

Département Allergologie et Immunologie Clinique



Equipe 14 – INSERM U1111

Service Allergologie
et Immunologie Clinique Lyon-Sud

Unité de recherche clinique
Lyon-Sud



www.allergolyon.org
Jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr

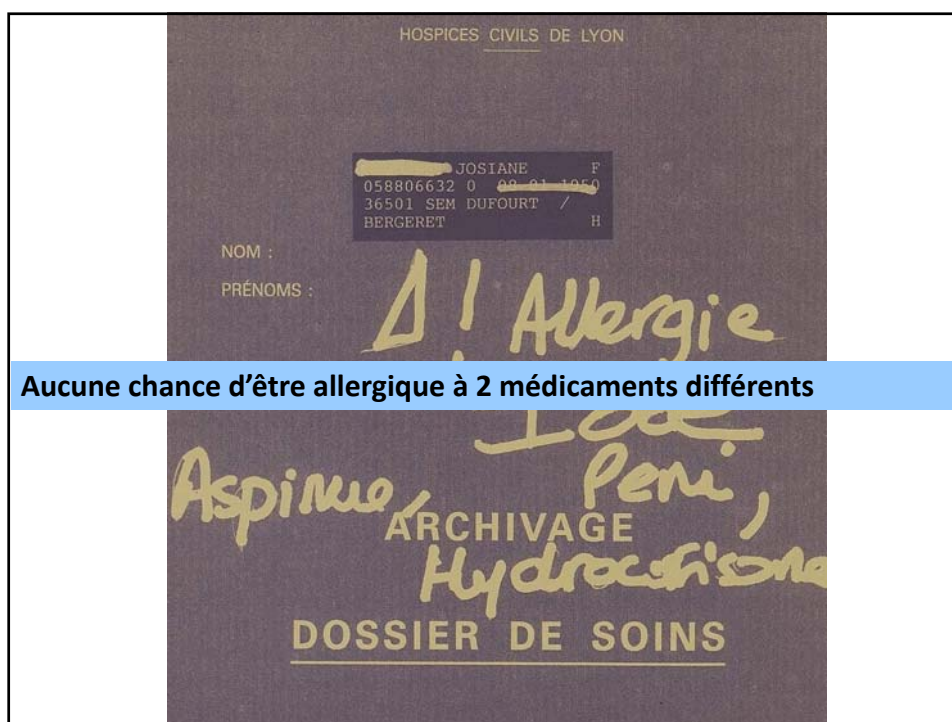
██████ Danièle
7 Cote Camagnac
69 ██████
tel ██████

le 11 Mai 2008

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 du 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

██████ a mangé le 23 mai 2008, il
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, cornets 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-



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
- 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

DOSSIER

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

**DOSSIER CLINIQUE
AVEC LES CONSEILS
PÉDAGOGIQUES DE
P. JEAN-RENAUD
MICHALIC***

*Service allergologie
et immunologie
clinique CHU
Jean-Guy, Hôpital
GUSTAVE ROUSSY,
cité de la Médecine,
Lyon, France.
jean.renaud.michalic@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 bufexamac, glaféline, propacétamol, tétrazépam). Si les éruptions urticariennes et les exanthèmes sont les principales manifestations, il existe beaucoup d'autres présentations cliniques de hypersensibilité aux médicaments. >>>

SUMMARY

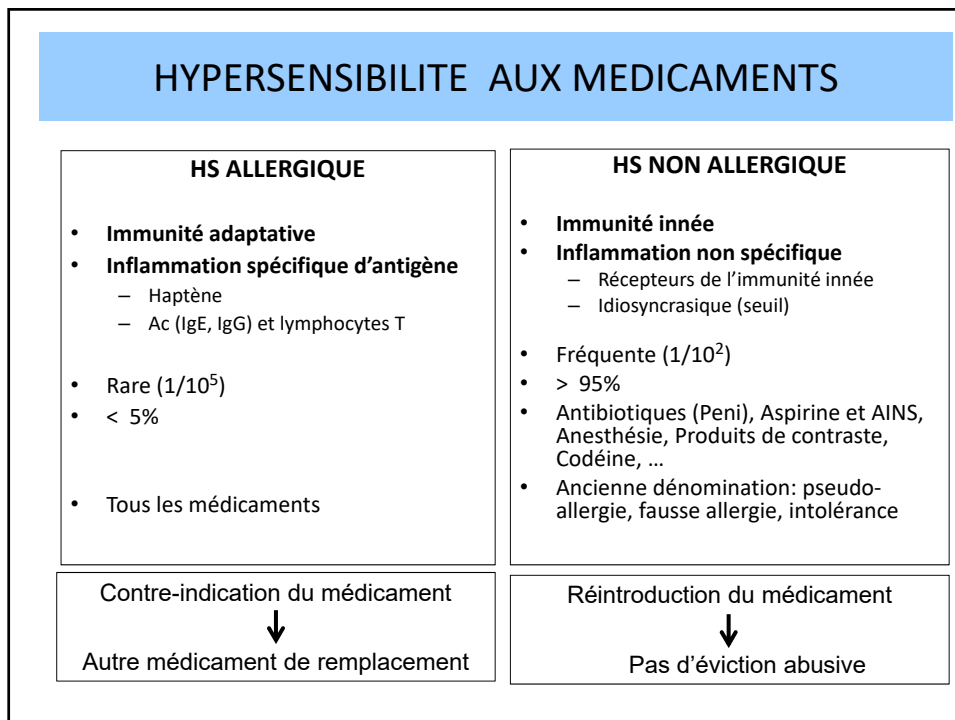
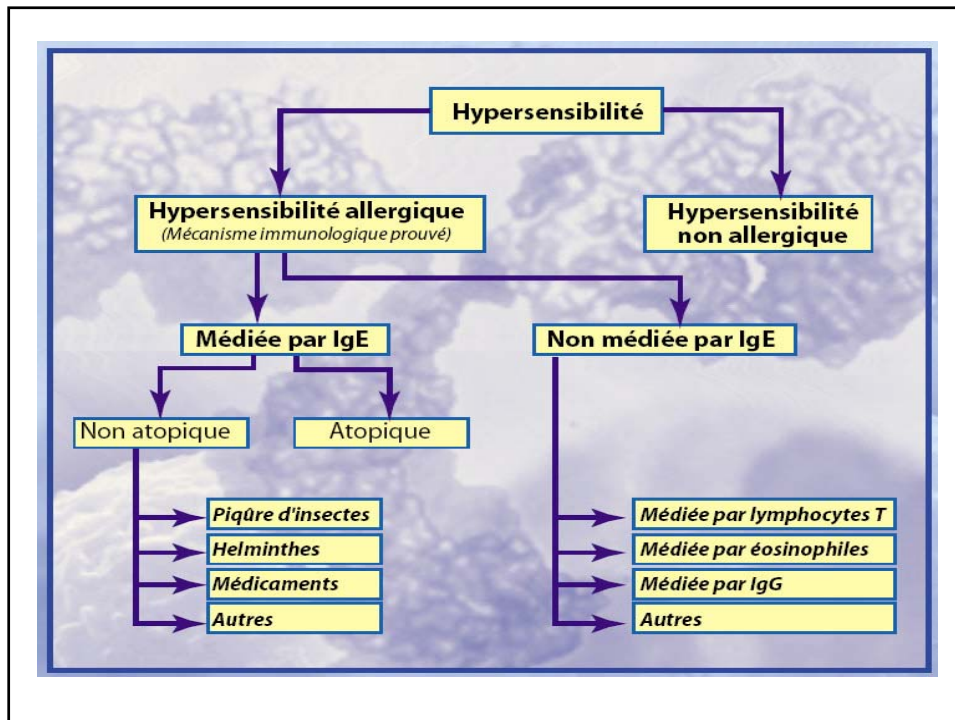
● P. 988 Définitions et mécanismes ● P. 972 Urticaire et angio-œdème induits ● P. 976 Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique ● P. 891 Exanthèmes et toxicodermes sévères ● P. 986 Induction de tolérance aux médicaments

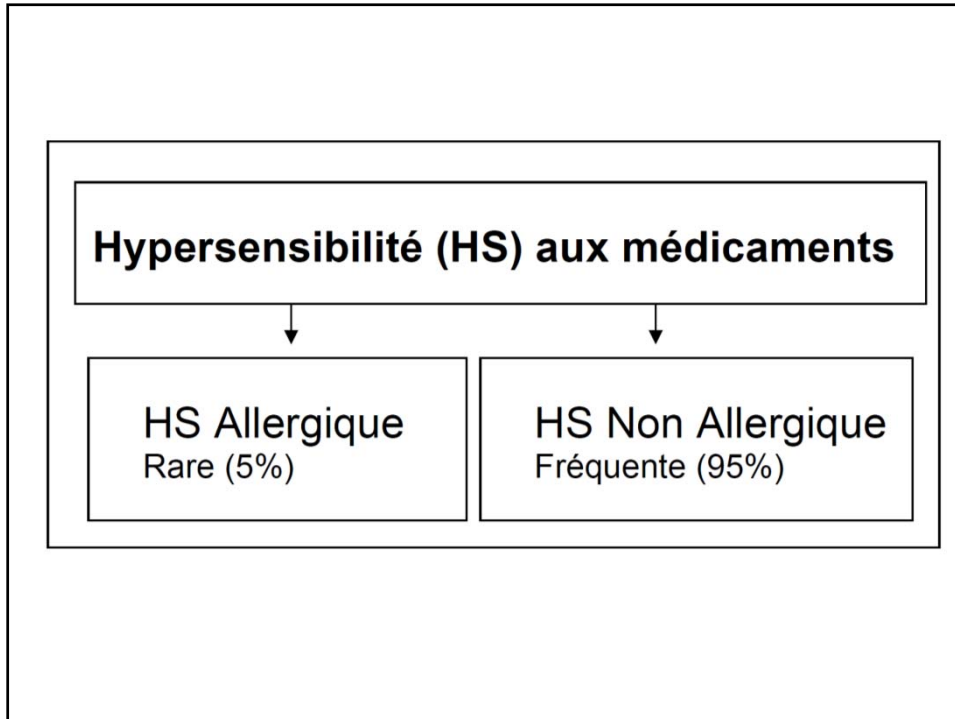
la revue du praticien Vol 65, Septembre 2015 987

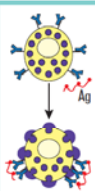
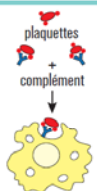
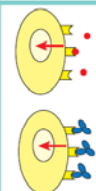

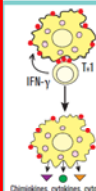

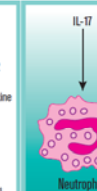
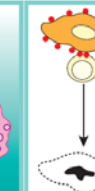
La Revue du Praticien
Vol 65, sept 2015,
Pp 967-989.

PLAN

- Classifications – Physiopathologie
 - Allergologique
 - Immunologique
- Démarche diagnostique
- Tests cutanés
- Hypersensibilité immédiate
 - IgE
 - Non-IgE
- Hypersensibilité retardée
 - Lymphocyte T
 - Lymphocytes innés
- Démarche thérapeutique
 - Eviction
 - Réintroduction
 - Induction de tolérance
- Les points importants / Que retenir ?





| 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 |

PLAN

- Classifications – Physiopathologie
 - Allergologique
 - Immunologique
- **Démarche diagnostique**
- Tests cutanés
- Hypersensibilité immédiate
 - IgE
 - Non-IgE
- Hypersensibilité retardée
 - Lymphocyte T
 - Lymphocytes innés
- Démarche thérapeutique
 - Eviction
 - Réintroduction
 - Induction de tolérance
- Les points importants / Que retenir ?

HYPERSENSIBILITE AUX MEDICAMENTS

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Immédiates

- Choc, Urticaire, Angioedème

Retardées

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

IMPUTABILITE

TESTS CUTANES

Prick / IDR (20 mns)

Tests +
Allergie

Tests -
Non allergie

Patch / IDR (48 h)

Tests +
Allergie

Tests -
Non allergie

TESTS BIOLOGIQUES

IgE spécifiques

Test activation basophiles

Histaminolibération

CD63/CD203c

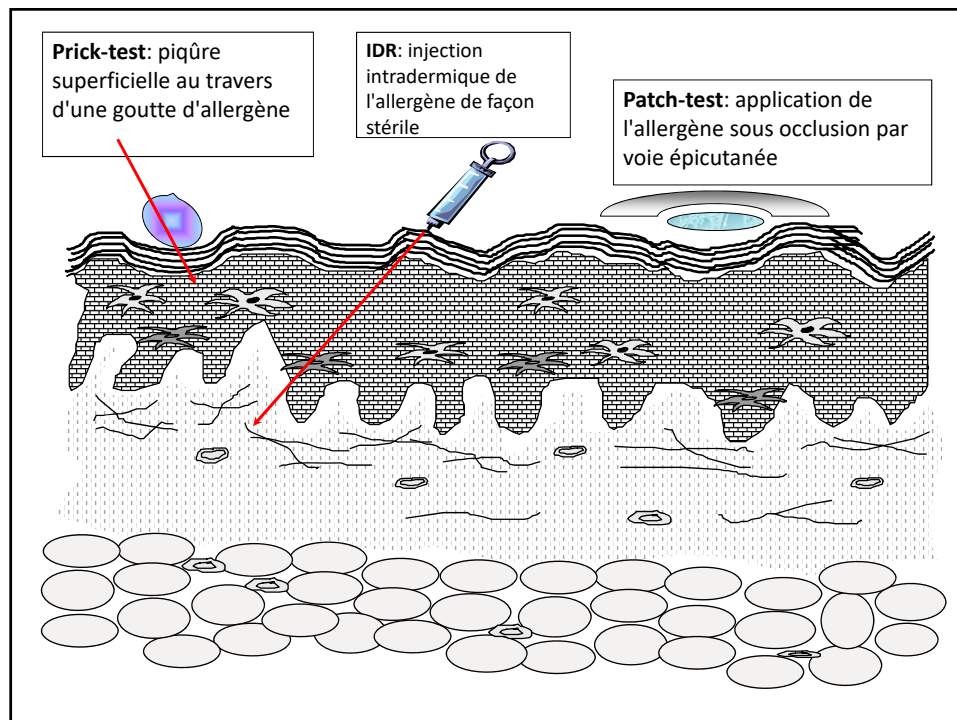
TTL

ELISPOT

ELISA

PLAN

- Classifications – Physiopathologie
 - Allergologique
 - Immunologique
- Démarche diagnostique
- **Tests cutanés**
- Hypersensibilité immédiate
 - IgE
 - Non-IgE
- Hypersensibilité retardée
 - Lymphocyte T
 - Lymphocytes innés
- Démarche thérapeutique
 - Eviction
 - Réintroduction
 - Induction de tolérance
- Les points importants / Que retenir ?





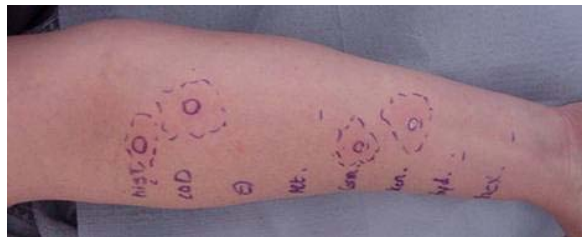
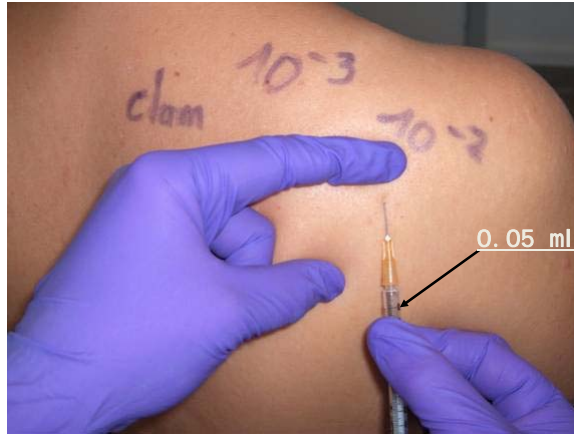
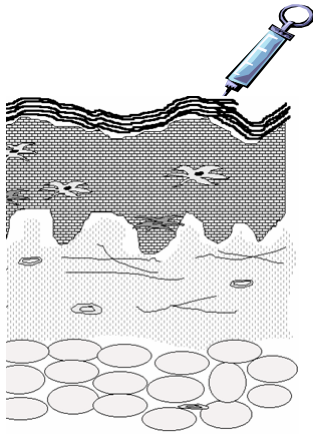
PRICKS TESTS

Réalisation



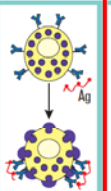
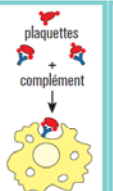
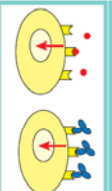
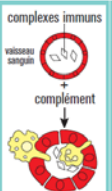
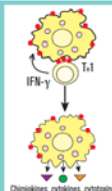
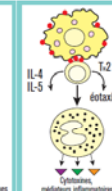
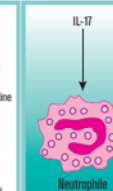
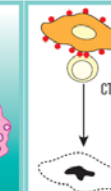
INTRA DERMO REACTIONS

Réalisation



PLAN

- Classifications – Physiopathologie
 - Allergologique
 - Immunologique
- Démarche diagnostique
- Tests cutanés
- **Hypersensibilité immédiate**
 - IgE
 - Non-IgE
- Hypersensibilité retardée
 - Lymphocyte T
 - Lymphocytes innés
- Démarche thérapeutique
 - Eviction
 - Réintroduction
 - Induction de tolérance
- Les points importants / Que retenir ?

| 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 |

TYPE I HYPERSENSITIVITY

effets pharmacologiques
vasoaux sanguins
voies aeriennes etc
infiltration cellulaire
(voir fig. 22.14 et 22.20)

effets cliniques
rhume des foies
asthme
eczéma
anaphylaxie

activation des mastocytes → libération de médiateurs → effets cliniques

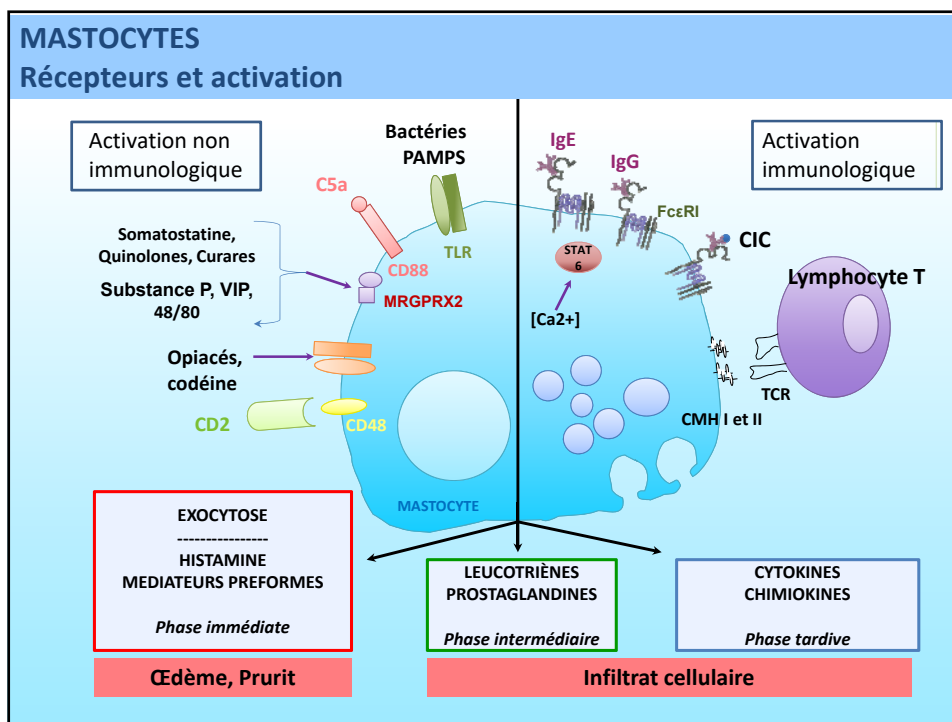
TYPE I HYPERSENSITIVITY

Œdème du derme / Vaisseaux

Non allergic IHS

Allergic IHS

Mastocytes / Histamine



LETTER

12 MARCH 2015 | VOL 519 | NATURE | 237

doi:10.1038/nature14022

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

Benjamin D. McNeil¹, Priyanka Pundir², Sonya Meeker³, Liang Han¹, Bradley J. Udem³, Marianna Kulka^{2,4} & Xinzhong Dong^{1,5}

Mast cells are primary effectors in allergic reactions, and may have important roles in disease by secreting histamine and various inflammatory and immunomodulatory substances^{1,2}. 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^{1,3}. 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, Mrgrpb2, the orthologue of the human G-protein-coupled receptor MRGPRX2. Secretagogue-induced histamine release, inflammation and airway contraction are abolished in Mrgrpb2-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 Mrgrpb2 and MRGPRX2, and that injection-site inflammation is absent in mutant mice. Finally, we determine that Mrgrpb2 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 | Mrgrpb2 EC ₅₀ | MRGPRX2 EC ₅₀ |
|----------------|--------------------------|--------------------------|
| 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 |
| Cetorelix | 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 |

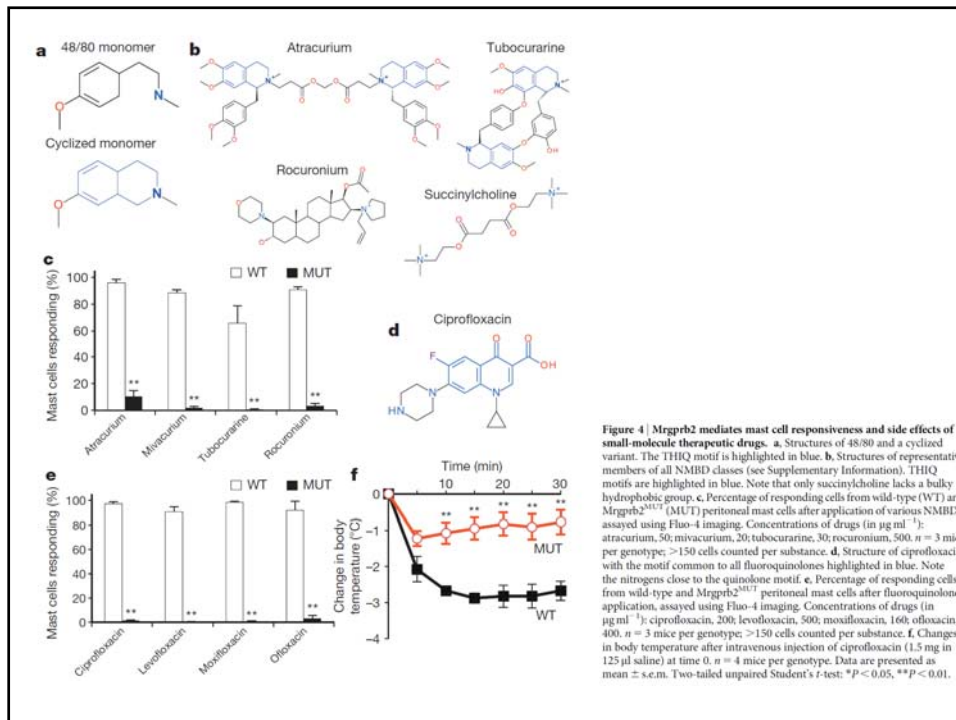
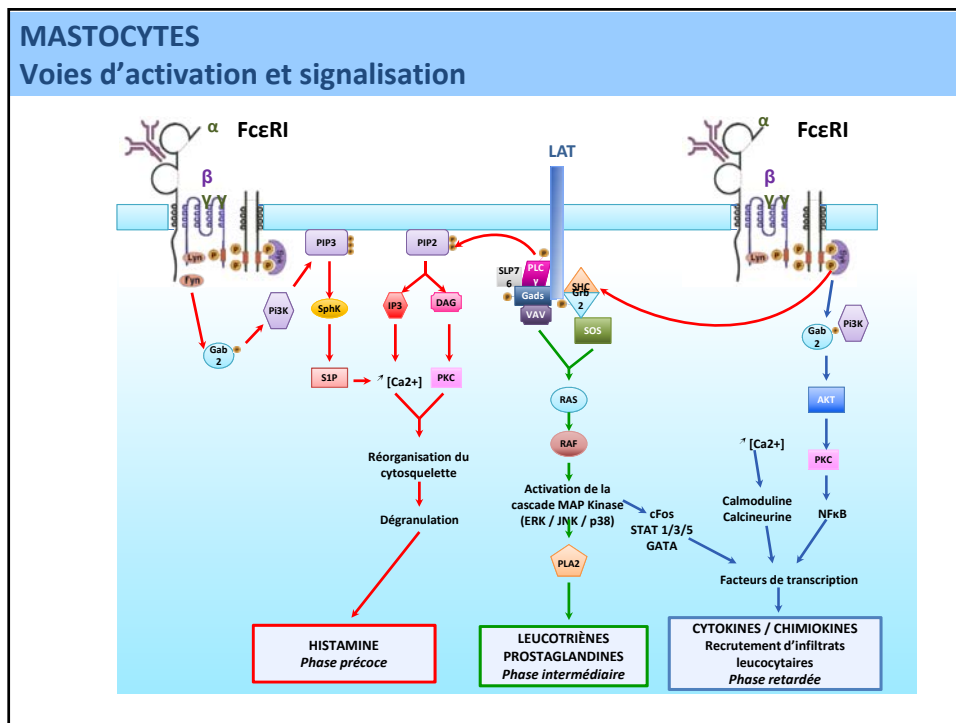
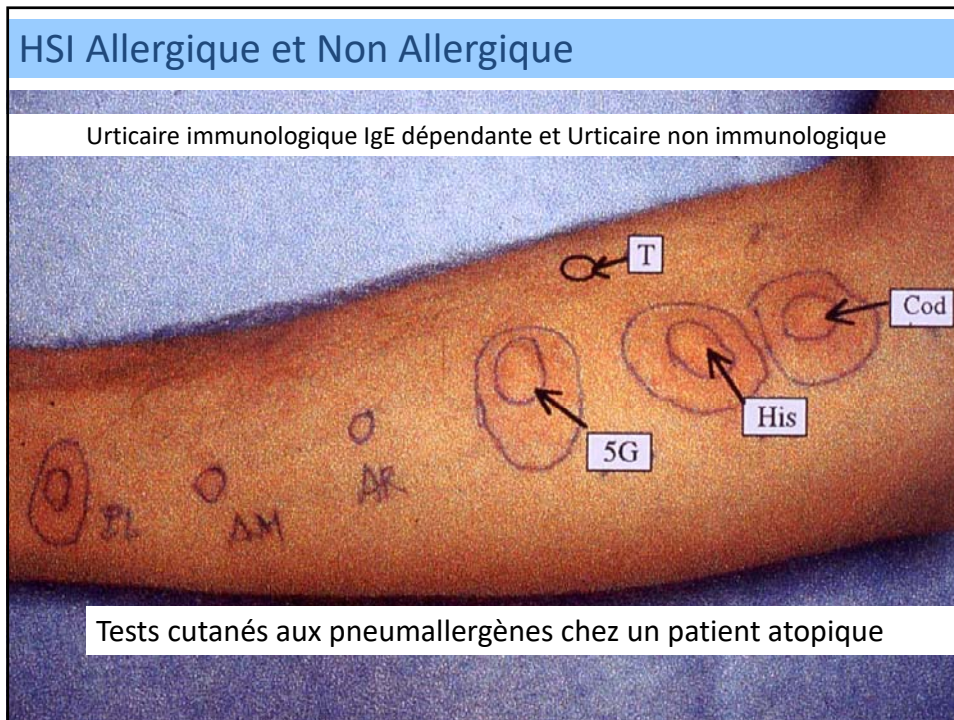


Figure 4 | Mrgprb2 mediates mast cell responsiveness and side effects of small-molecule therapeutic drugs. **a**, Structures of 48/80 and a cyclized variant. The THIQ motif is highlighted in blue. **b**, Structures of representative members of all NMBD classes (see Supplementary Information). THIQ motifs are highlighted in blue. Note that only succinylcholine lacks a bulky hydrophobic group. **c**, Percentage of responding cells from wild-type (WT) and Mrgprb2^{MUT} (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^{MUT} 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 μl 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: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.





Allergie médicamenteuse
Urticaire médicamenteuse
Œdème de Quincke médicamenteux

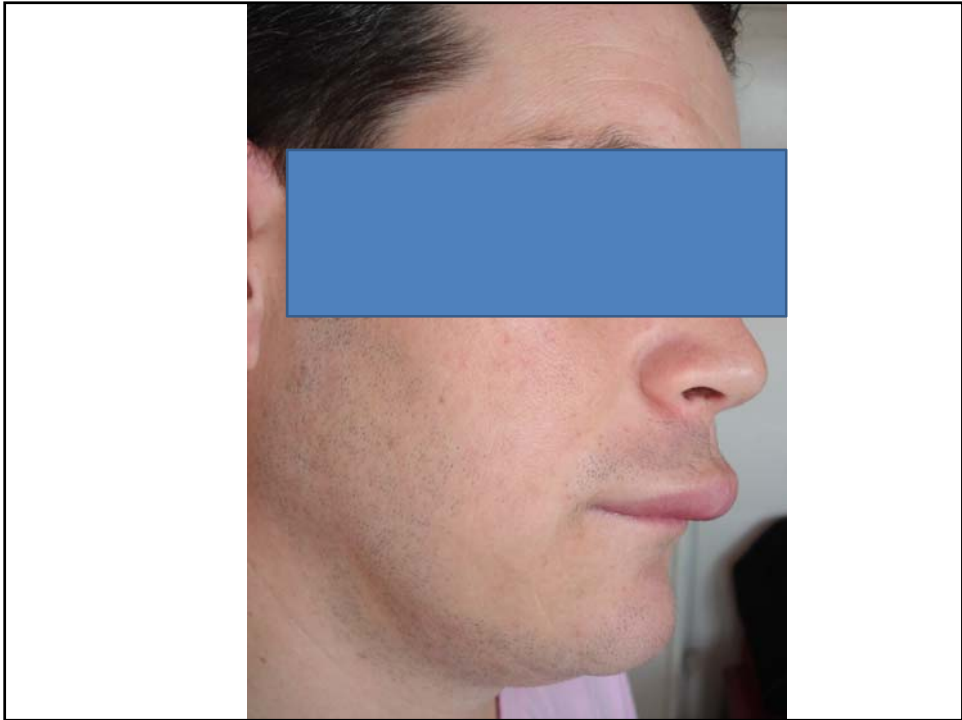
- www.allergolyon.org
- Cas cliniques
- Hypersensibilité Allergique ou Non allergique
- Diagnostic immuno-allergologique
- Conduite pratique

Allergie Hypersensibilité médicamenteuse
Urticaire médicamenteuse
~~C~~**Edème de Quincke- Angioedème médicamenteux**

- www.allergolyon.org
- Cas cliniques
- Hypersensibilité Allergique ou Non allergique
- Diagnostic immuno-allergologique
- Conduite pratique









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-SYLVE
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.¹ L'urticaire médicamenteuse est, en termes de fréquence, la deuxième manifestation clinique liée aux médicaments après l'exanthème maculo-papuleux.² Un mécanisme allergique est rare, en cause dans moins de 10 % des cas.³ 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 brachykininiques 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.²

Articles scientifiques

Ann Dermatol Venerol
2003;130:321-4

Mémoire original

L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses

F. COUSIN (1), A. CATELAIN (1), K. PHILIPS (1), B. FAVIER (2), E. QUEUILLE (2), J.-F. NICOLAS (1)

Résumé

Introduction. La survenue d'une urticaire aiguë au cours d'un traitement médicamenteux pose la question suivante : l'urticaire est-elle allergique (due à une hypersensibilité immédiate : immunité spécifique IgE-médiée) ou pseudo-allergique ? Nous rapportons notre expérience de l'étude immunoallergologique des malades adressés pour intolérance médicamenteuse se présentant sous la forme de manifestations de type hypersensibilité immédiate (urticaire, angioedème, choc anaphylactique).

Méthodes. Une étude prospective a été menée, entre février 2000 et avril 2001, incluant tous les malades adressés dans l'unité pour intolérance médicamenteuse à type d'urticaire, d'angioedème ou de

Summary

Introduction. The unexpected appearance of acute urticaria during the course of drug treatment gives rise to the following question: is it an allergic urticaria (due to an immediate hypersensitivity: IgE mediated specific immunity) or is it pseudo-allergic? We report our findings in an immuno-allergological study of patients who were sent for drug intolerance which presented as immediate hypersensitivity (urticaria, angiooedema, anaphylactic shock).

Methods. A prospective study was conducted including all the patients who were sent to the unit for urticaria or angiooedema type drug intolerance. Patients were questioned about previous chronic urticaria

37

Urticaire induite par médicaments

- 350 patients bilantés entre avril 00 et mai 01
- Interrogatoire, dermographisme, tests cutanés (prick et IDR), hospitalisation
- Tests + : HSI (IgE) -> éviction, médicament de remplacement
 - 22 patients sur 350
 - urticaire isolée exceptionnelle (1 cas)
 - Manifestations systémiques (choc, asthme, tr.digestifs)
- Tests -: pseudo-allergie -> réintroduction
 - 328 patients sur 350
 - Urticaire isolée 95% des cas
 - ATCDs d'urticaire ou existence d'U chronique

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 angioœdème.
- Les patients ayant un terrain d'urticaire chronique sont nombreux. Ils ont une fragilité des mastocytes cutanés qui peuvent dégranuler et donner urticaire et angioœdème lors de prise de médicaments qui exercent leur « effet adjuvant ». Une urticaire/angioœdème isolé, c'est-à-dire sans signe systémique d'anaphylaxie, que les dermatologues appellent « urticaire segmentaire du visage », n'est pas allergique.

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



Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique médicamenteux

Un bilan allergologique s'impose 4 à 6 semaines après

Le 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/kallitréine (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.

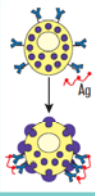
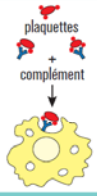
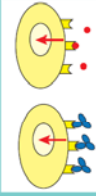
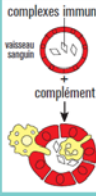
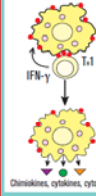
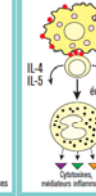
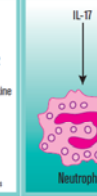
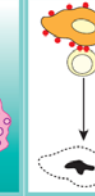
Epidémiologie de l'anaphylaxie médicamenteuse

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



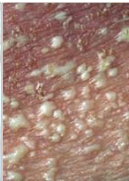




la revue du praticien Vol. 65 _ Septembre 2015

PLAN

- Classifications – Physiopathologie
 - Allergologique
 - Immunologique
- Démarche diagnostique
- Tests cutanés
- Hypersensibilité immédiate
 - IgE
 - Non-IgE
- **Hypersensibilité retardée**
 - Lymphocyte T
 - Lymphocytes innés
- Démarche thérapeutique
 - Eviction
 - Réintroduction
 - Induction de tolérance
- Les points importants / Que retenir ?

| 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 |

Toxidermies

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|--|---|
|  |  |  |  |  |  |  |

| | |
|---|--|
| <p>Severity</p> <p>SEVERE</p> <p>1 - TEN: Toxic Epidermal Necrolysis</p> <p>MODERATE</p> <p>2 - DRESS: Drug Rash with Eosino & Systemic symptoms</p> <p>3 - AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis</p> | <p>Prevalence</p> <p>4 - FDE: Fixed Drug Eruption</p> <p>5 - Generalized Erythema multiforme</p> <p>6 - Linear IgA Dermatosis</p> <p>MILD</p> <p>7 - MPE: Maculo-papular exanthema</p> |
|---|--|

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

Les 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 oedémateux, la survenue de bulles et/ou de décollements cutanés. On parle souvent de « toxidermies » pour décrire ces atteintes cutanées. Le [tableau \(r.p. 982\)](#) 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.

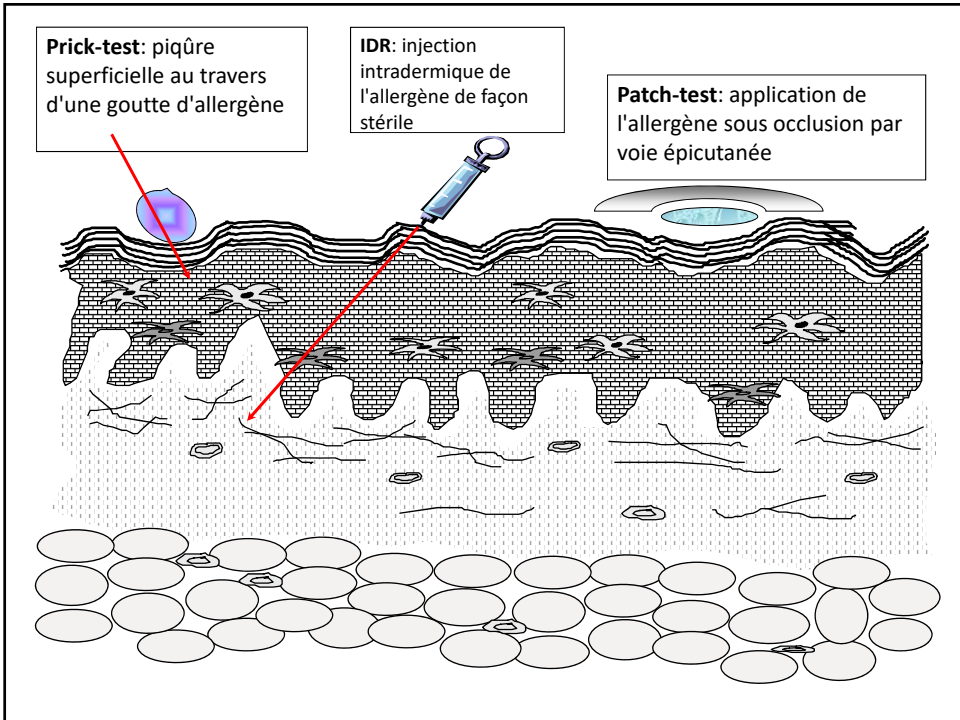
Diagnostic différentiel

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),⁷ 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]).

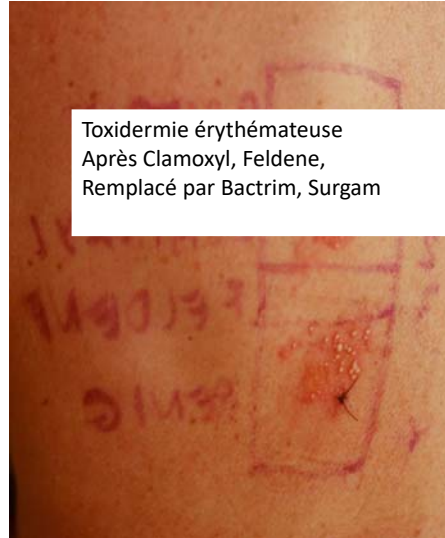
BENOÎT BENSÂÏD*
LAURENCE
VALEYPRIE-
ALLANORE**
BÉNÉDICTE
LEBRUN-VIGNES***
JEAN-FRANÇOIS
NICOLAS*

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





Toxidermie érythémateuse Pénicilline G



Toxidermie érythémateuse
Après Clamoxyl, Feldene,
Remplacé par Bactrim, Surgam

Toxidermie érythémateuse Pénicilline M



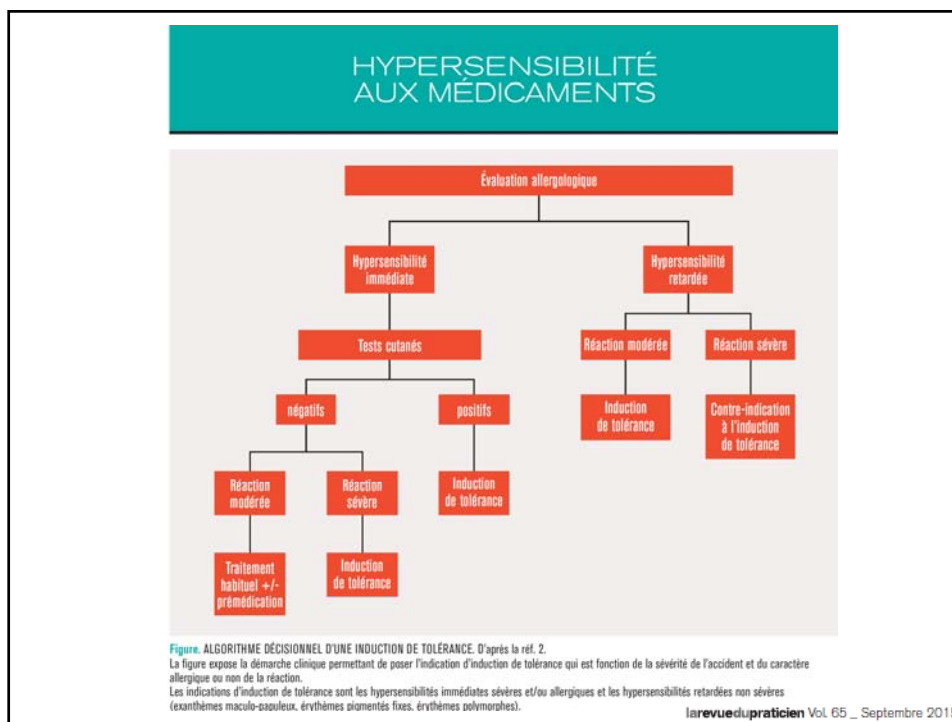
- Oxacillin-induced MPE
- pos patch test to oxa
- neg patch test to ceftriaxone

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



PLAN

- Classifications – Physiopathologie
 - Allergologique
 - Immunologique
- Démarche diagnostique
- Tests cutanés
- Hypersensibilité immédiate
 - IgE
 - Non-IgE
- Hypersensibilité retardée
 - Lymphocyte T
 - Lymphocytes innés
- **Démarche thérapeutique**
 - Eviction
 - Réintroduction
 - Induction de tolérance
- Les points importants / Que retenir ?



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/CHRI,
Pierre-Bénite, France.
florencia.hacard
@cha-lyon.fr
frederic.berard
@cha-lyon.fr

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

Que 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.³

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

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
- 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

allergo.lyon.inserm.fr/index.htm

Applications Boursorama Banque Banque et Assurance Microsoft Exchange BiblioInserm - inform Gmail : la messagerie RAT

AllergoLyon.fr

CCR2A Séminaire AllergoLyon 2018 ALLER2A

Informations patients

Actualités

Service d'Immunologie Clinique et Allergologie Lyon Sud

Colloques du Service et DESC Allergologie et Immunologie Clinique 2016-2017 et 2017-2018

Recherche Clinique : Unité de Recherche Clinique en Immunologie Lyon Sud (URCI - LS)

Equipe de recherche Inserm U1111 - CIRI

Allergobiotec

Enseignement Allergologie - Immunologie

Maladies allergiques

Hypersensibilité aux médicaments

Dermatite atopique

Eczéma de Contact

Urticaire Chronique

Psoriasis

Education thérapeutique

Plan d'accès au Service d'Immunologie Clinique et Allergologie. Plan du Groupement Hospitalier Sud.

Plan d'accès au Groupement Hospitalier Sud.

Inserm BioSciences Gerland - Lyon Sud Hôpitaux de Lyon UCLM Lyon 1 Centre de Médecine LYON SUD

Séminaire
ALLERGOLYON 2018

Du Mercredi 31 janvier au Samedi 3 février 2018
À la faculté de Médecine Rockefeller

www.allergolyon.fr

Peau et Immunité - 31 janvier

Avancées récentes en physiologie et pathologie inflammatoire

- Cellules dendritiques cutanées et Lymphocytes T régulateurs
- Diagnostic et Prédiction de l'allergie cutanée

Urticaire/Dermatite Atopique - 1 février

- Urticaire chronique et Dermatite Atopique en 2017
- Immunothérapie des urticaires et eczémas

Hypersensibilité aux médicaments- 2 février

- Quel bilan allergologique réaliser incluant les tests cutanés et biologiques ?
- Quels nouveaux traitements ? L'induction de tolérance est-elle possible ?

Best of Allergologie - 3 février

- Dermatologie
- Médicaments
- Aliments
- ...

ALLERGOLYON 2018

Université Claude Bernard Lyon 1 - 8 avenue Rockefeller 69008 Lyon

| HYPERSENSIBILITE AUX MEDICAMENTS | Vendredi 2 février 2018 |
|--|---|
| 08h30 - Accueil | |
| 08h45 - Introduction – Panorama de la journée | Benoit BEN SAID, Lyon |
| SESSION 1 : TOXIDERMIES SEVERES | |
| Modérateurs : Laurent DUMORTIER, Daniel YERLY | |
| 09h00 : Actualités 2018 | |
| 09h30 : Lymphocytes T CD8+ cytotoxiques dans la nécrolyse épidermique | Benoit BEN SAID, Lyon Axel VILLANI, Lyon |
| 10h00 : Drug-Induced liver Injury* | Dean NAISBITT, Liverpool |
| 10h45 – 11h15 Pause | |
| SESSION 2 : INDUCTION DE TOLERANCE | |
| Modérateurs : Jean-Yves CESBRON, Aurore GOURAUD | |
| 11h15 : Drug Hypersensitivity in Cancer and Inflammatory Diseases: new therapeutic approaches* | Mariana CASTELLS, Boston |
| 12h00 : Induction de tolérance en chimiothérapie | Florence HACARD, Lyon |
| 12h30 : Discussion – Table ronde | |
| 13h00 – 14h00 Repas | |
| SESSION 3 : DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE AUX MEDICAMENTS | |
| Modérateurs : Mariana CASTELLS, Claude LAMBERT | |
| Tests cutanés diagnostiques dans l'allergie immédiate | |
| 14h00 : HSI Bétalactamines: Réactivités croisées | Fanny DELCROIX, Lyon Anca CHIRIAC, Montpellier |
| 14h45 : Recommandations 2018 | |
| 15 h 30 – 16 h 00 Pause | |
| Tests immunobiologiques diagnostiques dans l'allergie retardée: de la recherche au laboratoire d'immunologie | |
| 16h00: Diagnostic immunobiologique de l'allergie retardée | Daniel YERLY, Bern Sébastien VIEL, Lyon Jean-Yves CESBRON, Grenoble |
| 16h45 : Test Elisa | |
| 17h15 : Test Ellspot | |
| 17h45 : Discussion – Table ronde | |
| 18h30 Fin de la journée | |
| 20h00 Soirée de cocktail | |

Département Allergologie et Immunologie Clinique

Equipe 14 – INSERM U1111

Service Allergologie
et Immunologie Clinique Lyon-Sud

Unité de recherche clinique
Lyon-Sud



www.allergolyon.org
Jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr