

Lyon 1



**Inserm**

La science pour la santé  
From science to health

# ALLERGIE AU MÉDICAMENT

**Dr Florence HACARD**

Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon-Sud  
INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie – CIRI

**HCL**

**HOSPICES CIVILS  
DE LYON**

06/01/23

SÉMINAIRE PHASE SOCLE AURA ALLERGOLOGIE 2022/2023

[www.chu-lyon.fr](http://www.chu-lyon.fr)

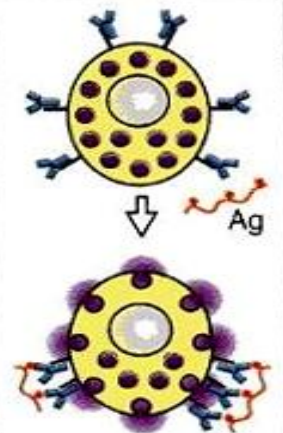
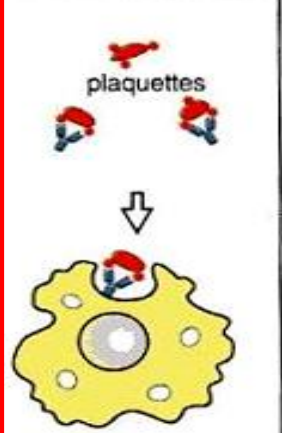
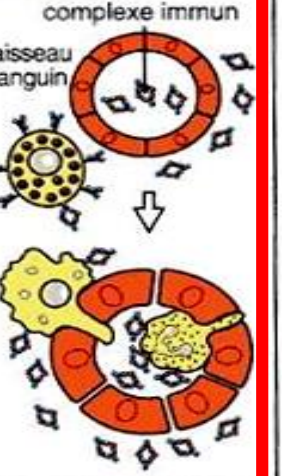
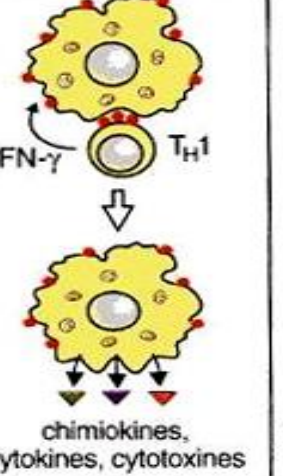
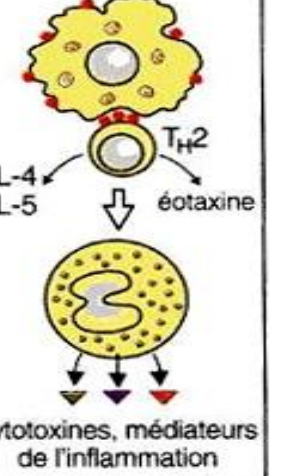
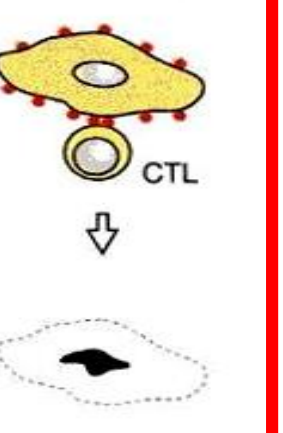
# SOMMAIRE

1. NOTIONS GÉNÉRALES
2. HYPERSENSIBILITÉS IMMÉDIATES
3. HYPERSENSIBILITÉS RETARDÉES

# LES HYPERSENSIBILITÉS

= Réponse immunitaire exagérée aboutissant à des lésions tissulaires

# CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
<b>Facteur immunitaire en cause</b>	IgE	IgG	IgG	Cellules T <sub>H</sub> 1	Cellules T <sub>H</sub> 2	CTL
<b>Antigène</b>	Antigène soluble	Antigène associé à la cellule ou à la matrice	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène cellulaire
<b>Mécanisme effecteur</b>	Activation des mastocytes	Cellules FcR <sup>+</sup> (phagocytes, cellules NK)	Cellules FcR <sup>+</sup> Complément	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles	Cytotoxicité
						
<b>Exemple de réaction d'hypersensibilité</b>	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie systémique	Allergie à certains médicaments (e.g. pénicilline)	Maladie sérique, réaction d'Arthus	Dermatite de contact, réaction tuberculinique	Asthme chronique, rhinite allergique chronique	Dermatite de contact

# SOMMAIRE

1. NOTIONS GÉNÉRALES
2. **HYPERSENSIBILITÉS IMMÉDIATES**
  1. Clinique
  2. Conduite à tenir en urgence (en dehors du traitement)
  3. Conduite à tenir à distance
3. HYPERSENSIBILITÉS RETARDÉES

# HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

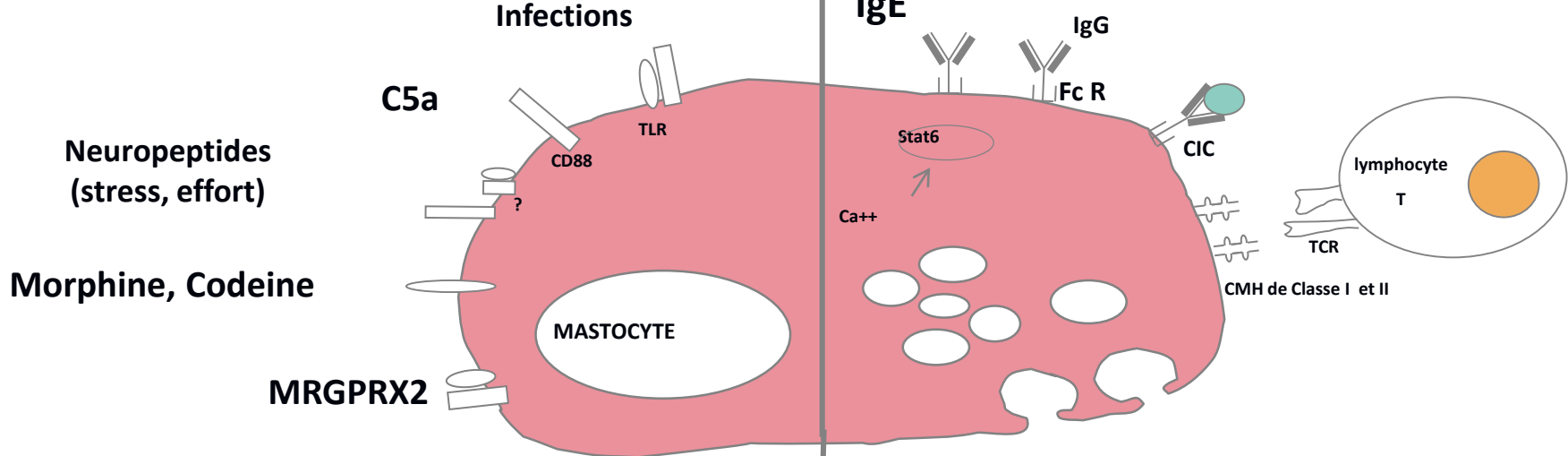
CLINIQUE



# ACTIVATION MASTOCYTAIRE

**ACTIVATION NON ALLERGIQUE (innée)**

**ACTIVATION ALLERGIQUE (spécifique)**



**Phase immédiate**

**Phase semi-retardée**

**Phase retardée**

**Libération d'HISTAMINE**

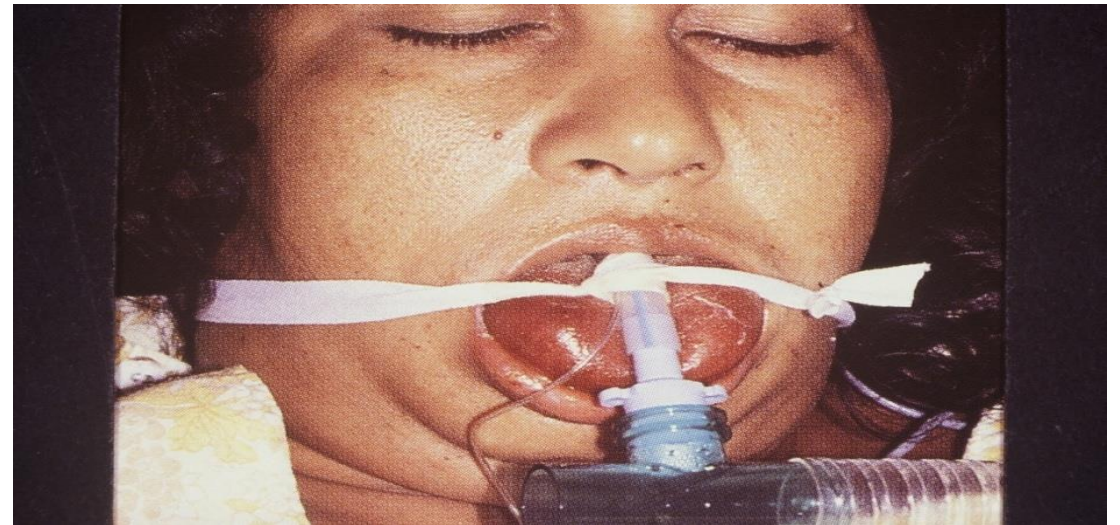
**Synthèse et sécrétion de PROSTAGLANDINES et LEUCOTRIÈNES**

**Synthèse et sécrétion de CYTOKINES**

**ŒDÈME  
ÉRYTHÈME  
PRURIT**

**INFILTRATION  
LÉSIONS TISSULAIRES**

# DE L'URTICAIRE AU CHOC ANAPHYLACTIQUE





# GRADES DE SÉVÉRITÉ : CLASSIFICATION DE RING ET MESSMER

Grade	Atteinte	Symptômes
I	Cutanéo-muqueuse	Urticaire angioedème



# GRADES DE SÉVÉRITÉ : CLASSIFICATION DE RING ET MESSMER

grade	Atteinte	Symptômes
I	Cutanéo-muqueuse	Urticaire angioedème
II	Multiviscérale modérée	- Cutanéomuqueux - Cardio : tachycardie - Pneumo : toux – dyspnée - Dig : douleurs abdominales
III	Multi ou mono-viscérale sévère	- Cutanéomuqueux peu fréquente - Cardio : hypotension (perte de 20mmHg en PAS)- bradycardie – troubles du rythme - Pneumo : bronchospasme – désaturation - Dig : vomissement-diarrhées
IV	Arrêt cardio-circulatoire et respiratoire	

# CRITÈRES DE SAMPSON

## ANAPHYLAXIE PROBABLE SI UNE DES 3 SITUATIONS SUIVANTES

- |   |   |
|---|---|
| 1 | Installation aiguë (minutes à quelques heures) d'une <b>atteinte cutanéomuqueuse</b> de type urticarienne <sup>a</sup><br><b>ET au moins un</b> des éléments suivants :<br>• Atteinte respiratoire <sup>b</sup><br>• Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes <sup>c</sup>   |
| 2 | <b>Au moins deux</b> des éléments suivants apparaissant rapidement après exposition à un <b>probable allergène</b> pour ce patient (minutes à quelques heures) :<br>• Atteinte cutanéomuqueuse <sup>a</sup><br>• Atteinte respiratoire <sup>b</sup><br>• Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes <sup>c</sup><br>• Signes gastro-intestinaux persistants <sup>d</sup> (douleurs abdominales, vomissements, etc.) |
| 3 | Hypotension artérielle après exposition à un <b>allergène connu</b> pour ce patient (minutes à quelques heures) :<br>• De 1 mois à 1 an, PAS < 70 mmHg<br>• De 1 à 10 ans, PAS < 70 + (2 × âge) mmHg<br>• De 11 à 17 ans, PAS < 90 mmHg<br>• Adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle   |

PAS : pression artérielle systolique.

<sup>a</sup> Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette, etc.

<sup>b</sup> Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc.

<sup>c</sup> Syncope, collapsus, hypotonie, incontinence.

<sup>d</sup> Le groupe propose d'entendre par « persistant » une symptomatologie encore présente au moment du contact médical.



# LES HSI ALLERGIQUES ET NON ALLERGIQUES

- > 90% des HS immédiates son non allergiques
- Cliniquement proche de l'HS allergique mais des différences :

	<b>HSI Allergique</b>	<b>HSI Non allergique</b>
<b>Sévérité</b>	Fréquente	Rare
<b>Evolution symptômes</b>	Rapide	Lente
<b>Délai / administration du médicament</b>	< 1 h	> 1 h
<b>Médicament en cause</b>	1 seul	Plusieurs très différents
<b>Dose-dépendance</b>	Non	Oui



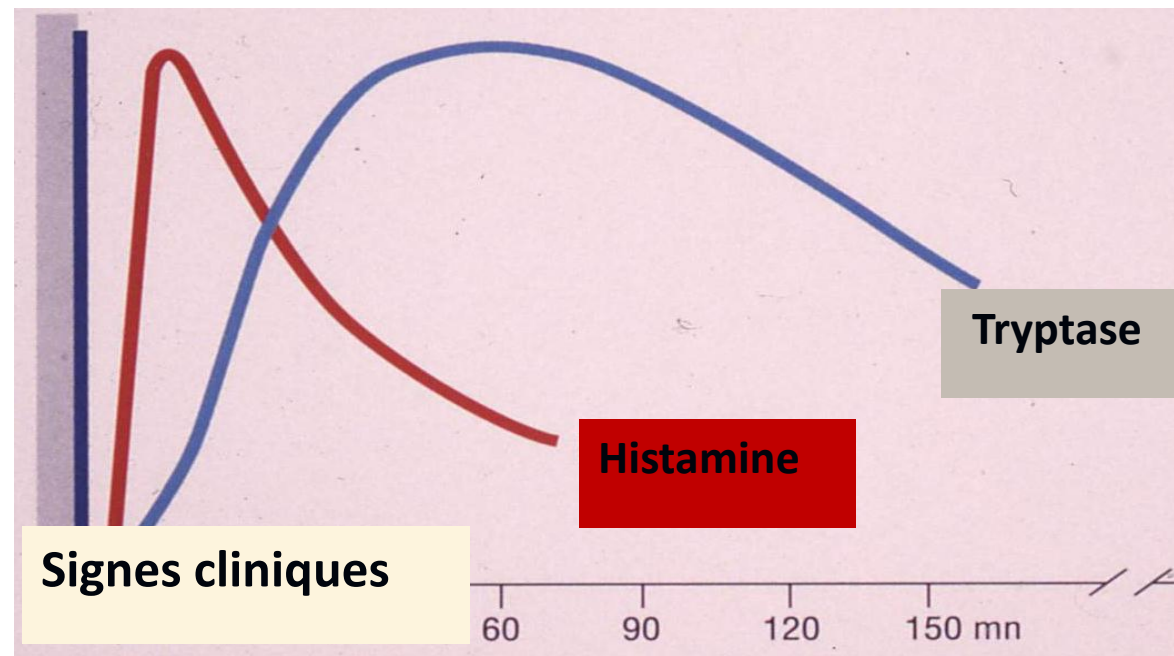
# HYPERSENSIBILITÉS IMMÉDIATES

CAT EN URGENCE POUR AIDE AU DIAGNOSTIC :

BIOLOGIE

# BIOLOGIE LORS DE L'ACCIDENT

- Tryptase (+/- histamine) : marqueurs d'activation mastocytaire
- Prélèvement à 90min du choc et à H24
  - Si tryptase à 90min = 120% basale + 2 µg/L → dégranulation mastocytaire



# HYPERSENSIBILITÉS IMMÉDIATES

## CAT À DISTANCE

1. Interrogatoire
2. Tests cutanés
3. Tests biologiques

# 1. INTERROGATOIRE POLICIER

LE PLUS SOUVENT FAIT LE DIAGNOSTIC

- Date de réaction
- Délai de réaction /nombre de cp pris
- Symptômes
- Grade
- Durée de la réaction
- Traitements mis en œuvre
- Dosage de tryptase fait au cours de l'incident
- Prise antérieure du médicament
- Prise ultérieure du médicament

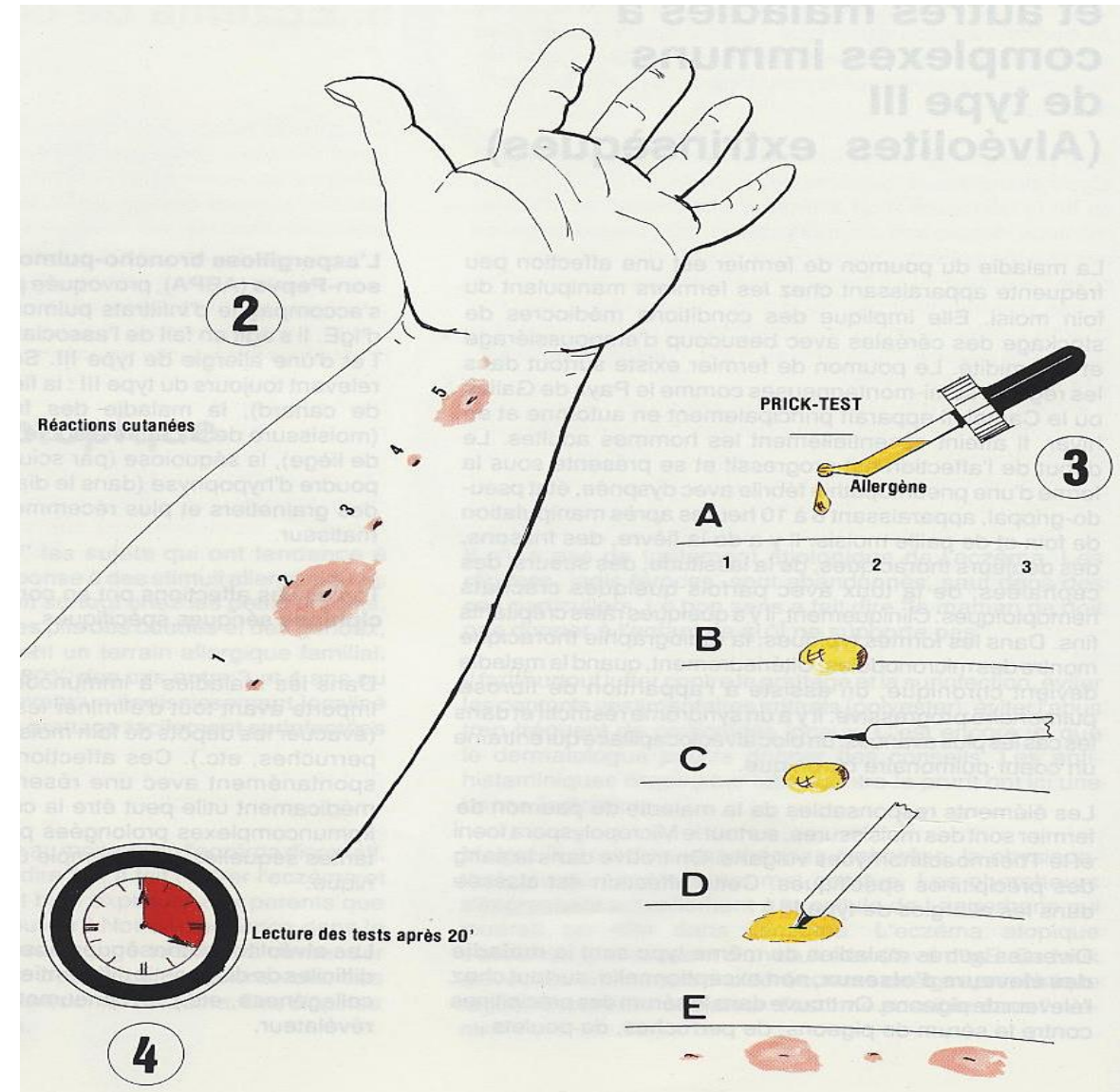


**!! Tous les médicaments sont imputables !!**

## 2. TESTS CUTANÉS (6 SEMAINES APRÈS LA RÉACTION)

### PRICK TESTS

- Piqûre superficielle au travers d'une goutte de l'allergène
- Lecture à 20 minutes
- Positif :
  - Si papule > 3 mm et érythème > 10 mm
  - Si = au moins à 50% du témoin positif





Après 20 minutes...

Acarien

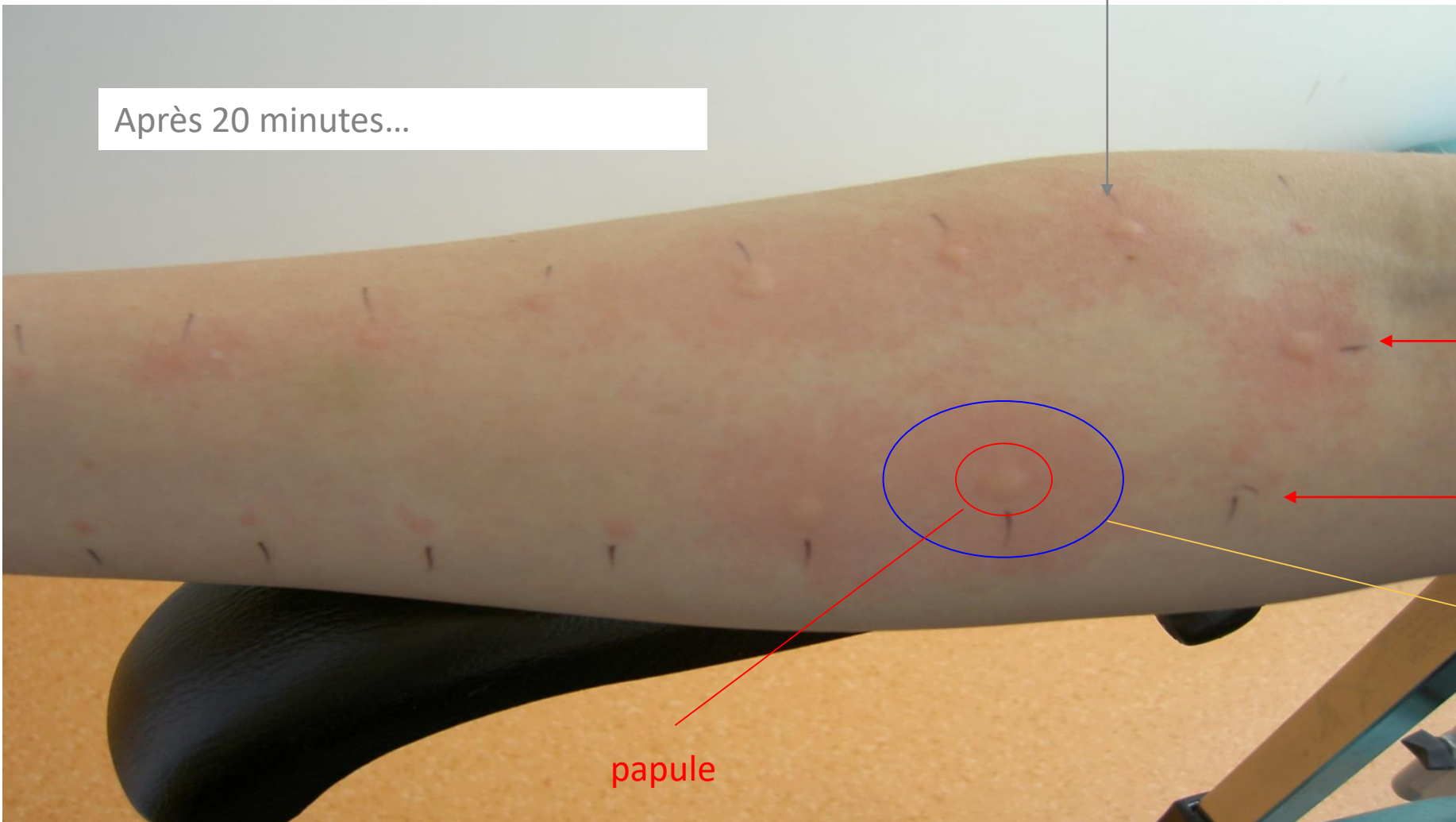
Tests toujours réalisés avec :

Témoin positif  
= histamine

Témoin négatif  
= diluant

papule

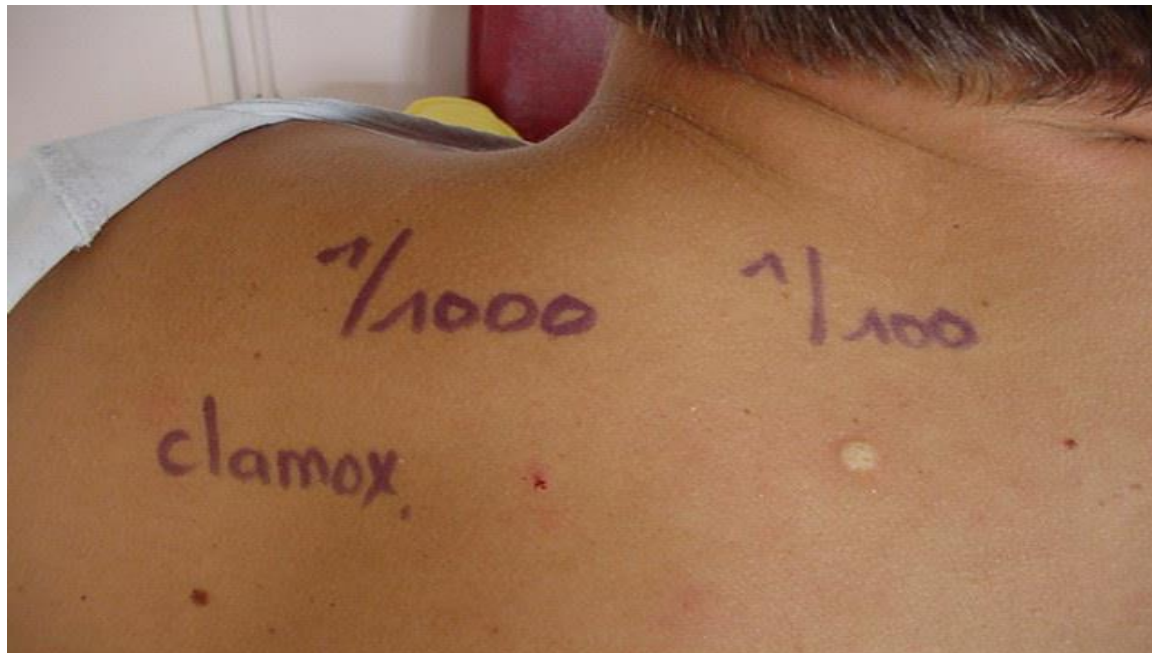
Erythème



## 2. TESTS CUTANÉS

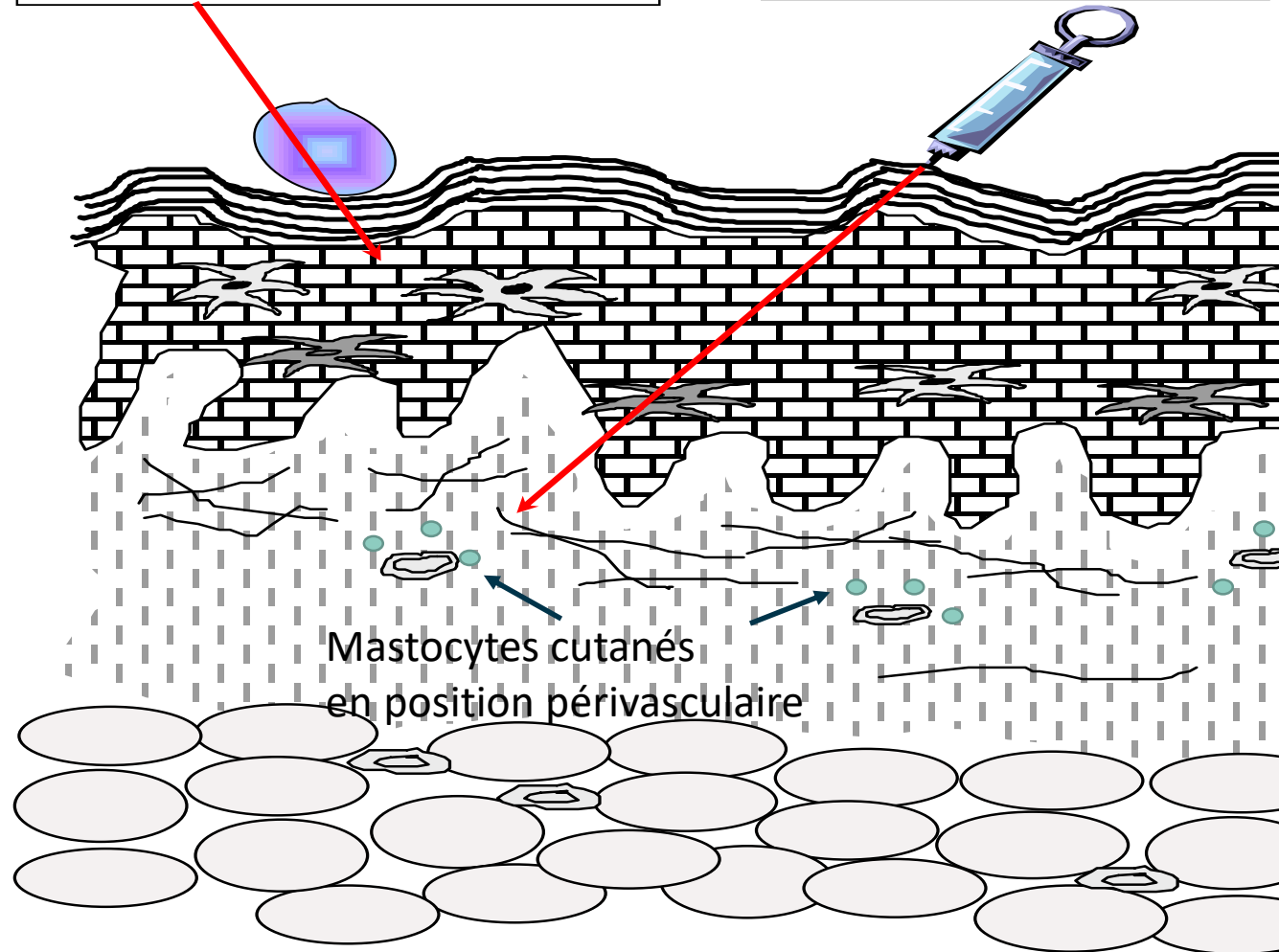
### INTRADERMORÉACTION

- En seconde intention si le prick test est négatif
- Injection intra-dermique de 0.02 ml de l'allergène
- Dilution de la solution prick selon le produit testé (1/100000 à 1/1)
- Lecture à 20 min
- Positif si doublement de la papule d'injection + érythème



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

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



Mastocytes cutanés  
en position périvasculaire

**(6 semaines après l'accident)**

**Lecture à 20 minutes**

# 3. TESTS BIOLOGIQUES

## IMMUNOBIOLOGIE

- IgE spécifiques
  - Beta-lactamines (amoxicilline – péni G – péni V – céfador)
  - Latex
  - Chlorhexidine
  - Ammonium quaternaire (curares)
  - Pholcodine
- Tests d'activation des basophiles

# SOMMAIRE

1. NOTIONS GÉNÉRALES
2. HYPERSENSIBILITÉS IMMÉDIATES
- 3. HYPERSENSIBILITÉS RETARDÉES TYPE IV**
  1. Clinique
  2. CAT en urgence
  3. CAT à distance



# LES HYPERSENSIBILITÉS RETARDÉES BÉNIGNES

# Exanthème Maculo-Papuleux (EMP)



- **Incidence** : inconnue
  - 50-95% des toxidermies
  
- **Délai** : 5 à 21 jours
  
- **Clinique**:
  - Fièvre modérée
  - Eruption maculo-papuleuse prurigineuse parfois bulleuse
  - Début au niveau des plis puis extension, jusqu'à l'érythrodermie
  - Prurit
  
- **Biologie** : hyperéosinophilie
  
- **Atteinte viscérale**: rein, foie
  
- **Guérison** : 1 à 3 semaines avec desquamation
  
- **Mortalité** : non connue







Desquamation

# Symmetrical Drug related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE) = Baboon syndrome

- **Délai** : 24h à 4j
- **Clinique** :
  - Placards érythémateux
  - Au moins 4 plis
  - Symétriques
- **Biologie** :
  - Lymphopénie
- **Sévérité** : non





# Érythème Pigmenté Fixe (EPF)



- **Délai** : quelques heures à 2 semaines
- **Clinique** :
  - Plaques arrondies / ovalaires à bordures bien limitées
  - Érythémato-violacées
  - Localisation variable : face, tronc, muqueuses
  - Peut être bulleux : pseudo-Lyell
- **Evolution**:
  - Hyperpigmentation séquellaire
  - Récidives rapide en cas de réintroduction aux mêmes endroits

# Photoallergie vs phototoxicité

## ■ Phototoxicité

- Interaction entre le médicament et les effets de la lumière
- Douleurs et érythème comme un «coup de soleil»
- Sur zones découvertes quelques heures après exposition au soleil
- Pas d'exposition au médicament au préalable
- Agent causal : topiques, tétracycline, plantes contenant de la furocoumarine



## ■ Photoallergie

- Réponse immunitaire de type IV
- Modifications structurales du médicament par la lumière
  - liaison aux protéines (haptène) → complexe allergisant
- Erythème, desquamation, vésicules, prurit
- Sur zones découvertes mais s'étend aux zones non exposées
- Exposition antérieure nécessaire
- Agent causal : lotions après-rasage, les écrans solaires et les sulfamides et les AINS topiques  
**(kétoprofène topique !!!)**



# LES HYPERSENSIBILITÉS RETARDÉES SÉVÈRES



# ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE BULLEUX





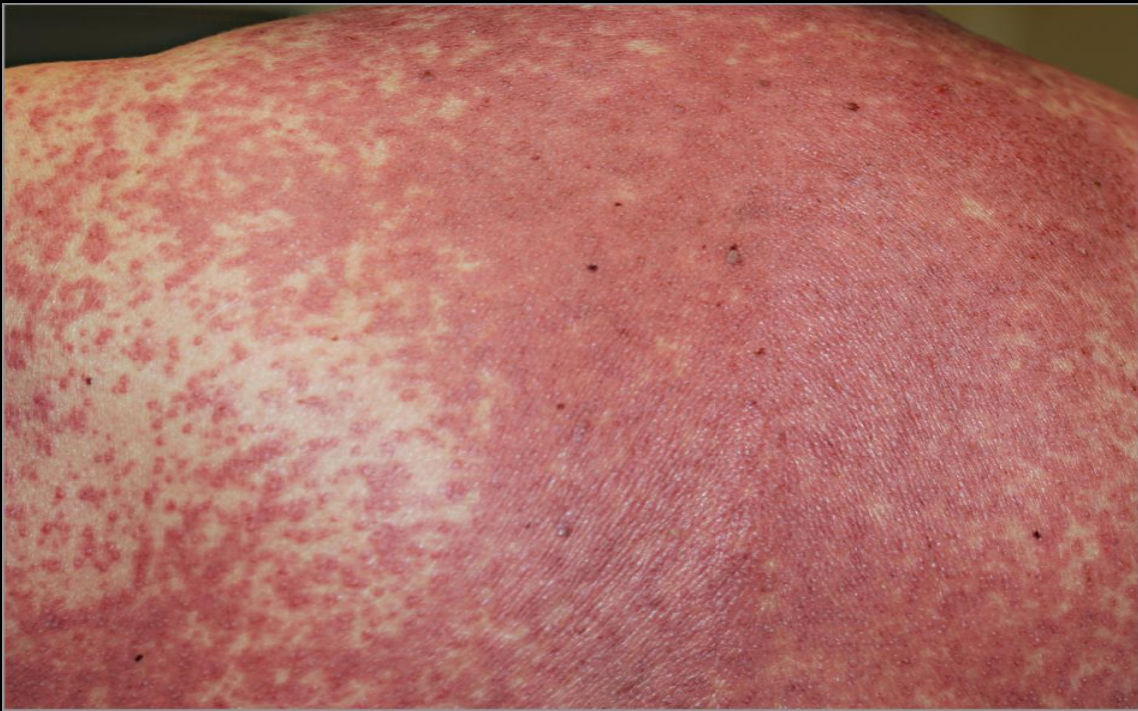




# Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)



- **Incidence** : 1/10 000
- **Délai** : 8 semaines
- **Clinique** :
  - Prodromes : **pharyngite**
  - Altération de l'état général, fièvre
  - **Œdème du visage et du cou**,
  - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
  - **Exanthème polymorphe** > 50% de la SC
  - Atteinte muqueuse possible
  - Desquamation



### ■ **Biologie :**

- Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
- Lymphocytes activés (hyperbasophiles),
- Syndrome d'activation macrophagique
- Réactivation des Herpes Virus (HHV6, HHV7, CMV, EBV)

### ■ **Atteinte viscérale :**

- foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive

### ■ **Evolution:**

- Mortalité : 2 à 10%
- Prolongée sur plusieurs mois à un an
- Manifestations d'auto-immunité

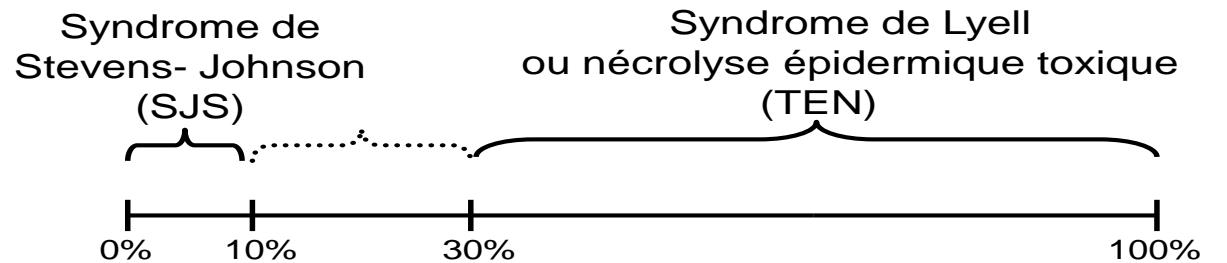
	NON	OUI	INCONNU
<b>Fièvre</b> ≥ 38,5°C	-1	0	-1
<b>Adénopathies</b> < 1 cm, sur au moins 2 sites	0	1	0
<b>Hyperéosinophilie</b> , si leucocytes < 4000/mm <sup>3</sup> :			
700-1499/μL            10-19,9%		1	
≥ 1500/μL            ≥ 20%		2	
<b>Lymphocytes</b> atypiques	0	1	0
<b>Eruption</b> débutant < 21 jours avant l'hospitalisation	Exclusion		Exclusion
<b>Eruption</b> > 50% de la surface corporelle	0	1	0
Eruption évocatrice de DRESS c'est-à-dire présence d'au moins 2 critères parmi les suivants :			
- Présence d'un purpura	-1	1	0
- Œdème du visage ou des extrémités			
- Desquamation épaisse, psoriasiforme			
- Infiltration cutanée			
<b>Histologie</b> évocatrice de DRESS	-1	0	0
Atteinte systémique :			
- <b>Foie</b> : ALAT > 2 N ou phosphates alcalines > 1,5 N sur deux prélèvements consécutifs à ≥ 48 heures d'intervalle, sans autre étiologie évidente.		1 point si <b>1 organe</b>	
- <b>Rein</b> : Créatininémie > 1,5 N ou protéinurie > 1g/24 heures sur deux prélèvements consécutifs à ≥ 48 heures d'intervalle, sans autre étiologie évidente.		2 points si <b>&gt; 1 organe</b>	
- <b>Poumons</b> : Radiographie, gazométrie artérielle, fibroscopie bronchique ou lavage broncho-alvéolaire anormal, sans autre étiologie évidente.			
- <b>Cœur, muscles, pancréas</b>			
- <b>Autre</b> : par exemple système nerveux central, splénomégalie, ...			
<b>Résolution</b> en ≥ 15 jours	-1	0	-1
<b>PCR et/ou sérologies</b> :			
- Hépatites A, B et C	0	-1	0
- EBV, CMV	0	-1	0
- Mycoplasme, chlamydia	0	-1	0
- Facteurs anti-nucléaires	0	-1	0
- Hémocultures (réalisées dans les 3 premiers jours d'hospitalisation)	0	-1	0
> 4 examens parmi les précédents réalisés et négatifs	0	1	0

**Score de Kardaun :**  
<2 : pas de DRESS,  
2-3 : DRESS possible,  
4-5 : DRESS probable,  
>5 : DRESS certain



# Nécrolyse Epidermique Toxique (NET) ou) Syndrome de Stevens-Jonhson (SJS) - Syndrome de Lyell

- **Incidence:** 2 cas/million/an.
- **Délai :** 4 à 28 jours
- **Clinique:**
  - Prodromes : syndrome grippal, fièvre élevée
  - Erosions muqueuses (>2 sites)
  - Éruption maculo-papuleuse en pseudo-cocarde (tronc)
  - Décollements cutanés superficiels (S. de Nikolski +)









# SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON





# SYNDROME DE LYELL





## ■ **Biologie:**

- lymphopénie fréquente
- Troubles hydro-électrolytiques

## ■ **Atteinte viscérale:** rénale, pulmonaire, digestive, foie

## ■ **Evolution:**

- Mortalité : 23% à 6 semaines, 34% à un an
- Complications nombreuses
- Infectieuses
- Troubles hydro-électrolytiques
- Importantes séquelles



# Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée (PEAG)



- **Incidence** inconnue
- **Délai** : quelques heures à 21 jours
- **Clinique:**
  - Altération de l'état général, fièvre
  - Eruption pustuleuse des plis sur un fond érythémateux puis extension.
- **Biologie:**
  - Hyperleucocytose à PNN ou PNE
  - Hypocalcémie
- **Atteinte viscérale:** foie, rein
- **Guérison rapide** (7 jours)
- **Mortalité:** 5%







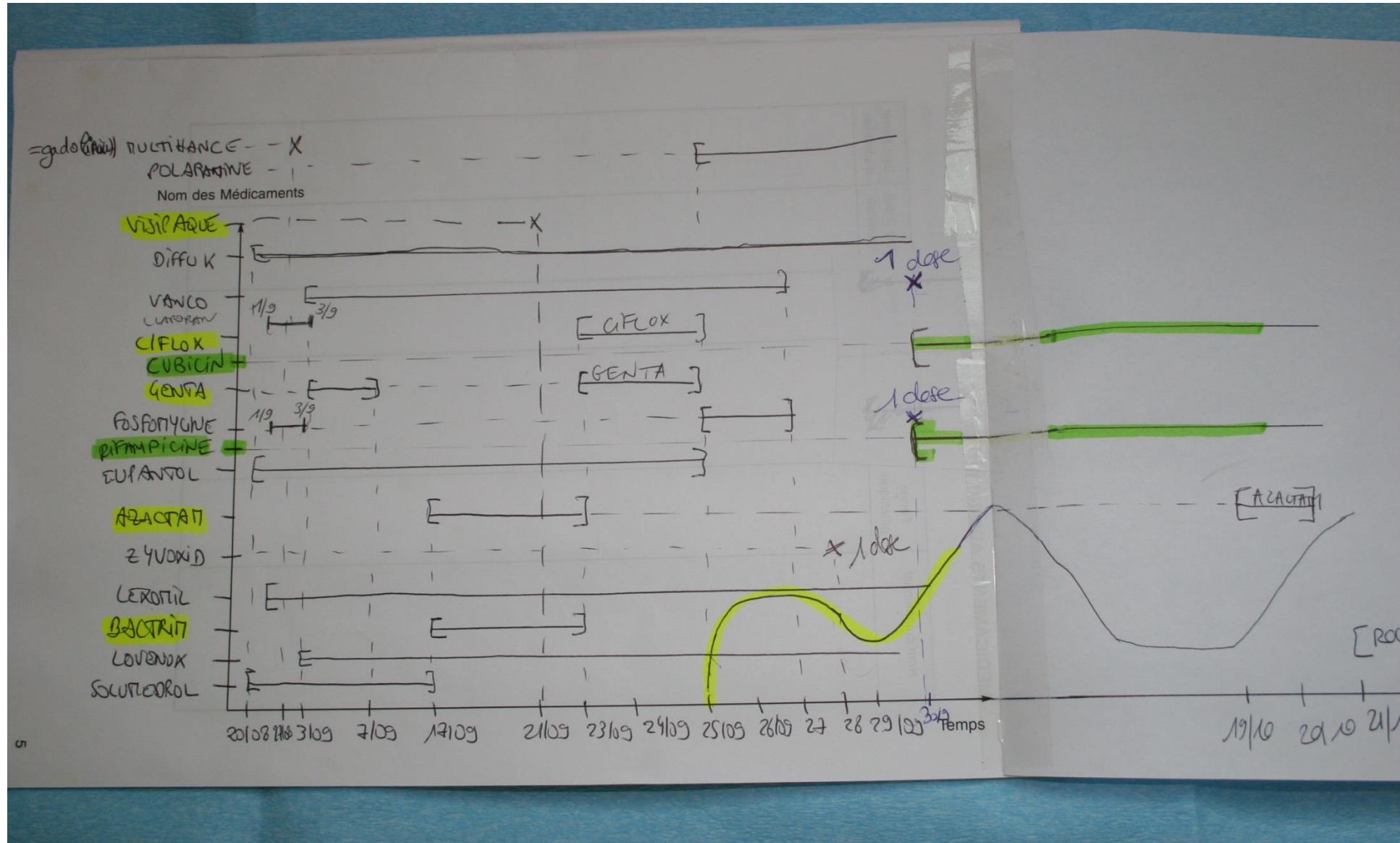
# HYPERSENSIBILITÉS RETARDÉES

CONDUITE À TENIR EN AIGU

# MESSAGES FORTS DANS LA PEC EN AIGU

1. Déterminer le type de toxidermie
  - Lésions élémentaires – atteinte muqueuse
  - Surface cutanée atteinte
  - Prendre des photos !
2. Rechercher les signes de gravité
3. Orienter les examens complémentaires selon la réaction
  - Biopsie cutanée
4. Faire une chronologie la plus complète possible
5. Arrêter uniquement les traitements imputables
6. Traitements symptomatiques selon la toxidermie
7. Déclaration à la pharmacovigilance

# EXEMPLE DE FRISE CHRONOLOGIQUE



# LES SIGNES DE GRAVITÉ

- Extension > 60 %
- Fièvre > 38.5°
- Adénopathies
- HSMG
- AEG
- Erosions / bulles / décollement
- Signe de Nikolsky
- Purpura
- Œdème ferme du visage



**! Savoir évoquer une toxidermie bulleuse devant un érythème :**

- Aspect plus violin que rouge des lésions
- Début à minima de lésions muqueuses : chéilite érosive
- Atteinte palmoplantaire
- Douleur cutanée





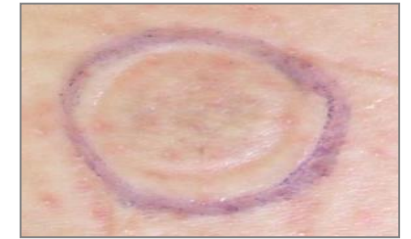
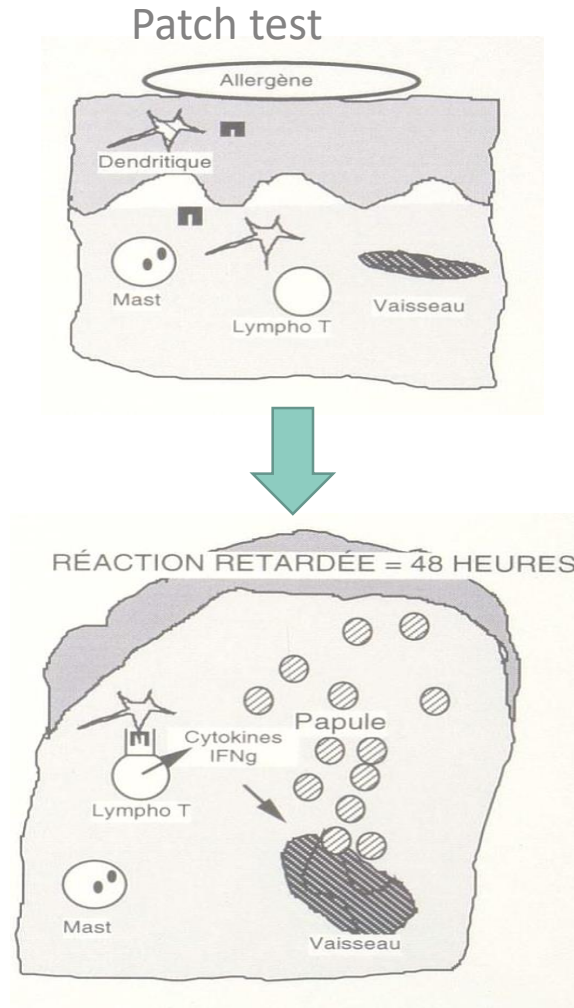
# HYPERSENSIBILITÉS RETARDÉES

CONDUITE À TENIR À DISTANCE

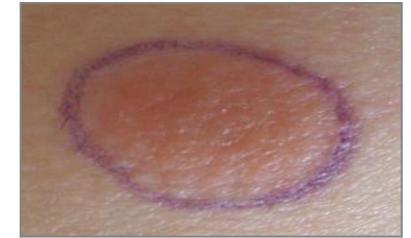
# LE BILAN IMMUNO-ALLERGOLOGIQUE

## TESTS ÉPICUTANÉS (PATCH-TESTS)

- Lecture à 48-72 h +/- J7
- Critères de positivité des patchs
  - Érythème et œdème: +
  - Érythème, œdème et vésicules: ++
  - Érythème, œdème et vésicules confluentes ou bulles: +++
- Biopsie cutanée si doute



Négatif



Positif +



Positif ++



Positif +++

**Tous les centres ne peuvent pas tester les médicaments** (préparation spécifique)

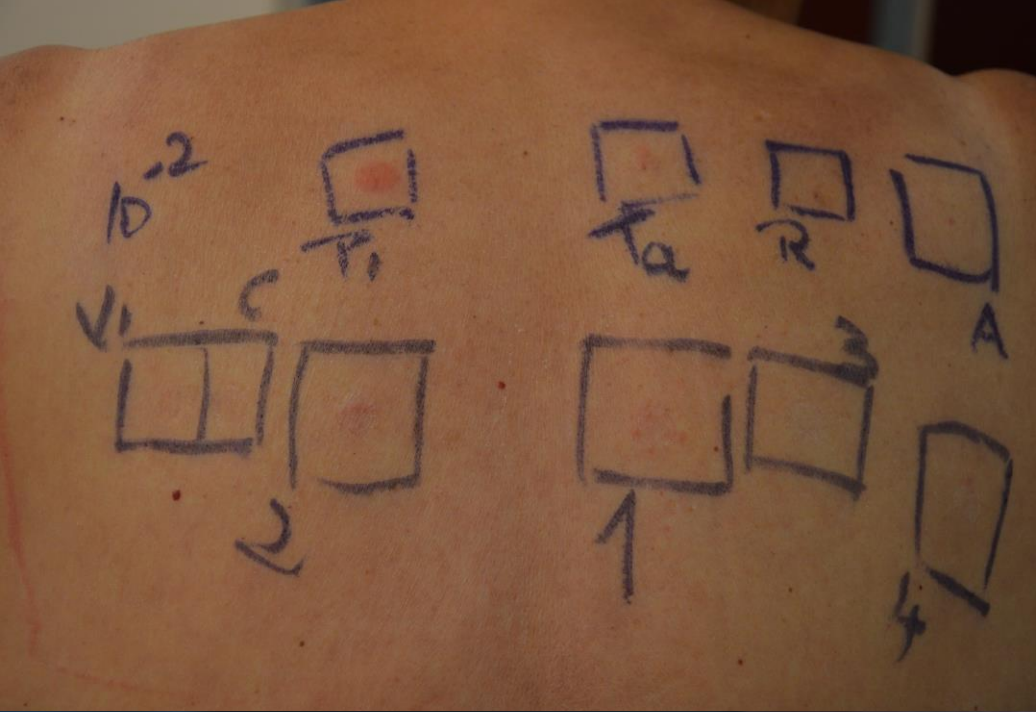
# LE BILAN IMMUNO-ALLERGOLOGIQUE

## INTRADERMORÉACTIONS À LECTURE RETARDÉE (À 72H)

- Positivité si érythème et infiltration







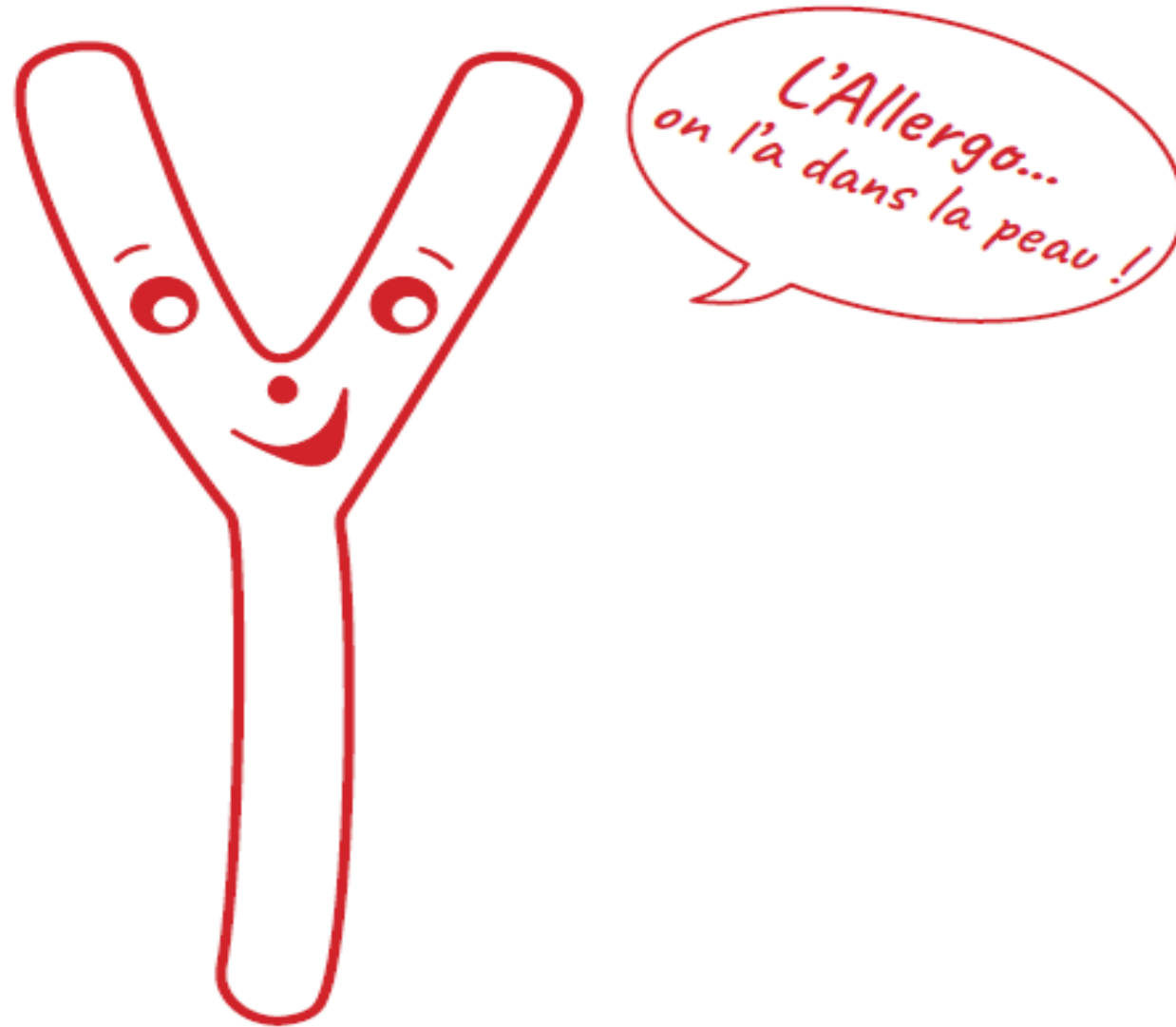


# Pour conclure

- Préférer **Hypersensibilité** à Allergie comme diagnostic initial
- Les médicaments peuvent donner tous les types d'HS (I à IV)
- Quel que soit le type d'hypersensibilité, le gold standard pour éliminer une allergie est le **test de réintroduction**
  - Après tests cutanés négatifs
  - Par une équipe experte
- La majorité des réactions d'HS aux médicaments sont **non allergiques** et n'empêcheront pas la prise de médicaments si nécessaire

- Rajouter photallergie

MERCI



[www.chu-lyon.fr](http://www.chu-lyon.fr)



**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON