

# Physiopathologie des Hypersensibilités

---

## Effets indésirables immunologiques des médicaments: aspects cliniques

Audrey NOSBAUM, Florence HACARD, Coline JAULENT,  
Benoit BENSARD, Aurore ROZIERES, Marc VOCANSON,  
Frédéric BERARD, Jean-François NICOLAS

---

Université Lyon1, CHU Lyon-Sud, Inserm U1111-CIRI



# Département Allergologie et Immunologie Clinique



**Inserm**

Institut national de la santé et de la recherche médicale



Clinical Research Unit



INSERM translational research team



Allergology & Clinical Immunology Department



# AllergoLyon

ACCUEIL

ENSEIGNEMENT

RECHERCHE

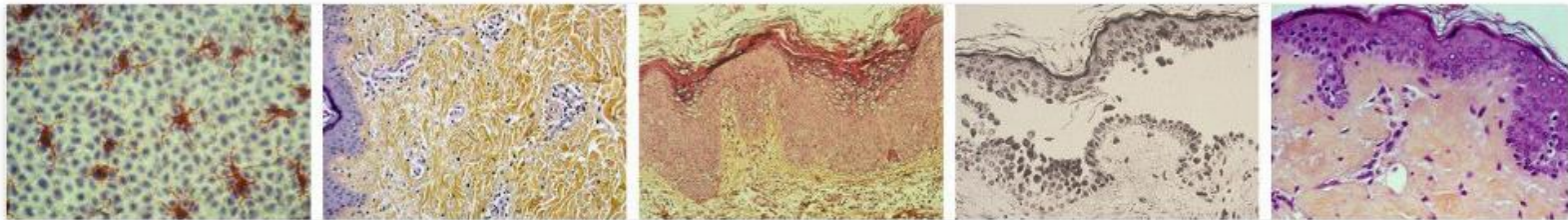
SERVICE ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

PATIENTS / EDUCATION THÉRAPEUTIQUE

ALLER2A

ACTUALITÉS

ERGED-ITCASS MEETING 2021



## Module 7 – Médicaments

Etudiants : A.BERGERET et C.BOUTELLEAU

Médecins responsables : C.DZVIGA et J.P.JACQUIER

Médecin coordonnateur : J. S. BERNIER

PREREQUIS – CONNAISSANCES INDISPENSABLES

[7.1. Consensus international \(ICON\) sur l'Allergie Médicamenteuse – 2014 \(.pdf\)](#)

[7.2. Hypersensibilité allergique et non allergique aux médicaments – 2015 \(.pdf\)](#)

[7.2.1. Urticaire et angio-oedème induits par les médicaments – 2015 \(.pdf\)](#)

[7.2.2. Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique médicamenteux – 2015 \(.pdf\)](#)

[7.2.3. Exanthèmes médicamenteux et toxidermies sévères – 2015 \(.pdf\)](#)

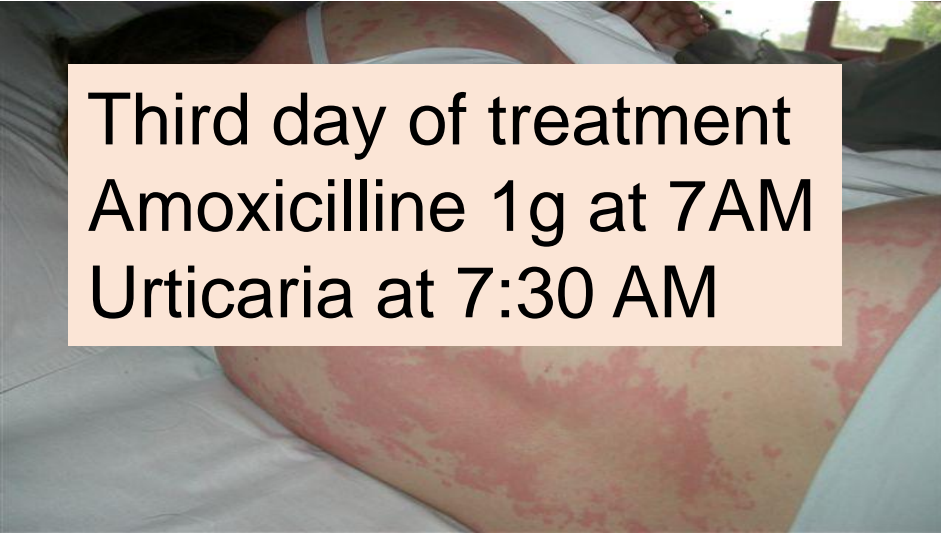
7.3. Epidémiologie de l'anaphylaxie médicamenteuse

[7.3.1. Synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses en France –](#)

RECHERCHE

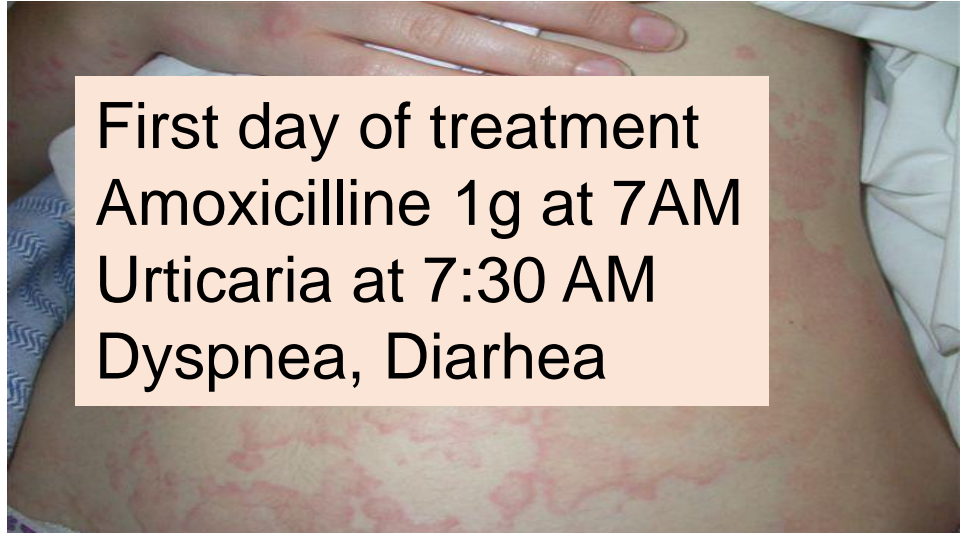
Rechercher

Third day of treatment  
Amoxicilline 1g at 7AM  
Urticaria at 7:30 AM



First day of treatment  
Amoxicilline 1g at 7AM  
Urticaria at 11 AM







**More a drug-induced reaction is severe  
more it has a chance to be allergic**



**Hypersensibilites**  
**Classification de Gell & Coombs**

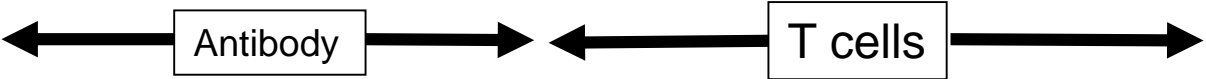


	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
<b>reactant</b>	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	IL-5, IL-4/IL-13	Perforin/ granzyme B	Th17/Type 17
<b>Antigen</b>	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
<b>Effector</b>	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
				Chemokines, cytokines, cytotoxins	Cytokines, inflammatory mediators		Cytokines, inflammatory mediators



# Hypersensibilités

## Classification de Gell & Coombs



	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
<b>Immune reactant</b>	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ <b>Th1/Type 1</b>	IL-5, IL-4/IL-13 <b>Th2/Type 2</b>	Perforin/ granzyme B <b>Cytotoxic</b>	CXCL8, <b>Th17/Type 17</b>
<b>Antigen</b>	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
<b>Effector</b>	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
				Chemokines, cytokines, cytotoxins	Cytokines, inflammatory mediators		Cytokines, inflammatory mediators
<b>Maladies autoimmunes et allergiques</b>	Anaphylaxie Rhinite allergique Asthme (crise)	Réaction transf. Anémie hémol. Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	IDR tuberculine Rejet de greffe Polyarthrite Diabète	Asthme chron. Rhinite chron.	Rejet de greffe Diabète SEP	Polyarthrite Sclérose en plaque Mal. de Crohn
<b>Dermatoses autoimmunes et allergiques</b>	Urticaire contact	Pemphigus Pemphigoïde Urticaire chroni.	Vascularites	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
<b>Allergies médicaments</b>	Choc anaphylactique	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-allerg.	Exanthème médic.	DRESS	Lyell Stevens-Johnson	

# **Hypersensibilité (allergique et non allergique) aux médicaments**

---

1- Allergie

2- Pseudo-allergie, fausse allergie et intolérance aux médicaments

# 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-francois.nicolas@chu-lyon.fr](mailto:jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr)



**L**es 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.<sup>1</sup> 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. >>>

SOMMAIRE

● P. 969 Définitions et mécanismes ● P. 972 Urticaire et angio-œdème induits ● P. 976 Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique ● P. 981 Exanthèmes et toxidermies sévères ● P. 986 Induction de tolérance aux médicaments

## **Hypersensibilité (HS) aux médicaments**

```
graph TD; A[Hypersensibilité (HS) aux médicaments] --> B[HS Allergique  
Rare (5%)]; A --> C[HS Non Allergique  
Fréquente (95%)];
```

**HS Allergique**  
Rare (5%)

**HS Non Allergique**  
Fréquente (95%)

# HS aux médicaments - Plan

- Introduction
- Hypersensibilité allergique et non allergique
  - Immunité innée et adaptative
  - Physiopathologie
  - Les médicaments sont pro-inflammatoires
  - Les médicaments sont des haptènes
  - Les hypersensibilités type I à IV de Gell & Coombs
- Démarche diagnostique et bilan allergologique
- HS immédiate (type I)
  - Mastocytes
  - Anaphylaxie
  - Urticaire
- HS retardée (type IV)
  - Toxidermies

# Que retenir ?

- L'allergie au travail et au conjoint n'est pas de l'allergie
- Les médicaments sont des produits chimiques; les produits chimiques sont des produits toxiques (xénobiotiques) pro-inflammatoires
- Préférer Hypersensibilité à Allergie comme diagnostic initial
- Les médicaments peuvent donner tous les types d'HS (I à IV)
- Quand on est allergique à tout, on est allergique à rien
- Moins on prend de médicament, mieux on se porte
- Préférer Œdème du visage à Œdème de Quincke
- Eviter les corticoïdes/ Préférer les anti-H1
- La majorité des réactions d'HS aux médicaments sont non allergiques et n'empêcheront pas la prise de médicaments si nécessaire

Danièle

le 11 Mai 2003

7 Cote Carmagnac

69

tel

Docteur Nicolas,

Mon fils Yves a rendez-vous le 25 Juin pour des tests. Il est né le 8 Janvier 1983, et a fait un urticaire géant au Clamoxyl en 1986, donc on a évité cet antibiotique. Le 22 Décembre dernier, il a fait un oedème de Quincke,

**Quand on est allergique à tout, on est allergique à rien**

n'avait pris ni clamoxyl, ni érythrogel, ni aucun médicament, et il a refait un oedème de Quincke. J'ai donc noté qu'il avait mangé = du nougat chinois, concombres, tomates, betteraves, magret de Canard, sauce au poivre vert, mangues, lichies, crêpes et pâtes.

Il y avait aussi un très gros bouquet de tulipes posé près de lui, avec des jonquilles.

Désolé d'avoir dû changer le rendez-

██████████ JOSIANE F  
058806632 0 09-01-1950  
36501 SEM DUFOURT /  
BERGERET H

NOM :

PRÉNOMS :

! Allergie

Aucune chance d'être allergique à 2 médicaments différents

Aspirine, Iod, Peni,  
ARCHIVAGE  
Hydrocortisone

DOSSIER DE SOINS

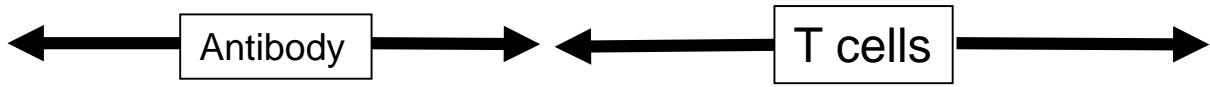


# HS aux médicaments - Plan

- Introduction
- Hypersensibilité allergique et non allergique
  - Immunité innée et adaptative
  - Physiopathologie
  - Les médicaments sont pro-inflammatoires
  - Les médicaments sont des haptènes
  - Les hypersensibilités type I à IV de Gell & Coombs
- Démarche diagnostique et bilan allergologique
- HS immédiate (type I)
  - Mastocytes
  - Anaphylaxie
  - Urticaire
- HS retardée (type IV)
  - Toxidermies

# Hypersensibilités

## Classification de Gell & Coombs



	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
<b>Immune reactant</b>	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ <b>Th1/Type 1</b>	IL-5, IL-4/IL-13 <b>Th2/Type 2</b>	Perforin/ granzyme B <b>Cytotoxic</b>	CXCL8, <b>Th17/Type 17</b>
<b>Antigen</b>	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
<b>Effector</b>	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
				Chemokines, cytokines, cytotoxins	Cytokines, inflammatory mediators		Cytokines, inflammatory mediators
<b>Maladies autoimmunes et allergiques</b>	Anaphylaxie Rhinite allergique Asthme (crise)	Réaction transf. Anémie hémol. Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	IDR tuberculine Rejet de greffe Polyarthrite Diabète	Asthme chron. Rhinite chron.	Rejet de greffe Diabète SEP	Polyarthrite Sclérose en plaque Mal. de Crohn
<b>Dermatoses autoimmunes et allergiques</b>	Urticaire contact	Pemphigus Pemphigoïde Urticaire chroni.	Vascularites	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
<b>Allergies médicaments</b>	Choc anaphylactique	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-allerg.	Exanthème médic.	DRESS	Lyell Stevens-Johnson	

# HS aux médicaments - Plan

- Introduction
- Hypersensibilité allergique et non allergique
  - Immunité innée et adaptative
  - Physiopathologie
  - Les médicaments sont pro-inflammatoires
  - Les médicaments sont des haptènes
  - Les hypersensibilités type I à IV de Gell & Coombs
- Démarche diagnostique et bilan allergologique
- HS immédiate (type I)
  - Mastocytes
  - Anaphylaxie
  - Urticaire
- HS retardée (type IV)
  - Toxidermies

# DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DANS L'HS AUX MEDICAMENTS

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

### Immédiates

- Choc, Urticaire, Angioedème

### Retardées

- Tox. Érythémateuses  
- DRESS, Lyell, Stevens-Johnson

## IMPUTABILITE

## TESTS CUTANES

Prick / IDR (20 mns)

Patch / IDR (48 h)

Tests +  
Allergie

Tests -  
Non allergie

Tests +  
Allergie

Tests -  
Non allergie

## TESTS BIOLOGIQUES

IgE spécifiques

Test activation basophiles

Histaminolibération

CD63/CD203c

TTL

ELISPOT

ELISA

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

### Immédiates

- Choc
- Urticaire
- Angioedème

### Retardées

- Tox. érythémateuses
- DRESS
- Lyell, Stevens-Johnson

**IMPUTABILITE** (relation cause à effet) – tests provocation

## TESTS CUTANES

Prick / IDR  
lecture 20 mns

Tests +  
HSI  
allergique

Tests -  
HSI  
non allergique

Patch / IDR  
lecture 48 heures

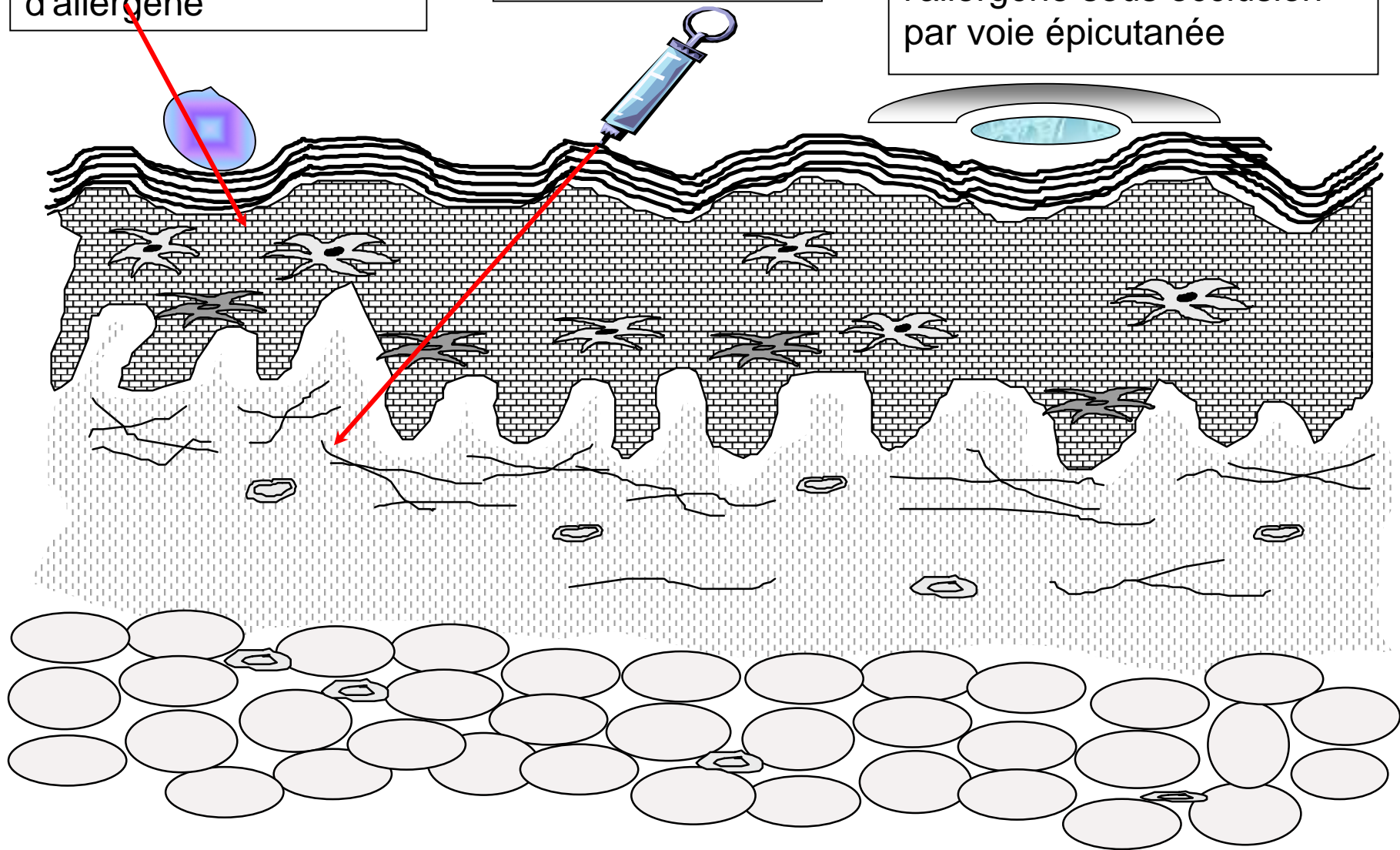
Tests +  
HSR  
allergique

Tests -  
HSR  
non allergique

**Prick-test:** piqûre superficielle au travers d'une goutte d'allergène

**IDR:** injection intradermique de l'allergène de façon stérile

**Patch-test:** application de l'allergène sous occlusion par voie épicutanée



STERILE BUTTER  
FOR INJECTIONS

Plasbein 0.5%  
10 (100mg/10ml)  
100ml  
AGITER AVANT D'UTILISER  
NE PAS AVALER

AGITER AVANT D'UTILISER  
NE PAS AVALER

AGITER AVANT D'UTILISER  
NE PAS AVALER

SOIR

MATIN

# PRICKS TESTS

## Réalisation





# INTRA DERMAL REACTIONS



0.05 ml



MEDICAMENT STUDY  
MS-1000

OSMOTICENTRIQUE DIAGNOSTICS

- 1 Penicillin G, Potassium Salt
- 2 Ampicillin trihydrate
- 3 Amoxicillin trihydrate
- 4 Dicloxacillin Sodium salt hydrate
- 5 Cefazolin Sodium salt
- 6 Clindamycin phosphate
- 7 Cephalosporin
- 8 Erythromycin
- 9 Erythromycin base

Erythromycin  
Art No  
Batch  
Date  
Erythromycin Salt  
Manufactured by



Ltd Oy

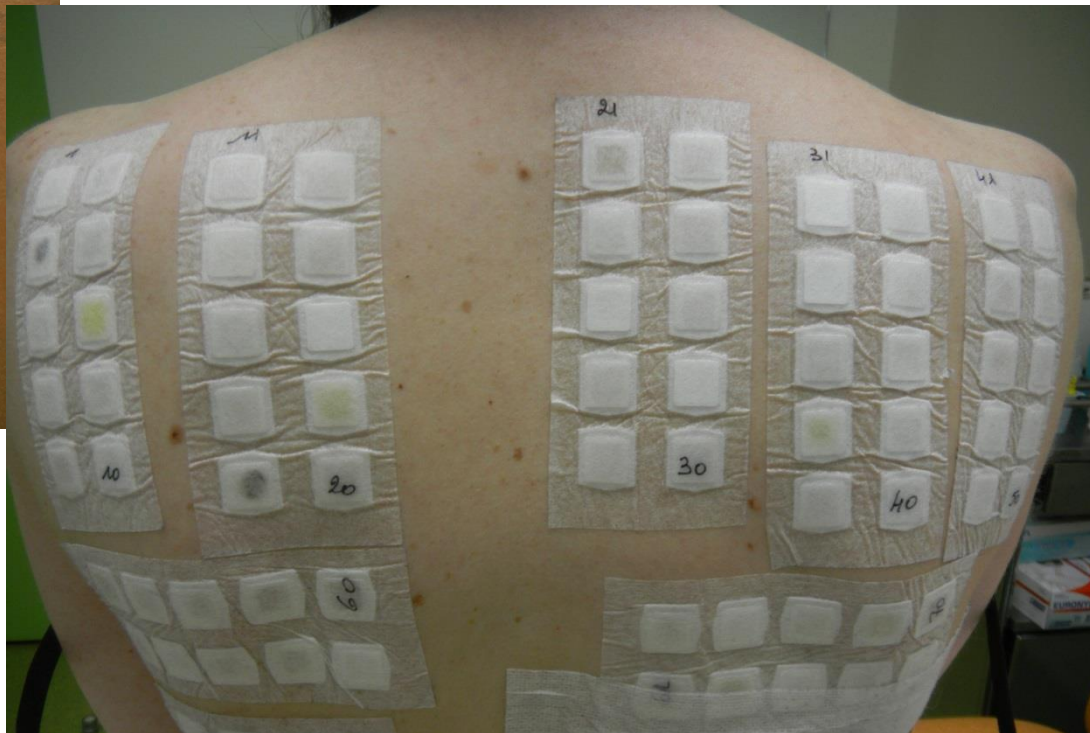
Finn Cham

Epi

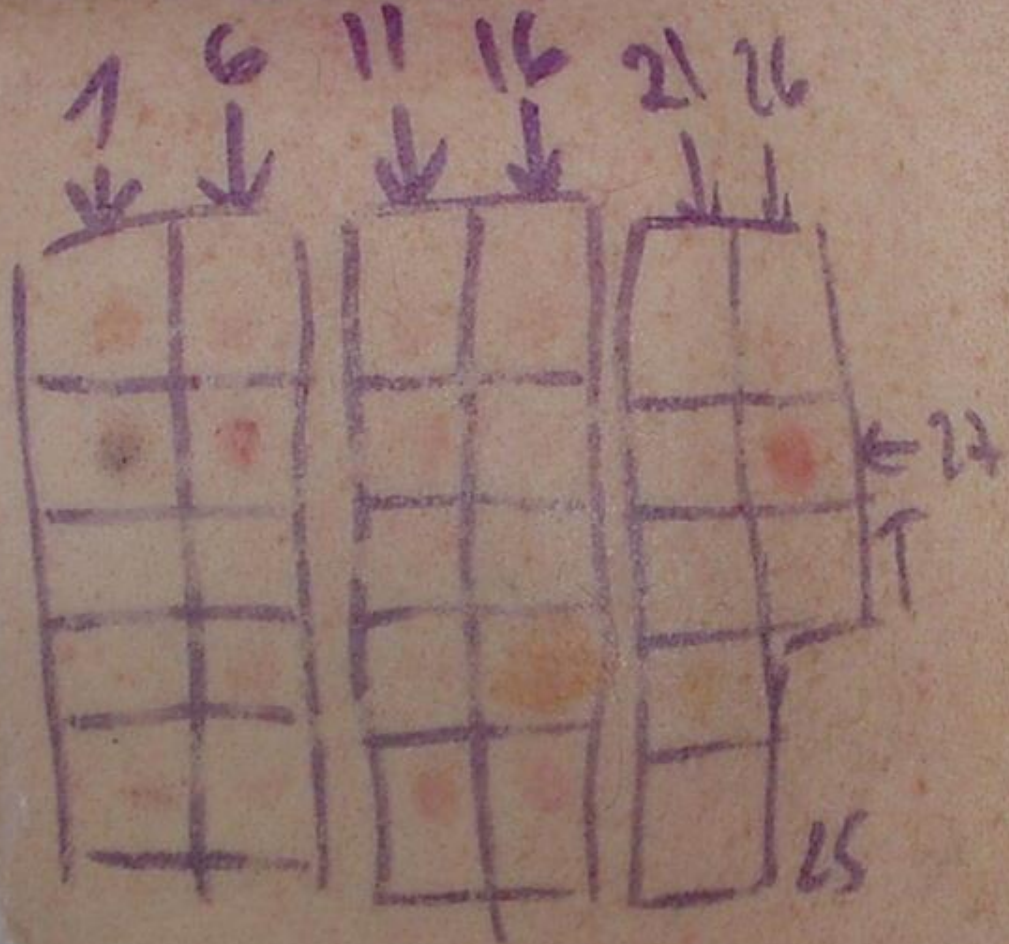
mber®

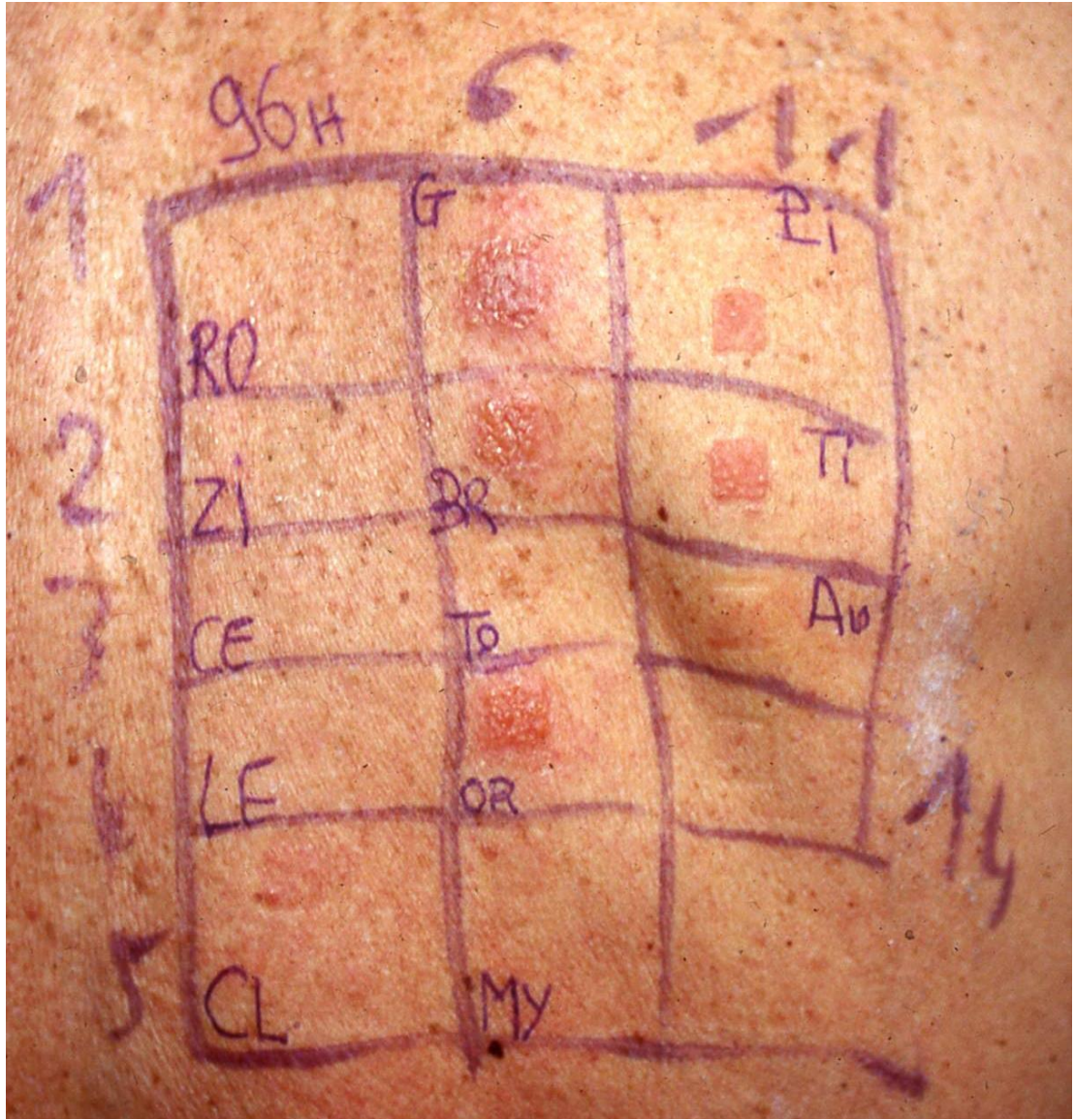
pitest Ltd C

Finn C



PER.



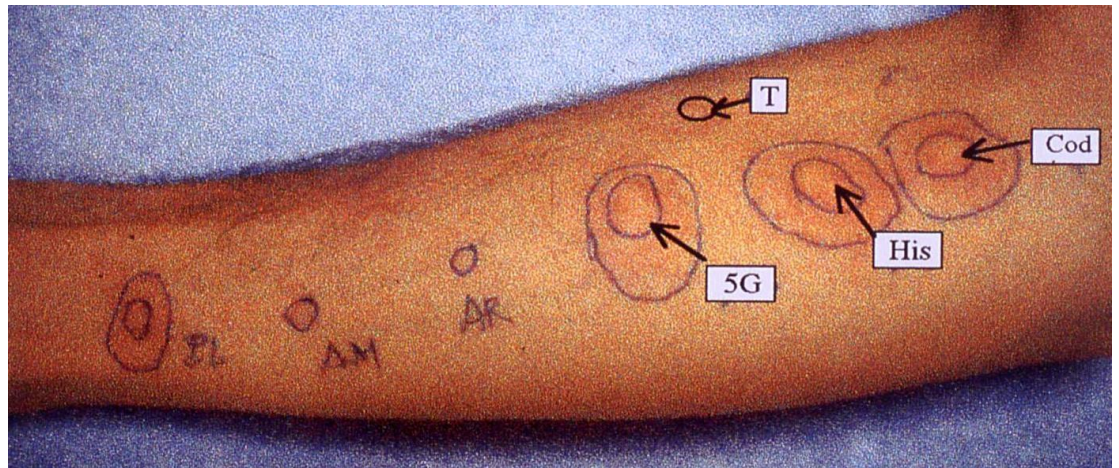
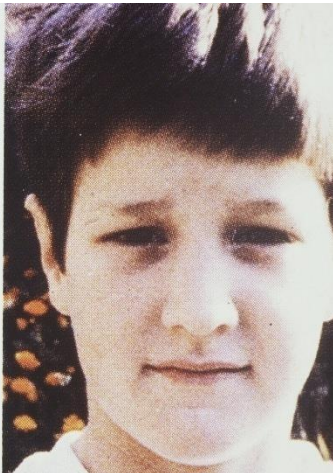
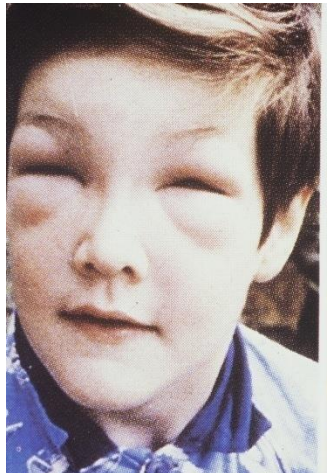
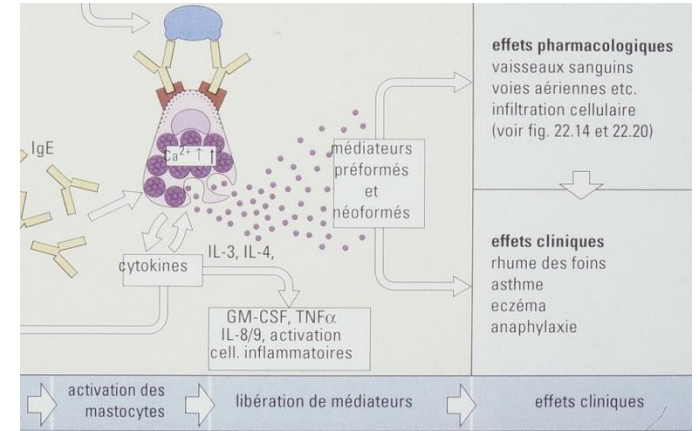
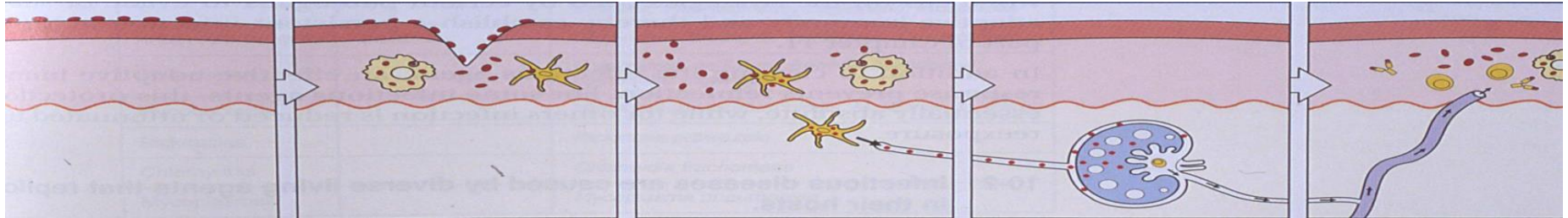


# HS aux médicaments - Plan

- Introduction
- Hypersensibilité allergique et non allergique
  - Immunité innée et adaptative
  - Physiopathologie
  - Les médicaments sont pro-inflammatoires
  - Les médicaments sont des haptènes
  - Les hypersensibilités type I à IV de Gell & Coombs
- Démarche diagnostique et bilan allergologique
- HS immédiate (type I)
  - Mastocytes
  - Anaphylaxie
  - Urticaire
- HS retardée (type IV)
  - Toxidermies
- Induction de tolérance



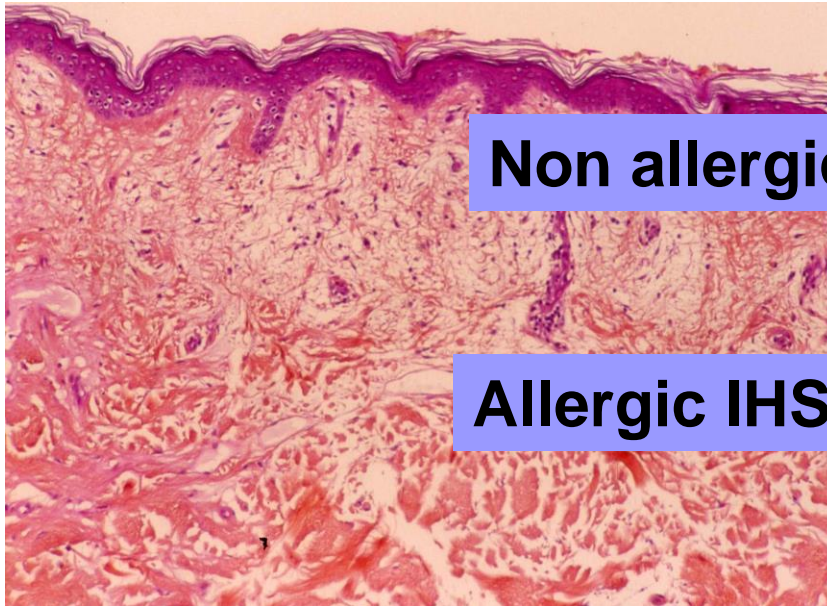
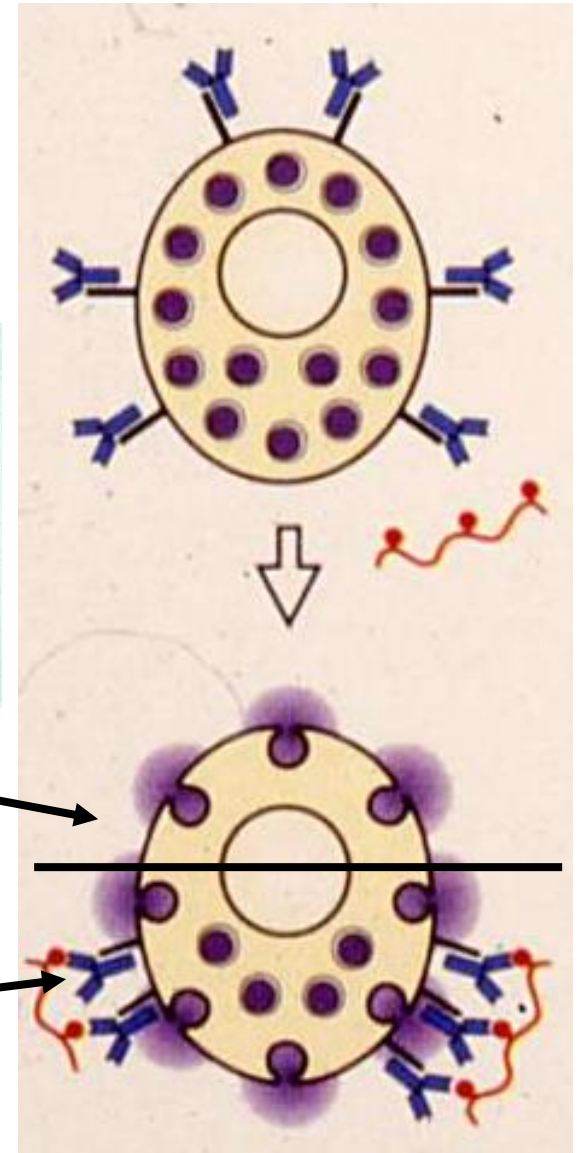
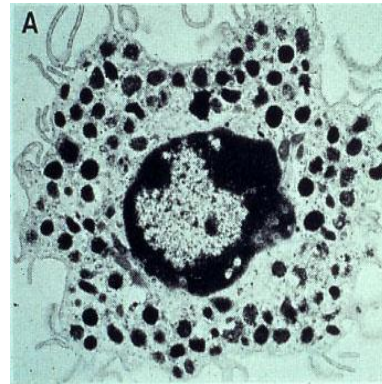
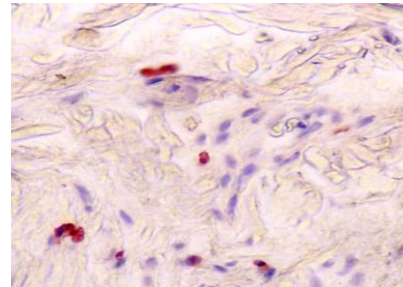
# TYPE I HYPERSENSITIVITY



# TYPE I HYPERSENSITIVITY



Œdème du derme / Vaisseaux



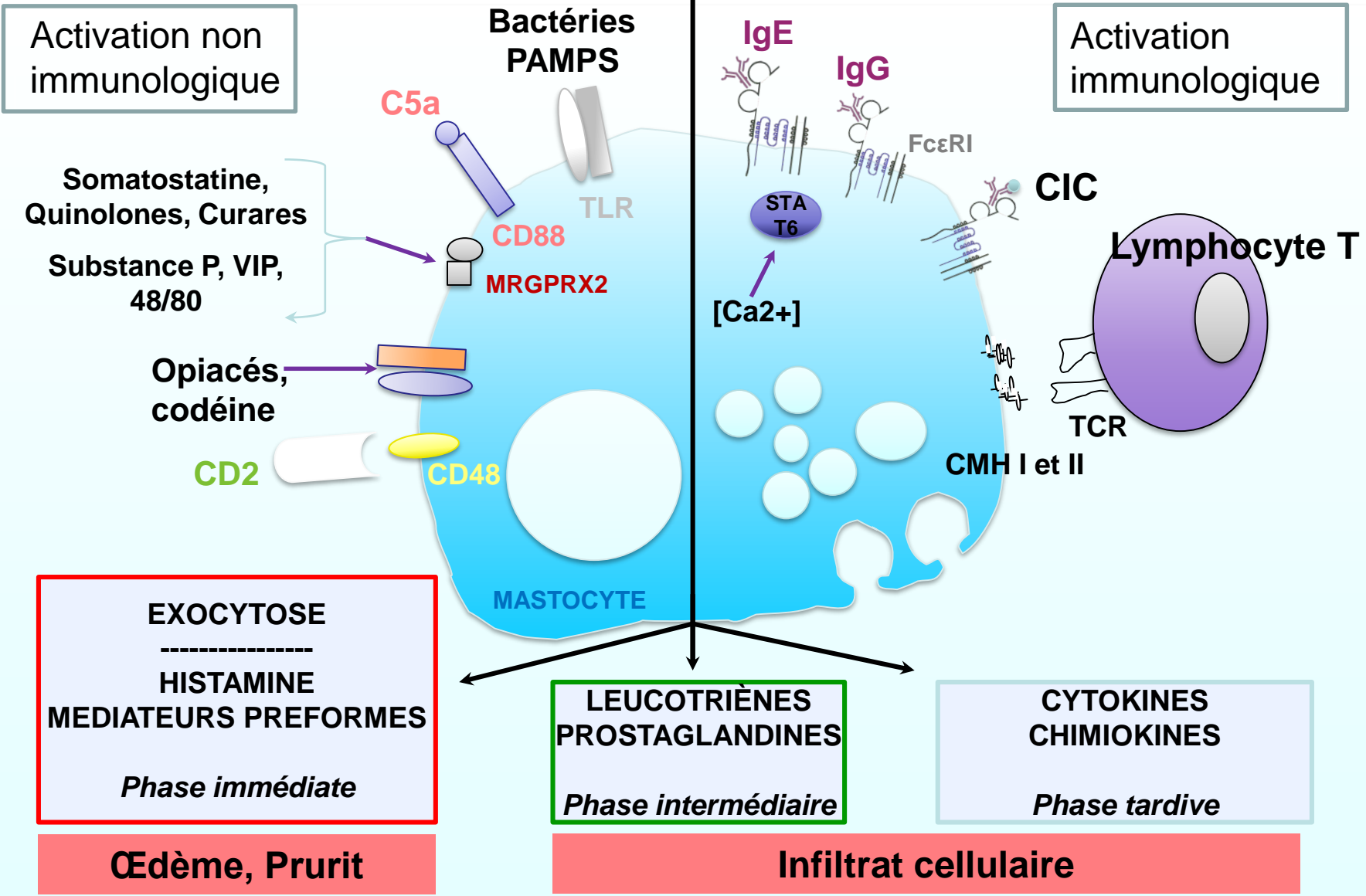
**Non allergic IHS**

**Allergic IHS**

Mastocytes / Histamine

# MASTOCYTES

## Récepteurs et activation



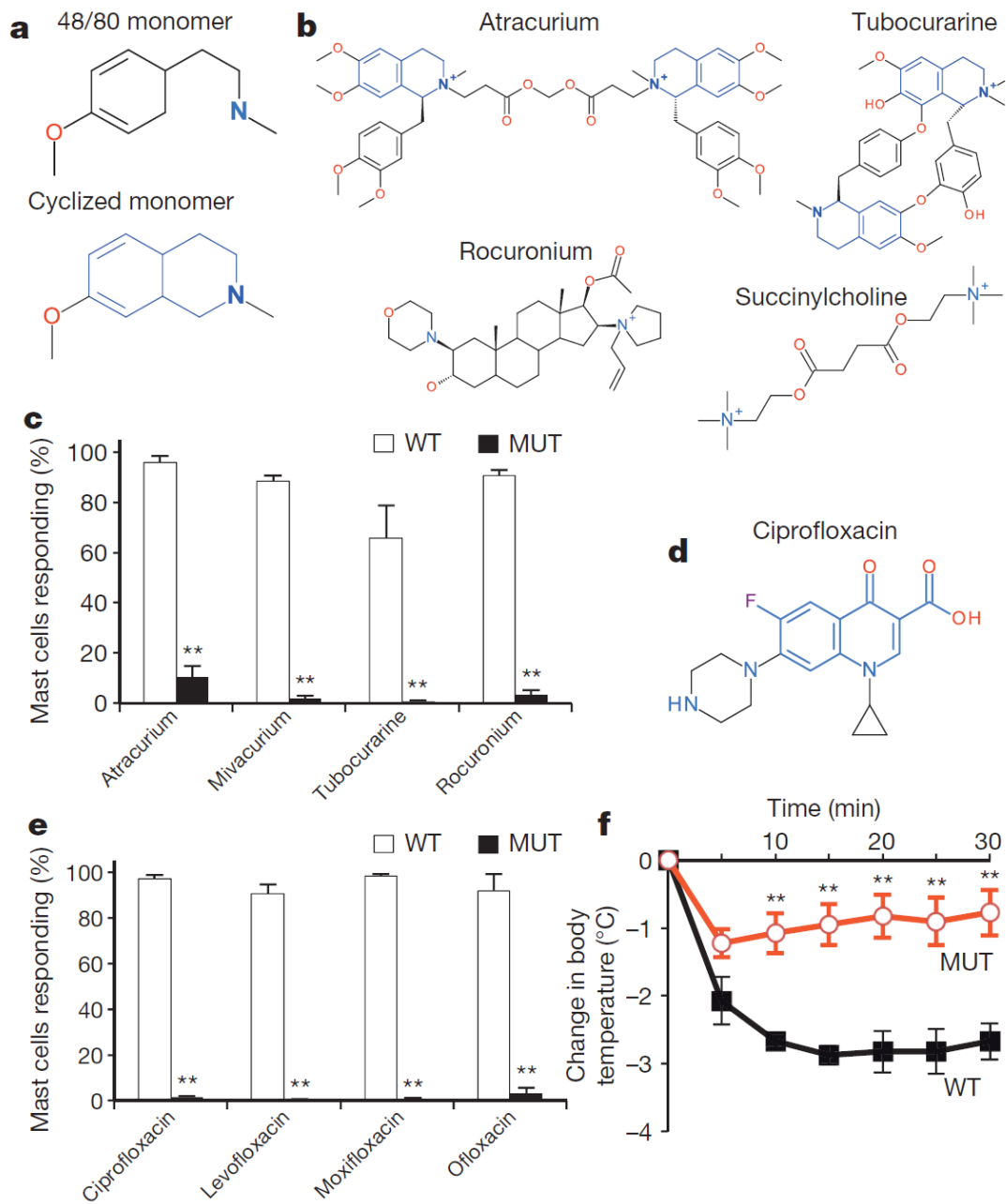
# Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions

Benjamin D. McNeil<sup>1</sup>, Priyanka Pundir<sup>2</sup>, Sonya Meeker<sup>3</sup>, Liang Han<sup>1</sup>, Bradley J. Undem<sup>3</sup>, Marianna Kulka<sup>2,4</sup> & Xinzhong Dong<sup>1,5</sup>

Mast cells are primary effectors in allergic reactions, and may have important roles in disease by secreting histamine and various inflammatory and immunomodulatory substances<sup>1,2</sup>. Although they are classically activated by immunoglobulin (Ig)E antibodies, a unique property of mast cells is their antibody-independent responsiveness to a range of cationic substances, collectively called basic secretagogues, including inflammatory peptides and drugs associated with allergic-type reactions<sup>1,3</sup>. The pathogenic roles of these substances have prompted a decades-long search for their receptor(s). Here we report that basic secretagogues activate mouse mast cells *in vitro* and *in vivo* through a single receptor, Mrgprb2, the orthologue of the human G-protein-coupled receptor MRGPRX2. Secretagogue-induced histamine release, inflammation and airway contraction are abolished in Mrgprb2-null mutant mice. Furthermore, we show that most classes of US Food and Drug Administration (FDA)-approved peptidergic drugs associated with allergic-type injection-site reactions also activate Mrgprb2 and MRGPRX2, and that injection-site inflammation is absent in mutant mice. Finally, we determine that Mrgprb2 and MRGPRX2 are targets of many small-molecule drugs associated with systemic pseudo-allergic, or anaphylactoid, reactions;

we show that drug-induced symptoms of anaphylactoid responses are significantly reduced in knockout mice; and we identify a common chemical motif in several of these molecules that may help predict side effects of other compounds. These discoveries introduce a mouse model to study mast cell activation by basic secretagogues and identify MRGPRX2 as a potential therapeutic target to reduce a subset of drug-induced adverse effects.

Substance	Mrgprb2 EC <sub>50</sub>	MRGPRX2 EC <sub>50</sub>
Compound 48/80	3.7 ± 0.5 µg/ml	470.1 ± 139.6 ng/ml
Substance P	54.3 ± 4.9 µM	152.3 ± 48.0 nM
Cortistatin-14	21.3 ± 0.9 µM	106.7 ± 39.3 nM
PAMP (9-20)	12.4 ± 1.6 µM	166.0 ± 35.7 nM
Mastoparan	24.0 ± 3.6 µM	3.9 ± 0.7 µM
Icatibant	32.5 ± 2.0 µg/ml	15.8 ± 2.7 µg/ml
Cetrorelix	23.4 ± 1.4 µg/ml	221.7 ± 63.1 ng/ml
Sermorelin	29.1 ± 1.2 µg/ml	4.5 ± 0.9 µg/ml
Octreotide	10.0 ± 1.1 µg/ml	6.6 ± 0.7 µg/ml
Leuprolide	152.0 ± 7.1 µg/ml	9.1 ± 0.7 µg/ml
Atracurium	44.8 ± 1.4 µg/ml	28.6 ± 2.4 µg/ml
Rocuronium	22.2 ± 3.3 µg/ml	261.3 ± 14.4 µg/ml
Ciprofloxacin	126.5 ± 5.1 µg/ml	6.8 ± 0.5 µg/ml
Moxifloxacin	14.1 ± 2.1 µg/ml	9.9 ± 0.6 µg/ml
Levofloxacin	807.6 ± 47.1 µg/ml	22.7 ± 0.4 µg/ml
Ofloxacin	225.0 ± 25.4 µg/ml	30.1 ± 1.5 µg/ml



**Figure 4 | Mrgprb2 mediates mast cell responsiveness and side effects of small-molecule therapeutic drugs.** **a**, Structures of 48/80 and a cyclized variant. The THIQ motif is highlighted in blue. **b**, Structures of representative members of all NMBD classes (see Supplementary Information). THIQ motifs are highlighted in blue. Note that only succinylcholine lacks a bulky hydrophobic group. **c**, Percentage of responding cells from wild-type (WT) and *Mrgprb2*<sup>MUT</sup> (MUT) peritoneal mast cells after application of various NMBDs, assayed using Fluo-4 imaging. Concentrations of drugs (in  $\mu\text{g ml}^{-1}$ ): atracurium, 50; mivacurium, 20; tubocurarine, 30; rocuronium, 500.  $n = 3$  mice per genotype; >150 cells counted per substance. **d**, Structure of ciprofloxacin, with the motif common to all fluoroquinolones highlighted in blue. Note the nitrogens close to the quinolone motif. **e**, Percentage of responding cells from wild-type and *Mrgprb2*<sup>MUT</sup> peritoneal mast cells after fluoroquinolone application, assayed using Fluo-4 imaging. Concentrations of drugs (in  $\mu\text{g ml}^{-1}$ ): ciprofloxacin, 200; levofloxacin, 500; moxifloxacin, 160; ofloxacin, 400.  $n = 3$  mice per genotype; >150 cells counted per substance. **f**, Changes in body temperature after intravenous injection of ciprofloxacin (1.5 mg in 125  $\mu\text{l}$  saline) at time 0.  $n = 4$  mice per genotype. Data are presented as mean  $\pm$  s.e.m. Two-tailed unpaired Student's *t*-test: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

- Récepteur non sélectif
- Tous les mastocytes n'expriment pas MRGPRX2
- Variants avec gain ou perte de fonction de MRGPRX2
- Lie des peptides et molécules aux propriétés physico-chimiques particulières (Cationique, Hydrophobiques)
  - Peptides toxines
  - Neuropeptides
  - Peptides anti-microbiens
  - Other endogenous peptides: kallicreine
  - Peptides médicaments
  - Self-peptides dégradés des protéines

## Cell-specific receptor crucial for allergic reactions

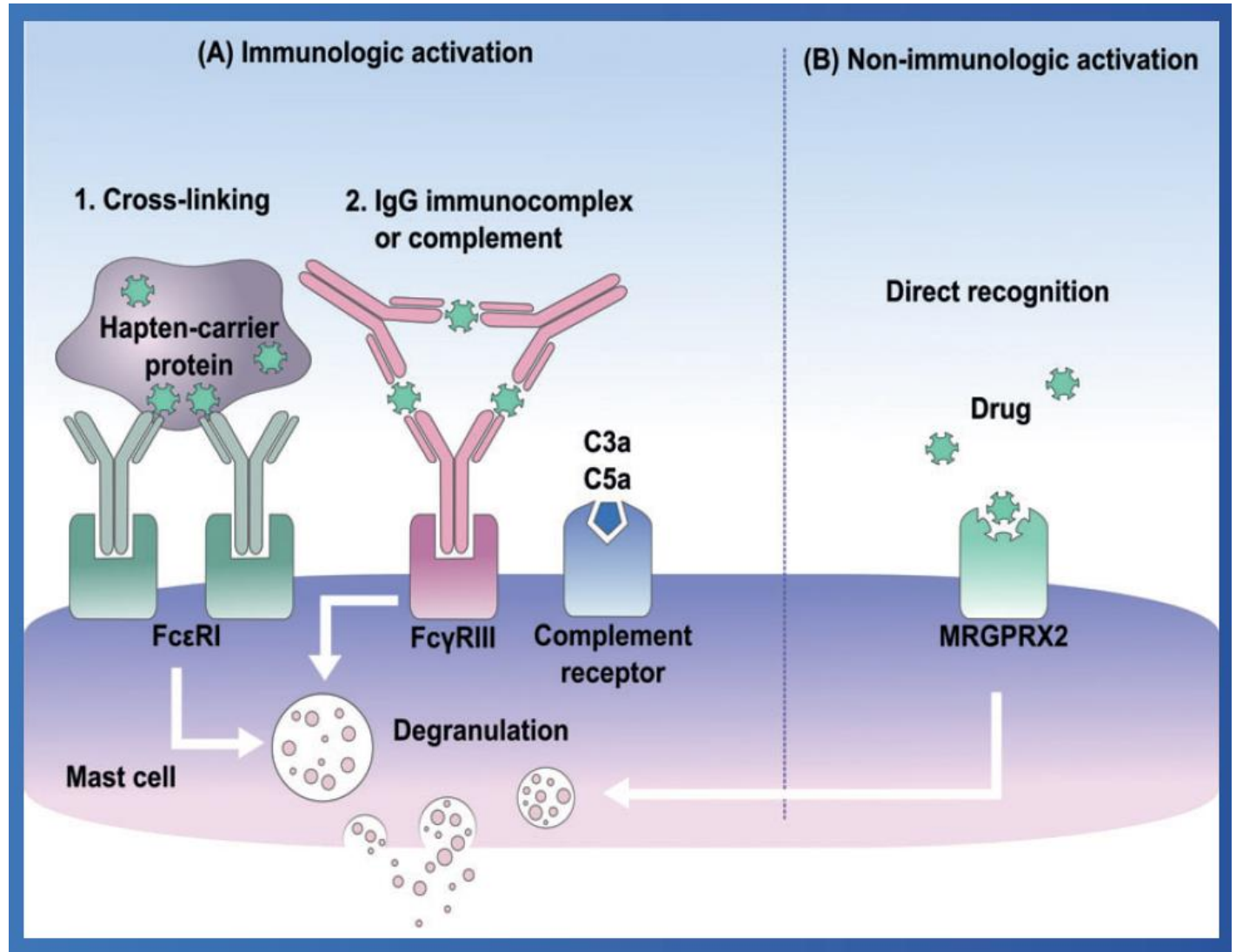
Han<sup>1</sup>, Bradley J. Undem<sup>3</sup>, Marianna Kulka<sup>2,4</sup> & Xinzhong Dong<sup>1,5</sup>

we show that drug-induced symptoms of anaphylactoid responses are significantly reduced in knockout mice; and we identify a common chemical motif in several of these molecules that may help predict side effects of other compounds. These discoveries introduce a mouse model to study mast cell activation by basic secretagogues and identify MRGPRX2 as a potential therapeutic target to reduce a subset of drug-induced adverse effects.

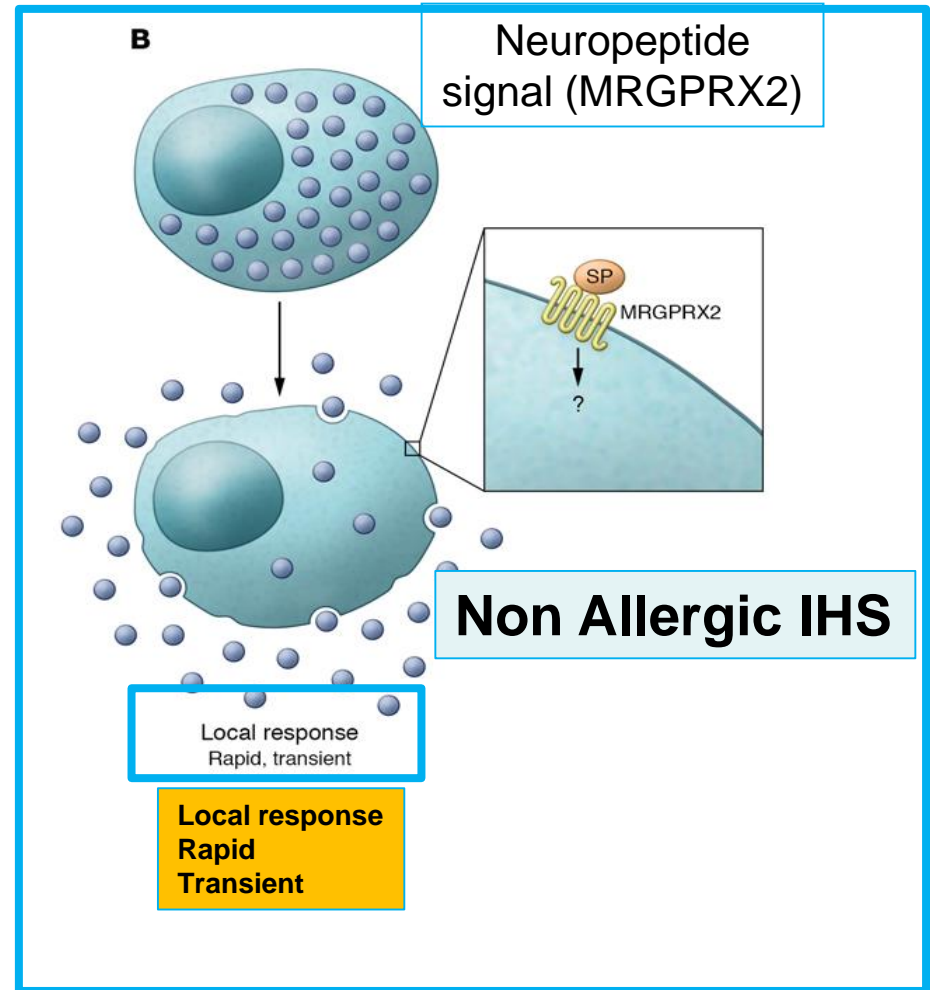
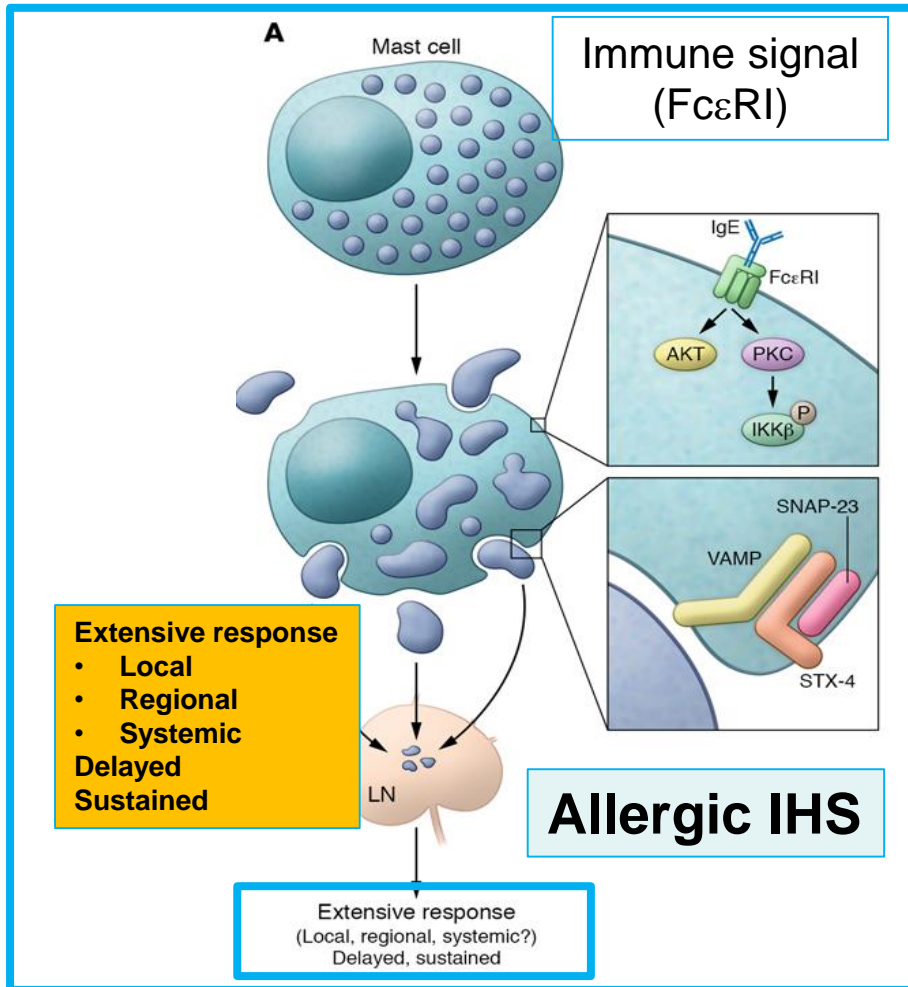
Substance	Mrgprb2 EC <sub>50</sub>	MRGPRX2 EC <sub>50</sub>
Compound 48/80	3.7 ± 0.5 µg/ml	470.1 ± 139.6 ng/ml
Substance P	54.3 ± 4.9 µM	152.3 ± 48.0 nM
Cortistatin-14	21.3 ± 0.9 µM	106.7 ± 39.3 nM
PAMP (9-20)	12.4 ± 1.6 µM	166.0 ± 35.7 nM
Mastoparan	24.0 ± 3.6 µM	3.9 ± 0.7 µM
Icatibant	32.5 ± 2.0 µg/ml	15.8 ± 2.7 µg/ml
Cetrorelix	23.4 ± 1.4 µg/ml	221.7 ± 63.1 ng/ml
Sermorelin	29.1 ± 1.2 µg/ml	4.5 ± 0.9 µg/ml
Octreotide	10.0 ± 1.1 µg/ml	6.6 ± 0.7 µg/ml
Leuprolide	152.0 ± 7.1 µg/ml	9.1 ± 0.7 µg/ml
Atracurium	44.8 ± 1.4 µg/ml	28.6 ± 2.4 µg/ml
Rocuronium	22.2 ± 3.3 µg/ml	261.3 ± 14.4 µg/ml
Ciprofloxacin	126.5 ± 5.1 µg/ml	6.8 ± 0.5 µg/ml
Moxifloxacin	14.1 ± 2.1 µg/ml	9.9 ± 0.6 µg/ml
Levofloxacin	807.6 ± 47.1 µg/ml	22.7 ± 0.4 µg/ml
Ofloxacin	225.0 ± 25.4 µg/ml	30.1 ± 1.5 µg/ml

# MASTOCYTES

## Récepteurs et activation

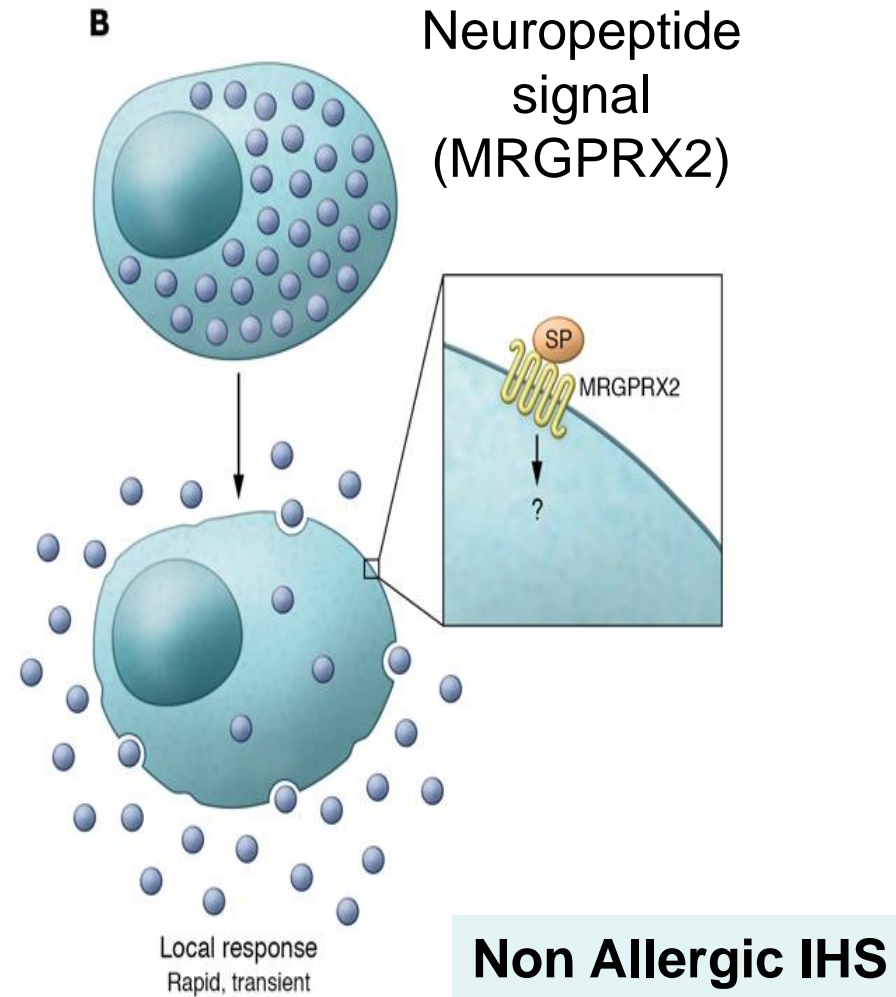
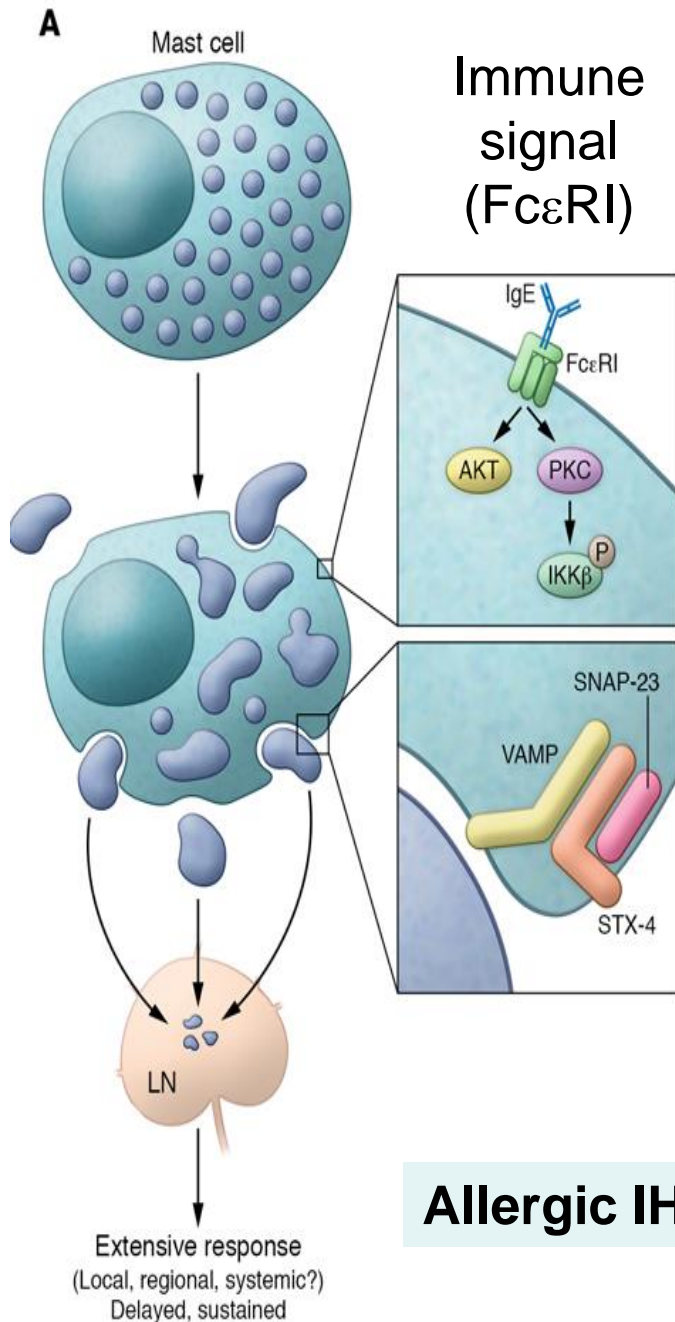


# Two fundamental degranulation pathways in mast cells





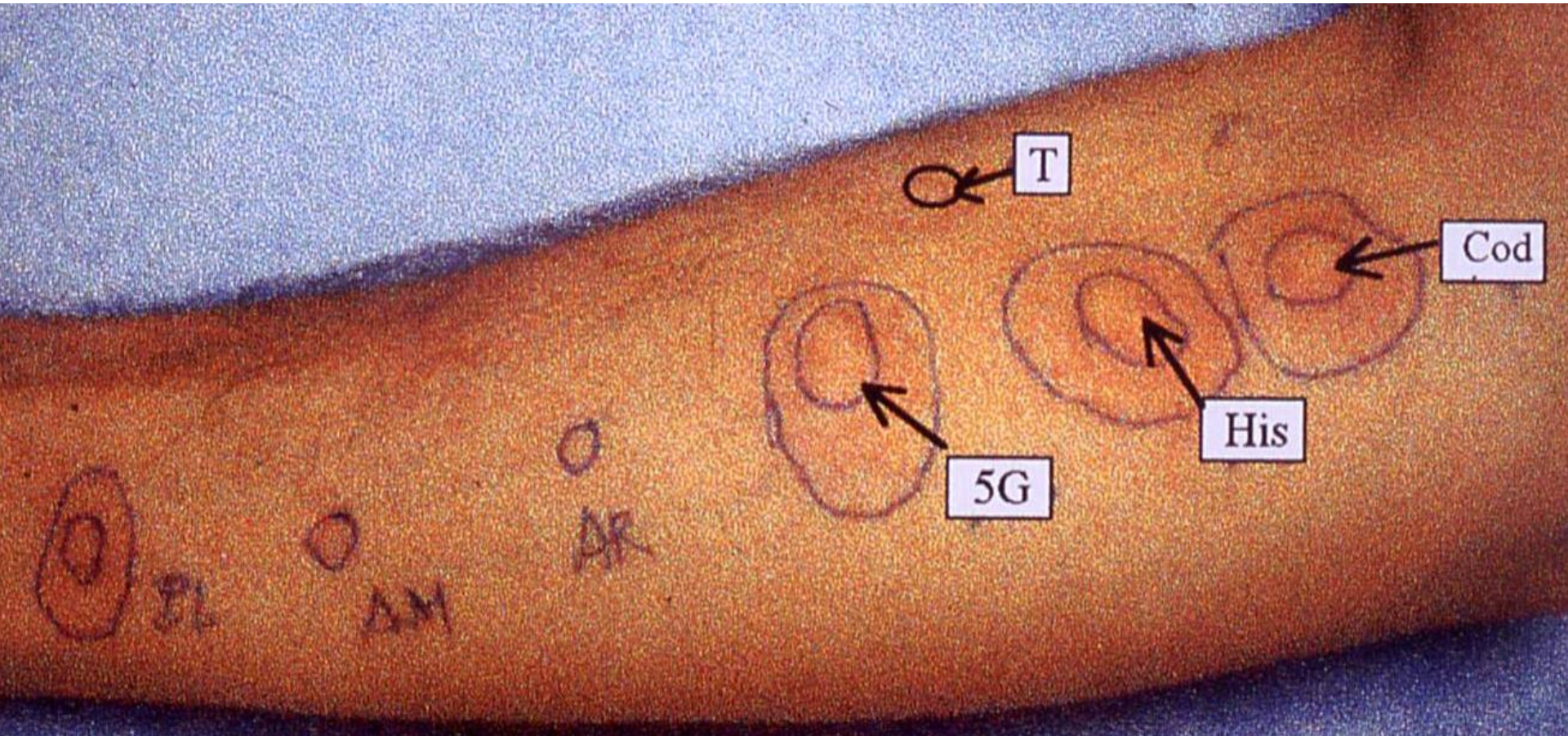
# Two fundamental degranulation pathways in mast cells



*Gaudenzio et al. J Clin Invest*  
2016

# HSI Allergique et Non Allergique

Urticaire immunologique IgE dépendante et Urticaire non immunologique



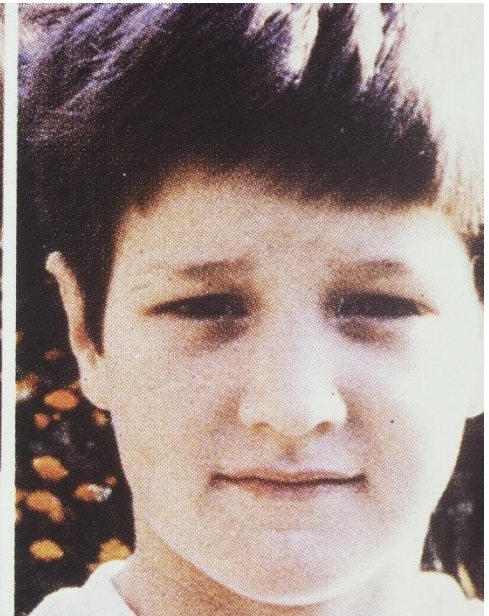
Tests cutanés aux pneumallergènes chez un patient atopique

# Urticaire simple



# Urticaire/Oedème segmentaire du visage

## Œdème de Quincke



## URTICAIRE A ASPIRINE/AINS

- Urticaire généralisée et angioedème
- Pas de signe de gravité
- ATCDs d'urticaire fraises/crustacés

BILAN IMMUNOALLERGO NEG.  
(pricks, IDR 1:1000 puis 1:100)

REINTRODUCTION ASPIRINE OK  
(anti-H1 +/- anti-leucotriènes)

## INTOLERANCE A ASPIRINE/AINS

- Syn. de Widal (polypose nasale, asthme intrinsèque, rhinite, urticaire)
- due à l'activité anti-cox des AINS

## INTOLERANCE AUX MEDICAMENTS

Antibiotiques, AL et AG, AINS,  
Codéine, Produits de contraste



# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

## Urticaire et angio-œdème induits par les médicaments

# Le plus souvent non allergique et favorisés par des situations à risque

MARION  
BRAIRE-BOURREL\*  
FRÉDÉRIC AUGÉY\*  
MARIE-SYLVIE  
DOUTRE\*\*

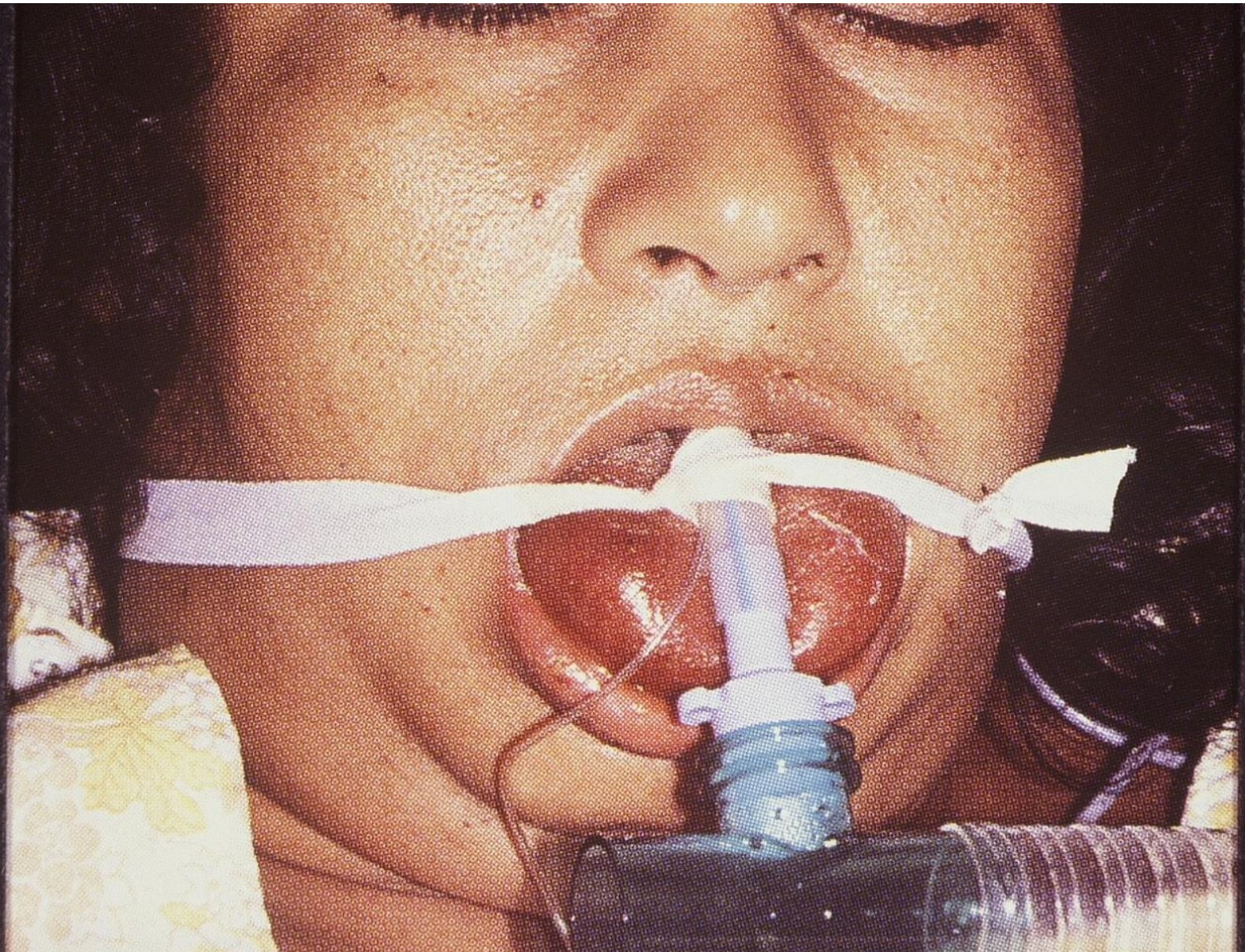
1. Université Lyon 1,  
Hôpitaux de Lyon,  
Inserm U1111 - CIRI  
2. Service de  
dermatologie,  
hôpital Haut-Lévêque,  
CHU de Bordeaux,  
Pessac, France.  
Correspondance :

L'urticaire est l'une des affections dermatologiques les plus fréquentes : 15-20 % de la population a au moins une poussée au cours de sa vie et 2 % de la population souffre d'urticaire chronique. L'urticaire motive 1 à 2 % des consultations de dermatologie et d'allergologie.<sup>1</sup> L'urticaire médicamenteuse est, en termes de fréquence, la deuxième manifestation clinique liée aux médicaments après l'exanthème maculo-papuleux.<sup>2</sup> Un mécanisme allergique est rare, en cause dans moins de 10 % des cas.<sup>3</sup> L'urticaire médicamenteuse se présente sous forme d'urticaire aiguës dont le médiateur principal est l'histamine, que le mécanisme soit allergique ou non. Les angio-œdèmes bradykiniques sont des entités cliniques

l'angio-œdème peuvent évoluer isolément ou en association ;

– l'urticaire allergique peut s'associer à un choc anaphylactique. Ce tableau brutal, volontiers précédé d'un prurit intense des paumes, des plantes et du cuir chevelu, associe dans sa forme complète : hypotension (pression artérielle systolique  $\leq$  80 mmHg, souvent  $\leq$  50 mmHg), tachycardie, bronchospasme, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, sensation de mort imminente et/ou perte de connaissance. En raison du risque vital, sa prise en charge doit être rapide, dans un délai inférieur à 30 minutes. Dans ce cas, l'urticaire est souvent au second plan et peut passer inaperçue.<sup>2</sup>

# Anaphylaxie – Œdème de Quincke



---

## Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique médicamenteux

# Un bilan allergologique s'impose 4 à 6 semaines après

**L**e terme « anaphylaxie » ne préjuge pas du mécanisme responsable de l'activation mastocytaire : mécanisme dépendant des immunoglobulines de type E (IgE) correspondant à l'allergie immédiate (v. p. 969) ; mécanisme indépendant des IgE que l'on appelait auparavant « réaction anaphylactoïde ». Dans ce cas, la dégranulation mastocytaire peut être induite, soit par des médicaments dits histamino-libérateurs (vancomycine) ; soit par activation de récepteurs mastocytaires autres que les récepteurs des IgE, comme les complexes immuns circulants formés d'IgG anti-médicament, les composés du complément (C3a, C5a appelés anaphylatoxines), ou des récepteurs spécifiques à certains médicaments (opiacés, par exemple morphine et codéine) ; soit, enfin, par activation de la phase contact et/ou du système bradykinine/kallicréine (v. figure p. 973).

Les symptômes sont identiques dans ces deux formes physiopathologiques et la prise en charge en

urgence est la même. C'est le bilan allergologique réalisé après la résolution de l'accident qui permet de faire la différence.

### Épidémiologie de l'anaphylaxie médicamenteuse

L'anaphylaxie médicamenteuse touche plus souvent l'adulte (90 %) que l'enfant (10 %) ; 80 % des anaphylaxies médicamenteuses surviennent en ambulatoire et 20 % durant une anesthésie. Dans cet ensemble, les médicaments responsables des formes sévères (grade > 2) sont : antibiotiques (50 %), curares, latex et anesthésiques généraux (15 %), anti-inflammatoires non stéroïdiens (10 %), paracétamol (4 %), produits de contraste iodés et pour imagerie par résonance magnétique (4 %), immunothérapies et vaccins (4 %) et autres médicaments (10 %). Parmi les antibiotiques, l'amoxicilline représente plus de 50 % des cas d'anaphylaxie, suivie par les



# Bilan allergologique de l'anaphylaxie

Les explorations allergologiques doivent être réalisées au plus tôt 4 à 6 semaines après l'accident, afin d'éviter les tests faux négatifs secondaires à l'« épuisement mastocytaire » post-anaphylactique.

L'exploration de l'anaphylaxie repose sur :

- **un interrogatoire rigoureux** : le type de symptômes présentés, la nature du médicament, le délai d'apparition des symptômes après exposition allergénique, la durée des symptômes sont très utiles au diagnostic rétrospectif d'anaphylaxie.

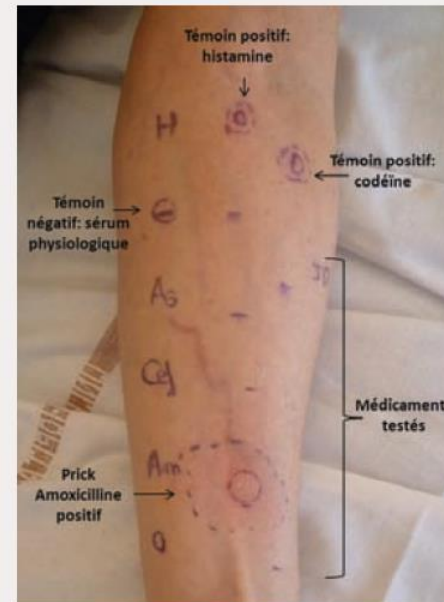
L'imputabilité intrinsèque est établie à partir des données de l'histoire clinique. Une réaction anaphylactique est d'autant plus suspecte d'être allergique que le délai d'apparition des symptômes est court (quelques secondes ou minutes lorsque le médicament est injecté jusqu'à une heure maximum en cas d'ingestion) et que la durée des symptômes est brève (classiquement inférieure à 6 heures).

L'imputabilité extrinsèque est établie à partir des données de la littérature sur

son allergénicité ; on sait notamment que les bêtalactamines sont la principale cause d'hypersensibilité médicamenteuse, suivie par les quinolones et les glycopeptides ;

- **des tests cutanés dits « immédiats »** : prick-tests et parfois intradermoréactions. Le prick-test consiste à appliquer sur la face antérieure de l'avant-bras une solution du médicament (disponible sous forme injectable ou préparée par la pharmacie hospitalière pour les médicaments non injectables), et à piquer à travers la goutte avec une aiguille calibrée de façon à introduire une quantité infime du produit à tester dans le derme. Le patient allergique, dont les IgE spécifiques recouvrent la surface des mastocytes cutanés, développe très rapidement une réaction urticarienne qui sera lue à 20 minutes (*v. figure*). Des contrôles négatifs (diluant) et positifs (histamine) sont réalisés et permettent de faire le diagnostic de sensibilisation à l'allergène testé. Les intradermoréactions sont réservées aux services hospitaliers spécialisés ;

- **des tests biologiques** : le dosage



d'IgE sériques spécifiques est actuellement possible pour le latex, les curares et certaines bêtalactamines ; le test d'activation des basophiles apporte également aujourd'hui une aide précieuse dans le diagnostic. Il consiste à incuber le sang des patients avec l'allergène puis à détecter par cytométrie de flux les basophiles activés *via* leurs marqueurs membranaires. 🔄

**Figure.** PRICK-TESTS MÉDICAMENTEUX. Le patient a eu une anaphylaxie grade II, 5 minutes après la prise d'un comprimé d'amoxicilline 1 g en prophylaxie anti-infectieuse après une chirurgie dentaire. Trois médicaments ont été testés : amoxicilline (test positif), ceftriaxone et aspirine (tests négatifs), ainsi que 2 contrôles positifs (histamine et codéine) et un contrôle négatif (diluant des tests).

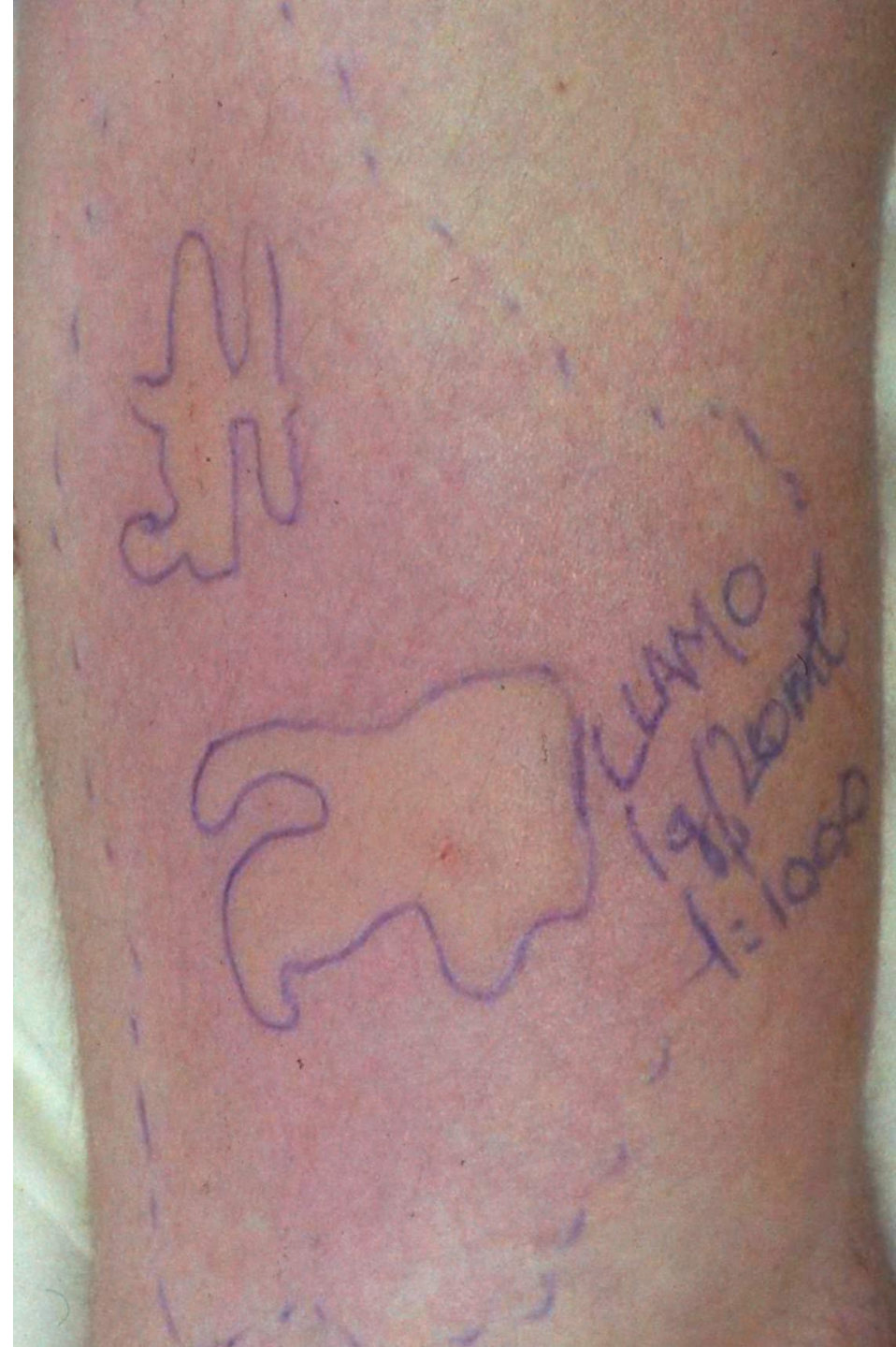
## CHOC A AMOXICILLINE

- Bronchospasme
- Défaillance cardiaque
- Adrénaline nécessaire
  
- Urticaire au second plan,  
après érythème généralisé

## BILAN IMMUNOALLERGO (pricks, IDR 1:1000 puis 1:100)

- Amox, ampi positifs
- C1G positif
- C2G et C3G négatifs

C3G DONNEE SANS PROBLEME



# CHOC AUX CORTICOIDES

3 accidents de + en + sévères  
après CS intra-articulaires

Kenacort, *triamcinolone*

Diprostène, *bethaméthasone*

Altim, *cortivazol*

- Bronchospasme
- Défaillance cardiaque
- Adrénaline nécessaire

Aucune faute médicale

## BILAN IMMUNOALLERGO

(pricks, IDR 1:1000 puis 1:100)

HSI à la carboxyméthylcellulose

CS avec CMC pos, CMC pos

CS sans CMC négatifs

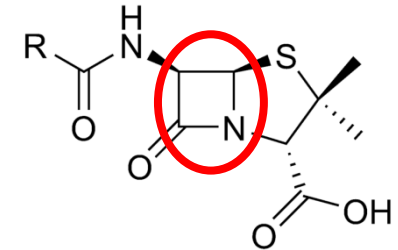
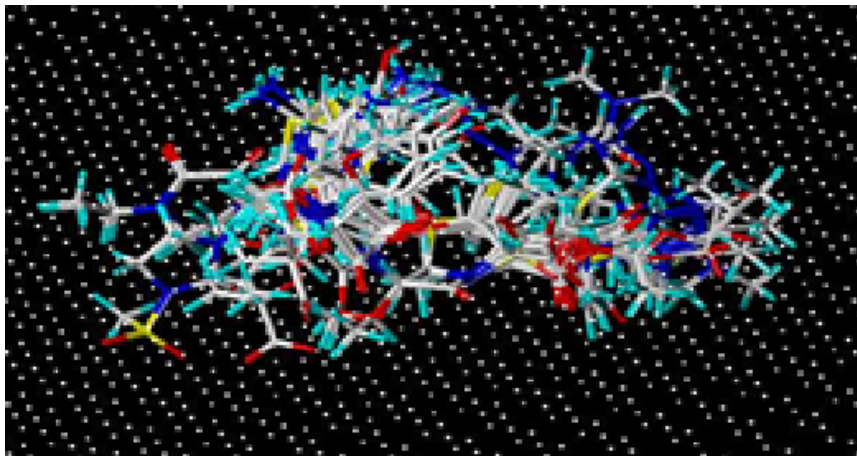


# Nouvelle classification des BL

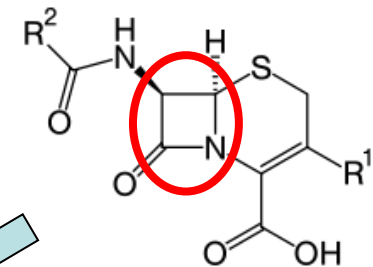
- Service Allergologie Lyon-Sud
- INSERM U1111- CIRI
- Institut de biologie et de chimie des protéines

## Nouvelle classification BL : Dendrogramme

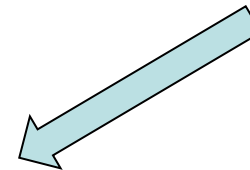
- 42 BL
- Modélisation moléculaire
- Alignement sur le noyau Béta-lactame<sup>3</sup>



Pénicilline



Céphalosporine

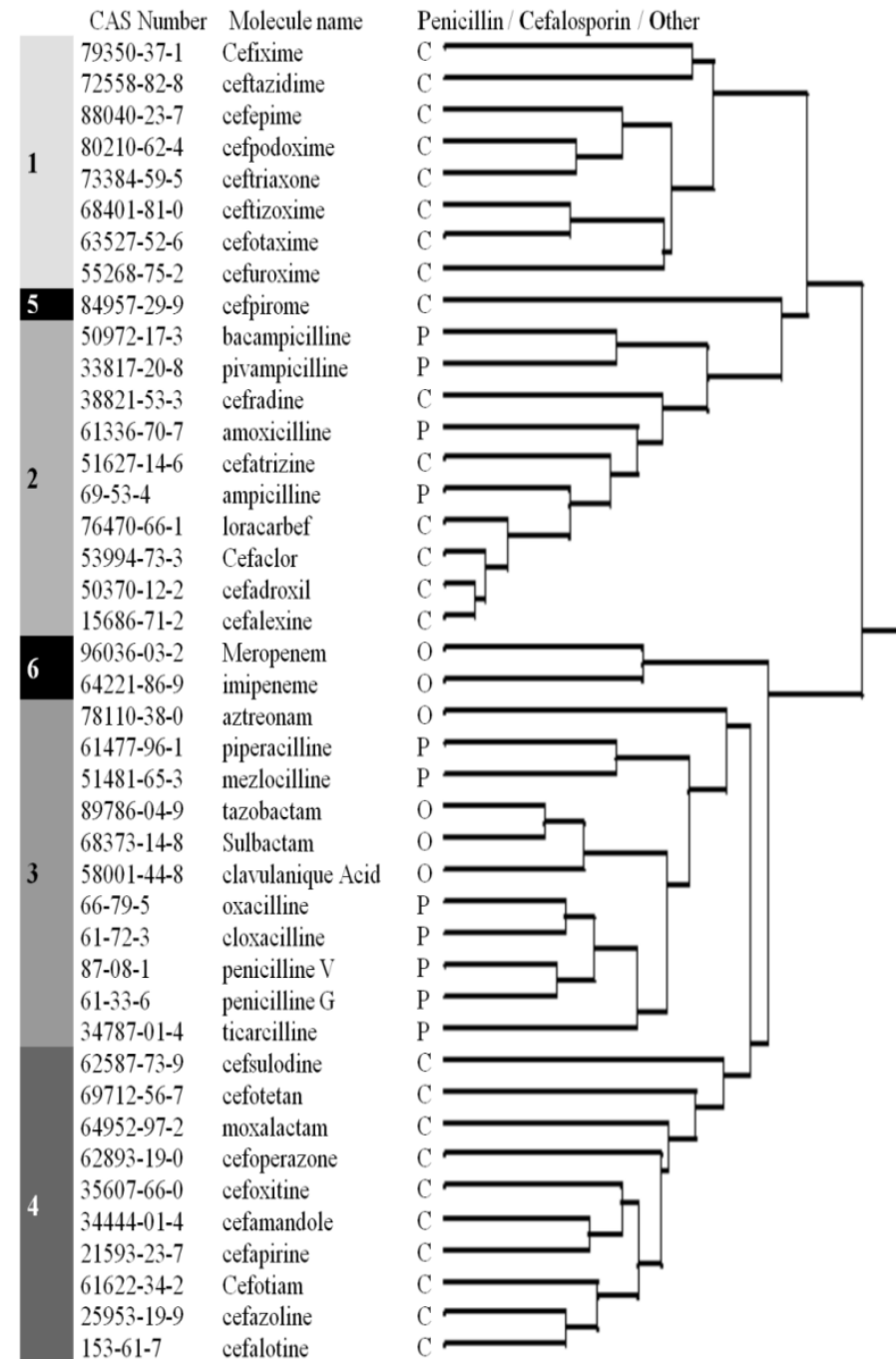
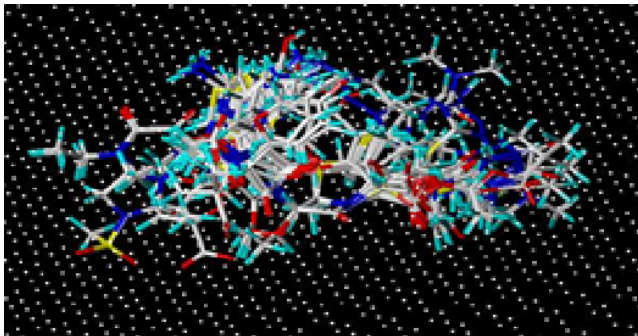


# Nouvelle classifi

- Service Allergologie Lyon-Sud
- INSERM U1111- CIRI
- Institut de biologie et de chimie des protéines

## Nouvelle classification BL : Dendrogramme

- 42 BL
- Modélisation moléculaire
- Alignement sur le noyau Béta-lactame<sup>3</sup>



# HS aux médicaments - Plan

- Introduction
- Hypersensibilité allergique et non allergique
  - Immunité innée et adaptative
  - Physiopathologie
  - Les médicaments sont pro-inflammatoires
  - Les médicaments sont des haptènes
  - Les hypersensibilités type I à IV de Gell & Coombs
- Démarche diagnostique et bilan allergologique
- HS immédiate (type I)
  - Mastocytes
  - Anaphylaxie
  - Urticaire
- HS retardée (type IV)
  - Toxidermies

# Hypersensibilités

## Classification de Gell & Coombs

	Antibody			T cells			
	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ <b>Th1/Type 1</b>	IL-5, IL-4/IL-13 <b>Th2/Type 2</b>	Perforin/ granzyme B <b>Cytotoxic</b>	CXCL8, <b>Th17/Type 17</b>
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
				Chemokines, cytokines, cytotoxins	Cytokines, inflammatory mediators		Cytokines, inflammatory mediators
<b>Maladies autoimmunes et allergiques</b>	Anaphylaxie Rhinite allergique Asthme (crise)	Réaction transf. Anémie hémol. Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	IDR tuberculine Rejet de greffe Polyarthrite Diabète	Asthme chron. Rhinite chron.	Rejet de greffe Diabète SEP	Polyarthrite Sclérose en plaque Mal. de Crohn
<b>Dermatoses autoimmunes et allergiques</b>	Urticaire contact	Pemphigus Pemphigoïde Urticaire chroni.	Vascularites	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
<b>Allergies médicaments</b>	Choc anaphylactique	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-allerg.	Exanthème médic.	DRESS	Lyell Stevens-Johnson	

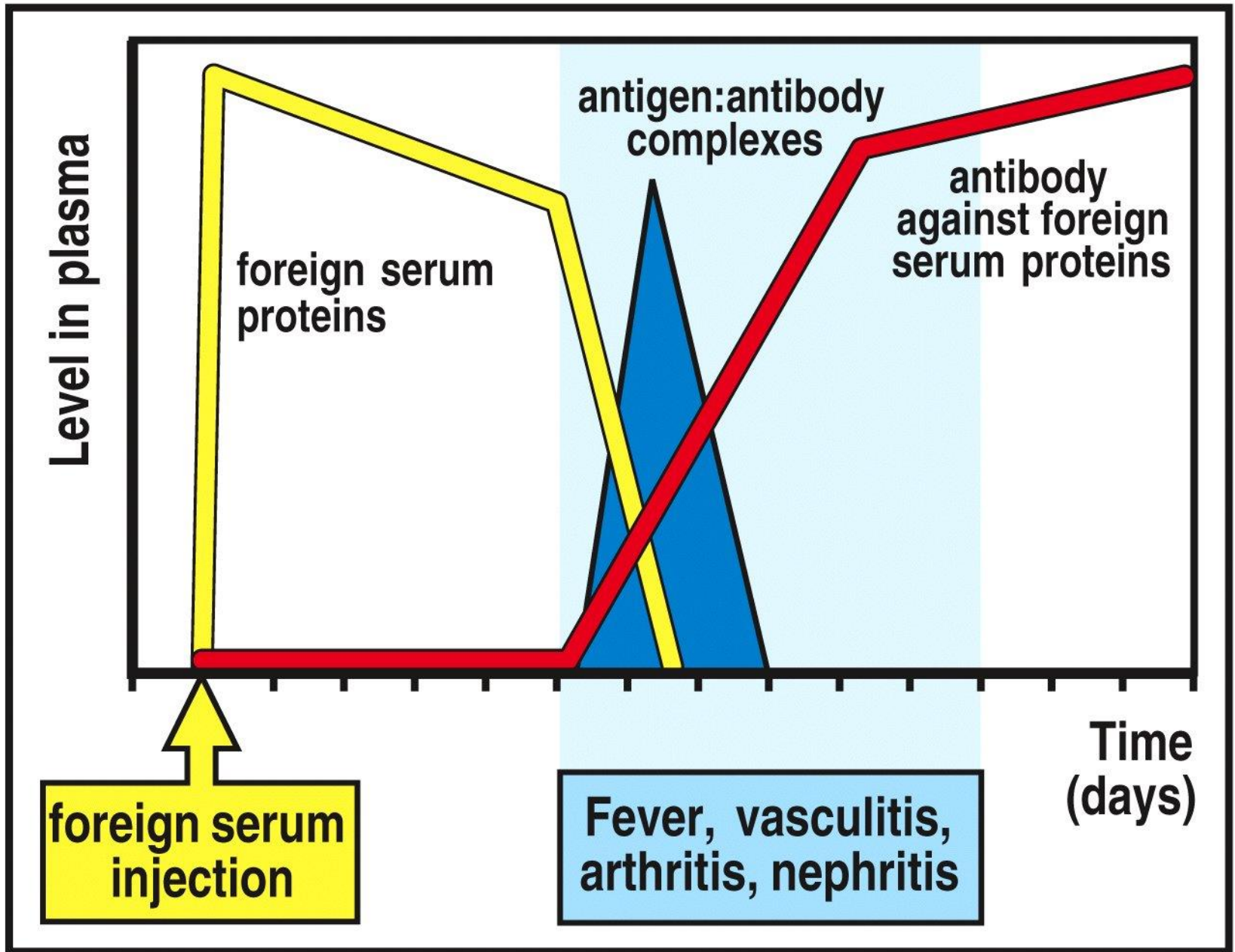
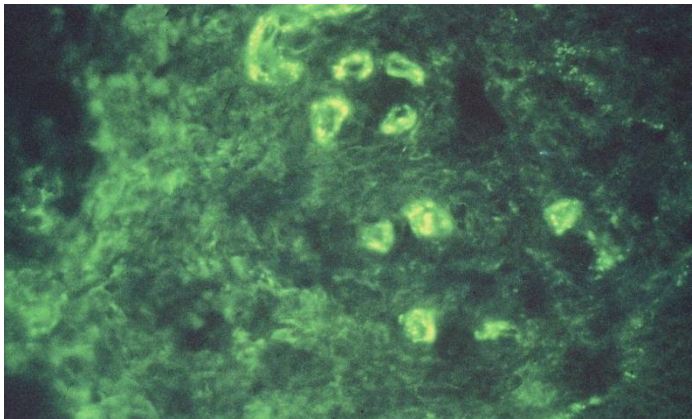
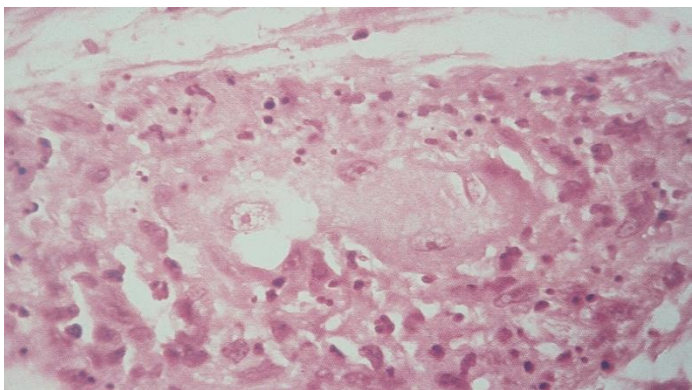
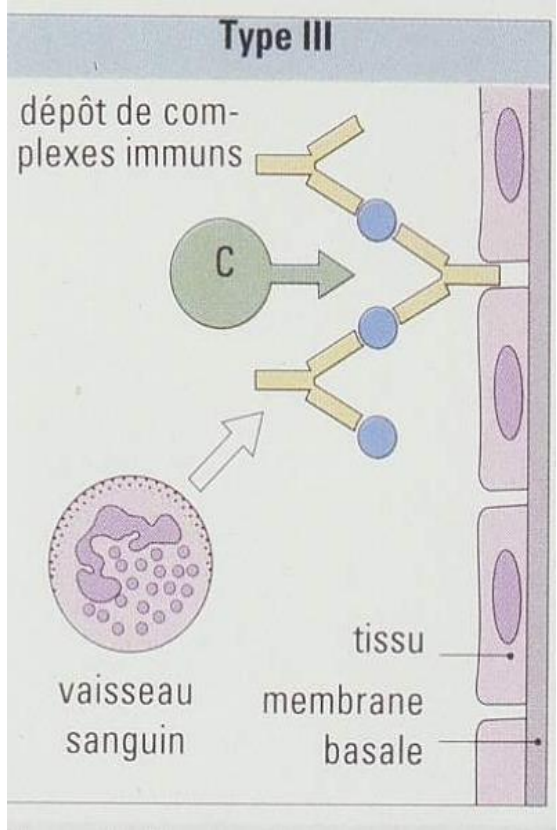
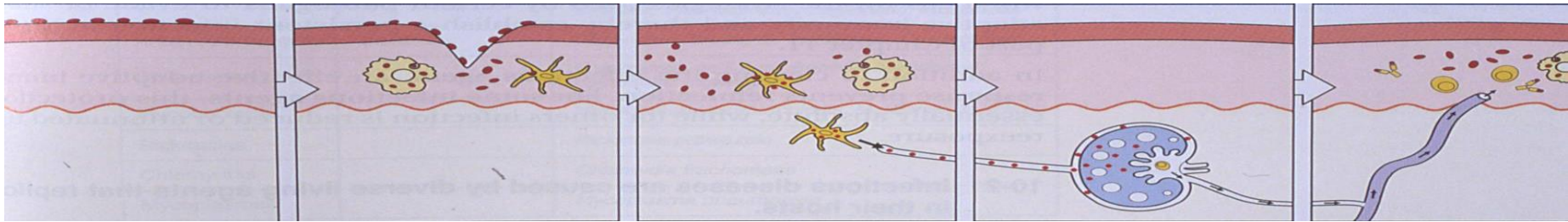


Figure 12-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# Hypersensibilité de type III due à des complexes immuns VASCULITES – PURPURA RHUMATOÏDE



# Serum sickness-like drug reaction: two cases with a neutrophilic urticarial pattern

The diagnosis of serum sickness-like reaction (SSLR) is typically based on clinical findings. Histopathologic examination is often deferred, as these eruptions commonly present in young children, and often to primary care providers. A PubMed literature search revealed only five existing cases of SSLR which describe cutaneous histopathologic features. We report two cases of SSLR, one each to bupropion and cefazolin. Skin biopsy findings in both cases showed a neutrophil-predominant urticarial pattern resembling neutrophilic urticaria or neutrophilic urticarial dermatosis. We also provide a summary of the histopathologic findings that can help support a diagnosis of SSLR.

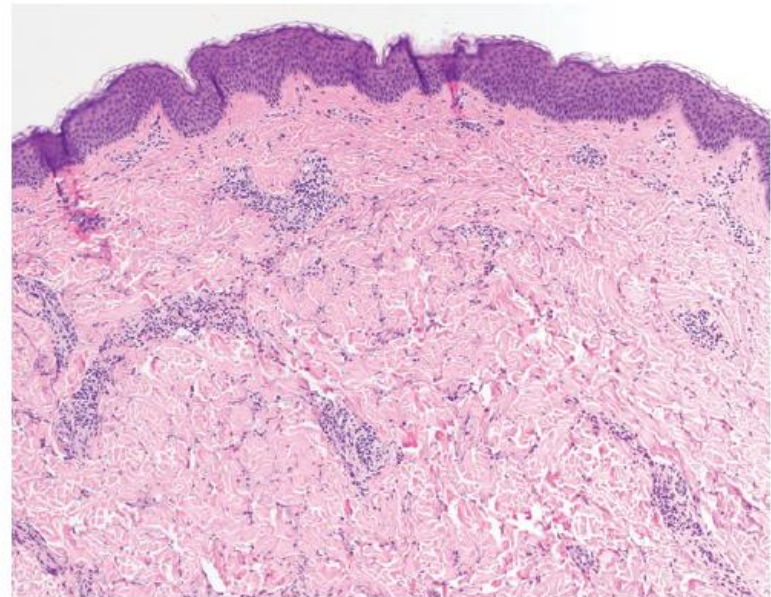
**Cuong V. Nguyen and  
Daniel D. Miller**

Department of Dermatology, University of  
Minnesota, Minneapolis, MN, USA

## Nguyen & Miller



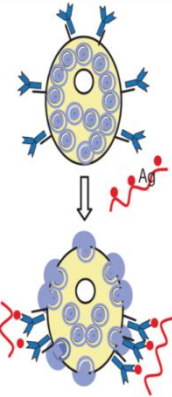
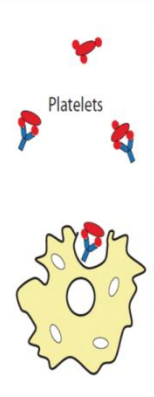
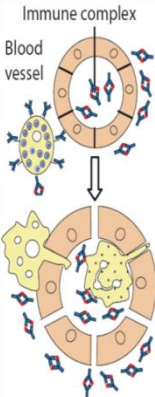
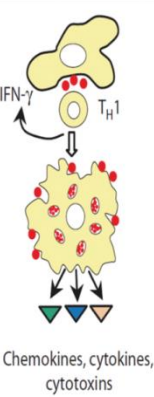
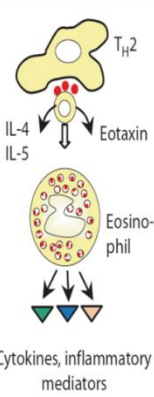
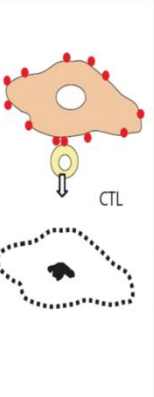
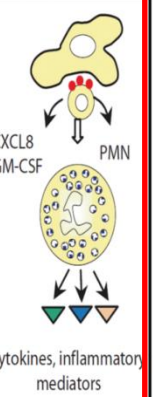
*Fig. 1.* Urticarial, annular plaques with dusky centers on the ventral forearm.



*Fig. 2.* Superficial and mid-perivascular and interstitial infiltrate (hematoxylin and eosin stain,  $\times 100$  magnification).

# Hypersensibilités

## Classification de Gell & Coombs

	Antibody			T cells			
	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ <b>Th1/Type 1</b>	IL-5, IL-4/IL-13 <b>Th2/Type 2</b>	Perforin/ granzyme B <b>Cytotoxic</b>	CXCL8, Th17/Type 17
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Maladies autoimmunes et allergiques	Anaphylaxie Rhinite allergique Asthme (crise)	Réaction transf. Anémie hémol. Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	IDR tuberculine Rejet de greffe Polyarthrite Diabète	Asthme chron. Rhinite chron.	Rejet de greffe Diabète SEP	Polyarthrite Sclérose en plaque Mal. de Crohn
Dermatoses autoimmunes et allergiques	Urticaire contact	Pemphigus Pemphigoïde Urticaire chroni.	Vascularites	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
Allergies médicaments	Choc anaphylactique	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-allerg.	Exanthème médic.	DRESS	Lyell Stevens-Johnson	

# The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity

Francesco Annunziato, PhD,<sup>a</sup> Chiara Romagnani, MD, PhD,<sup>b</sup> and Sergio Romagnani, MD<sup>a</sup> *Florence, Italy, and Berlin, Germany*

The immune system has tailored its effector functions to optimally respond to distinct species of microbes. Based on emerging knowledge on the different effector T-cell and innate lymphoid cell (ILC) lineages, it is clear that the innate and adaptive immune systems converge into 3 major kinds of cell-mediated effector immunity, which we propose to categorize as type 1, type 2, and type 3. Type 1 immunity consists of T-bet<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ -producing group 1 ILCs (ILC1 and natural killer cells), CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells (T<sub>C</sub>1), and CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1 cells, which protect against intracellular microbes through activation of mononuclear phagocytes. Type 2 immunity consists of GATA-3<sup>+</sup> ILC2s, T<sub>C</sub>2 cells, and T<sub>H</sub>2 cells producing IL-4, IL-5, and IL-13, which induce mast cell, basophil, and eosinophil activation, as well as IgE antibody production, thus protecting against helminthes and venoms. Type 3 immunity is mediated by retinoic acid-related orphan receptor  $\gamma$ t<sup>+</sup> ILC3s, T<sub>C</sub>17 cells, and T<sub>H</sub>17 cells producing IL-17, IL-22, or both, which activate mononuclear phagocytes but also recruit neutrophils and induce epithelial antimicrobial responses, thus protecting against extracellular bacteria and fungi. On the other hand, type 1 and 3 immunity mediate autoimmune diseases, whereas type 2 responses can cause allergic diseases. (*J Allergy Clin Immunol* 2015;135:626-35.)

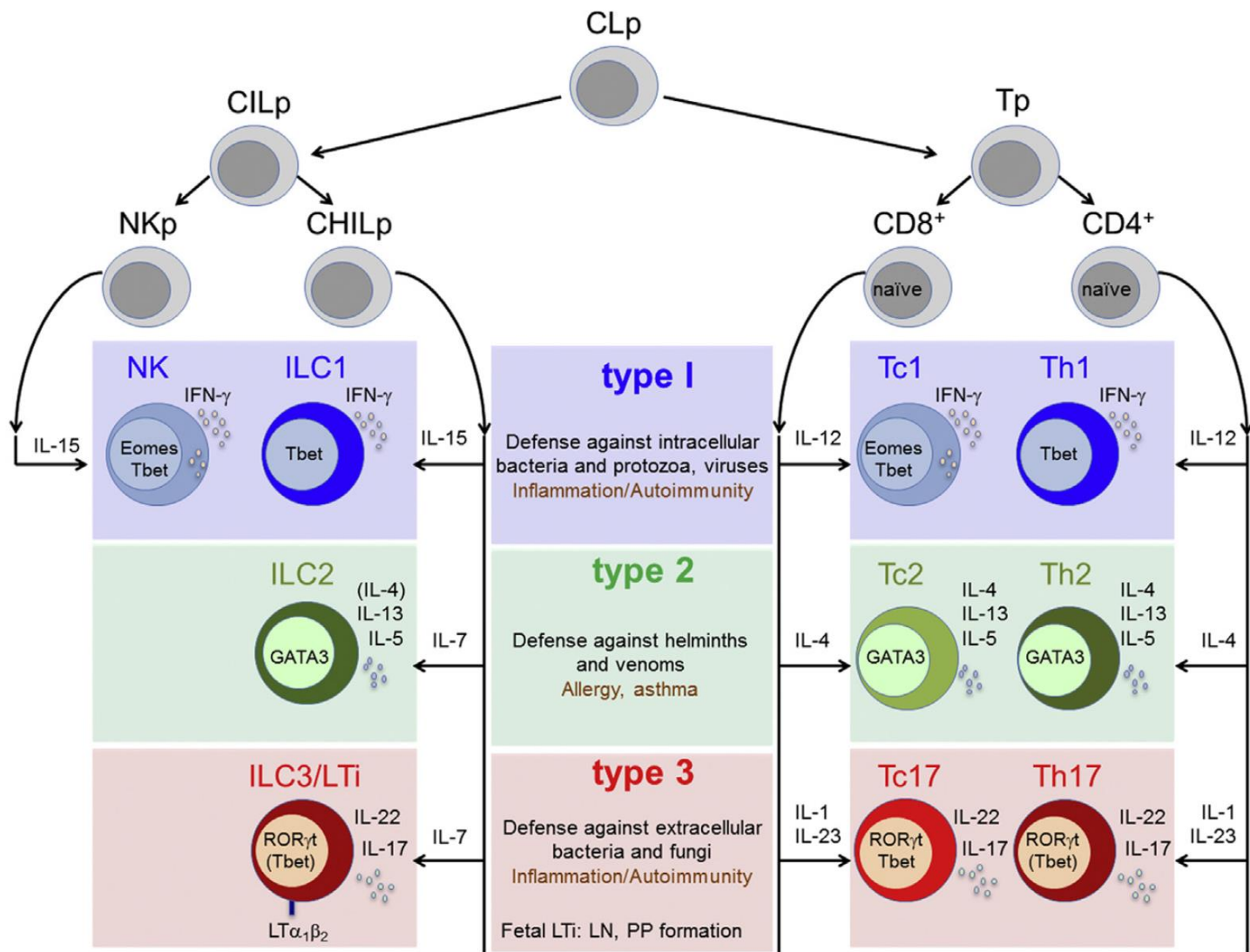
**Key words:** *Type 1 immunity, type 2 immunity, type 3 immunity, innate lymphoid cells, T<sub>H</sub>1, T<sub>C</sub>1, T<sub>H</sub>2, T<sub>C</sub>2, T<sub>H</sub>17/T<sub>H</sub>22, T<sub>C</sub>17/T<sub>C</sub>22*

In 1986, Mosmann et al<sup>1</sup> demonstrated that murine CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub> cells can be classified into 2 major functionally different subsets on the basis of the different cytokines they produce (ie, T<sub>H</sub>1 and T<sub>H</sub>2). The first clear evidence for the existence of T<sub>H</sub>1 and T<sub>H</sub>2 cells in human subjects was provided only 5 years later.<sup>2</sup> As known, T<sub>H</sub>1 cells produce IFN- $\gamma$  and lymphotoxin (LT)  $\alpha$ ,

## Abbreviations used

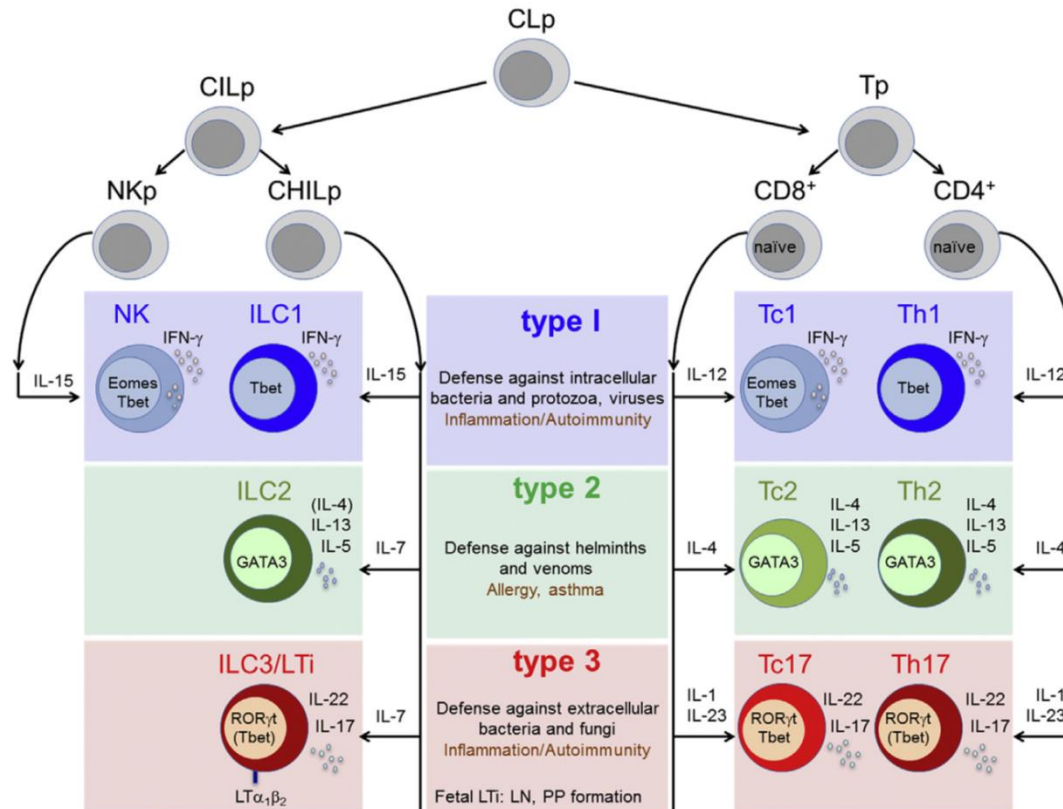
APC:	Antigen-presenting cell
CRTH2:	Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T <sub>H</sub> 2 cells
DC:	Dendritic cell
Eomes:	Eomesodermin
IBD:	Inflammatory bowel disease
IL-7R:	IL-7 receptor
ILC:	Innate lymphoid cell
LT:	Lymphotoxin
MP:	Mononuclear phagocyte
MS:	Multiple sclerosis
NK:	Natural killer
NKp:	Natural killer progenitor
PB:	Peripheral blood
RA:	Rheumatoid arthritis
ROR:	Retinoic acid-related orphan receptor
STAT:	Signal transducer and activator of transcription
T <sub>C</sub> :	Cytotoxic T
TSLP:	Thymic stromal lymphopoietin

whereas T<sub>H</sub>2 cells produce IL-4, IL-5, and IL-13.<sup>3</sup> Subsequently, a similar dichotomy within the CD8<sup>+</sup> cytotoxic T (T<sub>C</sub>) cell population was discovered in both mice and human subjects, and the 2 subsets were named T<sub>C</sub>1 and T<sub>C</sub>2, respectively.<sup>4</sup> In 2005, a third subset of murine CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub> cells was identified and named T<sub>H</sub>17 cells because of the unique ability of these cells to produce IL-17.<sup>5</sup> Two years later, T<sub>H</sub>17 cells were found to exist in human subjects.<sup>6,7</sup> Likewise, CD8<sup>+</sup> T cells producing IL-17 were identified and named T<sub>C</sub>17 cells.<sup>8</sup> In the last few years, the existence of innate lymphoid cells (ILCs), which differ from classic T cells because they lack the T-cell receptor, has been reported both in mice and



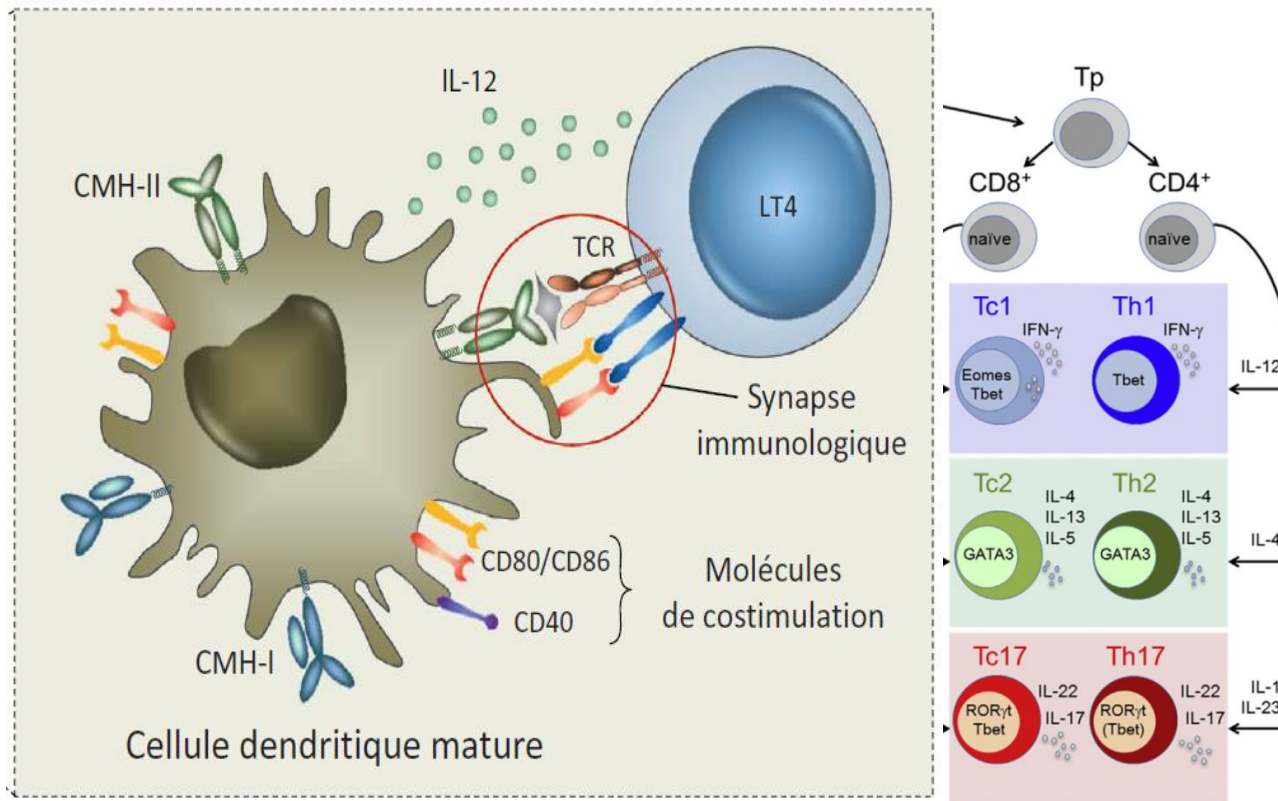
**FIG 1.** The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. Type 1 immunity is composed of T-bet<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ -producing CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1 cells and ILC1s and Tbet<sup>+</sup>Eomes<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T<sub>C</sub>1 and NK cells. Type 2 immunity is composed of GATA-3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>2 cells, CD8<sup>+</sup> T<sub>C</sub>2 cells, and ILC2s, which produce IL-4, IL-5, and IL-13. Type 3 immunity is composed of ROR $\gamma$ t (*RORC*)<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T<sub>H</sub>17 cells, CD8<sup>+</sup> T<sub>C</sub>17 cells, and ILC3s, producing IL-17, IL-22, or both. *CLp*, Common innate lymphoid precursor; *CLp*, common lymphoid precursor; *LN*, lymph node; *LTi*, lymphoid tissue inducer; *PP*, Peyer patch; *Tp*, T-cell progenitor.

# The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated immunity



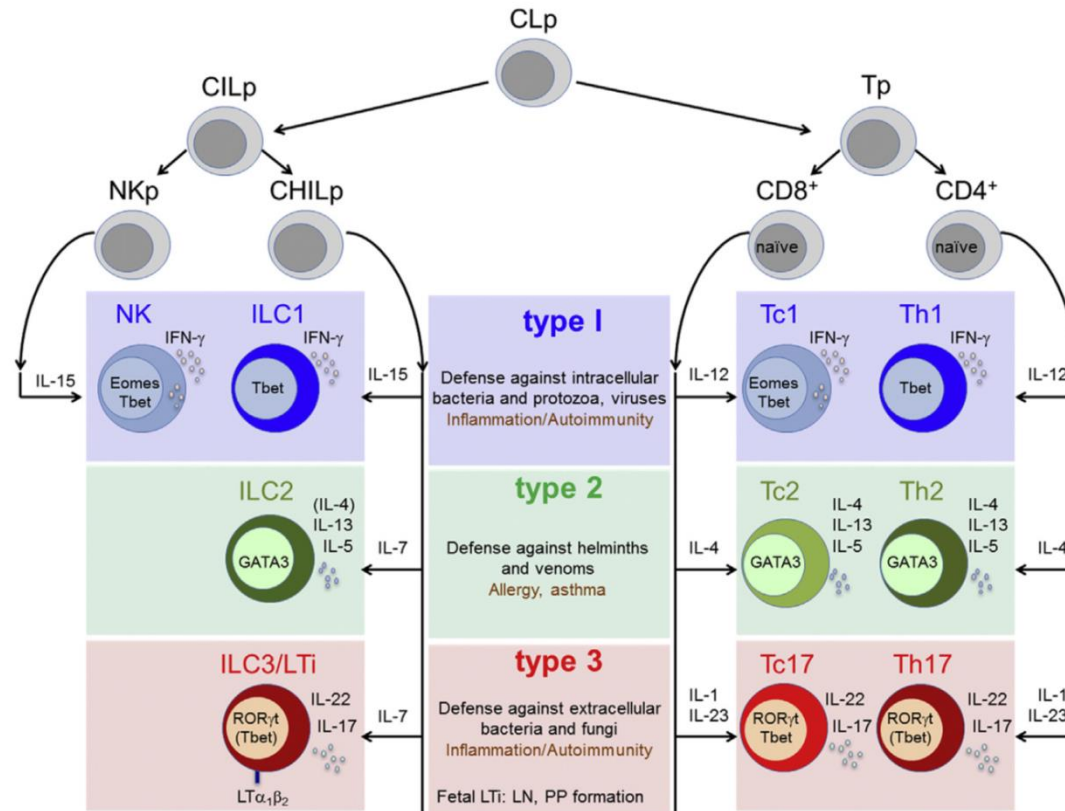
Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. [The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity](#). J Allergy Clin Immunol. 2015 Mar;135(3):626-35.

# The 3 major types of innate and adaptative cell-mediated immunity



Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. [The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity](#). J Allergy Clin Immunol. 2015 Mar;135(3):626-35.

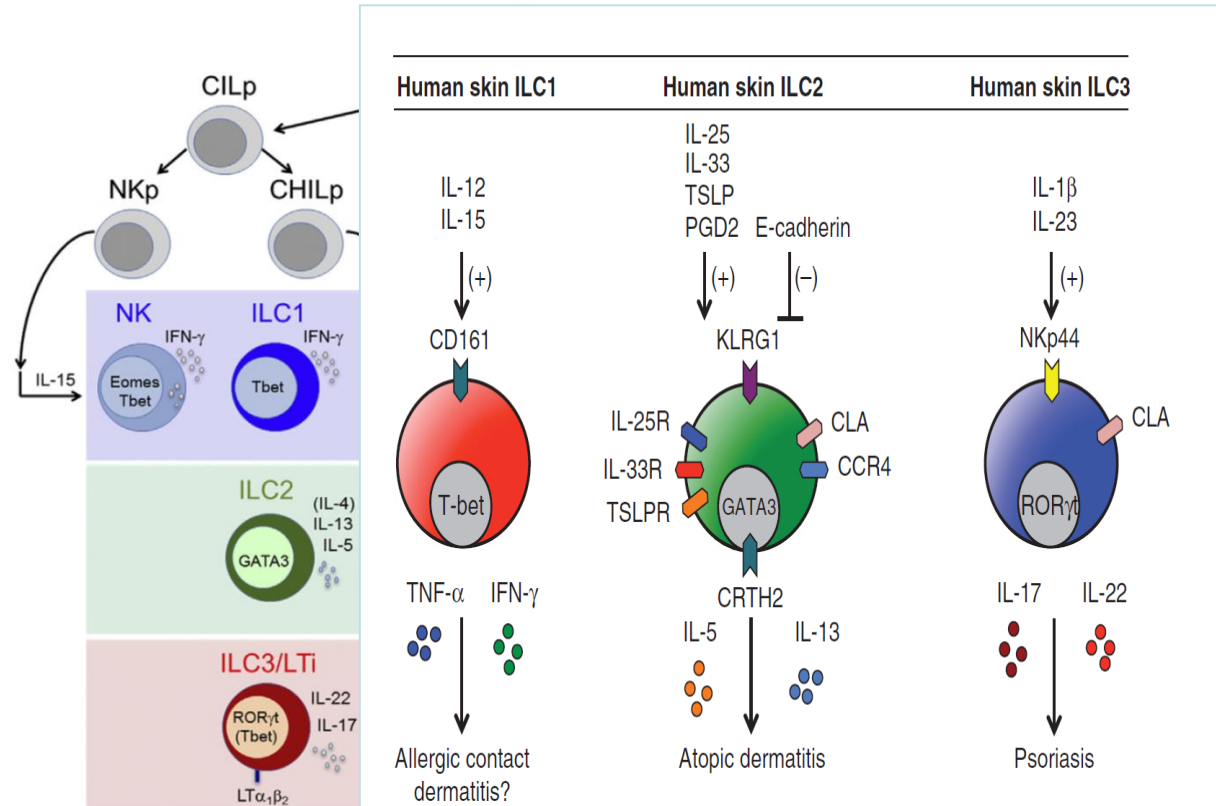
# The 3 major types of innate and adaptative cell-mediated immunity



Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. [The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity](#). J Allergy Clin Immunol. 2015 Mar;135(3):626-35.

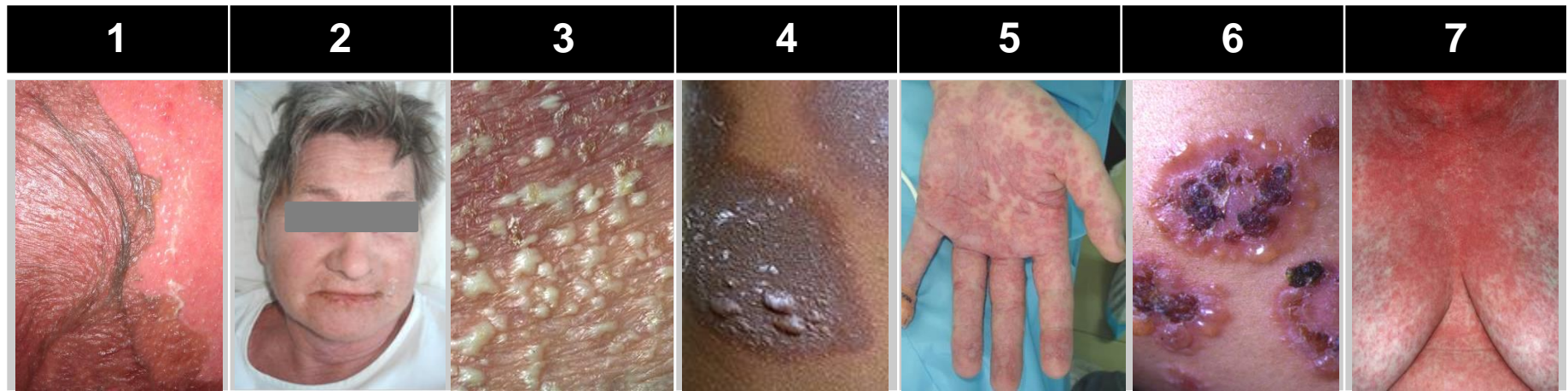


# The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated immunity



Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. [The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity](#). J Allergy Clin Immunol. 2015 Mar;135(3):626-35.

# Toxidermies



**Severity**

**Prevalence**

## **SEVERE**

**1 - TEN: Toxic Epidermal Necrolysis**

## **MODERATE**

**2 - DRESS: Drug Rash with Eosino & Systemic symptoms**

**3 - AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis**

**4 - FDE: Fixed Drug Eruption**

**5 - Generalized Erythema multiforme**

**6 - Linear IgA Dermatosis**

## **MILD**

**7 - MPE: Maculo-papular exanthema**

## **Objectives.**

To characterize the phenotype and functions of skin infiltrating T cells

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

## Exanthèmes médicamenteux et toxidermies sévères

# Signes généraux et muqueux imposent l'arrêt immédiat du médicament

**L**es hypersensibilités retardées aux médicaments peuvent toucher tous les organes mais la peau est certainement celui le plus fréquemment atteint. Elles surviennent quelques heures, jours ou semaines après la prise de médicaments et se manifestent par un exanthème, plus ou moins cédémateux, la survenue de bulles et/ou de décollements cutanés. On parle souvent de « toxidermies » pour décrire ces atteintes cutanées. Le [tableau \(v. p. 982\)](#) donne les caractéristiques des principales toxidermies. Le bilan allergologique qui comprend des tests cutanés (patch-tests et intradermoréactions), des tests biologiques (tests de prolifération et/ou d'activation lymphocytaire) et des tests de réintroduction dans les formes bénignes, permet de différencier hypersensibilité retardée allergique et non allergique et de proposer aux patients des alternatives thérapeutiques.

*symptoms*) ou une nécrolyse épidermique toxique.

L'évolution est en général favorable en 1 à 4 semaines après arrêt et élimination du médicament, laissant la place à une desquamation sans séquelle.

Tous les médicaments peuvent induire un exanthème, en particulier les antibiotiques et plus spécialement les pénicillines.

### Diagnostic différentiel

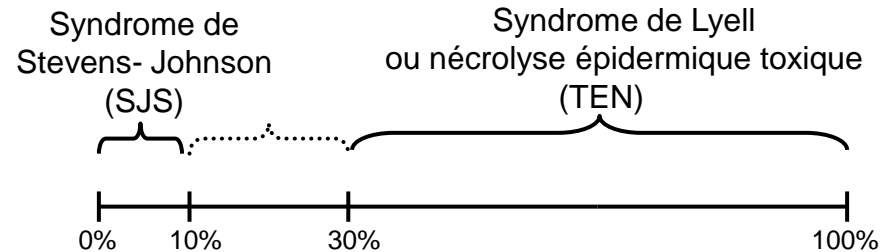
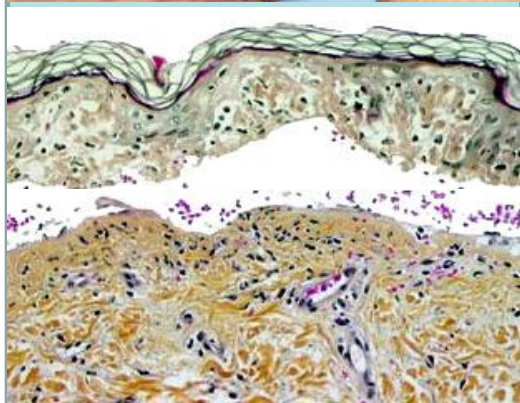
Dans tous les cas il est important d'éliminer un exanthème infectieux, en particulier viral (infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] chez l'adulte jeune ou mononucléose infectieuse),<sup>2</sup> en sachant que l'infection et la fièvre sont des cofacteurs souvent nécessaires au développement d'un exanthème médicamenteux. Cette association infection virale et exanthème aux pénicillines est classique au cours de la primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV ou *human herpes virus-4* [HHV4]).

BENOÎT BENSÂID\*  
LAURENCE  
VALEYRIE-  
ALLANORE\*\*  
BÉNÉDICTE  
LEBRUN-VIGNES\*\*\*  
JEAN-FRANÇOIS  
NICOLAS\*

\* Service allergologie et immunologie clinique, CHU de Lyon, centre de compétences « allergie aux médicaments », université Lyon 1, Inserm U1111-CIRI, Hôpitaux de Lyon,

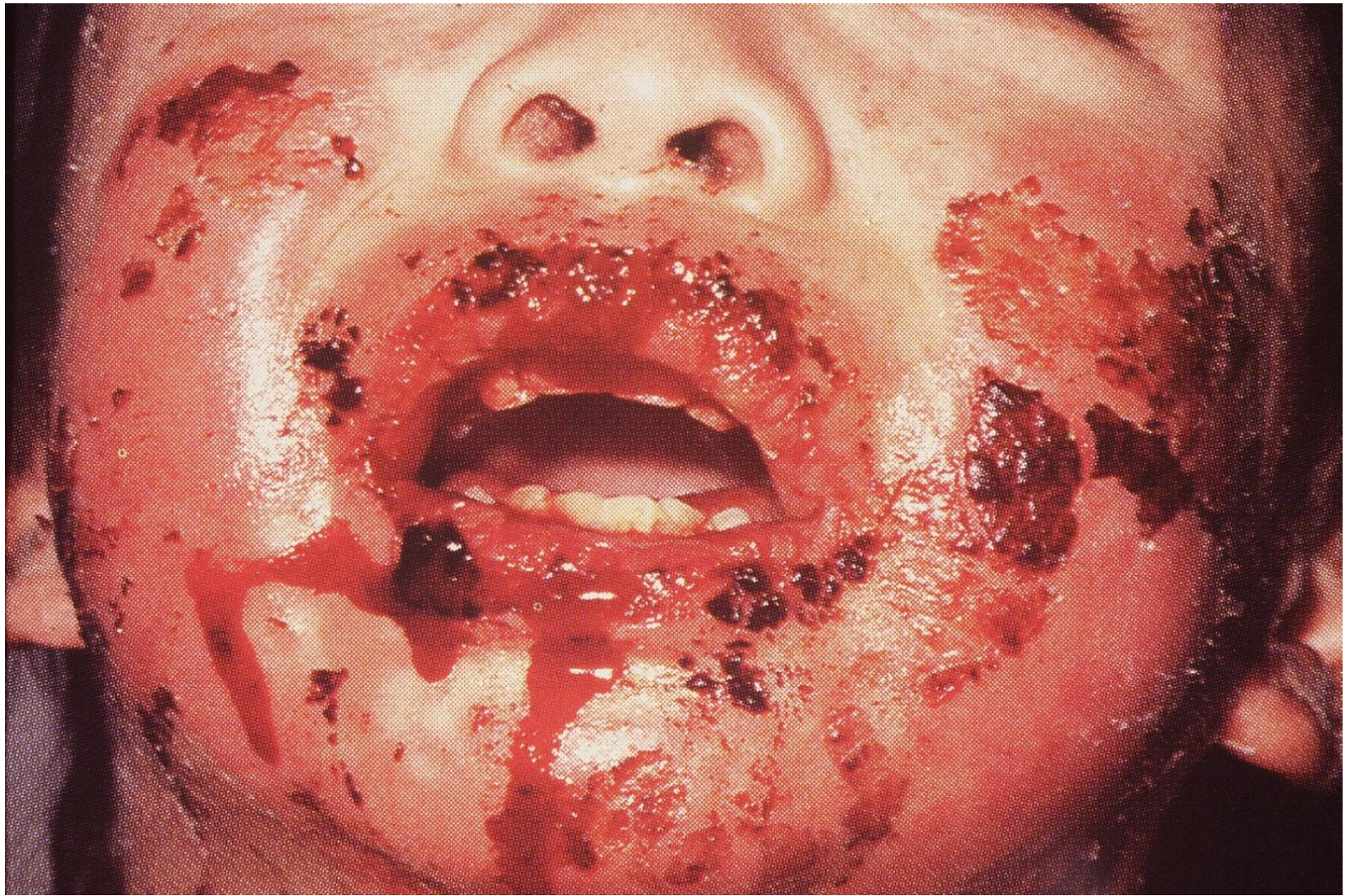
# 1. Nécrolyse épidermique

*Une maladie unique avec des degrés divers de sévérité*



- **Physiopathologie:** apoptose kératinocytaire médiée par les LT
- **Incidence:** 1 à 3 cas/million/an.
- **Délai :** 1 à 21 jours
- **Clinique:**
  - Altération de l'état général, fièvre
  - Erosions muqueuses (>2 sites)
  - Décollements cutanés superficiels (S. de Nikolski +)
- **Biologie:** lymphopénie fréquente
- **Atteinte viscérale:** rénale, pulmonaire, digestive, foie
- **Histologie:** nécrolyse épidermique totale
- **Médicaments:** allopurinol+++ , lamotrigine, carbamazépine, sulfaméthoxazole, AINS (oxicams), nevirapine,...
- **Mortalité:** 30-35% (estimée par le SCORTEN)











# 2. DRESS

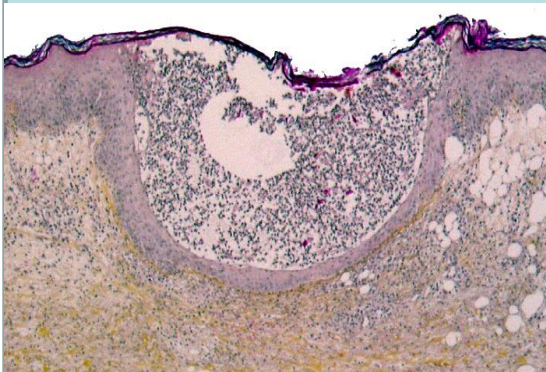
## Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse



- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par des LT spécifiques du médicament avec une réactivation de virus latent
- **Incidence** inconnue
- **Délai** : 3 semaines à 3 mois
- **Clinique** :
  - Prodromes : pharyngite
  - Altération de l'état général, fièvre
  - Œdème du visage et du cou,
  - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
- **Biologie:**
  - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
  - Lymphocytes activés (hyperbasophiles),
  - Syndrome d'activation macrophagique
- **Atteinte viscérale:** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive
- **Histologie:** infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, parfois épidermotropisme, nécroses kératinocytaires éparses
- **Médicaments** : allopurinol, sulfamides, anticonvulsivants, minocycline...
- **Mortalité:** 10%

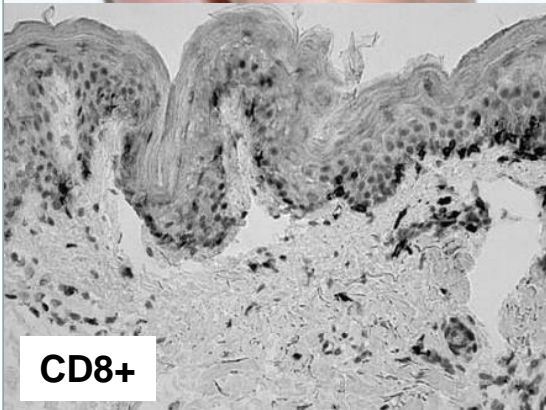
# 3. PEAG

## Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée



- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par des LT spécifiques du médicament, rôle de l'IL 8
- **Incidence** inconnue
- **Délai :** quelques heures à 21 jours
- **Clinique:**
  - Altération de l'état général, fièvre,
  - Eruption pustuleuse des plis sur un fond érythémateux puis extension.
- **Biologie:**
  - Hyperleucocytose à PNN ou PNE,
  - Hypocalcémie
- **Atteinte viscérale:** foie, rein
- **Histologie:** pustules intraépidermiques ou sous cornées
- **Médicaments :** pénicillines, macrolides, carbamazépine, inhibiteurs calciques, terbinafine
- **Guérison** rapide (7 jours)
- **Mortalité:** 5%

# 4. Erythème pigmenté fixe bulleux



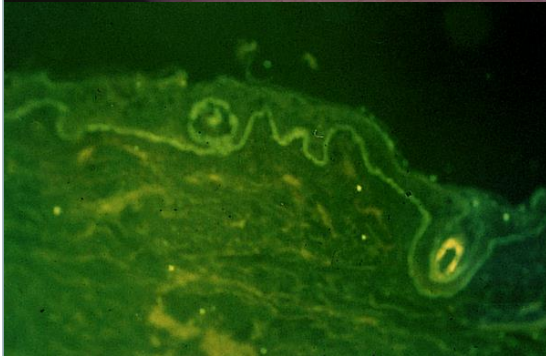
- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par les LT CD8+ spécifiques du médicament
- **Incidence :** inconnue
- **Délai :** Quelques heures à 2 jours
- **Clinique:**
  - Lésions arrondies uniques ou multiples parfois bulleuses
  - Laissent une cicatrice pigmentée séquellaire
- **Biologie :** non spécifique
- **Atteinte viscérale:** possible extension TEN-like
- **Histologie :** proche de celle du SJS-TEN. Rôle des LT CD8+ intradermiques.
- **Médicaments :** barbituriques, carbamazépine, sulfamides, cyclines, antalgiques (pyrazolés, aspirine, paracétamol)
- **Guérison :** rapide (7 jours)
- **Mortalité:** non connue

# 5. Erythème polymorphe majeur



- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par les LT spécifiques du médicament
- **Incidence :** inconnue
- **Délai :** 1 à 21 jours
- **Clinique:**
  - Altération de l'état général, fièvre
  - Lésions en cocardes avec atteinte acrale fréquente
  - atteinte muqueuse dans 50-65% des cas
- **Biologie:** non spécifique
- **Atteinte viscérale:** toutes muqueuses possibles
- **Histologie:** décollement sous épidermique
- **Médicaments :** AINS, antibiotiques
  - Etiologie infectieuse le plus souvent HSV et *Mycoplasma pneumoniae*
- **Guérison :** lente (1 à 3 semaines)
- **Mortalité:** non connue

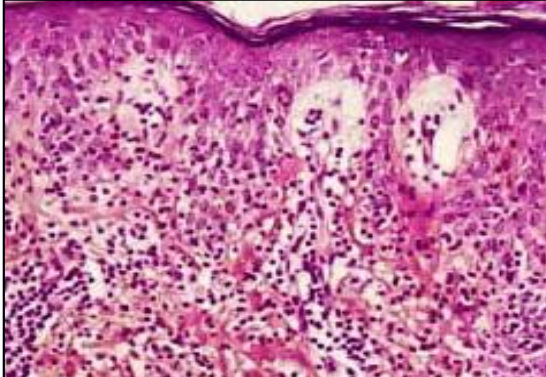
# 6. Dermatose à IgA linéaire médicamenteuse



- **Physiopathologie** : non connue
- **Incidence** : inconnue
- **Délais** : 1 à 21 jours
- **Clinique** :
  - Dermatose prurigineuse
  - Bulles tendues en peau érythémateuse ou urticarienne
  - Disposition en rosette prédominant dans les régions péribuccales et génitales
- **Biologie (IFI)** : IgA1 anti collagène VII et BP 180
- **Atteinte viscérale**: rare
- **Histologie (IFD)**: dépôts linéaires IgA +/- C3 en péri lésionnel
- **Médicaments** : AINS, antibiotiques, vancomycine, IEC
- **Guérison** : 5 semaines
- **Mortalité** : non connue

# 7. Toxidermie érythémateuse

## Exanthèmes



- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par les LT
- **Incidence :** inconnue
- **Délai :** 1 à 21 jours
- **Clinique:**
  - Fièvre possible
  - Eruption maculo-papuleuse prurigineuse parfois bulleuse
  - Début au niveau des plis puis extension, jusqu'à l'érythrodermie
- **Biologie :** hyperéosinophilie
- **Atteinte viscérale:** rein, foie
- **Histologie :** infiltrat dermique lymphocytaire et à éosinophiles, vacuolisation de la membrane basale, nécrose kératinocytaire, exocytose lymphocytaire, spongiose.
- **Médicaments :** pénicillines, sulfamides, céphalosporines, antituberculeux, anticomitiaux, allopurinol, sel d'or, captopril, AINS, phénothiazine
- **Guérison :** 1 à 3 semaines avec desquamation
- **Mortalité :** non connue









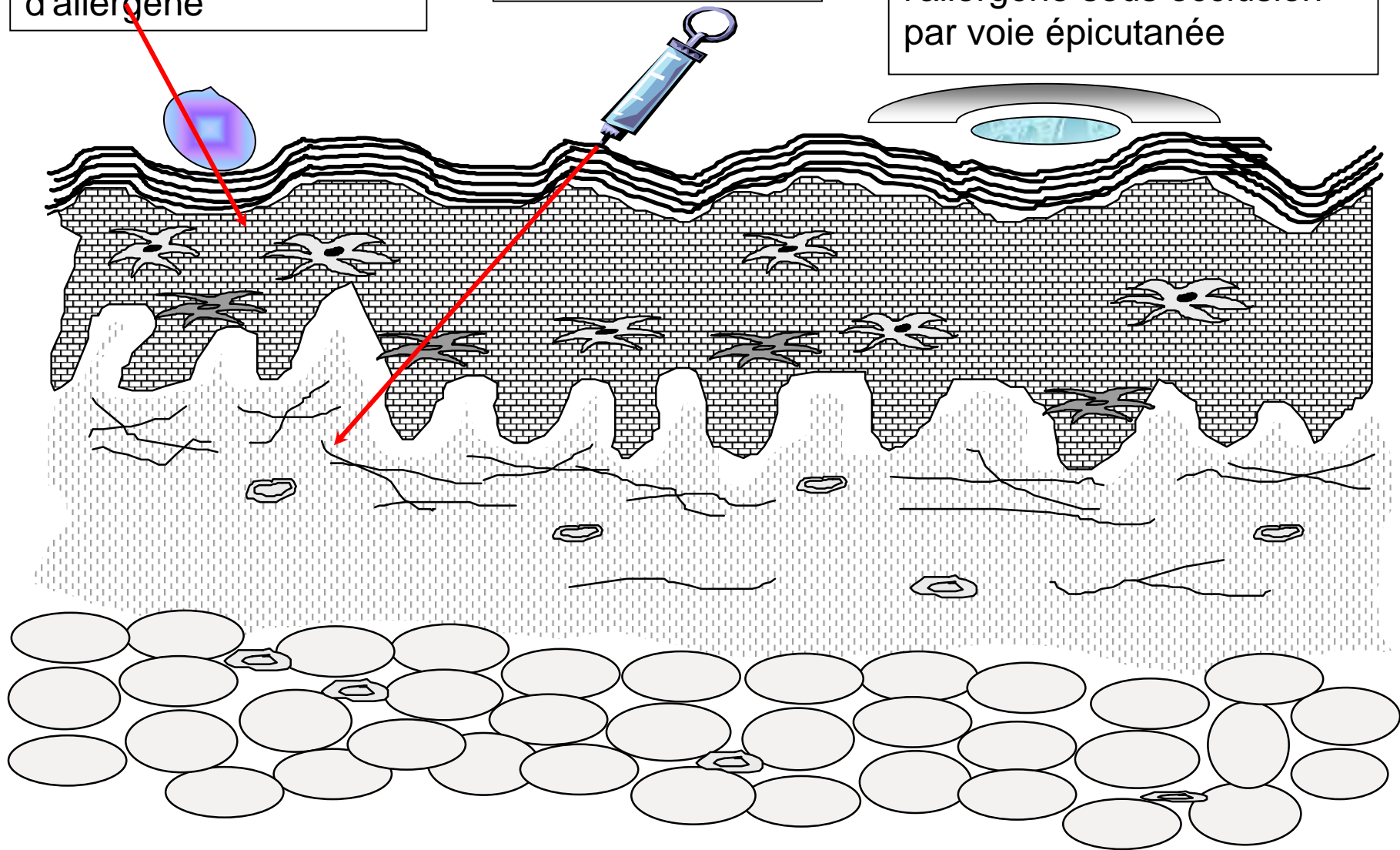




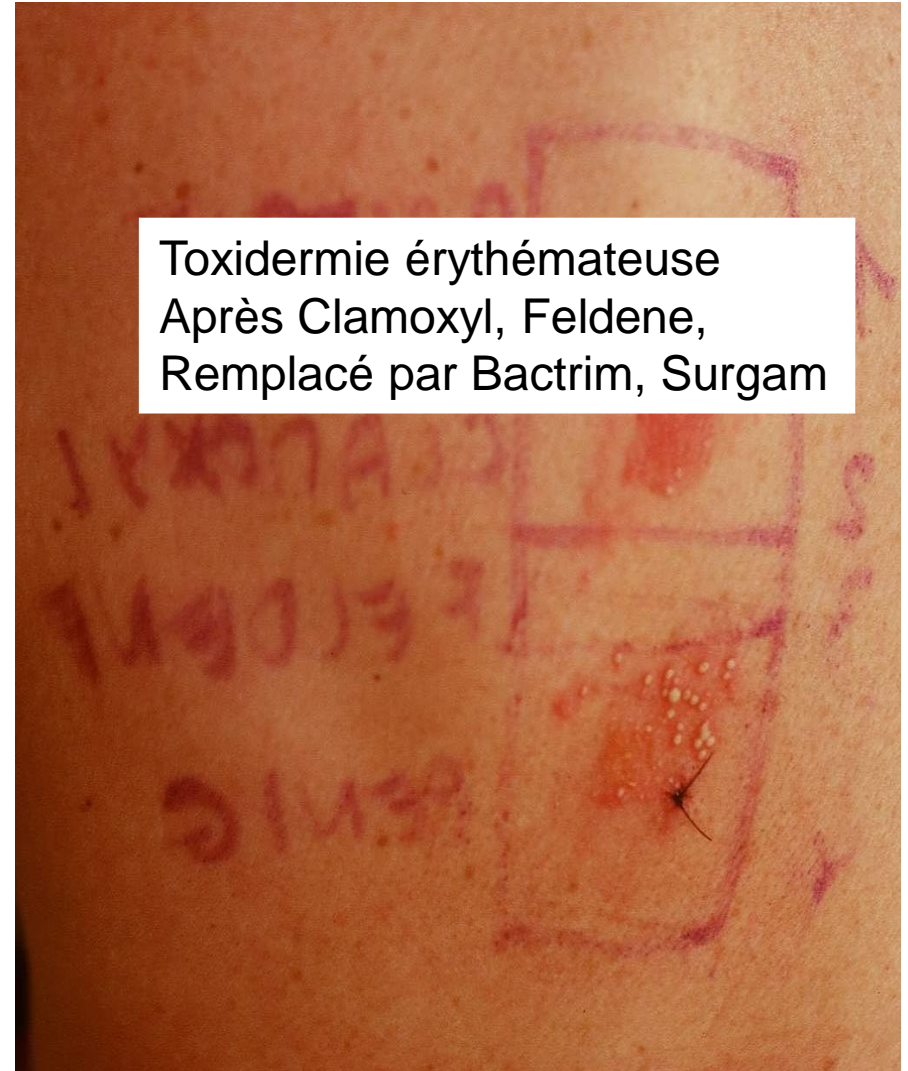
**Prick-test:** piqûre superficielle au travers d'une goutte d'allergène

**IDR:** injection intradermique de l'allergène de façon stérile

**Patch-test:** application de l'allergène sous occlusion par voie épicutanée



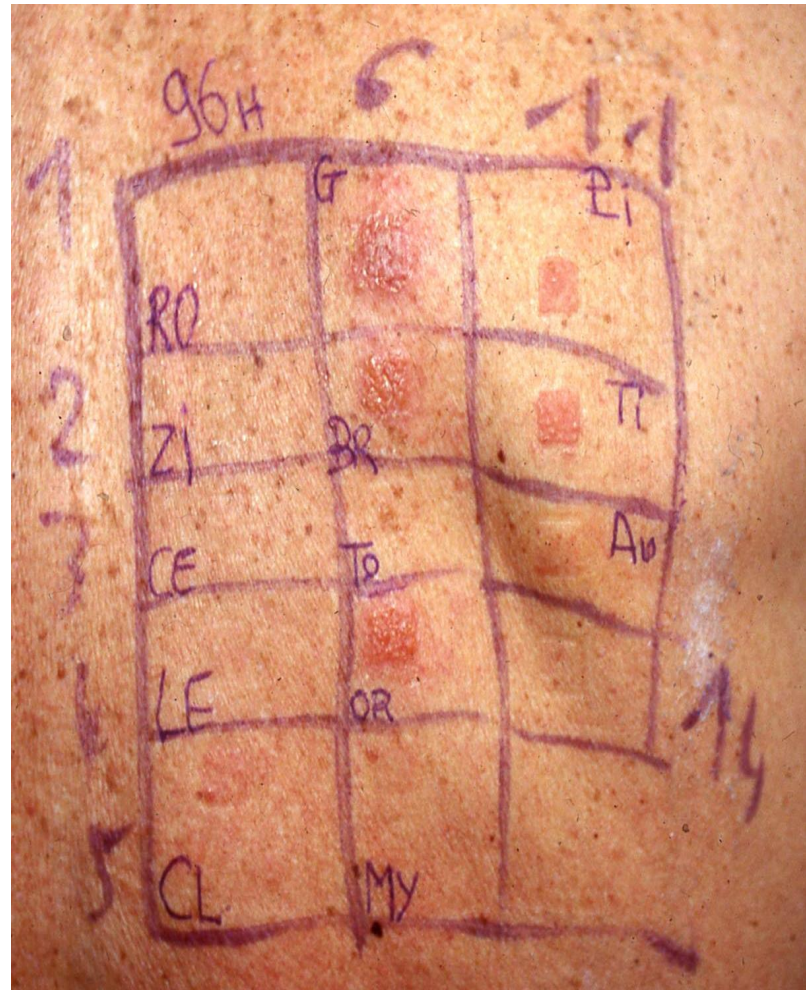
# Toxidermie érythémateuse Pénicilline G



# Toxidermie érythémateuse Pénicilline M



- Oxacillin-induced MPE
- pos patch test to oxa
- neg patch test to ceftriaxone



- Second patch testing with oxa and ceft.
- Biopsies at 12h (early) and 48h (late)

# DRESS

## Pénicilline A





Exanthème à amoxicilline



Positive prick test à 48h



# Conclusion

## Toxidermies sévères

- Savoir reconnaître les toxidermies sévères
  - Nécessité d'un diagnostic précoce
  - Des pathologies polymorphes à risque de séquelles
- Une prise en charge mieux codifiée
  - Pour certaines toxidermies (SJS-TEN et DRESS)
  - Apport des réseaux loco-régionaux (CCR2A) et internationaux (RegiSCAR)

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

## Induction de tolérance aux médicaments

# D'excellents résultats quand le médicament est indispensable

**FLORENCE HACARD  
FRÉDÉRIC BÉRARD**  
Service allergologie  
et immunologie  
clinique, Hôpitaux  
de Lyon, CH Lyon-Sud,  
université Lyon 1,  
Inserm U1111/CIRI,  
Pierre-Bénite, France.  
[florence.hacard  
@chu-lyon.fr](mailto:florence.hacard@chu-lyon.fr)  
[frederic.berard  
@chu-lyon.fr](mailto:frederic.berard@chu-lyon.fr)

F. Bérard et  
F. Hacard déclarent  
n'avoir aucun  
lien d'intérêts.

**Q**ue l'hypersensibilité soit allergique ou non allergique, il peut arriver que le médicament soit indispensable à un patient, sans possibilité de remplacement. L'induction de tolérance est alors un moyen permettant la prise d'un traitement en forçant l'organisme à tolérer ce médicament. Elle est particulièrement adaptée aux chimiothérapies anticancéreuses, à l'aspirine et aux antibiotiques.

### Synonymes

Immunothérapie allergénique, immunothérapie spécifique, désensibilisation ou induction de tolérance, tous ces termes sont synonymes et ont pour but de permettre à un patient hypersensible de pouvoir être à nouveau exposé à un allergène sans déclencher de réaction d'hypersensibilité. Le principe de l'immunothérapie spécifique dans l'allergie respiratoire et de la désensibilisation dans l'allergie alimentaire est identique à celui

et le protocole doit être recommencé si le médicament doit être repris. Cette tolérance temporaire doit être expliquée au patient pour que l'observance du traitement soit garantie.<sup>3</sup>

### Mécanismes de l'induction de tolérance

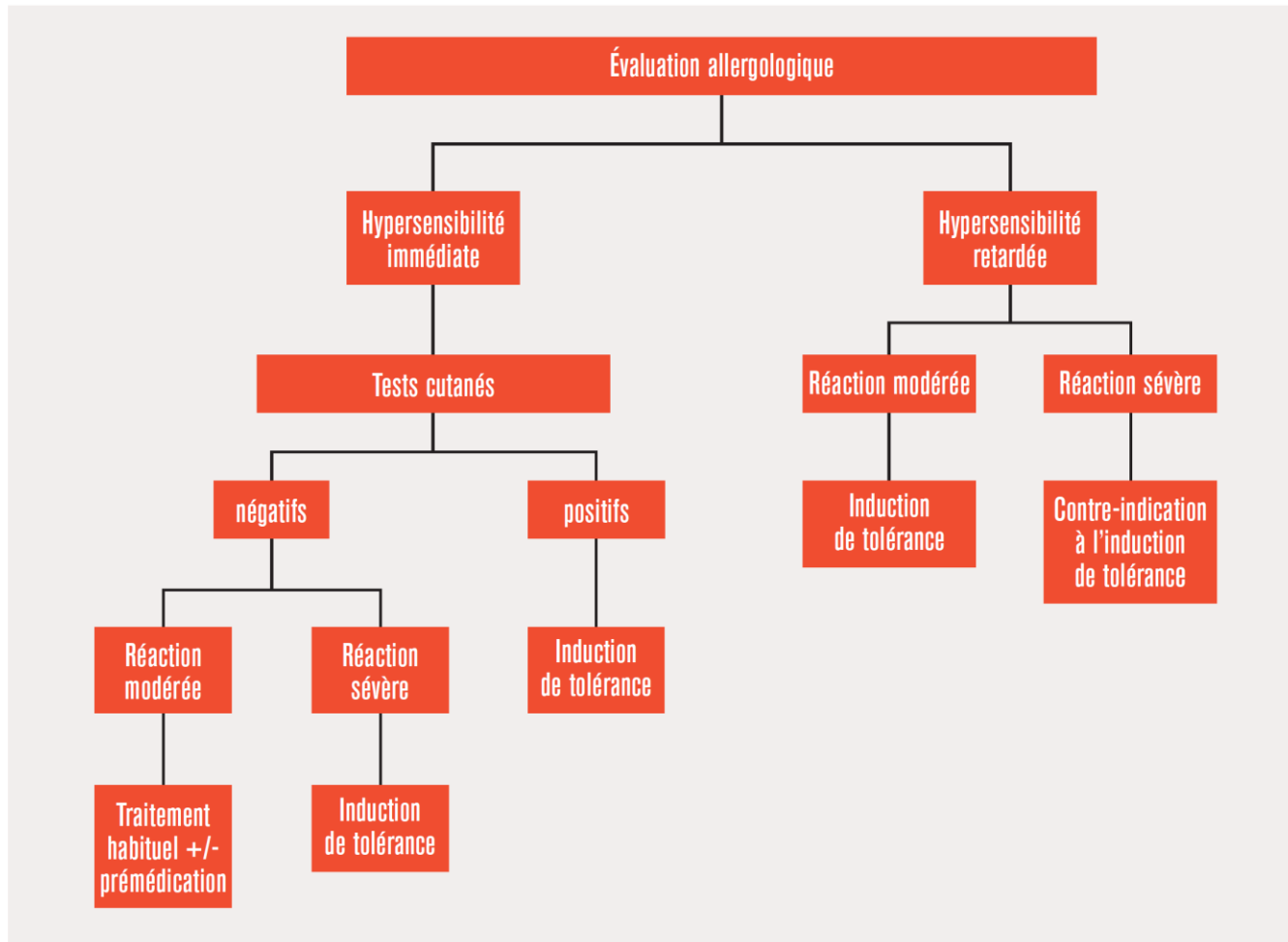
L'induction de tolérance induit un ensemble de modifications cellulaires et moléculaires qui aboutissent, à l'issue du protocole, à l'augmentation du seuil d'activation des mastocytes et à l'activation des lymphocytes régulateurs/suppresseurs.

### Tolérisation mastocytaire et basophile

L'augmentation du seuil d'activation des mastocytes les empêche de dégranuler et donc d'initier une réaction d'hypersensibilité immédiate.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la tolérisation des mastocytes : l'exposition des

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS



**Figure.** ALGORITHME DÉCISIONNEL D'UNE INDUCTION DE TOLÉRANCE. D'après la réf. 2.

La figure expose la démarche clinique permettant de poser l'indication d'induction de tolérance qui est fonction de la sévérité de l'accident et du caractère allergique ou non de la réaction.

Les indications d'induction de tolérance sont les hypersensibilités immédiates sévères et/ou allergiques et les hypersensibilités retardées non sévères (exanthèmes maculo-papuleux, érythèmes piqûrés fixes, érythèmes polymorphes).

# Que retenir ?

- Les médicaments sont des produits chimiques; les produits chimiques sont des produits toxiques (xénobiotiques) pro-inflammatoires
- Préférer Hypersensibilité à Allergie comme diagnostic initial
- Les médicaments peuvent donner tous les types d'HS (I à IV)
- L'allergie au travail et au conjoint n'est pas de l'allergie
- Quand on est allergique à tout, on est allergique à rien
- Moins on prend de médicament, mieux on se porte
- Préférer Œdème du visage à Œdème de Quincke
- Éviter les corticoïdes/ Préférer les anti-H1
- La majorité des réactions d'HS aux médicaments sont non allergiques et n'empêcheront pas la prise de médicaments si nécessaire



# Département Allergologie et Immunologie Clinique



Clinical Research Unit



INSERM translational research team



Allergy & Clinical Immunology Department

