

Hypersensibilité aux médicaments

Pr JF Nicolas – mai 2022

- Hypersensibilité allergique et non allergique
- Classification de Gell & Coombs
 - HS immédiate (mastocytes)
 - HS retardée (lymphocytes)



Département Allergologie et Immunologie Clinique



Clinical Research Unit



INserm translational research team



Allergy & Clinical
Immunology Department



Danièle

le 11 Mai 2003

7 Côte Carrmagnac

69

tel

Douteur 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

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

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

Désolé d'avoir dû changer le rendez-

JOSIANE F
058806632 0 02-01-1950
36501 SEM DUFOURT /
BERGERET H

NOM :

PRÉNOMS :

AI Allergie

Aucune chance d'être allergique à 2 médicaments différents

Aspirine, Penicilline, ARCHIVAGE, Hydrocortisone
DOSSIER DE SOINS

DOSSIER

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

DOSSIER ÉLABORÉ
AVEC LES CONSEILS
SCIENTIFIQUES DU
Pr JEAN-FRANÇOIS
NICOLAS.*
* Service allergologie
et immunologie
clinique, CHU
Lyon-Sud, Inserm
U1111-CIRI,
université Lyon-1,
Lyon, France.
jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr



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-oedème induits ● P. 976 Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique ● P. 981 Exanthèmes et toxidermies sévères ● P. 986 Induction de tolérance aux médicaments

Terminologie

- Allergie
- Hypersensibilité
 - HS allergique
 - HS non allergique

Hypersensibilité (HS) aux médicaments



HS Allergique
Rare (5%)

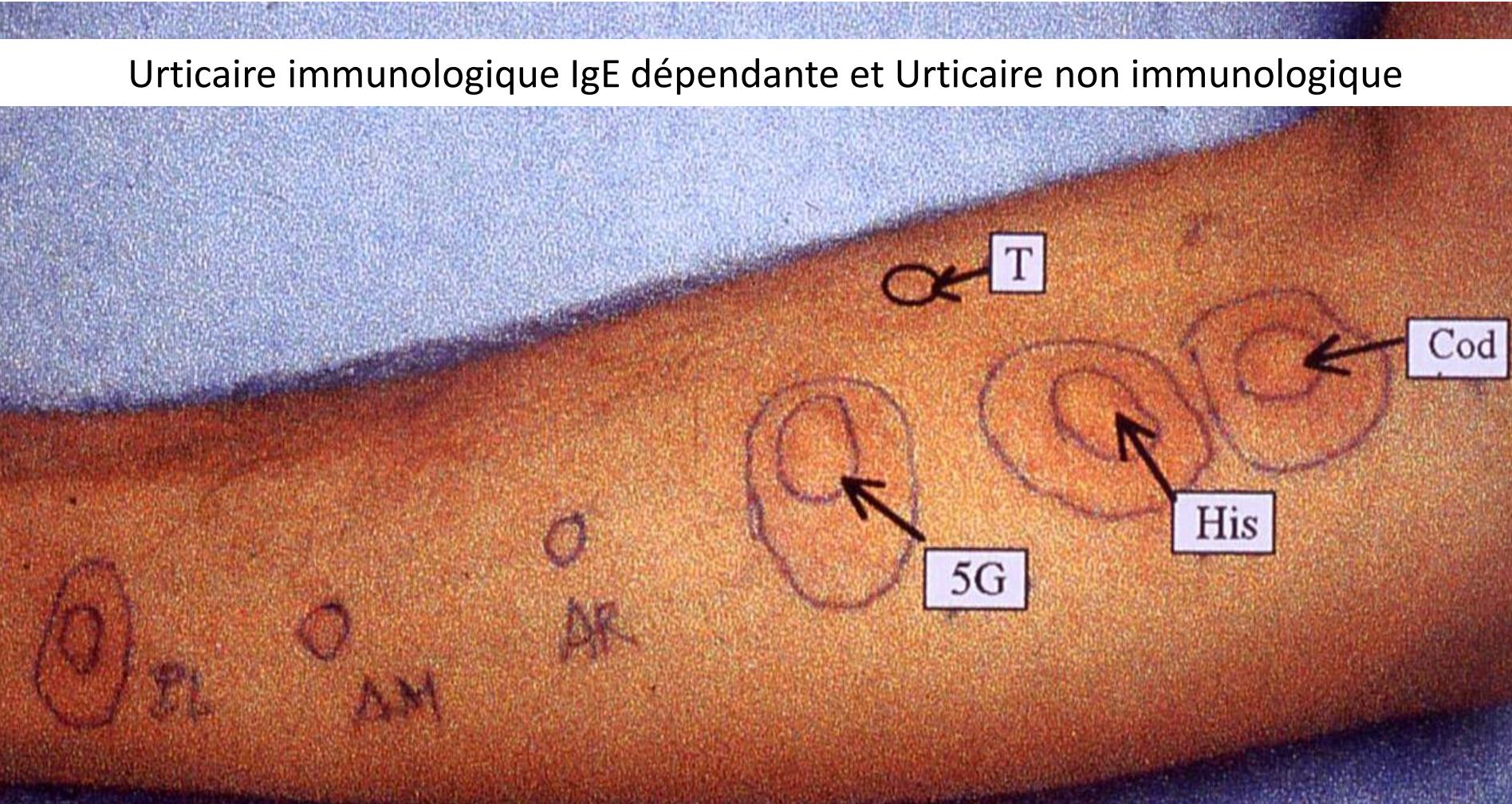
HS Non Allergique
Fréquente (95%)

sévère

bénigne

HSI Allergique et Non Allergique

Urticaire immunologique IgE dépendante et Urticaire non immunologique

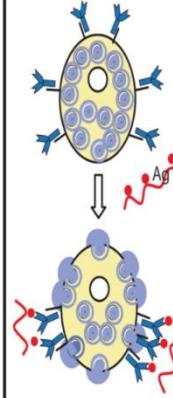
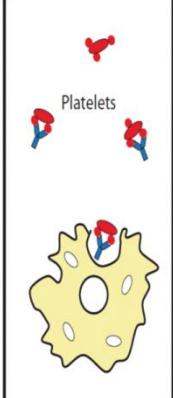
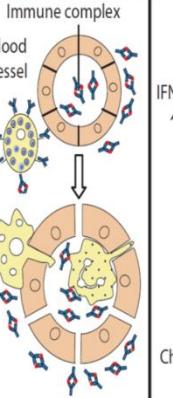
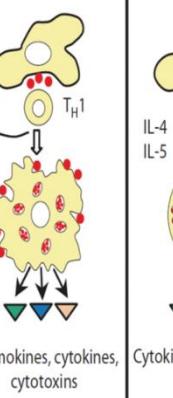
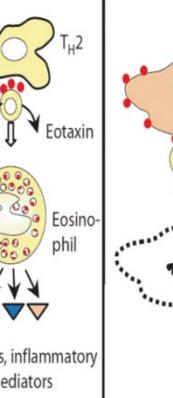
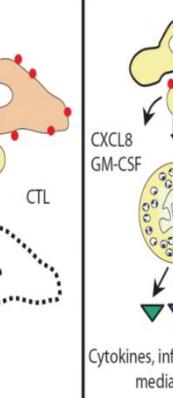
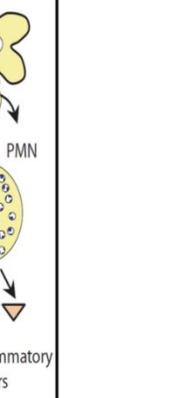


Tests cutanés aux pneumallergènes chez un patient atopique

Hypersensibilités

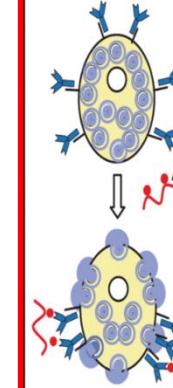
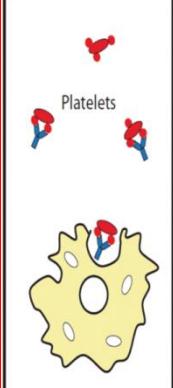
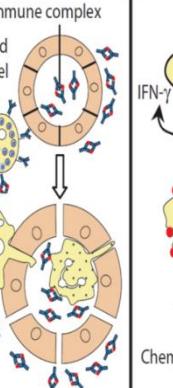
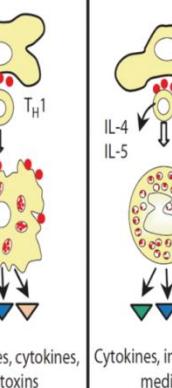
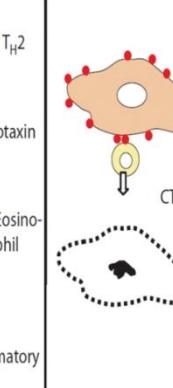
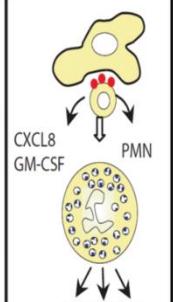
Classification de Gell & Coombs



	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN- 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. Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	IDR tuberculiné 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	Anaphylaxie	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-all	Exanthème médic.	DRESS	Lyell Stevens-Johnson	PEAG

Hypersensibilités

Classification de Gell & Coombs

	Antibody	T cells					
	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN- 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. Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	IDR tuberculiné 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 chron.	Vascularites	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
Allergies médicaments	Anaphylaxie	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-all	Exanthème médic.	DRESS	Lyell Stevens-Johnson	PEAG

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

Urticaire et angio-oedème induits par les médicaments

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

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

1. Université Lyon 1,
Hôpitaux de Lyon,
Inserm U1111 - CIRI

2. Service de
dermatologie,
hôpital Haut-Lévêque,
CHU de Bordeaux,
Pessac, France.
Correspondance :

L'urticaire est l'une des affections dermatologiques les plus fréquentes : 15-20 % de la population a au moins une poussée au cours de sa vie et 2 % de la population souffre d'urticaire chronique. L'urticaire motive 1 à 2 % des consultations de dermatologie et d'allergologie.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 aigus dont le médiateur principal est l'histamine, que le mécanisme soit allergique ou non. Les angio-oédèmes hradvkiniques sont des entités cliniques

l'angio-oedème 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

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

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

Résumé

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

Méthodes. Une étude prospective a été menée, entre février 2000 et avril 2001, incluant tous les malades adressés dans l'unité pour intolérance médicamenteuse à type d'urticaire, d'angioédème ou de choc anaphylactique. L'interrogatoire a recherché des antécédents d'urticaire chronique ainsi que des antécédents d'urticaire après prise de médicaments différents. L'examen clinique a recherché un dermographisme. Tous les malades ont eu des tests cutanés d'hypersensibilité immédiate (prick-tests et intradermoréactions) aux médicaments lors d'une hospitalisation. Si les tests étaient négatifs, la molécule était réintroduite. En cas de positivité, c'est-à-dire d'hypersensibilité immédiate, la molécule était contre-indiquée et une recherche de réactivités croisées était effectuée.

Summary

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

Methods. A prospective study was conducted including all the patients who were sent to the unit for urticaria or angioedema type drug intolerance. Patients were questioned about previous chronic urticaria and also about urticaria after taking different medicines. The clinical examination looked for a dermographism. All the patients then took skin tests for immediate hypersensitivity, the molecule was contra-indicated and tests for cross-reactivity were conducted.

Patients. Three hundred fifty patients were sent to this unit between February 2000 and April 2001 for drug intolerance, mostly with urticaria/angioedema but in 7 cases with anaphylactic shock. The incriminated drugs were varied: 50 p. 100 were due mainly to penicillins and cephalosporins. Other drug groups were also involved: non steroid anti-inflammatories, antibiotics and corticosteroids.

MASTOCYTES

Récepteurs et activation

Activation non immunologique

Somatostatine,
Quinolones, Curares

Substance P, VIP,
48/80

Opiacés,
codéine

CD2

Bactéries
PAMPs

C5a

TLR

CD88
MRGPRX2

MASTOCYTE

EXOCYTOSE

HISTAMINE

MEDIATEURS PREFORMES

Phase immédiate

Œdème, Prurit

Activation immunologique

IgE

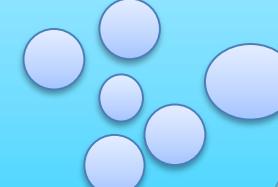
IgG

Fc ϵ RI

CIC

Lymphocyte T

[Ca $^{2+}$]



CMH I et II

TCR

LEUCOTRIÈNES
PROSTAGLANDINES

Phase intermédiaire

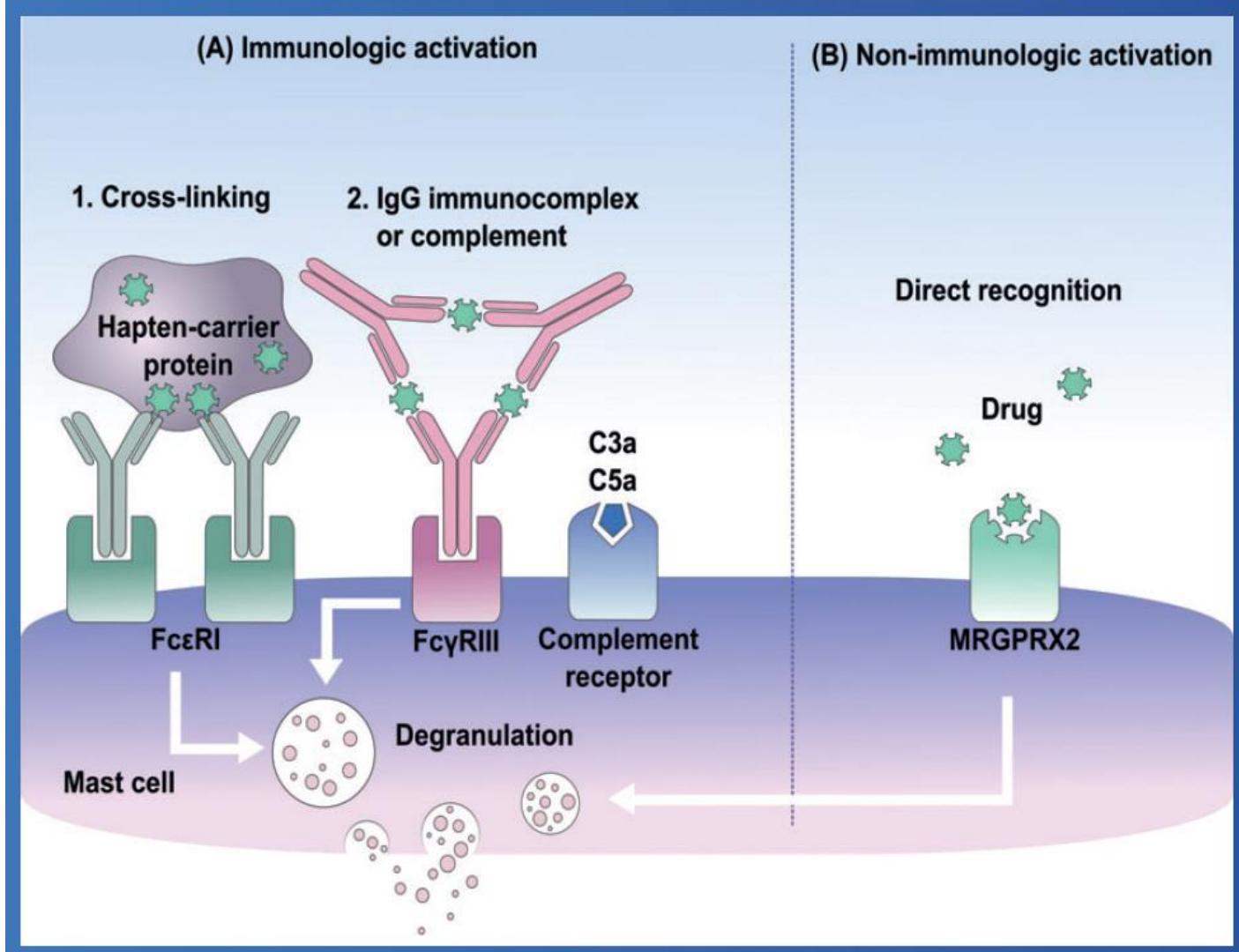
CYTOKINES
CHIMIOKINES

Phase tardive

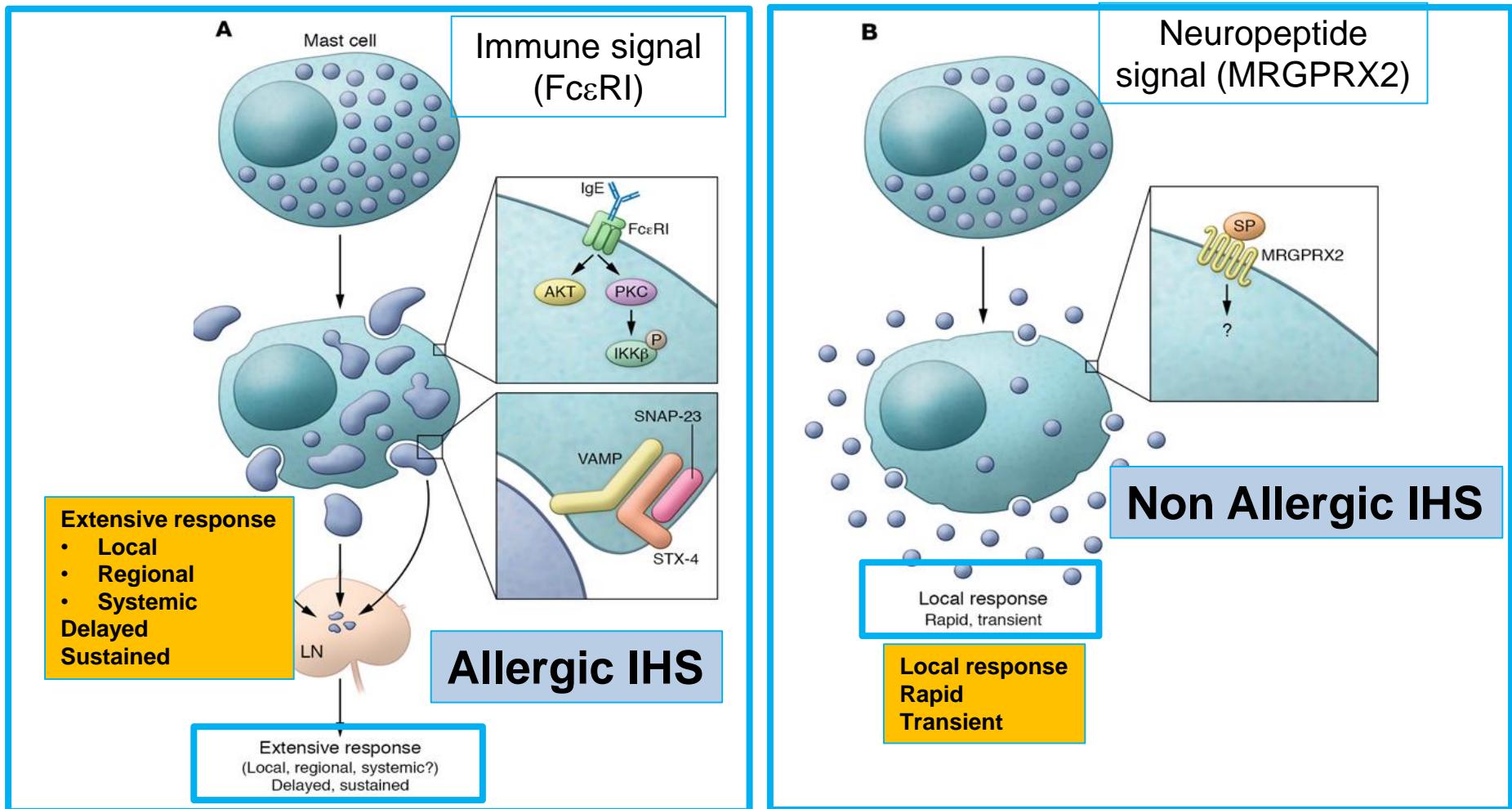
Infiltrat cellulaire

MASTOCYTES

Récepteurs et activation

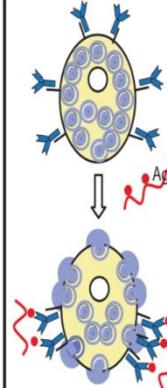
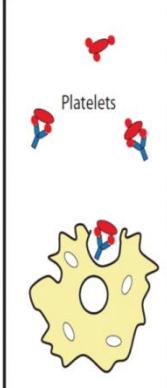
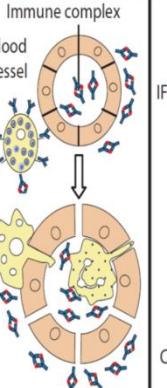
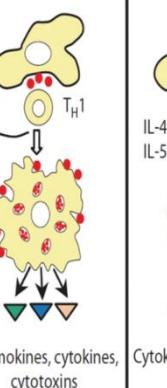
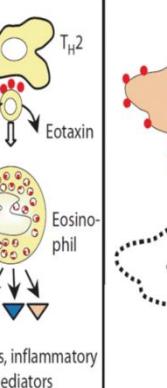
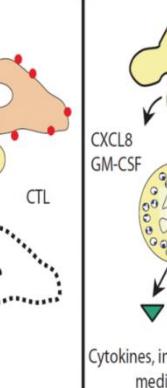


Two fundamental degranulation pathways in mast cells



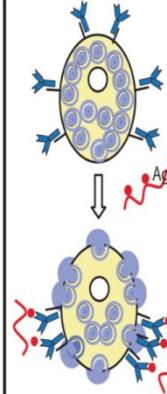
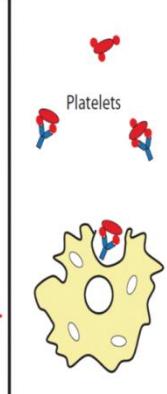
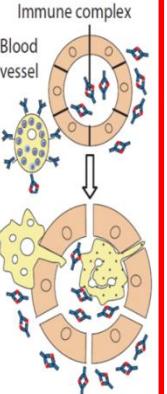
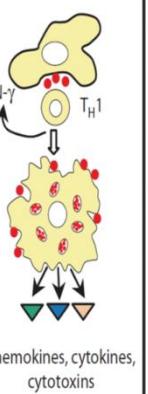
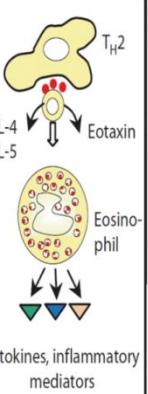
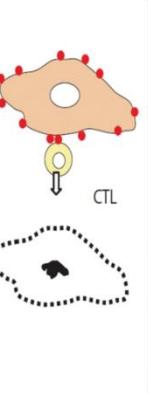
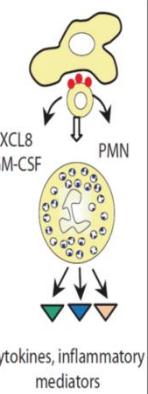
Hypersensibilités

Classification de Gell & Coombs

	Antibody		T cells				
	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN- 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. Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	IDR tuberculiné 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 chron.	Vascularites	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
Allergies médicaments	Anaphylaxie	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-all	Exanthème médic.	DRESS	Lyell Stevens-Johnson	PEAG

Hypersensibilités

Classification de Gell & Coombs

	Antibody		T cells				
	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN-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. Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	IDR tuberculeuse 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 chron.	Vascularites	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
Allergies médicaments	Anaphylaxie	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-all	Exanthème médic.	DRESS	Lyell Stevens-Johnson	PEAG

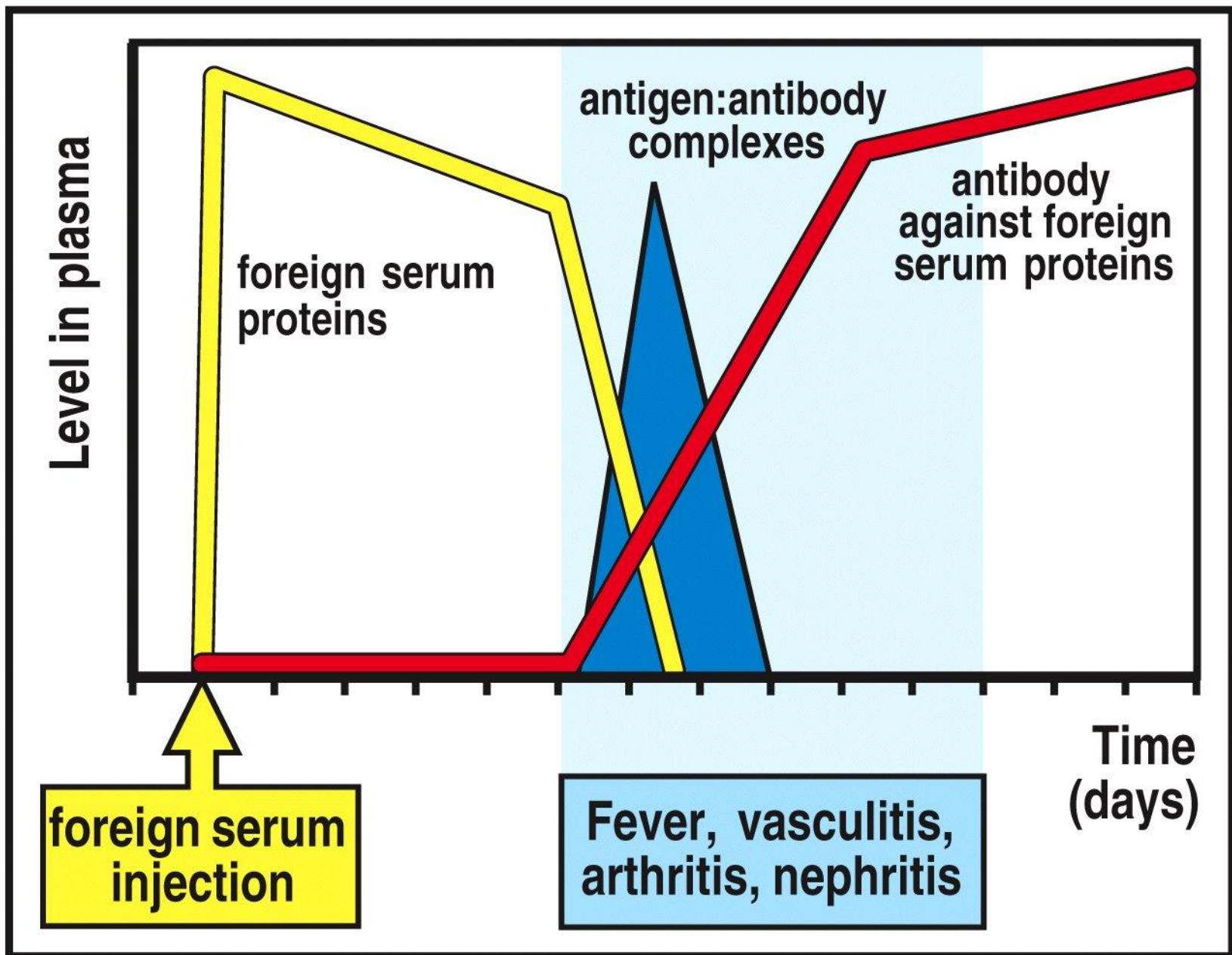


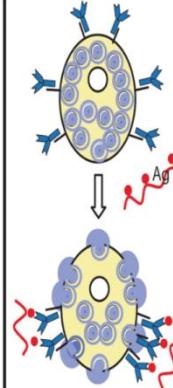
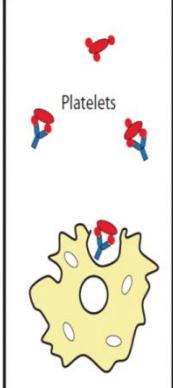
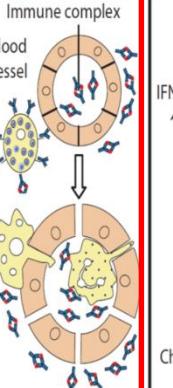
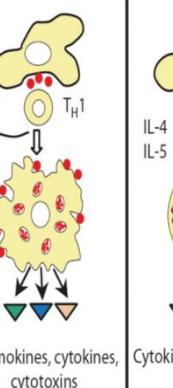
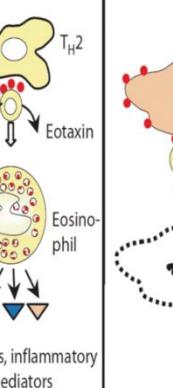
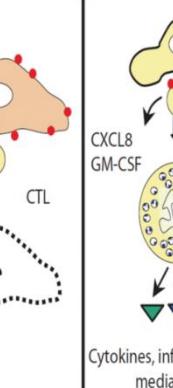
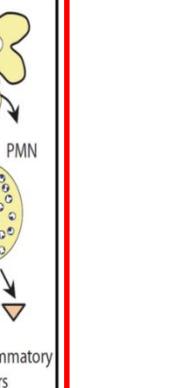
Figure 12-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



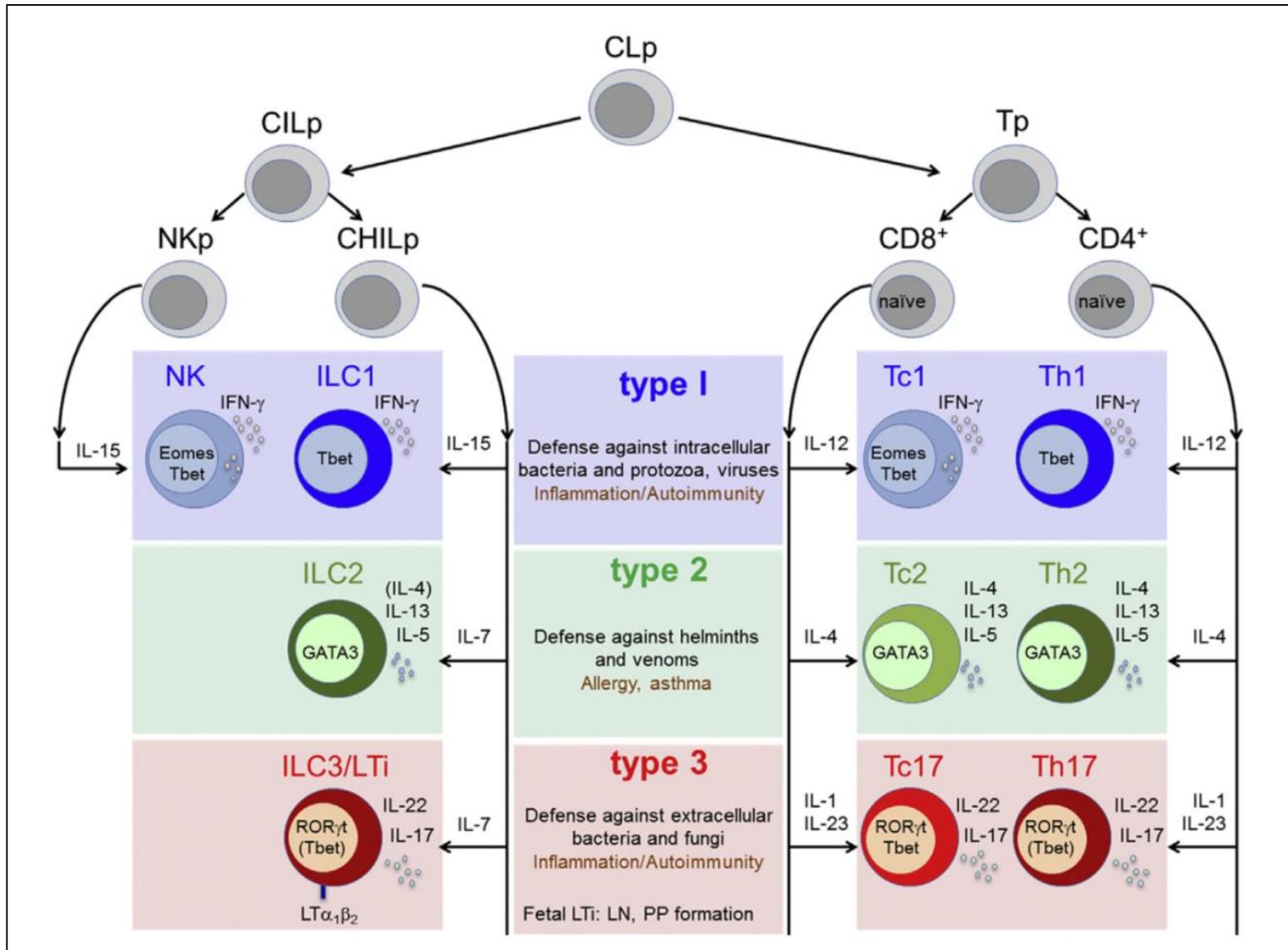
Fig. 1. Urticarial, annular plaques with dusky centers on the ventral forearm.

Hypersensibilités

Classification de Gell & Coombs

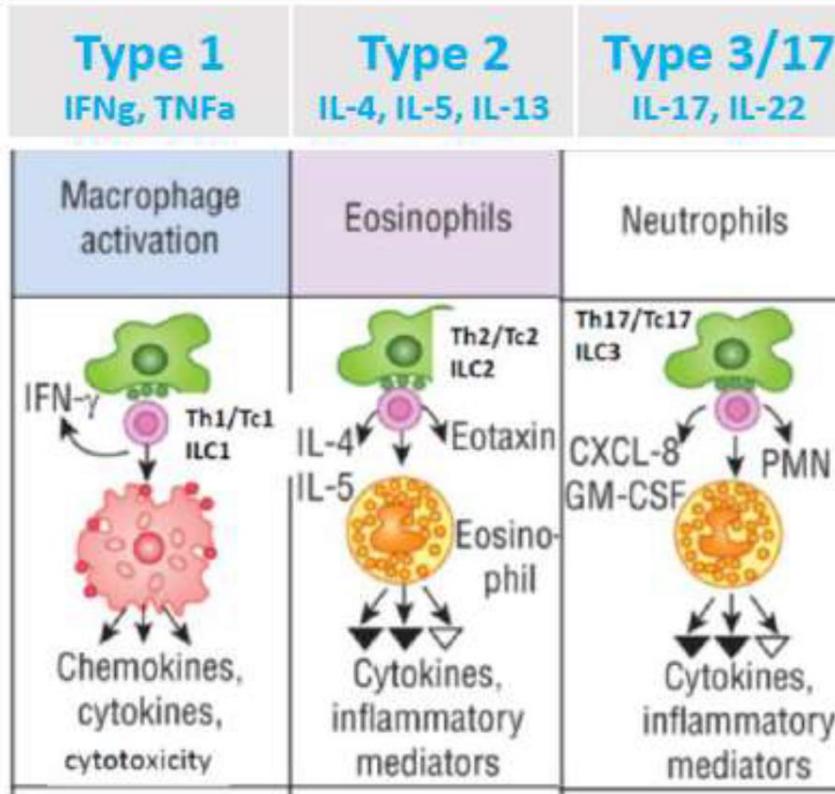
	Antibody		T cells				
	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN-γ, TNF-α Th1/Type 1	IL-5, IL-4/IL-13 Th2/Type 2	Perforin/ granzyme B Cytotoxic	CXCL8, Th17/Type 17
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented 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. Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	IDR tuberculeuse 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	Anaphylaxie	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-all	Exanthème médic.	DRESS	Lyell Stevens-Johnson	PEAG

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



Hypersensibilité type IV

Immunité cellulaire



Infections intra-cellulaires (bactérie, virus, parasites)	Infections parasitaires extra-cellulaires	Infections fongiques et bactériennes extracellulaires
-diabète -eczéma de contact -vitiligo -pelade -exanthèmes -necrolyse épidermique	-asthme -dermatite atopique -œsophagite à eosinophiles - DRESS/DHIS	-psoriasis -polyarthrite -Mici PEG

Toxidermies – Drug allergy



Severity

Prevalence

SEVERE

1 - TEN: Toxic Epidermal Necrolysis

MODERATE

2 - DRESS: Drug Rash with Eosino &Systemic symptoms

3 - AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

4 - FDE: Fixed Drug Eruption

5 - Generalized Erythema multiforme

6 - Linear IgA Dermatosis

MILD

7 - MPE: Maculo-papular exanthema

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,

« allergie aux médicaments », université Lyon 1, Inserm U1111-CIRI, Hôpitaux de Lyon,