

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

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

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



© DR

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

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

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

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

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

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

jean-françois.
nicolas@chu-lyon.fr

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

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

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

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

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

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

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

RÉFÉRENCES

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

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

Hypersensibilité aux médicaments : définitions et mécanismes

Seuls 10 % des patients hypersensibles aux médicaments sont allergiques

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

Hypersensibilité allergique et non allergique

Hypersensibilité allergique (synonyme : allergie)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

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

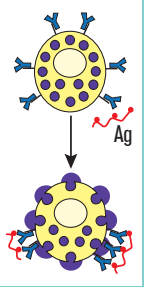
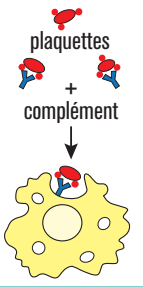
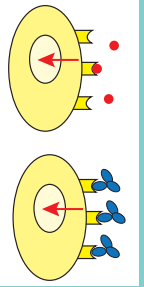
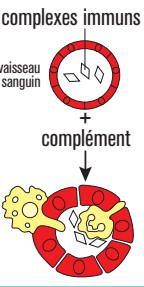
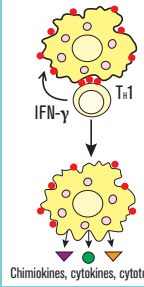
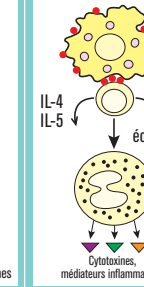
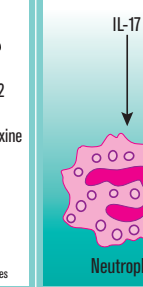
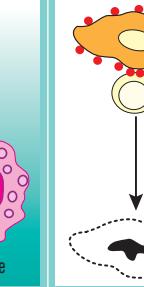
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages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

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

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

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

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

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

POINTS IMPORTANTS

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

Hypersensibilité immédiate et retardée

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

Hypersensibilité immédiate (dont fait partie l'anaphylaxie)

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

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

Hypersensibilité retardée

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

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

NOTRE ENGAGEMENT ÉDITORIAL

la revue du praticien

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

COMITÉ DE RÉDACTION SCIENTIFIQUE :

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

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

RÉFÉRENCES :

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS :

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

ENGAGEMENT FMC :

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

PROMOTION DU MÉDICAMENT ET DU MATÉRIEL MÉDICAL :

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

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 :
Dr Marion
Braire-Bourrel,
service d'allergologie
et immunologie
clinique, CH Lyon-Sud,
Pierre-Bénite Cedex,
France
[marion.braire-
bourrel@chu-lyon.fr](mailto:marion.braire-bourrel@chu-lyon.fr)

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 bradykininiques sont des entités cliniques différentes, et sont beaucoup plus rares. Il est donc fondamental devant une urticaire induite par les médicaments d'éviter toute conclusion prématurée vis-à-vis du médicament concerné, de s'appuyer sur une anamnèse précise et parfois sur des tests en milieu spécialisé, pour distinguer ce qui relève d'une hypersensibilité immédiate allergique au médicament ou d'un mécanisme non allergique, ce qui constitue le cas le plus fréquent.

Tableaux cliniques des urticaires médicamenteuses

L'urticaire peut se manifester par :

- un simple prurit généralisé, souvent associé à de discrètes macules érythémateuses ou un dermographisme ;
- des plaques érythémateuses œdémateuses prurigineuses de taille variable (piqures d'ortie), volontiers confluentes, toujours fugaces (moins de 24 heures à un endroit donné) et qui ne provoquent ni cicatrices ni desquamation ;
- des œdèmes des extrémités, notamment du visage. Cette urticaire, dite profonde ou angio-œdème, se développe dans les zones de tissu conjonctif de faible épaisseur et provoque des tuméfactions pâles ou rosées, persistant 24 à 48 heures, plus douloureuses que prurigineuses. L'urticaire superficielle et

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

Physiopathologie de l'urticaire médicamenteuse

L'activation des mastocytes dermiques, principales cellules effectrices de l'urticaire, induit la libération de substances vasoactives et pro-inflammatoires, notamment l'histamine à l'origine de l'œdème et du prurit (*v. figure*).

Il existe deux types d'activation mastocytaire, allergique et non allergique.

Urticaire allergique

L'urticaire par hypersensibilité allergique est secondaire au pontage d'antigènes à la surface des mastocytes par des anticorps de type immunoglobuline (Ig) E. L'activation concomitante des polynucléaires basophiles circulants explique la survenue possible de signes systémiques (jusqu'au choc anaphylactique).

Les arguments cliniques en faveur d'une urticaire allergique sont :

- la rapidité de survenue de l'accident après la prise du médicament (le plus souvent quelques minutes, presque toujours moins d'1 heure) ;
- l'accident survenant à la première prise du médicament ;
- l'existence d'un prurit féroce des extrémités ayant précédé l'urticaire ;

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

URTICAIRE = ACTIVATION MASTOCYTAIRE

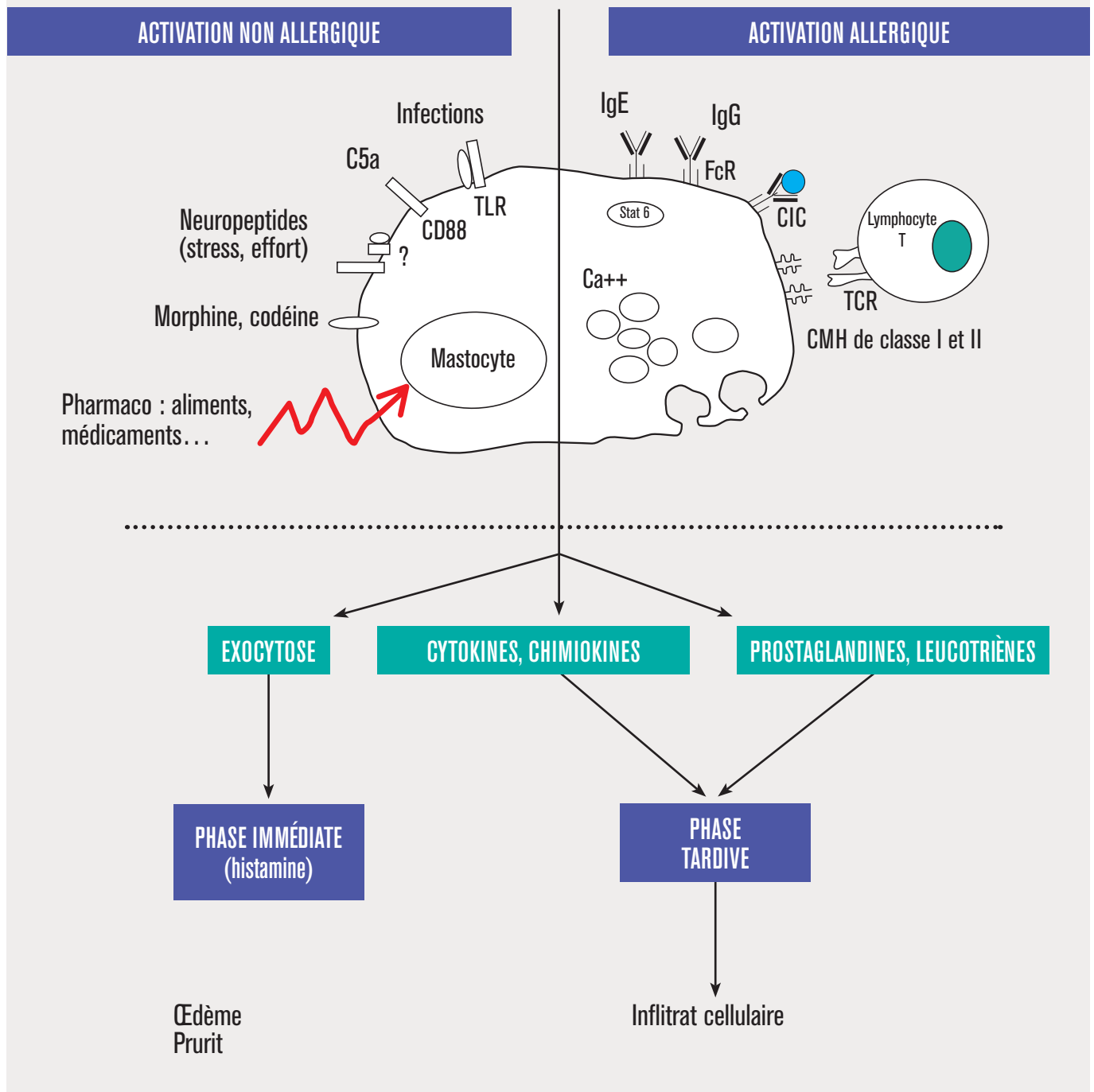


Figure. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'URTICAIRE. ACTIVATION MASTOCYTAIRE IMMUNOLOGIQUE ET NON IMMUNOLOGIQUE

C5a = composant 5a du complément ; Ca⁺⁺ : calcium ; CIC = Complexe Immun Circulant ; CD88 = *Cluster of differentiation 88* ; CMH = complexe majeur d'histocompatibilité ; Fc RI = récepteur de haute affinité du mastocyte aux immunoglobulines de type E ; TLR = *toll-like receptor*.

D'après la réf. 4.

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

M. Braire-Bourrel et M.-S. Doutré déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts. F. Augey déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis Pharma et Janssen.

– l'association à des manifestations cliniques extracutanées et/ou l'évolution vers un choc (d'où l'importance de prendre systématiquement la pression artérielle) ;

À noter que la constatation d'un angio-œdème du visage (appelé à tort « œdème de Quincke ») n'est pas spécifique d'allergie. En fait, la majorité des angio-œdèmes médicamenteux sont non allergiques.

Urticaire non allergique

De loin la plus fréquente, l'urticaire par hypersensibilité non allergique est due à l'activation non spécifique des mastocytes par activation du système immunitaire inné, ou par blocage d'activité enzymatique (cyclo-oxygénases, enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC]) principalement.

Les arguments cliniques en faveur d'une urticaire non allergique sont :

- un tableau clinique progressif, sans signes extracutanés ;
- un délai entre la prise du médicament et les premiers signes cliniques supérieur à 1 heure ;
- la survenue de l'accident après plusieurs prises du médicament ;
- un médicament ou une situation à risque d'urticaire non allergique (*v. infra*) ;
- une urticaire survenant après l'ingestion de substances pharmacologiquement très différentes (patients « allergiques à tout »).

À noter que la précision de l'anamnèse dès l'accident initial est fondamentale pour la prise en charge ultérieure et notamment la décision de réaliser ou non des tests allergologiques.^{3,4}

Médicaments et situations à risque

Molécules impliquées

Les classes thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans la survenue des urticaires médicamenteuses (allergiques ou non) sont les antibiotiques, notamment les bêta-lactamines, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers provoquent essentiellement des urticaires non allergiques,⁵ moins fréquemment notées avec les anti-Cox-2.⁶ Cependant tous les médicaments (même les médicaments « antiallergiques » [antihistaminiques et corticoïdes]) peuvent être en cause.

Situations favorisant une urticaire non allergique

La notion de médicaments à risque doit être complétée par celle de « situations à risque » où se cumulent les facteurs non spécifiques d'urticaire non allergique : prise concomitante de plusieurs médicaments, infections, stress psychologique, asthénie, fièvre. À l'inverse, d'autres médicaments (AINS, produits de contraste iodés, antibiotiques) peuvent à eux seuls induire une urticaire par hypersensibilité non allergique. Chez l'enfant, les traitements des états infectieux, notamment

viraux, sont très pourvoyeurs d'urticaire non allergique. À tout âge, les actes chirurgicaux (stress, traumatisme) associés à la prise de nombreux médicaments sont tout à fait propices à une urticaire non allergique. C'est également le cas des actes de chirurgie dentaire où une « allergie » à l'anesthésique local est souvent retenue à tort.

Cas particuliers des angio-œdèmes à bradykinine

Les angio-œdèmes à bradykinine, bien plus rares que les angio-œdèmes histaminiques, ont des particularités cliniques qui leur sont propres :

- épisodes récurrents d'œdèmes des extrémités, des organes génitaux externes, de la langue et du larynx, se prolongeant souvent plus de 48 heures en l'absence de traitement ;
- absence d'urticaire superficielle ;
- douleurs profondes notamment abdominales, dont l'intensité peut conduire à une laparotomie diagnostique.

Ces angio-œdèmes à bradykinine peuvent être induits par des médicaments perturbant le métabolisme des bradykinines : IEC surtout, mais également sartans, gliptines, estroprogestatifs, anti-androgènes.^{7,8} L'origine iatrogénique est confortée par une diminution nette de la fréquence et/ou de la sévérité des épisodes d'angio-œdème à l'arrêt du traitement. Une substitution des IEC par les sartans est souvent bien tolérée⁹ mais doit cependant rester prudente.¹⁰ En l'absence de rémission complète, il faut suspecter des déficits enzymatiques génétiques (déficit en C1 inhibiteur, déficit en kininases) que le médicament inducteur aura contribué à révéler.

Urticaire chronique et médicaments

L'urticaire chronique est définie par la persistance d'une urticaire, quasi quotidienne ou non, pendant plus de 6 semaines, des poussées pouvant se succéder durant plusieurs années.¹ Il ne s'agit pas d'une pathologie allergique mais d'une maladie inflammatoire chronique due à un seuil bas d'activation des mastocytes dans un contexte d'atopie¹¹ et/ou d'auto-immunité.¹² Parmi les nombreux facteurs non spécifiques susceptibles d'aggraver ou de déclencher les poussées d'urticaire, les médicaments tiennent une place de choix,¹³ pouvant même, dans de rares cas, être le seul facteur.¹¹ Les tests allergologiques cutanés négatifs confirment une urticaire par hypersensibilité non allergique.¹⁴

Prise en charge diagnostique et thérapeutique

Conduite à tenir au moment de l'accident

Dès la survenue de l'urticaire, il convient de stopper le traitement en cours et de débiter un traitement

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

symptomatique adapté au tableau clinique (antihistaminiques, corticoïdes, voire adrénaline en cas d'anaphylaxie). Cependant, dans le cas des angio-œdèmes bradykiniques, les antihistaminiques, l'adrénaline et les corticoïdes sont inefficaces et un traitement spécifique est nécessaire.

Un dosage sanguin de l'histamine et de la tryptase peut être fait en cas de doute sur une hypersensibilité allergique si cela ne retarde pas la prise en charge du patient. Des taux élevés sont en faveur d'un mécanisme allergique. Le ou les médicaments suspects doivent être contre-indiqués jusqu'à l'obtention d'un avis spécialisé.² En effet, en cas de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, il ne faut pas décider d'emblée d'une éviction définitive du médicament, mais adresser le patient rapidement à un allergologue. En fonction de l'anamnèse, celui-ci programmera ou non des tests allergologiques, de préférence en milieu hospitalier.

Bilan allergologique

Interrogatoire. Un mécanisme allergique de l'urticaire peut souvent être écarté si le délai d'apparition des symptômes est largement supérieur à 1 heure, si l'urticaire persiste après 72 heures, si le médicament en cause est un AINS ou un IEC, ou enfin si le médicament a été pris dans le passé sans problème pendant plus de 3 mois cumulés. Dans le cas contraire, l'allergologue réalise des tests cutanés et éventuellement des dosages biologiques spécifiques.

Tests cutanés. Les tests cutanés réalisés sont les prick-tests et les intradermoréactions avec la (ou les) molécule(s) incriminée(s). Le prick test est positif s'il induit une papule significative, au moins égale à la moitié du témoin positif.²

En cas de tests positifs (hypersensibilité allergique), des tests cutanés sont réalisés avec les molécules de la même famille pour étudier les réactivités croisées (environ 50 % des cas), ce qui permet de donner au patient une liste de médicaments autorisés.¹⁷

En cas de tests négatifs (urticaire par hypersensibilité non allergique), cas le plus fréquent, la molécule incriminée peut de nouveau être prescrite au patient (*v. infra*).

Tests biologiques. Ils sont réalisés dans un second temps en cas de persistance d'un doute sur le mécanisme impliqué. On peut citer notamment les IgE spécifiques et les tests de dégranulation des basophiles ou histaminolibération. Ils sont d'un intérêt variable en fonction des classes médicamenteuses incriminées.²

Lorsque le bilan allergologique met en évidence une hypersensibilité allergique au médicament, l'éviction de ce médicament est indispensable et une carte d'allergie détaillée est remise au patient. Dans de rares cas (chimiothérapie anticancéreuse notamment), des inductions de tolérance peuvent être tentées en milieu hospitalier spécialisé (*v. p. 986*).

Reprise du médicament en cas d'urticaire non allergique

Lorsque le bilan allergologique est négatif (urticaire par hypersensibilité non allergique), la reprise du médicament est possible. Cette réintroduction peut se faire avec une prémédication par antihistaminiques et/ou antileucotriènes. En effet, bien que les réactions d'urticaire par hypersensibilité non allergique ne soient pas dangereuses, leur récurrence n'est pas souhaitable pour la qualité de vie du patient.^{18,19} Il n'existe pas actuellement de consensus sur la prescription de cette prémédication, mais on peut proposer un traitement par cétirizine 10 mg ou desloratadine 5 mg à débiter la veille du début du traitement et à poursuivre pendant toute sa durée (expérience du service). Chez les patients ayant une urticaire chronique, aucune éviction médicamenteuse systématique n'est à préconiser.

CONCLUSION

L'urticaire ou l'angio-œdème induits par les médicaments sont fréquents mais rarement d'origine allergique. Afin d'éviter l'éviction abusive du médicament impliqué, il faut orienter le patient vers un allergologue qui réalise un bilan en cas de doute sur une hypersensibilité allergique. Que l'allergie soit ou non confirmée, ce dernier pourra conseiller au patient et à son médecin traitant des solutions alternatives et une conduite à tenir précise vis-à-vis du médicament concerné. ③

RÉSUMÉ URTICAIRE ET ANGIO-ŒDÈME INDUITS PAR LES MÉDICAMENTS

L'urticaire/angio-œdème induit(e) par les médicaments est un problème fréquent en pratique de médecine générale. Un recueil précis de l'anamnèse et du contexte général de la prise du médicament est très important pour apprécier le mécanisme en cause, allergique ou non, et d'éventuels cofacteurs. En cas de doute sur un mécanisme allergique, des tests sont réalisés, le plus souvent en milieu hospitalier. L'angio-œdème à bradykinine, beaucoup plus rare que l'angio-œdème histaminique, doit être connu car il est potentiellement létal. Il est souvent iatrogénique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine notamment). À l'issue du bilan spécialisé, une conduite à tenir est proposée au patient et au médecin traitant en ce qui concerne la reprise ultérieure du médicament. En cas d'urticaire non allergique, qui représente 95 % des urticaires médicamenteuses, la reprise du médicament est possible, éventuellement sous couvert d'antihistaminiques.

SUMMARY DRUGS-INDUCED URTICARIA AND ANGIOEDEMA

Drug-induced urticaria and/or angioedema is a frequent issue encountered in family medicine. A specific collection of the anamnesis and of the general context is very important to appreciate the involved mechanism, allergic or not, and potential cofactors. If in doubt about an allergic mechanism, tests will be conducted, mostly under a hospital setting. Bradykinin-mediated angioedema, so much rare than histamine-mediated one, has to be known, because it is potentially lethal. It is often iatrogenic (ACE inhibitors especially). At the end of the allergology work-up, a course of action is proposed to the patient and his family practitioner as far as the rechallenge of the drug is concerned. In case of non-allergic urticaria, much more frequent than allergy, taking the drug is possible with a premedication with antihistamines.

RÉFÉRENCES

1. Conférence de consensus 2003. Prise en charge de l'urticaire chronique : texte des recommandations. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:1S182-92.
2. Guillot I, Saad N, Bérard F, Nicolas JF. Urticaire aux médicaments. In: *Urticaire chronique*. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
3. Cousin F, Catelain A, Phillips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:321-4.
4. Bérard F, Saad N, Nicolas JF. Physiopathologie de l'urticaire. In: *Urticaire chronique*. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
6. Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1428-33.
7. Giard C, Nicolie B, Drouet M, et al. Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. *Dermatol Basel Switz* 2012;225:62-9.
8. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatol Basel Switz* 2003;206:106-9.
9. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004;164:910-3.
10. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp* 2002;25:73-6.
11. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:3-11.
12. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013;68:27-36.
13. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19-23.
14. Augéy F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol* 2011;21:349-53.
15. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1095-8.
16. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012;22:363-71.
17. Luez I. Étude de 101 patients présentant une hypersensibilité allergique aux médicaments entre le 1^{er} mars 2008 et le 31 décembre 2010 au Centre hospitalier Lyon Sud : caractéristiques cliniques et délais de sensibilisation. Thèse de médecine, Université Claude Bernard Lyon 1;28 mai 2013.
18. Eymard B, Cousin F, Nicolas JF. Prévention d'un angioedème à l'aspirine par l'association antileucotriène/antihistaminique. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:787-8.
19. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:263-6.

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/kallikréine (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

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

TABLEAU. GRADES, SIGNES CLINIQUES ET TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE

SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE EN FONCTION DE LA SÉVÉRITÉ
Grade	Signes cliniques	Traitement
Grade I	Signes cutanéomuqueux isolés	Arrêt du médicament Antihistaminiques <i>per os</i> ou intraveineux
Mesures générales de prise en charge des accidents de grades II-IV		Arrêt du médicament Position de Trendelenburg Appel du SAMU Assurer la liberté des voies aériennes supérieures Mesure des constantes hémodynamiques Pose d'une voie veineuse périphérique Oxygénothérapie à haut débit > 10 L/min, au masque haute concentration Hospitalisation de 24 heures pour surveillance une fois l'amélioration obtenue
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée Tachycardie Hypotension légère Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée Nausées	Adrénaline 0,3 mg en intramusculaire renouvelable toutes les 5 minutes ou si voie veineuse périphérique : bolus de 0,01 mg en intraveineux par titration toutes les 2 minutes Antihistaminique <i>per os</i> ou intraveineux +/- corticoïdes <i>per os</i> ou intraveineux
Grade III	Atteinte multiviscérale sévère Œdème de Quincke État de choc Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme Bronchospasme Trouble de conscience Vomissement, diarrhée	Adrénaline • 0,3 mg en intramusculaire renouvelable toutes les 5 minutes • ou si voie veineuse périphérique : bolus de 0,1 mg en intraveineux par titration toutes les 2 minutes Remplissage vasculaire par cristalloïdes Si bronchospasme : • bronchodilatateur inhalé type bêta-2 mimétique (salbutamol) • si résistance au traitement ou forme d'emblée sévère : salbutamol intraveineux Antihistaminique <i>per os</i> ou intraveineux +/- corticoïdes <i>per os</i> ou intraveineux
Grade IV	Arrêt cardio-circulatoire et/ou ventilatoire	Massage cardiaque externe Adrénaline intraveineuse en bolus de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes, relais par adrénaline en perfusion continue Remplissage vasculaire par cristalloïdes

céphalosporines, les quinolones et la pristinamycine.¹

Si l'on se concentre sur l'anaphylaxie per-anesthésique dont la fréquence est de 1/10 000 anesthésies, les médicaments responsables sont : curares (50 %), latex (20 %), antibiotiques (20 %), substituts du plasma (5 %), hypnotiques et morphiniques (2 %).² Il faut noter l'exceptionnelle rareté de l'allergie aux anesthésiques locaux, et garder à l'esprit que tous les médicaments ou substances auxquelles le patient est exposé en ambulatoire ou en anesthésie peuvent être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité.

Diagnostic du choc anaphylactique

Le diagnostic est clinique. L'anaphylaxie se présente sous la forme de symptômes aigus, généralisés, systémiques :^{2,4}

– **signes respiratoires** : rhinite se manifestant pas des éternuements, un prurit nasal et une rhinorrhée claire ;

œdème de Quincke ou œdème laryngé se traduisant cliniquement par une dyspnée, une dysphonie et/ou une dysphagie et s'associant ou non à un angio-œdème de la langue, de la luette, du visage ou du cou ; bronchospasme s'exprimant par une toux, une crise d'asthme voire un arrêt respiratoire ;

– **signes digestifs** : nausées, vomissements et diarrhées ;

– **signes neurologiques** : céphalées, agitation, désorientation jusqu'au malaise avec perte de connaissance ;

– **signes cardiovasculaires** : hypotension artérielle, tachycardie ou bradycardie ;

– **choc** : c'est le stade le plus grave avant l'arrêt cardio-circulatoire. Il se manifeste par une hypotension artérielle avec une pression artérielle systolique inférieure à 80 mmHg, associée à des signes cliniques d'hypoperfusion tissulaire (oligurie, trouble de la conscience) ;

– **signes cutanés** : ils s'associent parfois aux signes systémiques décrits ci-dessus : prurit, très évocateur >>>

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

**NATHALIE
DIOT-JUNIQUE,
CHRISTINE MULLET,
PAUL-MICHEL MERTES**

* Unité d'allergo-anesthésie, service d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France.
** Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.
paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr

N. Diot-Junique, P. Mertes et C. Mullet déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

quand il prédomine aux paumes et plantes, érythème généralisé, urticaire généralisée, angio-œdème sans atteinte laryngée.

Diagnostic biologique

Le diagnostic d'anaphylaxie est généralement clinique. Néanmoins le dosage plasmatique de tryptase, 2 à 6 heures après le début du choc, peut aider à orienter le diagnostic devant un choc atypique si on observe un doublement (ou plus) de la tryptasémie par rapport à son taux de base.

Évaluation de la gravité d'une anaphylaxie

Les réactions anaphylactiques sont classées en 4 grades de sévérité suivant la classification de Ring et Messner. Leur connaissance est nécessaire car elle conditionne le traitement ([v. tableau](#)). Il existe une corrélation entre la sévérité de l'accident et sa nature allergique.^{2,5}

Réactions de grade I

Elles sont bénignes. Elles correspondent à des signes cutané-muqueux purs, sans atteinte viscérale : érythème généralisé, urticaire superficielle du corps ou urticaire profonde du visage se présentant comme un angio-œdème sans signe d'atteinte laryngé. Ce sont les plus fréquentes des hypersensibilités immédiates aux médicaments qui représentent un problème régulier en médecine de ville. Seules 5 % des réactions de grade I tout-venant (non limitées à la période per-opératoire) sont liées à la présence d'IGE et nécessitent une contre-indication future du médicament car sa reprise pourrait induire une réaction plus sévère. L'immense majorité, soit 95 % des urticaires/angio-œdèmes médicamenteux, sont non allergiques et correspondent à l'expression d'une « toxicité des médicaments » sur des mastocytes cutanés fragiles. Dans ces cas, le médicament peut être repris sous couvert d'un traitement antihistaminique préventif des réactions.⁶ D'où l'importance du bilan allergologique qui permet de faire la différence entre les deux types de réactions et de guider les prescriptions de médicaments.

Réactions de grade II à III

Elles se manifestent par des signes d'atteinte multiviscérale et peuvent s'accompagner ou non de signes cutané-muqueux.

Les réactions de grade II sont modérées : tachycardie, hypotension légère, hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée, nausées. L'évolution est généralement favorable si le traitement est instauré rapidement. En cas de retard à la prise en charge, une aggravation secondaire vers un grade III est possible.

Les réactions de grade III sont sévères : état de choc, tachy- ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, trouble de conscience, vomissements

et diarrhées, œdème de Quincke. Le pronostic vital du patient est fortement engagé : un traitement immédiat et spécifique s'impose.

Réactions de grade IV

Elles sont létales et correspondent à un arrêt cardiocirculatoire et/ou ventilatoire. La mort peut survenir par arrêt circulatoire, par bronchospasme majeur, ou par œdème pulmonaire.

Signes de gravité d'un angio-œdème du visage

En cas d'angio-œdème du visage, il faut rechercher les trois signes évocateurs d'œdème de Quincke : dysphagie, dysphonie, dyspnée. Ces symptômes témoignent d'un œdème laryngé et d'un risque potentiel d'asphyxie. À l'inverse, si l'angio-œdème du visage est isolé, le pronostic est bon car cet œdème correspond à une urticaire profonde du visage.

Traitement et prévention des récurrences

La prise en charge des réactions anaphylactiques dépend de leur sévérité et de leur grade ([v. tableau](#)). À partir du grade II, le patient doit être allongé et installé en position de Trendelenburg et le SAMU (service d'aide médicale urgente) doit être appelé. Le médicament à l'origine de l'accident doit être arrêté.^{7,8}

Traitement

Les réactions de grade I, les plus fréquentes sont traitées par antihistaminiques *per os* ou injectables.

Les réactions anaphylactiques de grade II et plus sont des urgences dont le pronostic est fonction de la rapidité de la mise en route du traitement. L'adrénaline, antidote de l'histamine, est le traitement spécifique de l'anaphylaxie : de 0,05 à 0,1 mg/kg par voie intramusculaire (IM) au niveau de la face antéro-externe de la cuisse ou de la région deltoïdienne, renouvelée toutes les 5 minutes en fonction de la normalisation de la pression artérielle systolique et de la régression des symptômes. Les autres traitements sont indiqués dans le tableau. Une surveillance clinique de 6 à 12 heures aux urgences pour les grades II et 24 heures pour les grades III, après traitement et régression des symptômes aigus, est nécessaire pour prévenir la phase secondaire du choc, observée dans 10 à 20 % des chocs anaphylactiques.⁹

La voie intraveineuse (IV) est à réserver aux réanimateurs, anesthésistes et urgentistes.

En médecine de ville, le plus simple est d'utiliser les stylos auto-injectables d'adrénaline IM (Jext, Anapen). Deux dosages sont actuellement disponibles : 0,15 mg et 0,3 mg. En pratique, les posologies recommandées en fonction de l'âge sont :

- adulte et enfant de plus de 12 ans : 0,3 mg (0,3 × 2 si poids > 90 kg) ;
- enfant de 6 à 12 ans : 0,15 mg à 0,3 mg ;
- enfant de 6 mois à 6 ans : 0,05 mg à 0,15 mg.

FOCUS

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.

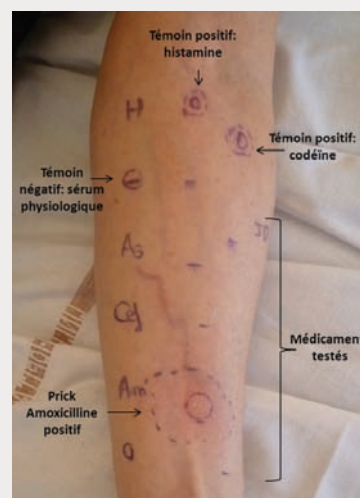
L'imputabilité intrinsèque est établie à partir des données de l'histoire clinique. Une réaction anaphylactique est d'autant plus suspecte d'être allergique que le délai d'apparition des symptômes est court (quelques secondes ou minutes lorsque le médicament est injecté jusqu'à une heure maximum en cas 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 bêta-lactamines 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 bêta-lactamines ; 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).

Signalement de l'accident

Carte d'allergie, carnet de santé ou certificat provisoire, un document doit être systématiquement remis au patient indiquant le type d'accident (urticaire généralisée, asthme, choc...), le(s) médicament(s) potentiellement en cause qui est (sont) contre-indiqué(s) ainsi que toute la classe apparentée en attendant les explorations allergologiques. Le patient doit être en possession de ce document et doit le présenter à tous les professionnels de santé qui le prennent en charge.

Une déclaration en pharmacovigilance* doit être effectuée par le médecin traitant ou l'allergologue sans attendre les résultats des investigations.

Diagnostic étiologique et prise en charge à distance : bilan allergologique, éducation thérapeutique et prévention

Tout patient ayant eu un accident anaphylactique doit bénéficier d'un avis spécialisé chez un allergologue afin

d'en préciser la cause grâce au bilan allergologique (*v. focus*), de recevoir des conseils de prévention, de bénéficier d'une éducation thérapeutique. À l'issue de ce bilan, l'allergologue précise les médicaments contre-indiqués à l'intérieur d'une famille, ceux que peut prendre le patient ou les médicaments de remplacement. Dans certains cas où le médicament est indispensable, une induction de tolérance (*v. p. 986*) peut être réalisée en service hospitalier spécialisé.

Diagnostic différentiel

Diagnostics différentiels de l'anaphylaxie

Ce sont principalement les autres causes de choc, à savoir le choc cardiogénique, le choc septique et le choc hypovolémique. D'autres diagnostics peuvent être trompeurs : inhalation de corps étranger, malaise vagal ou cardiogénique ou métabolique, réaction générale dans le cadre d'un syndrome carcinoïde, attaque de panique... >>>

* https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

Diagnostic différentiel de l'œdème de Quincke

Ce sont les autres causes d'œdème facial :⁹

- cause infectieuse : érysipèle de la face, staphylococcie maligne de la face, primo-infection herpétique ou zona ;
- œdème facial par eczéma de contact aigu (présence de vésicules en périphérie ?) ;
- angio-œdème urticarien. C'est une urticaire du visage, qui peut être isolée sans urticaire du corps. Il s'accompagne rarement d'atteinte muqueuse oto-rhino-laryngée, et est de très bon pronostic. L'anamnèse (notamment l'absence de contact avec un médicament) et l'absence d'atteinte multiviscérale permet d'éliminer l'anaphylaxie ;
- angio-œdème bradykinique. Rare, il est la conséquence d'un excès de production de bradykinine par déficit

congénital (maladie autosomique dominante) ou acquis en inhibiteur de la C1 estérase, à un inhibiteur de C1 estérase non fonctionnel, ou encore à une anomalie du système des kinines. Les formes acquises peuvent être médicamenteuses (inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC], sartans). Cliniquement, l'angio-œdème bradykinique est classiquement mou, non prurigineux, et évolue par crises de 2 à 3 jours. Il ne s'accompagne pas d'urticaire. Il faut le suspecter devant des antécédents familiaux, un début dans l'enfance, des facteurs déclenchants (soins dentaires, estrogènes, IEC), des antécédents personnels de crises douloureuses abdominales pseudo-chirurgicales, l'inefficacité des antihistaminiques et des corticoïdes. Le dosage du C1 inhibiteur pondéral et/ou fonctionnel permet de faire le diagnostic. 

RÉSUMÉ ANAPHYLAXIE SYSTÉMIQUE ET CHOC ANAPHYLACTIQUE MÉDICAMENTEUX

Le choc anaphylactique est une réaction d'hypersensibilité immédiate aiguë systémique sévère, touchant deux organes ou plus, et engageant le pronostic vital. Les symptômes surviennent dans les minutes suivant l'administration d'un médicament, d'un aliment ou d'une piqûre d'hyménoptère. Ils sont la conséquence de la dégranulation des mastocytes tissulaires (peau et muqueuses digestives, bronchiques, buccales, ORL et des vaisseaux) et des basophiles du sang libérant l'histamine et d'autres médiateurs pro-inflammatoires. Ce chapitre écrit par les allergo-anesthésistes traite en particulier (mais non exclusivement) de l'allergie péri-opératoire. Il concerne donc l'hypersensibilité immédiate dépendant des immunoglobulines E (et plus récemment non-IgE), sa prévention et son traitement.

SUMMARY DRUG RELATED SYSTEMIC ANAPHYLAXIS AND ANAPHYLACTIC SHOCK

Anaphylactic shock is a systemic immediate hypersensitivity reaction involving 2 or more organs. Symptoms occur in the minutes after the administration of a drug, a food or after hymenoptera sting and are the consequence of the activation of tissue mast cells and blood basophils which release histamine and other inflammatory mediators. This chapter, written by allergo-anesthesiologists, concerns mostly, but not exclusively, per-anesthetic anaphylaxis, its diagnosis, prevention and treatment.

RÉFÉRENCES

1. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013;68:929-37.
2. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:525-46.

3. Prise en charge d'un choc anaphylactique peranesthésique. Affiche SFAR. www.sfar.org
4. Laxenaire MC, Mertes PM. Accidents anaphylactiques. *EMC - Médecine*, Vol. 1, Issue 1, February 2004, p. 59-69.
5. Fernandez S, Pralong P, Nicolas JF. Œdème de Quincke et anaphylaxie. *Rev Prat* 2012;62:829-35.
6. Cousin F, Catelain A, Phillips K,

- Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:321-4.
7. Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar); Société française d'allergologie (SFA). Prévention du risque allergique per-anesthésique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;21:21-22.
 8. Haute Autorité de santé. Conduite à

- tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie. Rapport d'élaboration HAS, octobre 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/anaphylaxie_document_de_travail_message_cles.pdf
9. Fain O, Boccon-Gibod I. Œdèmes de la face : quelles causes ? *Rev Prat Med Gen* 2010;847:665-6.

Vous recherchez un **auteur** en particulier ?
Ne perdez plus de temps...

Utilisez **DOC DOC**,
le moteur de recherche de
La Revue du Praticien

Rendez-vous sur : larevuedupraticien.fr/docdoc



**DOC
DOC!**
LA REVUE DU PRATICIEN

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 œdémateux, 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.

Exanthèmes maculo-papuleux médicamenteux

L'exanthème maculo-papuleux, encore appelé rash ou toxidermie érythémateuse, représente la forme la plus fréquente et bénigne des réactions cutanées induites par les médicaments.¹ Cependant leur incidence exacte n'est pas connue.

L'exanthème survient de 7 à 21 jours après le début du traitement si le patient n'est pas sensibilisé. Mais ce délai est raccourci à 24 - 48 heures après le début du traitement si le patient est déjà sensibilisé au moment de la prise du traitement.

Cliniquement, l'éruption, plus ou moins généralisée, est constituée de macules, de maculo-papules, de papules non fugaces. Les atteintes viscérales sont rares (insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à l'hyperthermie). Le bilan biologique est souvent normal. Cependant, une lymphopénie et une éosinophilie le plus souvent modérée ($< 1500/\text{mm}^3$) sont possibles. La présence de signes systémiques et d'atteinte muqueuse doit faire redouter une toxidermie plus sévère comme un DRESS syndrome (*drug reaction with eosinophilia and systemic*

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),² 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]).

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le DRESS syndrome, ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, est une des pathologies allergiques les plus sévères avec une mortalité estimée à 5 %. Son incidence est inconnue excepté pour certains médicaments comme les anti-épileptiques ou elle avoisine les 1/10 000 prescriptions. Une prédisposition génétique spécifique d'une molécule donnée et d'une origine ethnique donnée est actuellement rapportée pour certains médicaments : HLA-A*3101 pour la carbamazépine en Europe, HLA-B*5701 pour l'allopurinol dans la population asiatique.

Tableau clinique et biologique

L'éruption cutanée du DRESS est très variable, allant d'un exanthème maculo-papuleux transitoire et discret à une érythrodermie œdémateuse avec œdème facial très évocateur. Des éléments purpuriques et pustuleux sont parfois notés et une infiltration cutanée distale est fréquemment observée. L'éruption évolue très >>>

BENOÎT BENSÂÏD*
LAURENCE
VALERIE-
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, Lyon, France.

** Service de dermatologie, centre de référence des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques, hôpital Henri-Mondor, université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Créteil, France.

*** Centre de pharmacovigilance du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, coordination de pharmacovigilance d'Île-de France, AP-HP, Paris, France.
benoit.ben-said@chu-lyon.fr

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES TOXIDERMIES							
	Synonymes	Incidence	Atteinte cutanée	Atteinte systémique	Biologie	Principaux médicaments	Pronostic
Exanthème	Toxidermie érythémateuse Rash	Fréquente mais non connue avec certitude	Macules et papules érythémateuses	Rare et modérée (rein, foie)	Lymphopénie et/ou éosinophilie modérées	Antibiotiques	Bon
DRESS	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	1/10 000 (anti-épileptiques)	Papules infiltrées Érythrodermie Purpura Pustules Œdème facial	Rein Foie Cœur Poumons SAM	Lymphopénie Lymphocytes activés Monocytose	Allopurinol Antiépileptiques Sulfamides Pénicillines	Mortalité 10 % Séquelles
Nécrolyse épidermique toxique	Syndrome de Lyell	1 à 3/106 habitants	Érythème diffus Pseudo-cocarde Décollement Signe de Nikolsky Atteinte muqueuse sur plusieurs sites	Poumons (SDRA) Digestifs (décollement) Foie Rein Neutropénie	Lymphopénie neutropénie	Allopurinol Antiépileptiques Sulfamides	Mortalité 30 % Séquelles

Tableau. DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

lentement, souvent au-delà de 15 jours ou 1 mois au prix d'une desquamation fine. La fièvre est constante. Une polyadénopathie parfois volumineuse est retrouvée dans 50 % des cas, touchant au moins deux sites.

L'atteinte des organes profonds (70 % des cas), surtout le foie (cytolyse, cholestase) et le rein (néphropathie interstitielle) fait la gravité de la maladie. Cependant, tous les organes peuvent être atteints avec une mention particulière pour les atteintes pulmonaires, pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et cardiaques (myocardite) souvent responsables d'une évolution fatale.³

Sur le plan biologique, l'éosinophilie sanguine supérieure à 1 500/mm³ (parfois majeure > 20 000), la présence de lymphocytes activés et une monocytose sont caractéristiques de la maladie. Des réactivations d'*Herpes virus* latents (HHV4/EBV, HHV5/cytomégalovirus, HHV6, HHV7) sont fréquemment retrouvées et seraient pour certains un cofacteur primordial pour le développement du DRESS⁴.

Le DRESS survient classiquement dans un délai de 2 à 6 semaines après l'introduction d'une nouvelle molécule, délai qui est raccourci en cas de sensibilisation antérieure. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont l'allopurinol, les antiépileptiques, les sulfamides antibactériens et les antibiotiques de type pénicillines.

Diagnostic différentiel

La présentation clinique évoque avant tout une infection aiguë. L'absence de médicaments imputables et l'association aux virus *Herpes* doit faire évoquer l'hypothèse virale.

Un sepsis sévère doit être éliminé par des prélèvements bactériologiques adaptés.

Enfin, en cas de persistance, un lymphome T cutané doit être éliminé par une recherche de clonalité sanguine ou un prélèvement ganglionnaire.

Nécrolyse épidermique toxique

La nécrolyse épidermique est la toxidermie la plus grave avec une mortalité de 23 % à l'échelle européenne. Son incidence est rare : 1 à 3 cas par million d'habitants. Les

FOCUS

Physiopathologie

Exanthèmes, DRESS et nécrolyses épidermiques toxiques impliquent des lymphocytes T spécifiques d'antigènes. Quand des médicaments sont en cause, les lymphocytes T reconnaissent le complexe médicament/peptide/molécule HLA.⁷ Différents types de lymphocytes T CD4 et CD8 producteurs de cytokines de type 1 (Th1), de type 2 (Th2), de type 17 (Th17) et de lymphocytes cytotoxiques sont retrouvés dans le sang et la peau des patients,

en fonction de la présentation clinique et de la sévérité. Les formes les plus sévères (DRESS et nécrolyse épidermique) sont dues à des lymphocytes T CD8+ capables de libérer dans la peau (nécrolyse) et les organes profonds (DRESS) des molécules cytotoxiques comme le granzyme B ou la granulysine, comme le montrent les travaux expérimentaux chez l'animal où l'injection de granulysine intradermique induit en 5 heures une nécrolyse épidermique.⁸

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

Figure. ASPECT CLINIQUE DES TOXIDERMIES

1. Nécrolyse épidermique toxique : décollement cutané, signe de Nikolsky
2. DRESS : érythème et œdème facial
3. Érythème pigmenté fixe bulleux
4. Érythème polymorphe
5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée
6. Dermatoxite à immunoglobuline A linéaire
7. Toxidermie érythémateuse, exanthème



facteurs de risque associés à la survenue de ce type de toxidermie sont l'immunodépression (infection par le VIH), les cancers et l'auto-immunité (lupus). Une prédisposition génétique spécifique de médicament pour un patient selon ses origines est démontrée pour certaines molécules telles que la carbamazépine associée à l'haplotype HLA-B*1502 chez les patients d'origine taïwanaise et l'allopurinol avec HLA-B*5801 dans cette même population. Cependant, ces résultats ne sont que partiellement applicables à la population européenne.

La réaction immunitaire est due à des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui induisent la mort des kératinocytes et plus généralement des cellules épithéliales de la peau et des muqueuses : la nécrose de l'épithélium labial, nasal, oculaire, génital est fréquente mais elle peut aussi toucher les épithéliums des voies aériennes supérieures, de l'arbre trachéo-bronchique et du tube digestif.

Une cause médicamenteuse est trouvée de façon probable ou certaine dans 70 % des cas. Allopurinol, antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine) et sulfamides antibactériens sont les molécules principalement responsables. Cependant, d'autres médicaments comme les oxicams ou des chimiothérapies ont été rapportés à l'origine de nécrolyse épidermique. Dans les 30 % des cas restants : 20 % ont

un médicament possiblement responsable et dans 10 % des cas il n'y a aucun médicament. Le rôle de facteurs environnementaux est alors discuté. Au sein de ces 10 %, quelques cas sont secondaires à une infection à *Mycoplasma pneumoniae* notamment chez les enfants.

Tableau clinique

Le patient a une perte d'épithélium plus ou moins étendue pouvant faire ressembler à l'aspect clinique d'un brûlé. Le pourcentage de surface épidermique décollée définit de façon arbitraire les trois entités de la nécrolyse épidermique toxique : syndrome de Lyell (> 30 % de la surface cutanée est décollée), syndrome de chevauchement (10 à 30 %) et syndrome de Stevens-Johnson (< 10 % de surface décollée). Un score prédictif de mortalité (appelé SCORTEN) a été élaboré permettant d'anticiper la sévérité de l'éruption dès l'admission ; il permet d'orienter spécifiquement et précocement le patient.⁵

L'éruption cutanée se caractérise par des pseudococcardes à prédominance axiale, d'extension progressivement centrifuge ou par un érythème diffus d'emblée compliqué secondairement de décollement cutané, dit « en linge mouillé » caractérisé par le signe de Nikolsky (décollement cutané au frottement léger de l'épiderme) en peau saine périlésionnelle.



HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

B. Bensaïd et J.-F. Nicolas déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
L. Valeyrie-Allanore et B. Lebrun-Vignes n'ont pas transmis de déclaration d'intérêts.

Il s'y associe systématiquement une altération de l'état général avec fièvre (supérieure à 40 °C), douleurs cutanées, picotements oculaires, buccaux ou génitaux. L'atteinte muqueuse est caractéristique de la maladie et peut précéder l'atteinte cutanée. La nécrolyse épidermique peut atteindre tous les épithéliums de recouvrement. Ainsi, une atteinte pulmonaire sous la forme d'un SDRA survient dans 25 % des cas. Une atteinte digestive reste rare et se manifeste sous la forme d'une diarrhée, d'un iléus ou de reliquats d'épithélium dans les fèces, elle est de pronostic péjoratif.

Du point de vue biologique, une lymphopénie profonde est la règle. Une neutropénie, constituant un facteur péjoratif, est à rechercher. L'insuffisance rénale d'origine fonctionnelle est fréquemment observée.

Diagnostic différentiel

Ils sont représentés par le syndrome d'épidermolyse staphylococcique (*staphylococcal scaled skin syndrome*) et les dermatoses bulleuses auto-immunes de type pemphigus, dermatose à immunoglobuline A linéaire. D'autres toxidermies sévères (érythème pigmenté fixe bulleux généralisé, DRESS syndrome, ou pustulose exanthématique aiguë généralisée) peuvent mimer une nécrolyse épidermique toxique par œdème cutané diffus ou coalescence des pustules. Cependant l'atteinte d'au moins deux sites muqueux, d'un signe de Nikolsky et de signes généraux sévères dans un contexte de nouvelle prise médicamenteuse orientent vers la nécrolyse épidermique.

FOCUS

Les dermatoses bulleuses toxiques

Les toxidermies sévères constituent un spectre de 7 maladies reconnues par la Haute Autorité de santé (HAS) dans le plan maladies rares sous l'acronyme DBT (dermatoses bulleuses toxiques) :

- nécrolyse épidermique toxique, regroupant les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ;
- DRESS syndrome ;
- pustulose exanthématique aiguë généralisée ;
- érythème pigmenté fixe généralisé ;
- érythème polymorphe majeur ;
- dermatose à IgA linéaire ;
- autres toxidermies érythémateuses sévères ne répondant pas aux critères diagnostiques d'entité spécifique des 6 autres maladies. Les toxidermies sévères

sont des maladies rares (incidence estimée à 1 à 3 cas par million d'habitants/an pour la nécrolyse épidermique toxique, 1 pour 10 000 pour le DRESS aux anticonvulsivants mais inconnue pour la pustulose exanthématique aiguë généralisée) mais graves (23 % mortalité pour la nécrolyse, 2 à 10 % pour les DRESS et pustuloses).⁹⁻¹²

Dans le but d'améliorer la prise en charge des toxidermies sévères, une organisation en réseau de soins a été préconisée par la HAS. Ainsi un centre de référence national des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques a été labellisé à l'hôpital Henri-Mondor (Créteil) en 2005 et 7 centres de compétences régionaux ont été créés en 2009. ☞

Prise en charge des toxidermies

L'arrêt précoce du ou des médicaments dont on suspecte la responsabilité (médicaments dits imputables) est indispensable et est corrélée à la survie du patient dans les formes sévères. Dans les exanthèmes simples, le médicament peut être poursuivi s'il est indispensable à condition de pouvoir surveiller régulièrement le patient sur le plan clinique et biologique (éosinophilie, fonction rénale et hépatique). Le médicament est arrêté si des signes extracutanés apparaissent.

L'examen histologique d'une biopsie cutanée montre : dans les exanthèmes et les DRESS, une nécrose kératinocytaire, un infiltrat lymphocytaire périvasculaire +/- éosinophilie avec des lymphocytes activés ; dans les nécrolyses épidermiques, une nécrose complète de l'épiderme.

Le traitement des exanthèmes et des DRESS peu sévères repose sur une corticothérapie locale forte de niveau III/IV. Dans les formes sévères des DRESS (atteinte cardiaque, rénale, pulmonaire, syndrome d'activation macrophagique) une corticothérapie générale d'une dose minimale de 1 mg/kg doit être proposée avec une décroissance progressive du fait du risque de rebond.⁶ La place des antiviraux et des immunoglobulines intraveineuses en association aux corticoïdes (leur utilisation seule est proscrite) est à discuter.

Le traitement des nécrolyses épidermiques est symptomatique : réhydratation adaptée à la surface de décollement, comme dans les brûlures sévères ; avis ophtalmologique pour déterminer si l'atteinte nécessite la pose d'anneaux cornéens pour améliorer le pronostic fonctionnel ; le traitement cutané repose sur les émoullients et les pansements hydrocellulaires ; une prise en charge optimale de la douleur (morphine) est nécessaire.

Le suivi des patients est indispensable pour dépister et traiter les séquelles qui surviennent dans 15 % des DRESS (notamment rénales, hépatiques, cardiaques ou auto-immunes)⁵ et presque 100 % des nécrolyses épidermiques (notamment cutanées, ophtalmologiques [opacités et cicatrices cornéennes, risque de cécité], gynécologiques [cicatrices, dyspareunies], psychiatriques [syndrome de choc post-traumatique] et stomatologiques [pertes de dents], pneumologiques).

Imputabilité médicamenteuse

Une analyse fine des prises médicamenteuses dans les semaines et jours précédant la toxidermie (3 mois pour le DRESS, 2 mois pour la nécrolyse épidermique, 1 mois pour l'exanthème maculo-papuleux) est nécessaire et réalisée en collaboration avec les centres de pharmacovigilance. La démarche d'imputabilité d'un médicament dans une pathologie s'appuie sur des critères intrinsèques (chronologiques et sémiologiques) et extrinsèques (bibliographiques).

À l'issue de cette démarche, des conseils sont donnés

au patient et à son médecin concernant les médicaments à ne plus prendre (médicaments imputables et ceux de la même famille à vie) et les médicaments qui peuvent être repris. Une carte d'allergique est délivrée au patient. Dans certains cas d'exanthème non sévère où le médicament imputable est absolument nécessaire, celui-ci peut être redonné au patient en utilisant un protocole d'induction de tolérance (v. p. 986). Ⓢ

RÉSUMÉ EXANTHÈMES MÉDICAMENTEUX ET TOXIDERMIES SÈVÈRES

Les toxidermies sont des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments. Leur présentation clinique et leur sévérité sont très diverses, allant des exanthèmes médicamenteux fréquents et bénins aux toxidermies rares mais sévères, touchant les organes profonds dans le cas du DRESS syndrome, ou aboutissant à un décollement cutané dans la nécrolyse épidermique toxique. Les diagnostics différentiels principaux sont les infections, en particulier virales, qui peuvent donner des tableaux cliniques identiques à ceux induits par les médicaments.

SUMMARY DRUG INDUCED EXANTHEMA AND SEVERE CUTANEOUS DRUG REACTIONS

Cutaneous adverse drug reactions (CADR) are delayed hypersensitivities. Their clinical presentation and severity are very diverse ranging from the frequent and benign exanthemas to the rare but severe CADR involving deep organs in the case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) or leading to skin bulla and epidermal detachment in toxic epidermal necrolysis. The main differential diagnoses are infections, especially viral ones, which could give clinical symptoms identical to those occurring in CADR.

FOCUS

Bilan allergologique des toxidermies

Le bilan allergologique des toxidermies n'est réalisé que dans quelques centres spécialisés. Il est pratiqué 3 mois (à au moins 6 mois pour les DRESS et les nécrolyses épidermiques) après la résolution complète de la toxidémie. Les tests cutanés et des tests immunobiologiques permettent de faire le diagnostic de toxidémie, c'est-à-dire de confirmer la responsabilité du médicament dans l'accident, et son origine, c'est-à-dire de caractériser le médicament responsable de l'accident.

Les tests cutanés (épicutanés [patchs tests] et/ou intradermoréactions) sont réalisés avec les molécules les plus imputables. Ils sont lus 48 et 72 heures après leur pose sur la peau saine du patient et sont positifs s'ils induisent une réaction eczématiforme localisée. La positivité des tests cuta-

nés est un argument fort pour la responsabilité du médicament dans l'accident. À l'inverse, leur négativité n'exclut pas une toxidémie. La valeur diagnostique des tests cutanés dépend de la nature de la toxidémie et du type de médicament. Elle est bonne dans les exanthèmes et les DRESS (60-100 % de positivité),¹ plus faible dans la nécrolyse épidermique toxique (25 % de positivité seulement). Elle est excellente pour les bêta-lactamines et très mauvaise pour l'allopurinol.

Les tests immunobiologiques (tests Elispot et tests de prolifération lymphocytaire) sont encore du domaine de la recherche mais semblent aussi sensibles et spécifiques que les tests cutanés.¹ Ils permettent de mettre en évidence la présence de lymphocytes T spécifiques de médicaments dans le sang des patients allergiques. Ⓢ

RÉFÉRENCES

- Friedmann PS, Pickard C, Arderon-Jones M, Bircher AJ. Drug-induced exanthemata: a source of clinical and intellectual confusion. *Eur J Dermatol* 2010;20:255-9.
- Biesbroeck L, Sidbury R. Viral exanthems: an update. *Dermatol Ther* 2013;26:433-8.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-80.
- Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;25:2:46-62.
- Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venerol* 2010;137:703-8.
- Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-6.
- Haute Autorité de santé. Nécrolyse épidermique toxique: syndrome de Stevens Johnson et de Lyell. Protocole national de soins HAS, juin 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/synthese_medecin_traitant_sur_la_necrolyse_epidermique_toxique.pdf
- Roujeau JC, Bricard G, Nicolas JF. Drug-induced epidermal necrolysis: important new piece to end the puzzle. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1277-8.
- Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343-50.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-80.
- Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;25:2:46-62.
- Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-6.
- Haute Autorité de santé. Nécrolyse épidermique toxique: syndrome de Stevens Johnson et de Lyell. Protocole national de soins HAS, juin 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/synthese_medecin_traitant_sur_la_necrolyse_epidermique_toxique.pdf
- Rozières A, Hennino A, Rodet K, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009;64:534-42.

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
frederic.berard@chu-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 de l'induction de tolérance aux médicaments. De plus, les données physiopathologiques récentes confirment des mécanismes similaires et des cibles communes : les mastocytes et les lymphocytes T régulateurs.

Principe et objectif de l'induction de tolérance

L'induction de tolérance permet à un patient hypersensible de tolérer un médicament en lui administrant des doses faibles progressivement croissantes jusqu'à la dose complète thérapeutique.¹ Les données sur l'efficacité et la tolérance de l'induction de tolérance aux médicaments sont solides notamment concernant les réactions d'hypersensibilité immédiates pour les médicaments suivants : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine, antibiotiques, immunobiologiques et chimiothérapies (v. p. 969).² Cependant les protocoles sont aussi nombreux et variés que les équipes médicales les réalisant.

L'induction de tolérance est limitée dans le temps. Il est actuellement impossible de rendre un patient tolérant à un médicament de façon définitive. En cas d'interruption de la prise du médicament à l'issue d'un protocole d'induction de tolérance réussi, la tolérance est rompue

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 mastocytes à l'allergène à faible dose induit l'internalisation des FcεRI, récepteurs de forte affinité pour les immunoglobulines (Ig) de type E, les rendant indisponibles ; la déplétion en médiateurs préformés par activation chronique suboptimale des mastocytes ; l'effet supprimeur direct de lymphocytes T régulateurs sur les mastocytes les rendant moins sensibles à l'activation ; la stabilisation des récepteurs de membrane mastocytaire conduisant à une abrogation complète des différentes phases d'activation.⁴⁻⁷

Inhibition de l'activation mastocytaire/basophile par les IgG4

L'administration de l'allergène à faible dose induit des IgG4 spécifiques qui vont capter l'allergène et l'empêcher d'interagir avec les mastocytes, prévenant ainsi la réaction d'hypersensibilité.

Production de cytokines anti-inflammatoires : IL-10 et TGFβ

Les protocoles d'induction de tolérance induisent la production d'interleukine 10 (IL-10) et de *transforming growth factor beta* (TGFβ), deux cytokines immunosuppressives qui inhibent l'activation des lymphocytes T, augmentent la sécrétion des IgG4 et limitent l'activation mastocytaire.⁸

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

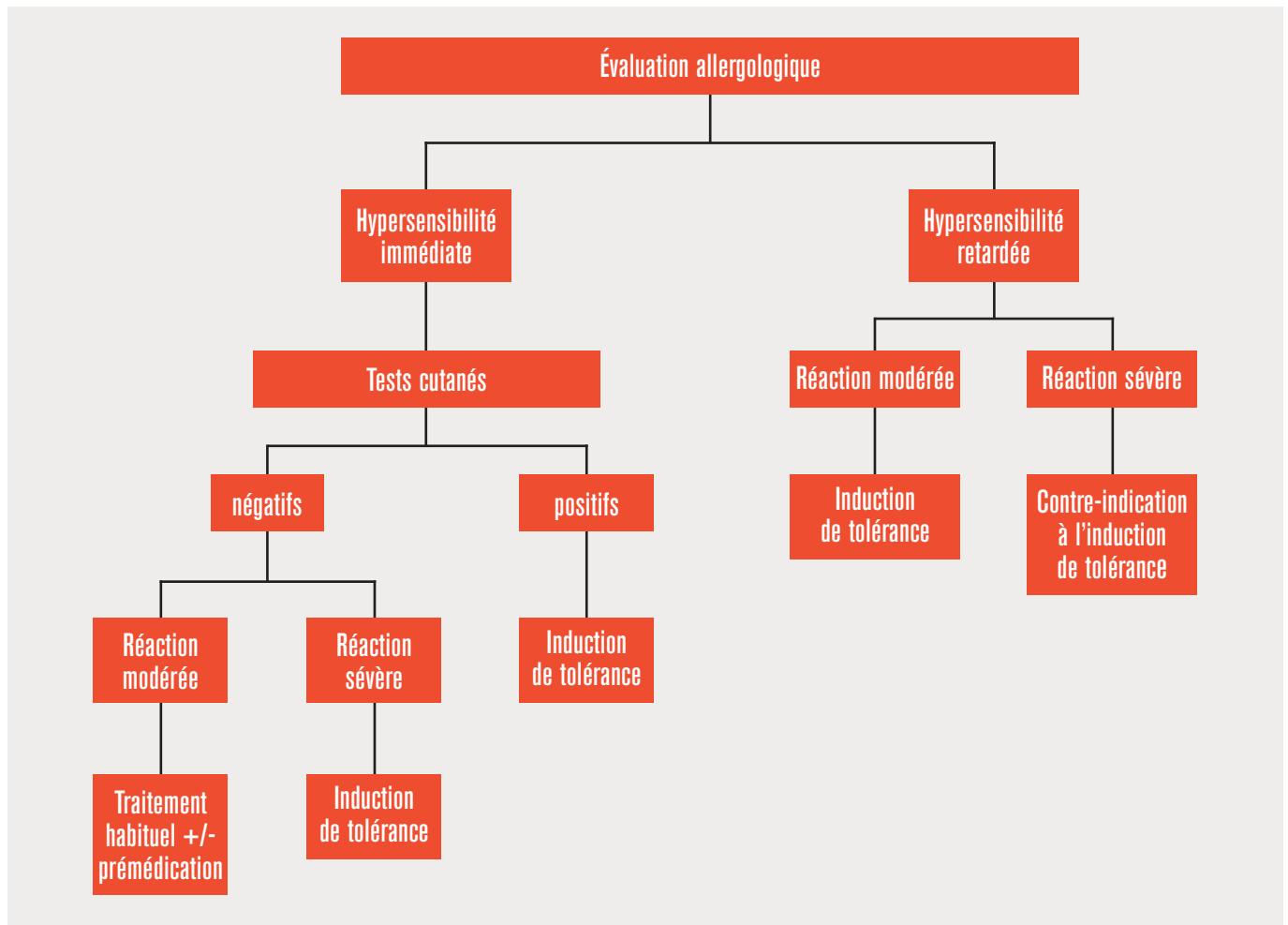


Figure. ALGORITHME DÉCISIONNEL D'UNE INDUCTION DE TOLÉRANCE. D'après la réf. 2.

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 pigmentés fixes, érythèmes polymorphes).

Les lymphocytes T régulateurs (CD4+)

Les lymphocytes T régulateurs, producteurs d'IL-10, sont augmentés lors d'une induction de tolérance. Ils empêchent ou limitent le développement de la réponse d'hypersensibilité immédiate et retardée.^{9,10}

Mise en place d'une induction de tolérance

Les travaux cliniques concernent quasi exclusivement les réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée. De rares cas cliniques sont disponibles pour les réactions d'hypersensibilité semi-retardées (de types II et III). Nous n'aborderons donc ici que les réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées aux médicaments.

Poser l'indication

L'anamnèse sur la réaction d'hypersensibilité associée à un bilan allergologique permet de mettre en évidence le mécanisme en cause, allergique ou non.

Le médicament pour lequel une tolérance sera induite doit être nécessaire et indispensable sans alternative possible. L'induction de tolérance est proposée (v. figure) pour les hypersensibilités immédiates sévères et/ou allergiques et pour les hypersensibilités retardées peu sévères. Les raisons de cette prise en charge différente tiennent dans le délai de survenue des réactions : en cas d'échec de l'induction de tolérance, l'hypersensibilité immédiate se développera lors de l'hospitalisation alors que les réactions d'hypersensibilité retardée surviendront plusieurs heures ou jours après la sortie du >>>

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION À L'ASPIRINE

Heure	Jour 1	Jour 2
8h	20-40 mg	100-160 mg
11h	40-60 mg	160-365 mg
14h	60-100 mg	365 mg

Tableau 1. D'après la réf. 15.

EXEMPLE DE PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION INTRAVEINEUSE DE LA CEFOTAZIDINE APPLIQUÉ À 23 PATIENTS (83 INDUCTIONS DE TOLÉRANCE DONT 90 % AVEC ATTEINTE DE LA DOSE TOTALE)

Numéro de dose	Temps en min	Dose en mg de ceftazidime dans 45 mL de NaCl 0,9 %
1	0	0,0036
2	20	0,036
3	40	0,36
4	60	3,6
5	80	36
6	100	360
7	120	3 600

Tableau 2. D'après la réf. 2.

patient ; et dans les capacités de traitement d'une réaction qui surviendrait au cours de l'induction de tolérance : l'adrénaline traitera rapidement une hypersensibilité immédiate ; aucun traitement n'est standardisé pour prendre en charge une hypersensibilité retardée induite par l'induction de tolérance.

Rechercher les contre-indications

La grossesse, les hypersensibilités retardées sévères de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) ou DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome*) contre-indiquent l'induction de tolérance.

Évaluer les risques éventuels d'échec de l'induction de tolérance

Un traitement bêtabloquant ou par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut occasionner des résistances aux injections d'adrénaline.

Le degré de sévérité de la réaction d'hypersensibilité immédiate motive l'induction de tolérance. Une pathologie instable associée peut se décompenser (asthme déséquilibré, affections cardio-vasculaires sévères) lors de l'induction de tolérance.

Induction de tolérance en pratique

Le protocole est débuté en milieu hospitalier dans un service formé à la réanimation médicale. Le recueil du

consentement du patient est indispensable après l'avoir informé du risque de réactions à l'initiation de l'induction de tolérance.

En cas d'hypersensibilité immédiate aux médicaments

Aspirine. L'aspirine peut être indispensable dans certaines situations en particulier comme antiagrégant plaquettaire. L'hypersensibilité immédiate à l'aspirine, longtemps appelée « intolérance » s'exprime de différentes façons : bronchospasme, aggravation d'un asthme préexistant (syndrome de Fernand-Widal si associé à une polyposse naso-sinusienne), urticaire, angio-œdème, choc. Près de 20 % des patients traités par aspirine ou AINS peuvent développer des réactions d'hypersensibilité immédiate.

L'induction de tolérance à l'aspirine a fait l'objet de très nombreux travaux principalement des pneumo-allergologues en raison d'asthmes induits par l'aspirine,^{12, 13} et des dermato-allergologues en raison d'urticares et d'angio-œdèmes induits.^{14, 15}

En cas d'asthme induit par l'aspirine mais d'indication absolue à cette molécule, l'induction de tolérance débute par une prémédication par antileucotriènes (qui diminuent les réactions pulmonaires), le maintien des bêta-2 mimétiques et l'arrêt des antihistaminiques (qui peuvent masquer des signes d'anaphylaxie). Les modalités du protocole sont décrites dans le [tableau 1](#).¹⁶ La dose de départ est en moyenne de 30 mg d'aspirine puis une augmentation par paliers est réalisée toutes les 3 heures jusqu'à la dose cumulée de 365 mg. Ce protocole a été appliqué chez plus de 1 500 patients, seulement 3 (0,002 %) ont eu des réactions sévères nécessitant de l'adrénaline. Les réactions observées étaient une rhino-conjonctivite (90 %), des signes pulmonaires et laryngés (43 %), digestifs (23 %) et cutanés (10 %). Ces symptômes n'ont pas empêché la poursuite du protocole en le reprenant au palier inférieur.

Chimiothérapies. Des travaux^{17, 18} ont montré l'existence d'un modèle *in vitro* de tolérisation des mastocytes qui a permis de proposer les bases mécanistiques d'un protocole d'induction de tolérance rapide appliqué aux patients ayant une hypersensibilité immédiate aux chimiothérapies.¹⁹ Il est proposé de réintroduire le médicament en 12 étapes en commençant au millièmes ou dix-millièmes de la dose à administrer et en doublant les doses toutes les 15 minutes pour aboutir à l'administration de la dose totale en 6 heures. Un protocole en 16, voire 20 étapes est proposé en cas de réaction initiale sévère.^{17, 18} Sur 413 inductions de tolérance (98 patients), 67 % n'ont eu aucune réaction, 27 % des réactions modérées et 6 % ont eu des réactions sévères sans conséquence fatale. L'adrénaline n'a été utilisée qu'une fois. En cas de réaction durant l'induction de tolérance, celle-ci était reprise au palier inférieur en intensifiant la prémédication par antihistaminiques, antileucotriènes, corticoïdes, voire aspirine et le délai entre chaque palier était allongé.

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

En cas d'hypersensibilité retardée aux médicaments

De nombreux protocoles d'induction de tolérance ont été proposés avec un taux de réussite évalué à 80 %.¹⁸ Cependant, il n'existe aucune étude contrôlée. L'*European Network on Drug Allergy* et l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology Drug Allergy Interest Group* ont réalisé une revue de la littérature pour uniformiser les opinions à propos de l'induction de tolérance aux antibiotiques dans les hypersensibilités retardées.²⁰

Une prémédication par antihistaminiques et/ou corticoïdes reste encore controversée et nécessite des études supplémentaires.²⁰

Antibiotiques. La voie parentérale est à privilégier en raison des facilités d'administration. La dose de départ, la durée du protocole et la rapidité de l'augmentation des doses varient selon les équipes mais une augmentation trop rapide des doses peut induire une récurrence de l'hypersensibilité.²¹ Une étude rétrospective a recensé 275 cas d'induction de tolérance aux antibiotiques chez 42 patients ayant des antécédents d'hypersensibilité retardée à ces antibiotiques : 250 (91 %) ont été des succès, 25 ont occasionné des réactions modérées dans les premières 48 heures. Un exemple de protocole d'induction de tolérance à la ceftazidime est décrit dans le [tableau 2](#).²²

CONCLUSION

L'induction de tolérance est une véritable aide thérapeutique pour les patients pour qui le traitement est indispensable et irremplaçable. Elle fait intervenir des mécanismes systémiques de tolérance immunitaire qui sont de mieux en mieux compris, que ce soit dans les hypersensibilités immédiates ou dans les hypersensibilités retardées. Les travaux récents d'immunologie fondamentale et clinique ont permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de la réponse allergique ainsi que de l'effet thérapeutique de l'induction de tolérance en montrant en particulier que les mastocytes et les lymphocytes T régulateurs sont les cellules à cibler pour une efficacité optimale de l'induction de tolérance. À ce jour, il paraît possible de développer des protocoles d'induction de tolérance universels pour homogénéiser les pratiques. ☺

RÉFÉRENCES

1. Gollapudi RR, Terstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004;292:3017-23.
2. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679-89.
3. Thomson Healthcare. Micromedex database : Drugdex drug evaluation. 2010;ASA 143.
4. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to allergens. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1235-46.
5. Kepley CL. Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:29-39.
6. Shalit M, Levi-Schaffer F. Challenge of mast cells with increasing amounts of antigen induces desensitization. *Clin Exp Allergy* 1995;25:896-902.
7. Sancho-Serra MC, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 2011;41:1004-13.
8. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004;363:608-15.
9. Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity* 2008;29:771-81.
10. Vocanson M, Hennino A, Rozieres A, et al. ICOS is a marker for highly suppressive antigen-specific T cells sharing features of Th17/Th1 and regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:280-9.
11. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:476-81.
12. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:161-6.
13. Lambrakis P, Rushworth GF, Adamson J, Leslie SJ. Aspirin hypersensitivity and desensitization protocols: implications for cardiac patients. *Ther Adv Drug Saf* 2011;2:263-70.
14. Nicolas JF, Cousin F, Thivolet J. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. Montrouge: Éditions John Libbey Eurotext, EJD Book Series, 2001.
15. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:263-6.
16. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:286-7.
17. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
18. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
19. Sancho-Serra Mdel C, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 2011;41:1004-13.
20. Scherer K1, Brockow K, Aberer W, et al.; The European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68:844-52.
21. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. *Intern Med* 2010;49:2297-3012.
22. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:282-5.

RÉSUMÉ INDUCTION DE TOLÉRANCE AUX MÉDICAMENTS

Il est maintenant possible de donner à un patient les médicaments dont il a absolument besoin même si ces médicaments ont par le passé été responsables de réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée. Pour cela, il existe des protocoles d'induction de tolérance qui reposent depuis peu sur des bases expérimentales physiopathologiques fortes. Nous prenons pour exemple l'hypersensibilité immédiate à l'aspirine/AINS et aux chimiothérapies anticancéreuses ainsi que l'hypersensibilité retardée non sévère aux antibiotiques pour lesquels l'induction de tolérance donne des résultats excellents.

SUMMARY DRUGS DESENSITIZATION

We now have the means to give a patient the drug he absolutely needs even if these have been responsible for immediate or delayed hypersensitivity reactions. We use so-called « desensitization protocols » which rely on strong experimental pathophysiological bases. We take as examples immediate hypersensitivity to aspirin/NSAID and chemotherapy and non-severe delayed hypersensitivity to antibiotic for which tolerance induction gives excellent results.