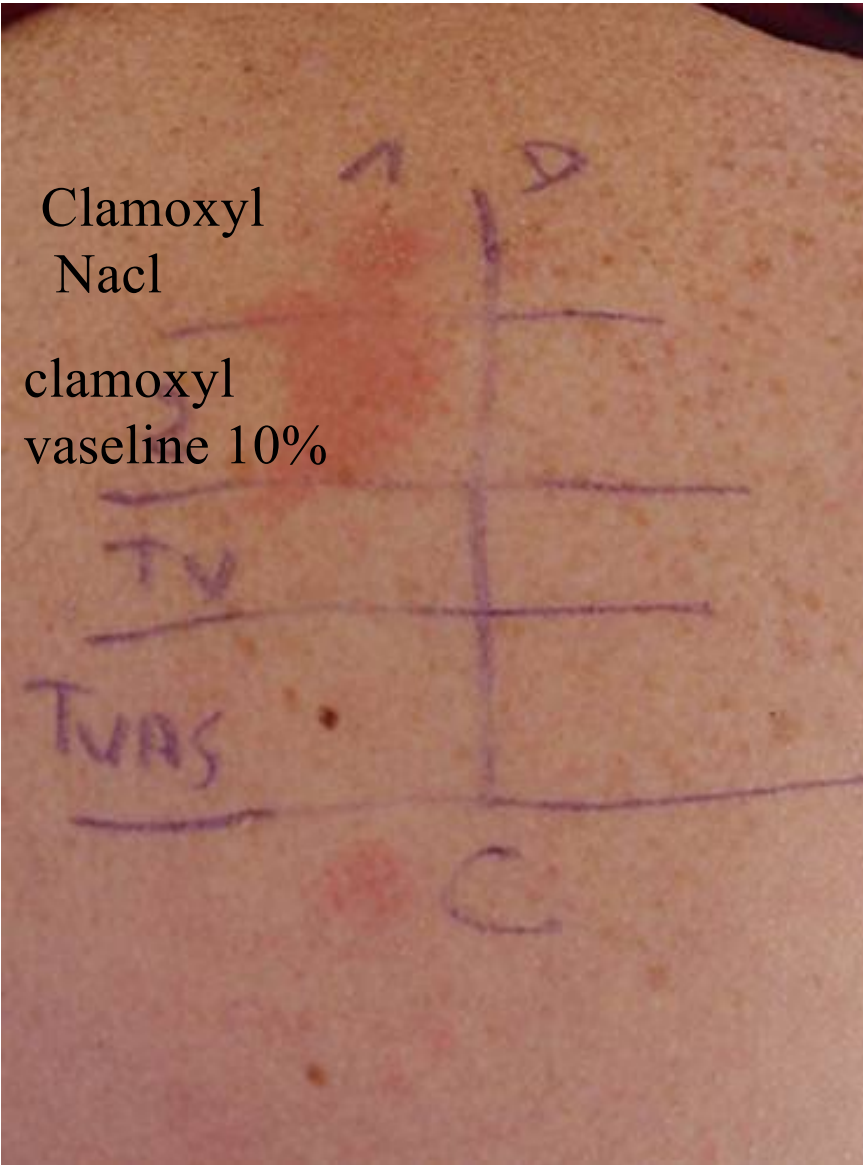


Lecture des Patchs selon les critères de l'ICDRG

- (-): réaction négative.
- (+ ?): érythème discret: réaction douteuse.
- (+): érythème, infiltration discrète et papules éventuelles: faible réaction.
- (++): érythème, infiltration, papules et vésicules: réaction importante.
- (+++): érythème intense, infiltration, vésicules coalescentes, parfois bulle: réaction très importante.
- (Ir): aspect irritatif.



Patch tests



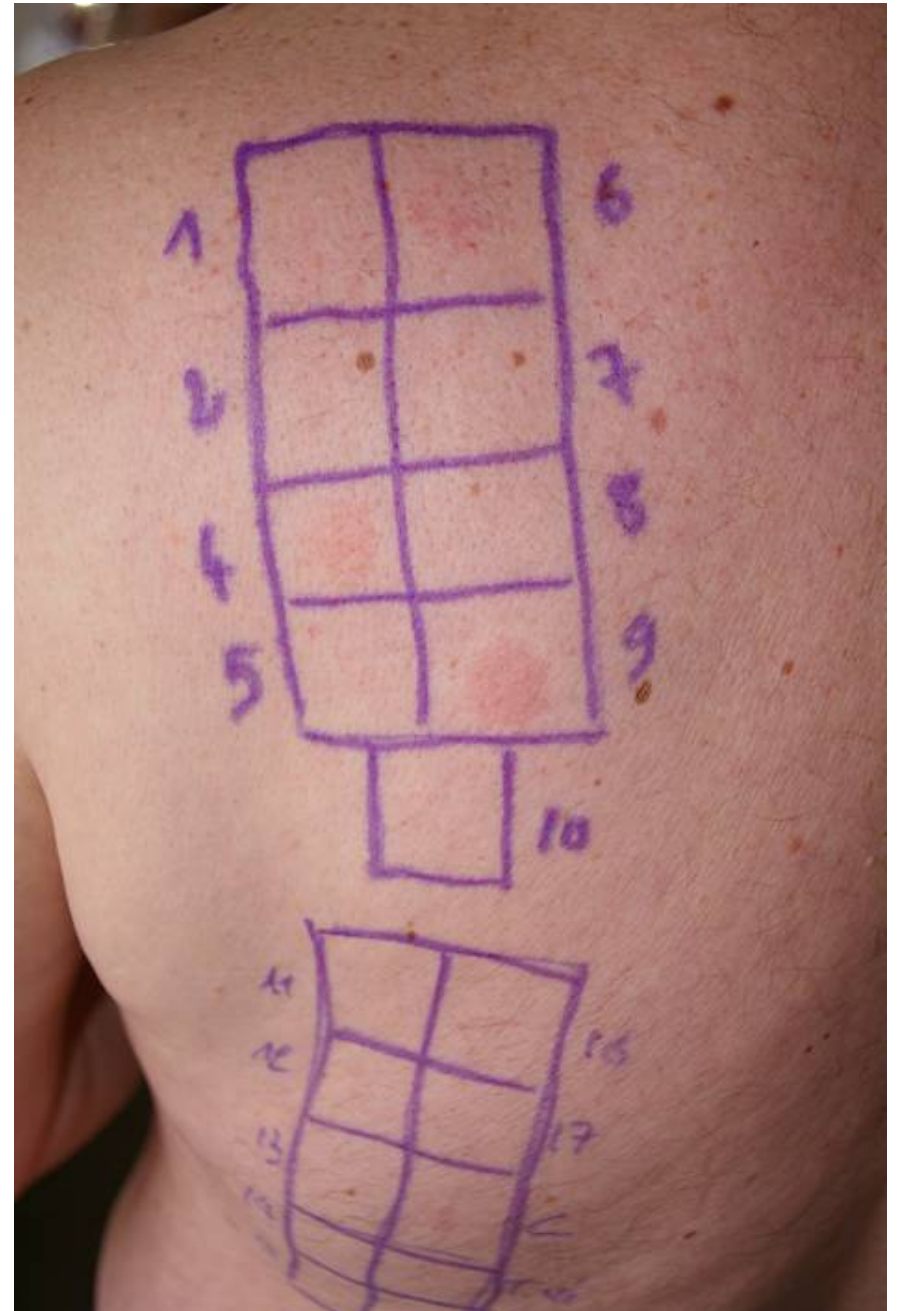
Intradermoréaction

Injection intra-dermique de
0.03 à 0.05ml de l'allergène

Lecture retardée (72h)



- En cas de tests négatifs : tests de réintroduction **uniquement pour les réactions bénignes**
- En cas de tests positifs
 - Eviction du médicament
 - Remise d'une carte d'allergie
 - Recherche d'une alternative en testant une batterie



HS type IV au médicament– Résumé

- Toxidermie = hypersensibilité retardée médicamenteuse
- De nature allergique ou non
- HS type IV = médiée par les lymphocytes
- Signes de gravité cliniques et biologiques ++
- Patch tests et IDR lecture retardée

Les hypersensibilités au médicament



Devant toute HS au cours d'un traitement médicamenteux

- Dans l'immédiat:
 - Définir s'il s'agit d'une HS
 - Reconnaître et traiter les formes graves
 - Penser à la responsabilité d'une thérapeutique adjuvante
- A distance :
 - Tester pour définir le mécanisme de l'HS : allergique ou non allergique
 - Peser le bénéfice/risque de l'arrêt d'une molécule car substitution parfois difficile: il faut prouver que le mécanisme est allergique pour éviter toute substitution abusive
 - L'induction de tolérance est possible

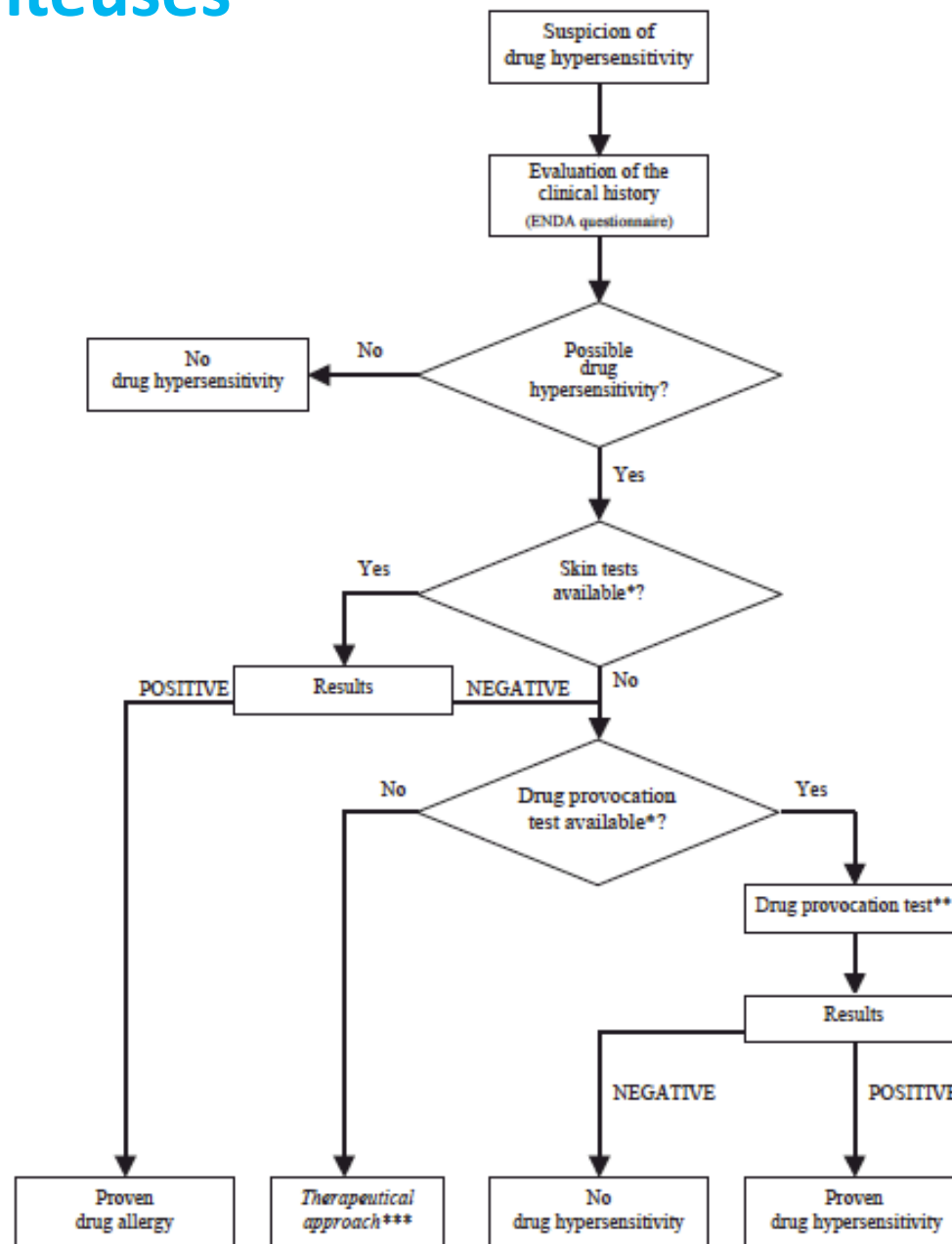


Hospices Civils de Lyon



vosre santé,
notre engagement

Principe de prise en charge des hypersensibilités médicamenteuses



Demoly et al. Allergy 2014

