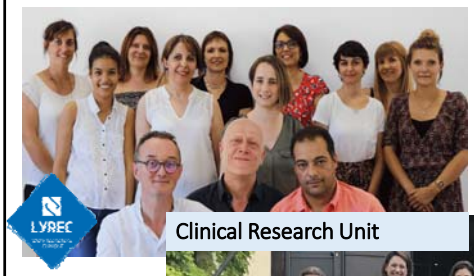
Physiopathologie des Hypersensibilités

Effets indésirables immunologiques des médicaments: aspects cliniques

Département Allergologie et Immunologie Clinique



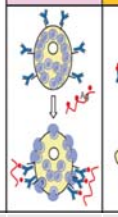
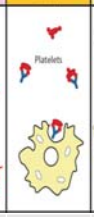
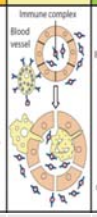
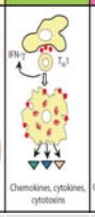
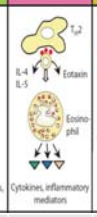
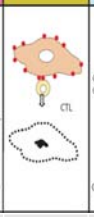
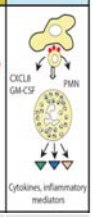
Clinical Research Unit

INSERM translational research team

Allergology & Clinical Immunology Department

Hypersensibilités
Classification de Gell & Coombs

Antibody → T cells

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

Hypersensibilité aux médicaments

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

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

Hypersensibilité (allergique et non allergique) aux médicaments

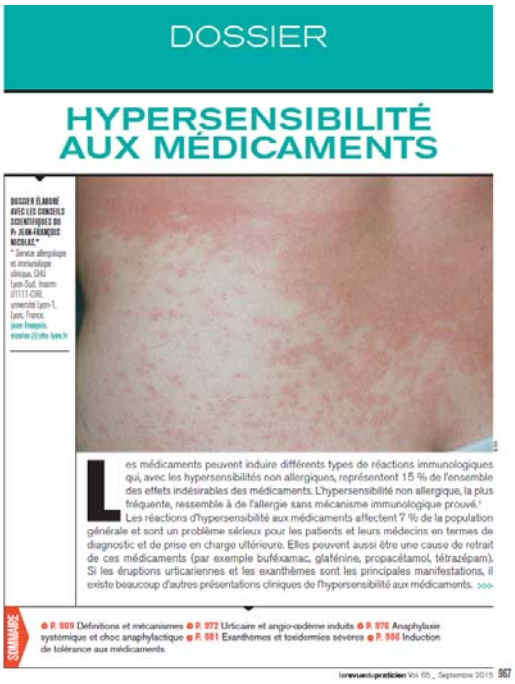
---

1- Allergie

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

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

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



DOSSIER

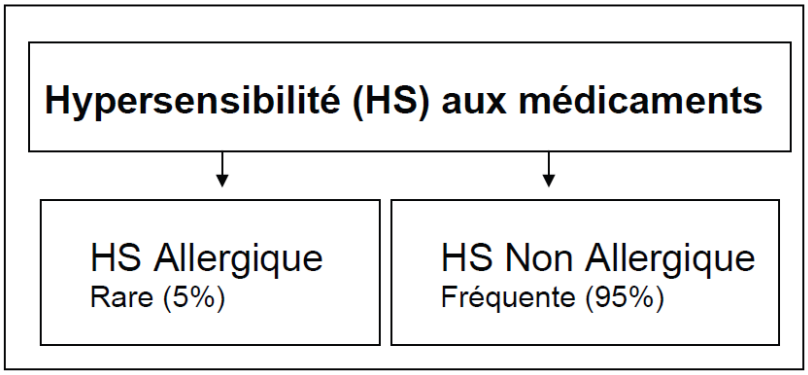
HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

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. >>>

SOMMAIRE

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

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

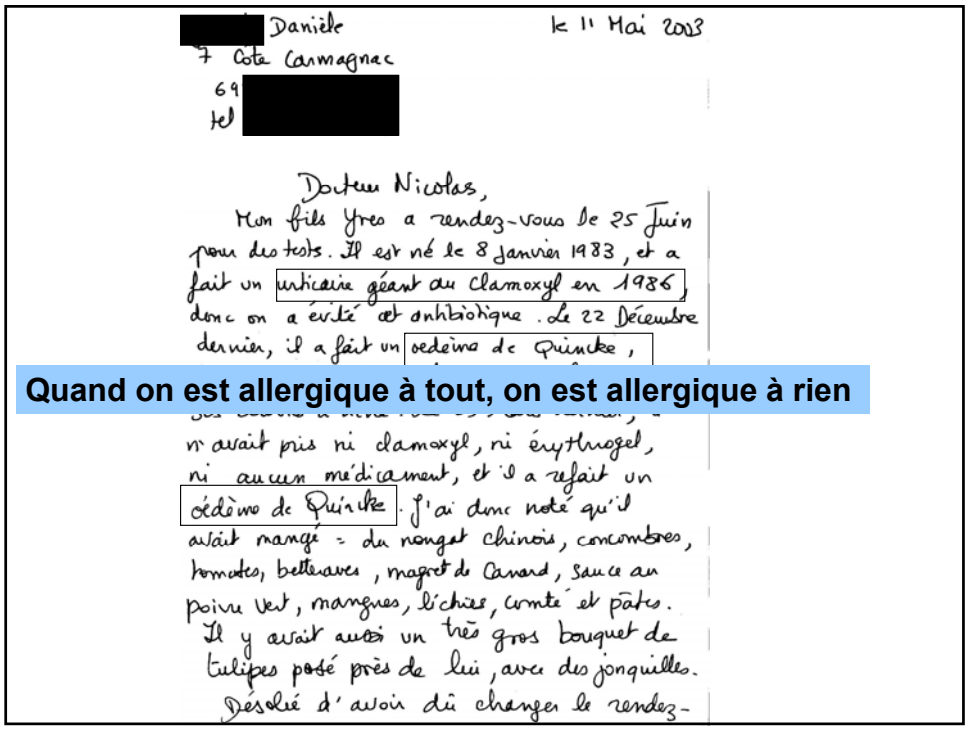


HS aux médicaments - Plan

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

Que retenir ?

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



[redacted] Danielle
7 Cote Carmagnac
69 [redacted]
tel

le 11 Mai 2013

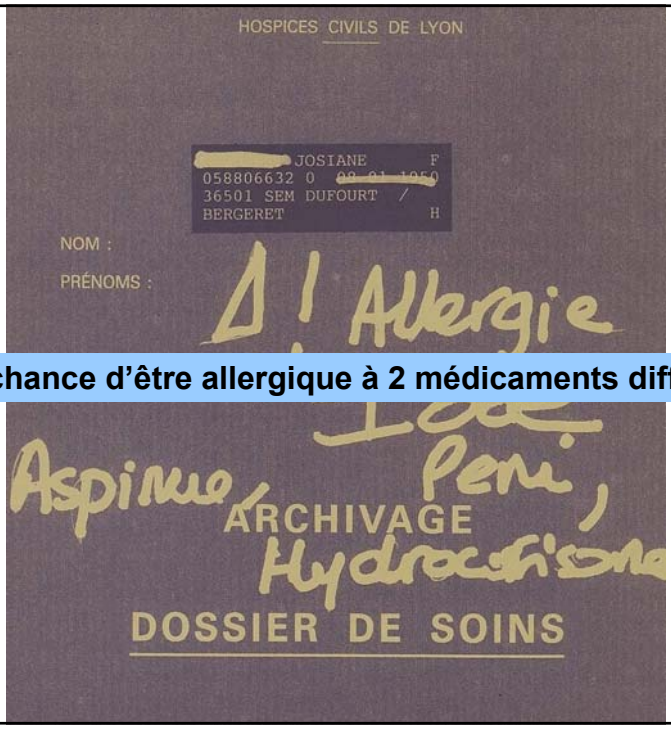
Docteur Nicolas,

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

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

n'avait pris ni clamoxyl, ni érythrogel, ni aucun médicament, et il a refait un œdème de Quincke. J'ai donc noté qu'il avait mangé : du nougat chinois, concombres, tomates, betteraves, magret de canard, sauce au poivre vert, mangues, litchis, comté et pâtes. Il y avait aussi un très gros bouquet de tulipes posé près de lui, avec des jonquilles.

Désolé d'avoir dû changer le rendez-

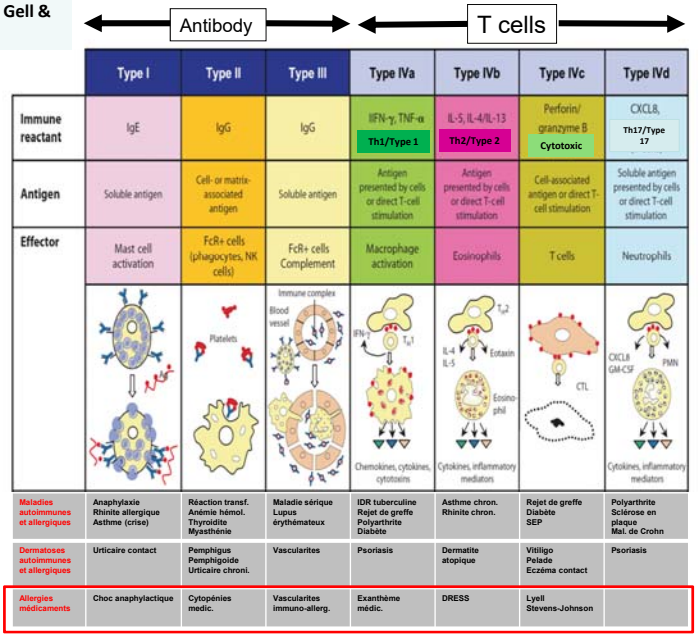


Aucune chance d'être allergique à 2 médicaments différents

HS aux médicaments - Plan

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

Hypersensibilités
Classification de Gell & Coombs



HS aux médicaments - Plan

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

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DANS L'HS AUX MEDICAMENTS

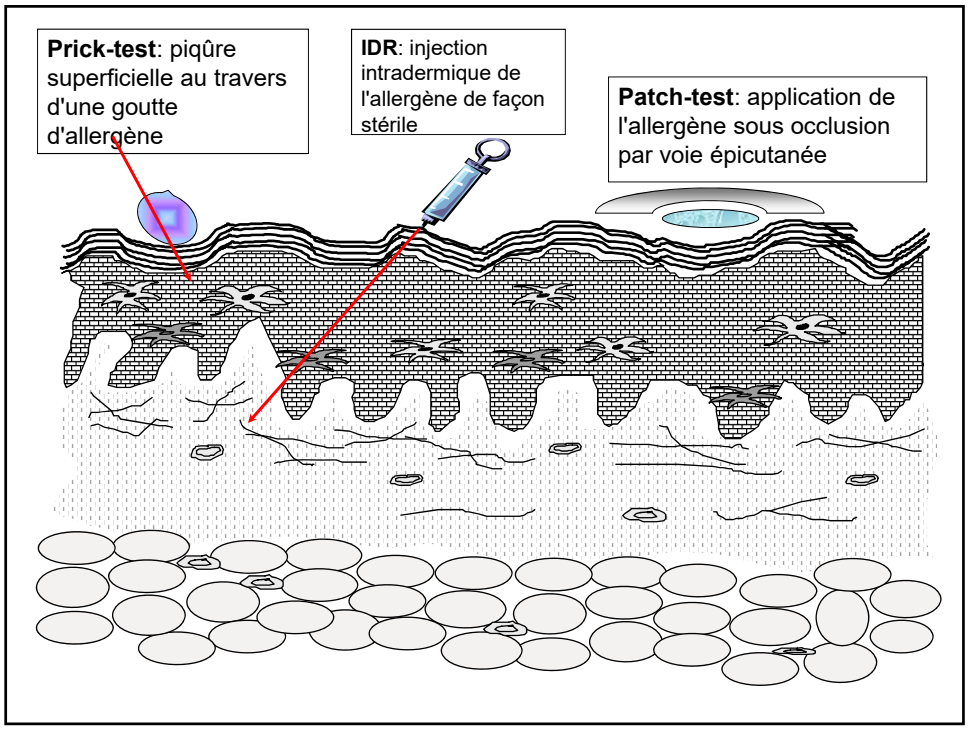
MANIFESTATIONS CLINIQUES

Immédiates	Retardées
-Choc	- Tox. érythémateuses
-Urticaire	- DRESS
-Angioedème	- Lyell, Stevens-Johnson

IMPUTABILITE (relation cause à effet) – tests provocation

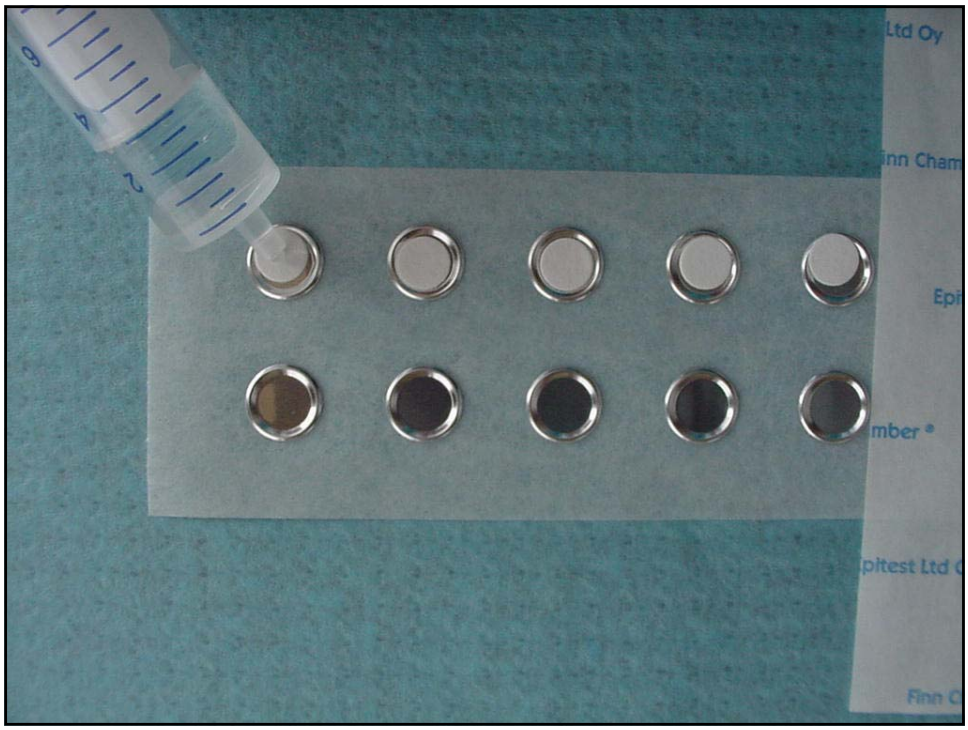
TESTS CUTANES

Prick / IDR lecture 20 mns		Patch / IDR lecture 48 heures	
Tests + HSI allergique	Tests - HSI non allergique	Tests + HSR allergique	Tests – HSR non allergique



STERILE WATER
FOR INJECTIONS
PAS AVALER
SOIR

MEDICAMENT STUDY
MS-1000
CHEMOTHERAPEUTIQUE DIAGNOSTICS
PENICILLIN G. POTASSIUM SALT
Ampicillin trihydrate
Amoxicillin trihydrate
Cefalexin Sodium salt
Erythromycin
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10



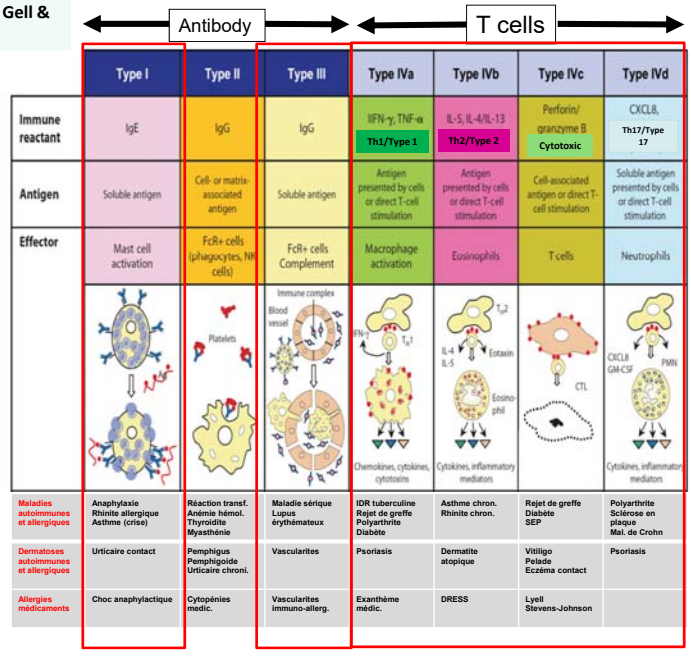
HS aux médicaments - Plan

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

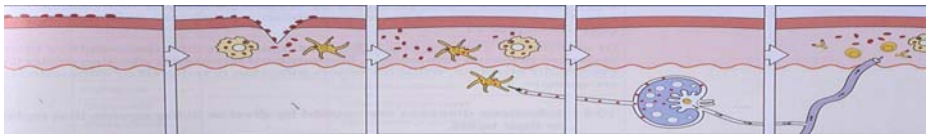
Physiopathologie des Hypersensibilités

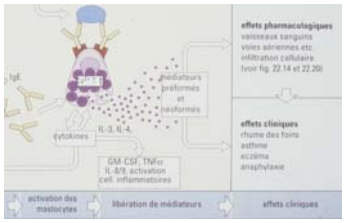
Effets indésirables immunologiques des médicaments: aspects cliniques

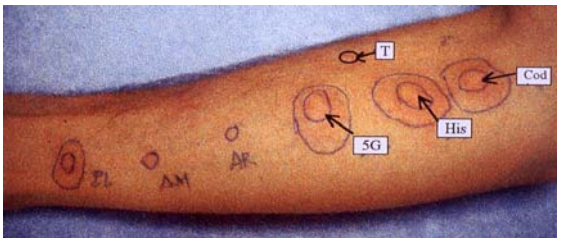
Hypersensibilités
Classification de Gell & Coombs



TYPE I HYPERSENSITIVITY

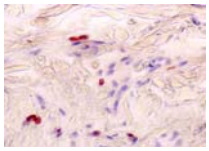


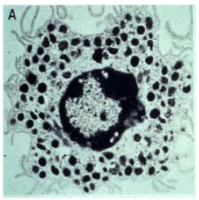


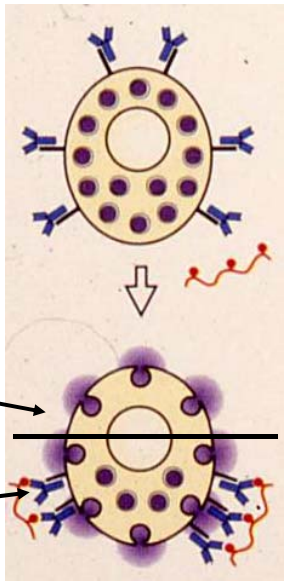


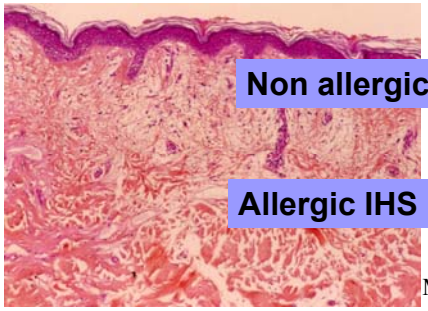
TYPE I HYPERSENSITIVITY

Œdème du derme / Vaisseaux



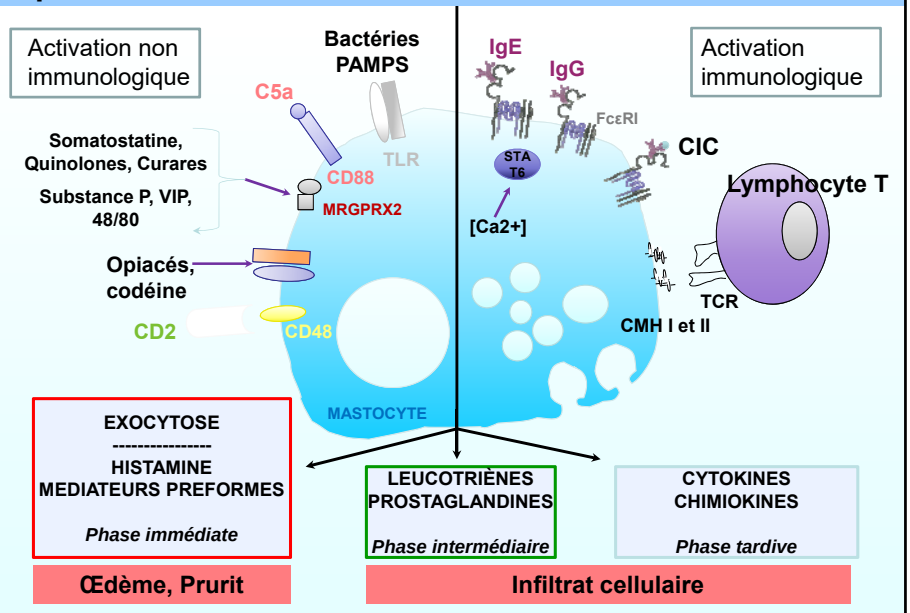




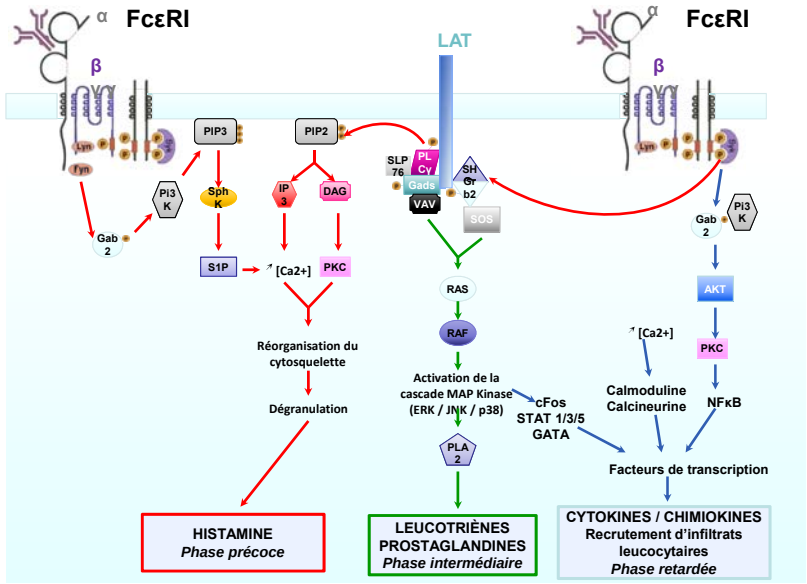


Mastocytes / Histamine

MASTOCYTES
Récepteurs et activation



MASTOCYTES
Voies d'activation et signalisation



LETTER 12 MARCH 2015 | VOL 519 | NATURE | 237

doi:10.1038/nature14022

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

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

Mast cells are primary effectors in allergic reactions, and may have important roles in disease by secreting histamine and various inflammatory and immunomodulatory substances[1,2]. Although they are classically activated by immunoglobulin (Ig)E antibodies, a unique property of mast cells is their antibody-independent responsiveness to a range of cationic substances, collectively called basic secretagogues, including inflammatory peptides and drugs associated with allergic-type reactions[1,3]. The pathogenic roles of these substances have prompted a decades-long search for their receptor(s). Here we report that basic secretagogues activate mouse mast cells *in vitro* and *in vivo* through a single receptor, Mrgprb2, the orthologue of the human G-protein-coupled receptor MRGPRX2. Secretagogue-induced histamine release, inflammation and airway contraction are abolished in Mrgprb2-null mutant mice. Furthermore, we show that most classes of US Food and Drug Administration (FDA)-approved peptidergic drugs associated with allergic-type injection-site reactions also activate Mrgprb2 and MRGPRX2, and that injection-site inflammation is absent in mutant mice. Finally, we determine that Mrgprb2 and MRGPRX2 are targets of many small-molecule drugs associated with systemic pseudo-allergic, or anaphylactoid, reactions; we show that drug-induced symptoms of anaphylactoid responses are significantly reduced in knockout mice; and we identify a common chemical motif in several of these molecules that may help predict side effects of other compounds. These discoveries introduce a mouse model to study mast cell activation by basic secretagogues and identify MRGPRX2 as a potential therapeutic target to reduce a subset of drug-induced adverse effects.

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

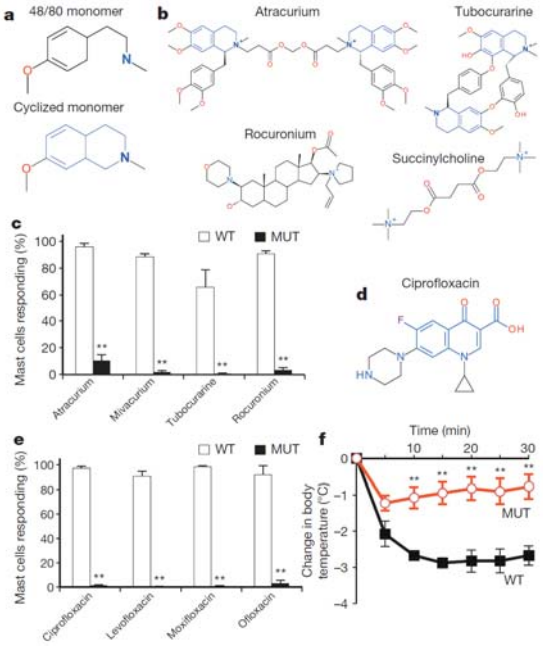


Figure 4 | Mrgprb2 mediates mast cell responsiveness and side effects of small-molecule therapeutic drugs. **a**, Structures of 48/80 and a cyclized variant. The THIQ motif is highlighted in blue. **b**, Structures of representative members of all NMBD classes (see Supplementary Information). THIQ motifs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

LETTER 12 MARCH 2015 | VOL 519 | NATURE | 237
doi:10.1038/nature14022

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

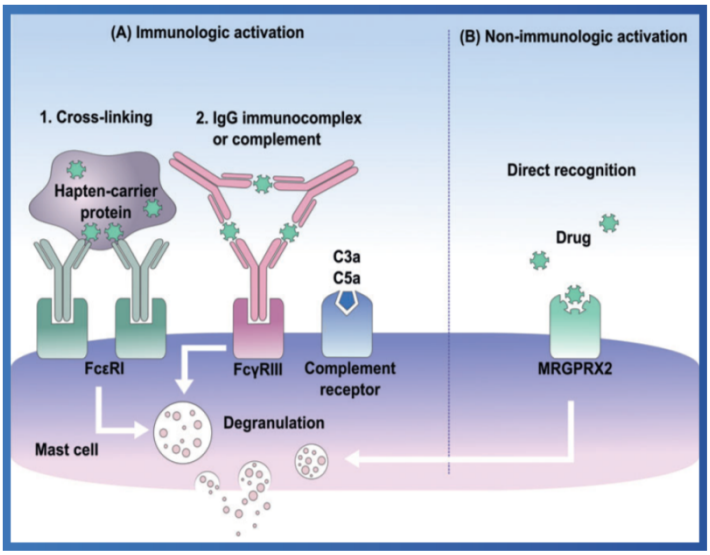
ell-specific receptor crucial reactions

Han[1], Bradley J. Undem[3], Marianna Kulka[2,4] & Xinzhong Dong[1,5]

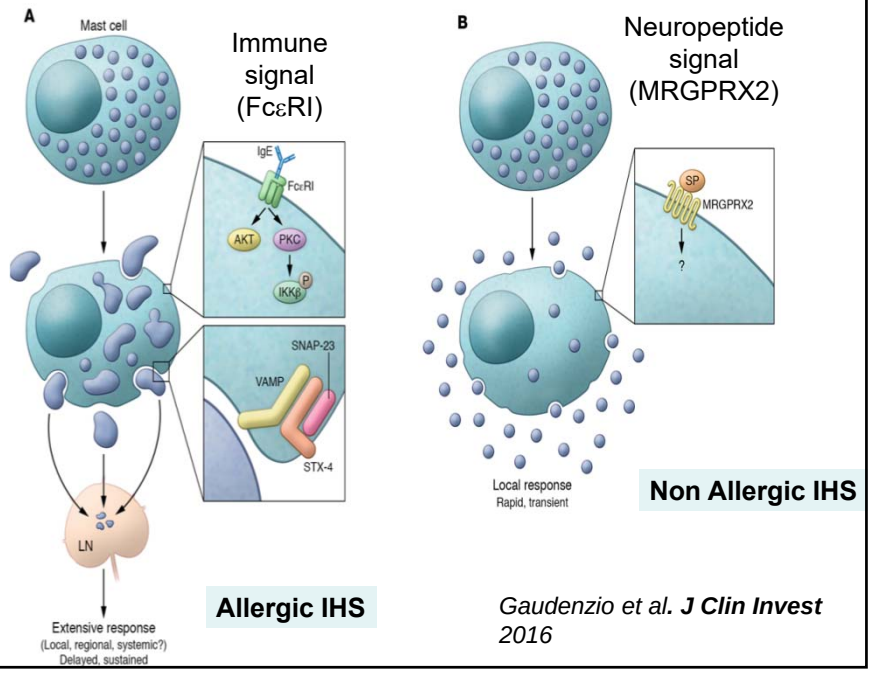
we show that drug-induced symptoms of anaphylactoid responses are significantly reduced in knockout mice; and we identify a common chemical motif in several of these molecules that may help predict side effects of other compounds. These discoveries introduce a mouse model to study mast cell activation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

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

MASTOCYTES
Récepteurs et activation



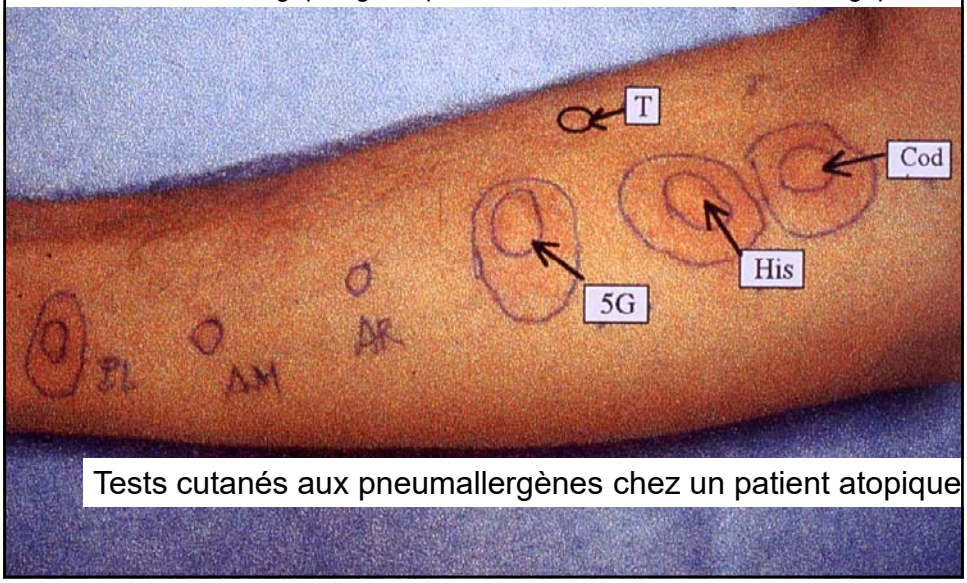
Two fundamental degranulation pathways in mast cells



Gaudenzio et al. ***J Clin Invest*** *2016*

HSI Allergique et Non Allergique

Urticaire immunologique IgE dépendante et Urticaire non immunologique



Tests cutanés aux pneumallergènes chez un patient atopique

Urticaire simple

Urticaire simple ou non

Urticaire/Oedème segmentaire du visage
~~Œdème de Quincke~~

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

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

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

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

INTOLERANCE AUX MEDICAMENTS
Antibiotiques, AL et AG, AINS, Codéine, Produits de contraste

HYPERSENSIBILITÉ
AUX MÉDICAMENTS

Urticaire et angio-œdème induits par les médicaments

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

MARION BRAIRE-BOURREL*
FRÉDÉRIC AUGEY*
MARIE-SYLVIE DOUTRE**
1. Université Lyon 1, Hôpitaux de Lyon, Inserm U1111 – CIRI
2. Service de dermatologie, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France.
Correspondance :

L'urticaire est l'une des affections dermatologiques les plus fréquentes : 15-20 % de la population a au moins une poussée au cours de sa vie et 2 % de la population souffre d'urticaire chronique. L'urticaire motive 1 à 2 % des consultations de dermatologie et d'allergologie.[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'urticaires aiguës dont le médiateur principal est l'histamine, que le mécanisme soit allergique ou non. Les angio-œdèmes bradykiniques sont des entités cliniques l'angio-œdème peuvent évoluer isolément ou en association ;

– l'urticaire allergique peut s'associer à un choc anaphylactique. Ce tableau brutal, volontiers précédé d'un prurit intense des paumes, des plantes et du cuir chevelu, associe dans sa forme complète : hypotension (pression artérielle systolique ≤ 80 mmHg, souvent ≤ 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]

URTICAIRES INDUITES PAR LES MEDICAMENTS

-**HS Allergiques (IgE)**: rares et exceptionnellement isolées

-**HS non allergique**: fréquentes et souvent bénignes

Anaphylaxie – Œdème deQuincke

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/kallicréine (v. figure p. 973).

Les symptômes sont identiques dans ces deux formes physiopathologiques et la prise en charge en urgence est la même. C'est le bilan allergologique réalisé après la résolution de l'accident qui permet de faire la différence.

Épidémiologie de l'anaphylaxie médicamenteuse

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

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 bêtalactamines sont la principale cause d'hypersensibilité médicamenteuse, suivie par les quinolones et les glycopeptides ;

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

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

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

CHOC A AMOXICILLINE

-Bronchospasme
-Défaillance cardiaque
-Adrénaline nécessaire

-Urticaire au second plan,
après érythème généralisé

BILAN IMMUNOALLERGO
(pricks, IDR 1:1000 puis 1:100)
- Amox, ampi positifs
- C1G positif
- C2G et C3G négatifs

C3G DONNEE SANS PROBLEME

CHOC AUX CORTICOIDES
3 accidents de + en + sévères
après CS intra-articulaires

Kenacort, *triamcinolone*
Diprostène, *bethaméthasone*
Altim, *cortivazol*

-Bronchospasme
-Défaillance cardiaque
-Adrénaline nécessaire

Aucune faute médicale

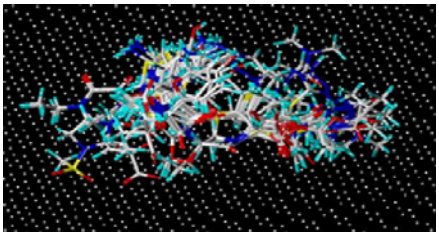
BILAN IMMUNOALLERGO
(pricks, IDR 1:1000 puis 1:100)
HSI à la carboxymethylcellulose

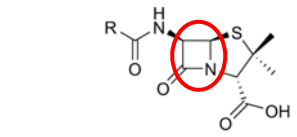
CS avec CMC pos, CMC pos
CS sans CMC négatifs

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

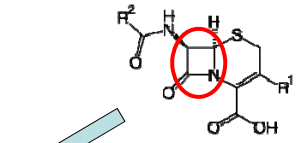
Nouvelle classification BL : Dendrogramme

- 42 BL
- Modélisation moléculaire
- Alignement sur le noyau Béta-lactame[3]





Pénicilline

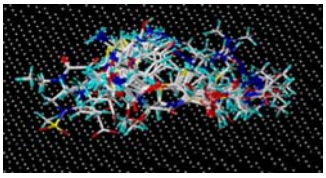


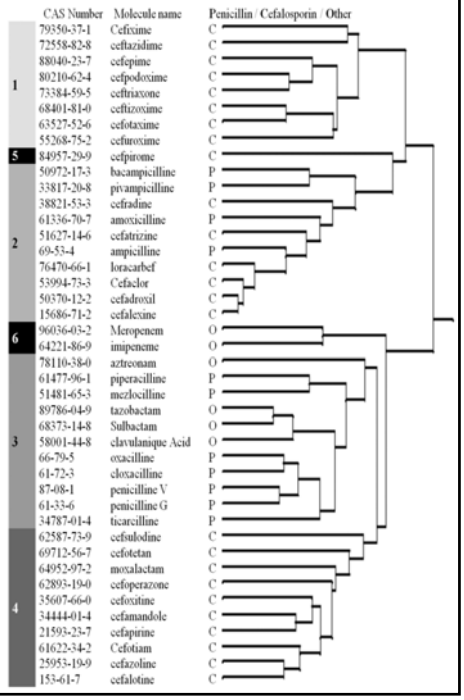
Céphalosporine

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

Nouvelle classification BL : Dendrogramme

- 42 BL
- Modélisation moléculaire
- Alignement sur le noyau Béta-lactame[3]





- Objet: A l'attention du Dr J.F. NICOLAS - Merci
- Date: Wed, 22 Sep 2004 19:39:55 +0200
- De: « gdf" <gfh@li
- Monsieur,
- Je vous adresse, comme convenu lors de la consultation du mois de juillet, les photos de ma fille, Solène G , prises lors de son épisode d'urticaire géant. Pour information, elle est donc venue en hôpital de jour ce 17.09 au CHU de Lyon, où lui a été administré un des médicaments pris en juin, pour contrôle. Celui-ci n'a rien donné. Hier, elle a eu une crise de démengeaisons sur l'ensemble du corps, qui a cédé après une prise de XYZAL. Merci pour votre attention. Meilleures salutations. Elisabeth C

Urticaire induite par médicaments

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

Cher confrère,

Je vous remercie de bien vouloir recevoir en consultation madame Nicole [redacted] rant La [redacted]

Je la connais depuis peu.
Elle me dit présenter des allergies à type d'urticaire à de nombreux antibiotiques (AMOX, FQ, ORELOX, RULID, BACTRIM) : oedème de la bouche avec chapelet d'aphtes. Il semble que le RULID n'ait entraîné que des macules.

Elle me dit que ces réactions n'apparaissent que depuis 4 ans.

J'ai dû lui prescrire un Aminoside (Gentalline) en IV lente à domicile en mars pour une infection urinaire basse résistante à Furadantine.

Pourriez-vous tester ces produits pour qu'on puisse établir la liste des antibiotiques qu'il faut absolument proscrire, ou ceux qu'on pourrait utiliser sous couverture d'anthistaminique par exemple, car c'est bien embêtant pour trouver une antibiothérapie adéquate en cas d'infection , même la + banale.

En ALD pour I Cardiaque.
TTT en cours : CARDENSIEL, ALDALIX, ATACAND, PRAVADUAL, PROTHIADEN, LYSANXIA, OGAST, FORLAX et DOLIPRANE à la demande.

En vous remerciant de ce que vous ferez pour cette patiente,
Très confraternellement à vous.

LYON, le Lundi 18 Avril 2011

Cher Confrère,

Je vous adresse pour avis Madame [redacted], 72 ans, qui présente de multiples allergies medicamenteuses dont un oedeme de Quincke sous penicilline .

Moins on prend de médicaments, mieux on se porte

Ses allergies sont : néomycine
mercure, chrome
macrolides
quinolones
surgam
art 50
doxycycline
PENICILLINE

Ses ATCD sont :
Antécédents Médicaux
Hypothyroïdie HASHIMOTO, Dr Bernard

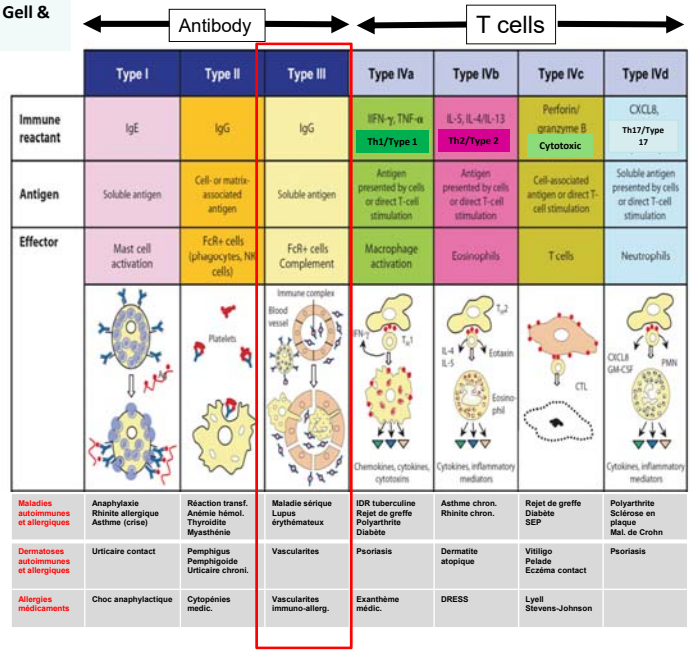
POINTS IMPORTANTS

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

HS aux médicaments - Plan

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

Hypersensibilités
Classification de Gell & Coombs



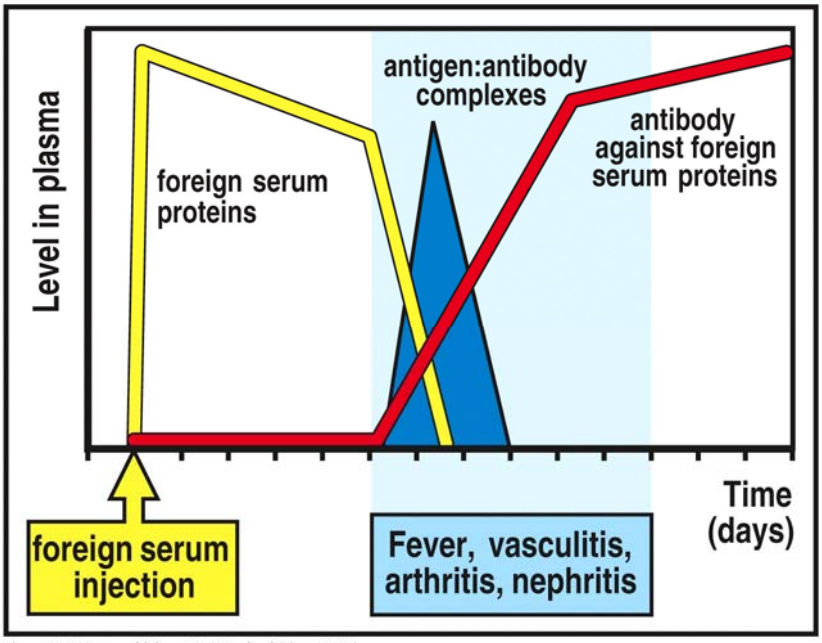
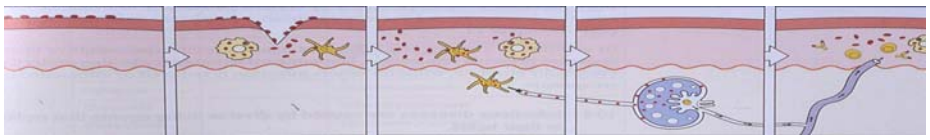
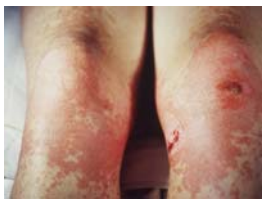
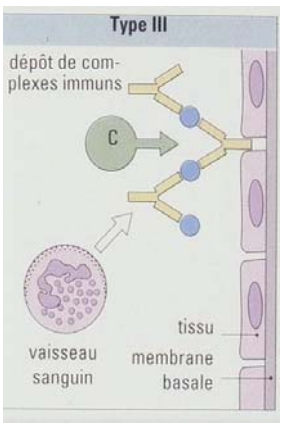


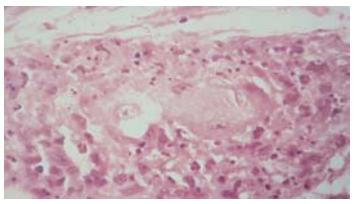
Figure 12-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

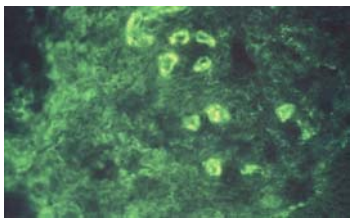
Hypersensibilité de type III due à des complexes immuns
VASCULITES – PURPURA RHUMATOIDE











HS de type III aux antigènes inhalés: Alvéolites allergiques

- Poumon de fermier: poussière de foin moisi; actinomyces
- Maladie des éleveurs de pigeons: poussière de fiente séchée;
- Maladie des manipulateurs de rats; protéines éliminées dans l'urine
- Maladie des laveurs de fromages: spores de penicillum casei
- Maladie des fourreurs: protéines de la fourrure de renard
- Maladie des écorceurs d'érable: spores de cryptostroma

Journal of Cutaneous Pathology

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

Cuong V. Nguyen and Daniel D. Miller
Department of Dermatology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

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

Nguyen & Miller

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

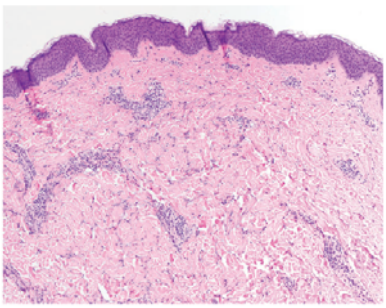
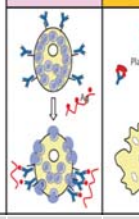
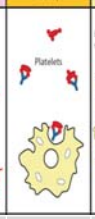
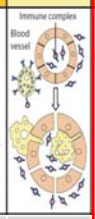
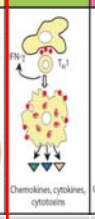
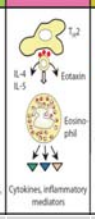
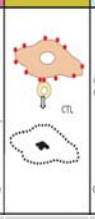
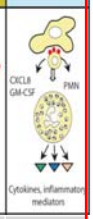


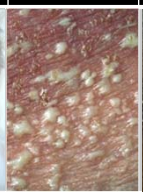
Fig. 2. Superficial and mid-perivascular and interstitial infiltrate (hematoxylin and eosin stain, ×100 magnification).

Hypersensibilités
Classification de Gell & Coombs

Antibody → T cells

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

Toxidermies

1	2	3	4	5	6	7
						

Severity → Prevalence

SEVERE

1 - TEN: Toxic Epidermal Necrolysis

MODERATE

2 - DRESS: Drug Rash with Eosino &Systemic symptoms

3 - AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

4 - FDE: Fixed Drug Eruption

5 - Generalized Erythema multiform

6 - Linear IgA Dermatosis

MILD

7 - MPE: Maculo-papular exanthema

Objectives.
To characterize the phenotype and functions of skin infiltrating T cells

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

Exanthèmes médicamenteux et toxidermies sévères

Signes généraux et muqueux imposent l'arrêt immédiat du médicament

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.

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]).

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

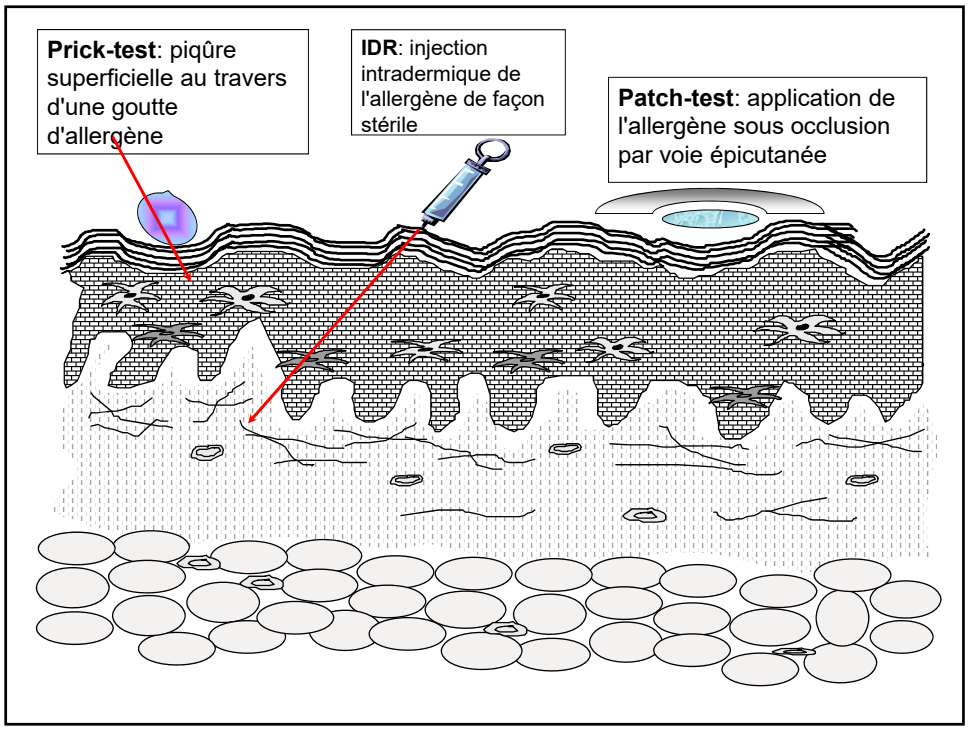
* Service allergologie et immunologie clinique, CHU de Lyon, centre de compétences « allergie aux médicaments », université Lyon 1, Inserm U1111-CIRI, Hôpitaux de Lyon,

Cf topo Dr Ben Said

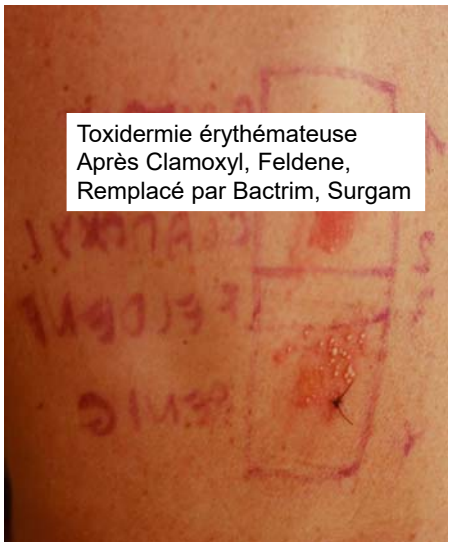
TOXIDERMIES
LYELL

7. Toxidermie érythémateuse Exanthèmes

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

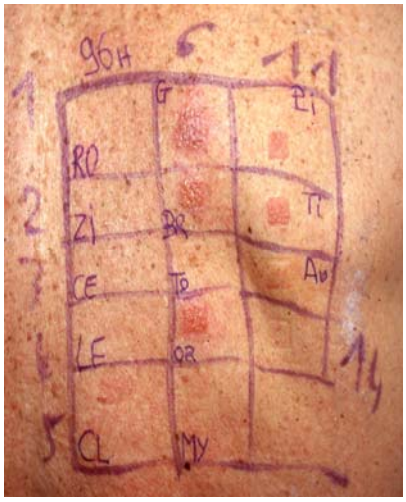


Toxidermie érythémateuse Pénicilline G



Toxidermie érythémateuse Pénicilline M

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



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

DRESS Pénicilline A

Exanthème à amoxicilline

Positive prick test à 48h

Conclusion
Toxidermies sévères

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

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

Induction de tolérance aux médicaments

D'excellents résultats quand le médicament est indispensable

FLORENCE HACARD
FRÉDÉRIC BÉRARD
Service allergologie et immunologie clinique, Hôpitaux de Lyon, CH Lyon-Sud, université Lyon 1, Inserm U1111/CIRI, Pierre-Bénite, France.
florence.hacard@chu-lyon.fr
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 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

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

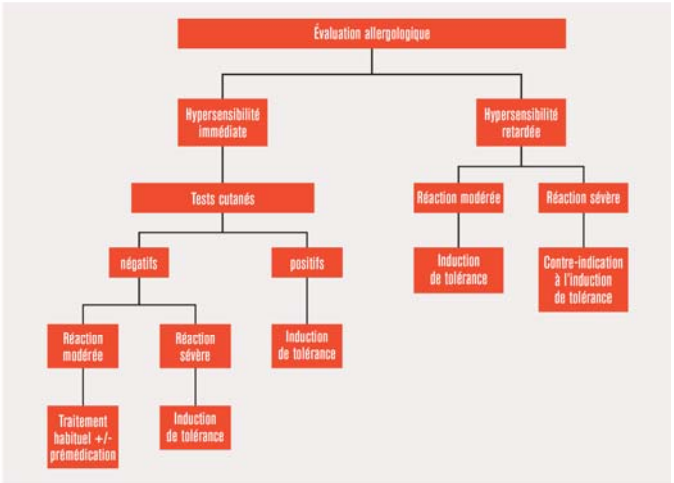
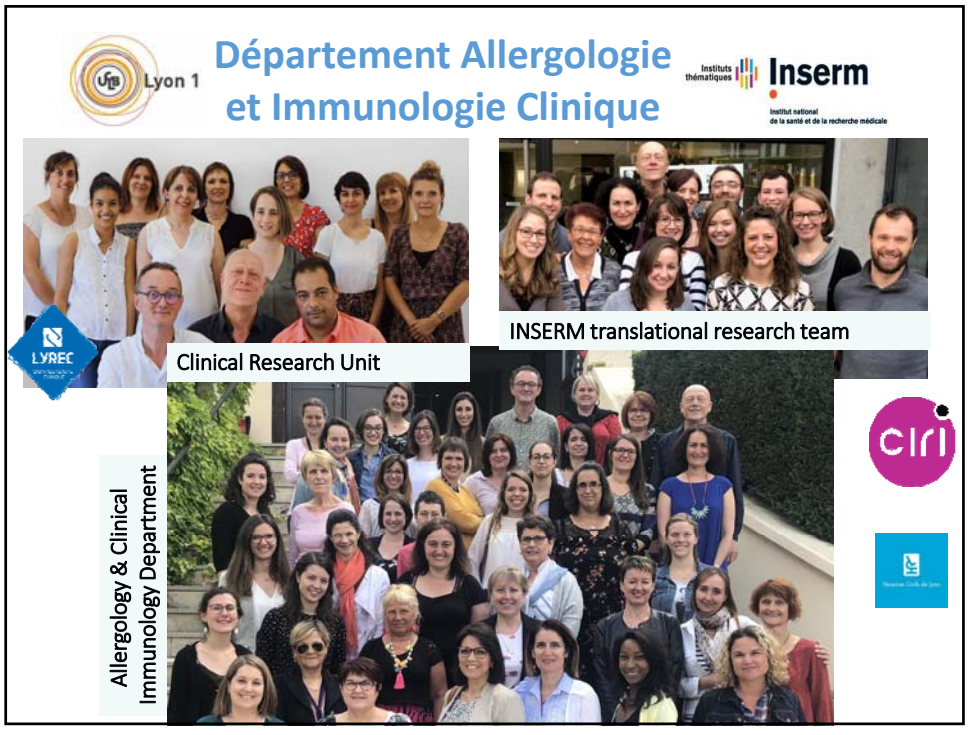


Figure. ALGORITHME DÉCISIONNEL D'UNE INDUCTION DE TOLÉRANCE. D'après la réf. 2.
La figure expose la démarche clinique permettant de poser l'indication d'induction de tolérance qui est fonction de la sévérité de l'accident et du caractère allergique ou non de la réaction.
Les indications d'induction de tolérance sont les hypersensibilités immédiates sévères et/ou allergiques et les hypersensibilités retardées non sévères (exanthèmes maculo-papuleux, érythèmes pigmentés fixes, érythèmes polymorphes).

Que retenir ?

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