



Lyon 1



Inserm

La science pour la santé
From science to health

Hypersensibilité immédiate Urticaire aux médicaments

Dr Florence HACARD

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

HCL

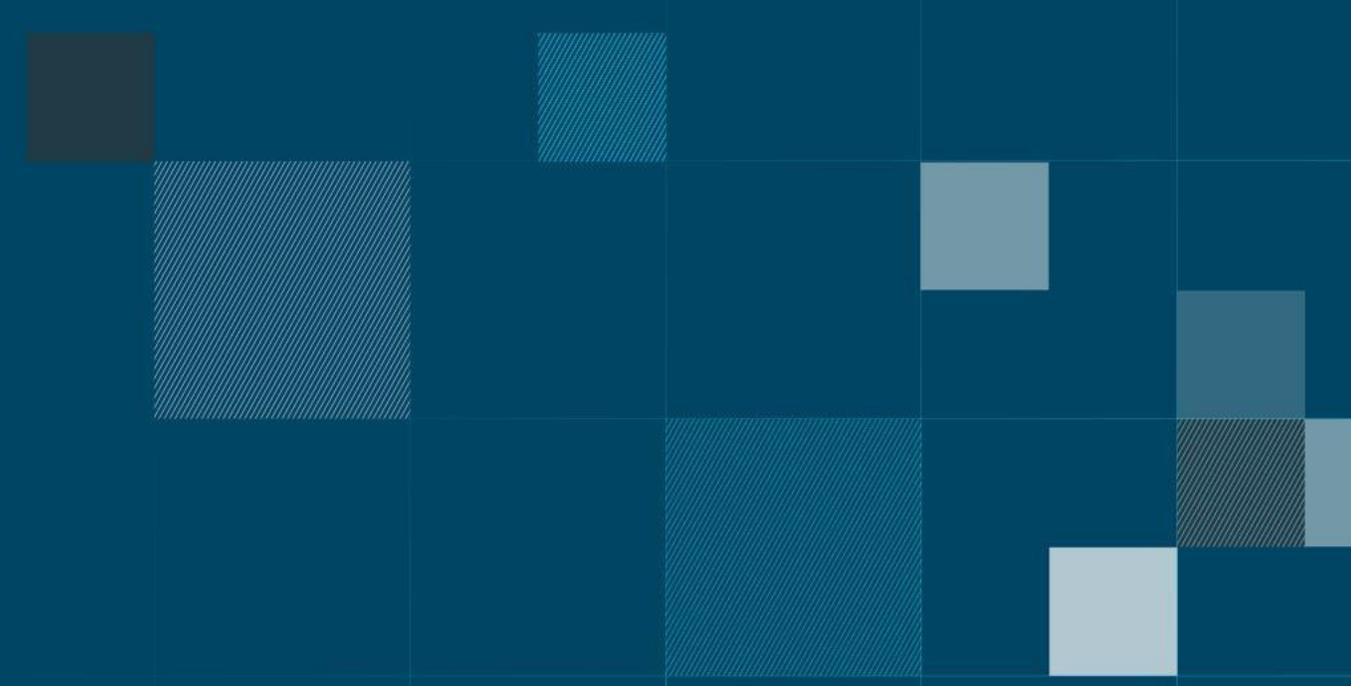
**HOSPICES CIVILS
DE LYON**

25/05/2023

MASTERCLASS ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Module 5 médicament

www.chu-lyon.fr



SOMMAIRE

1. NOTIONS GÉNÉRALES
2. HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

LES HYPERSENSIBILITÉS

= Réponse immunitaire exagérée aboutissant à des lésions tissulaires

GÉNÉRALITÉS

LES HYPERSENSIBILITÉS

- **RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITE** : Réponses immunologiques excessives contre des substances endogènes ou des agents exogènes :
 - Vivants (bactéries, virus)
 - Inertes (protéines ou protéines modifiées par des chimiques, comme les médicaments) = allergènes
- **LA PEAU** = principale cible de ces réactions

- **CLASSIFICATION :**

Selon le mécanisme

		Selon le type	
		Immédiat Urticaire, angioedème	Retardé (>6h) Eczéma, toxidermie
Allergique Immunité adaptative		IgE	Lymphocytes T (LT)
Non allergique Immunité innée		Mastocytes	NK, monocytes, polynucléaires

GÉNÉRALITÉS

LES MÉDICAMENTS

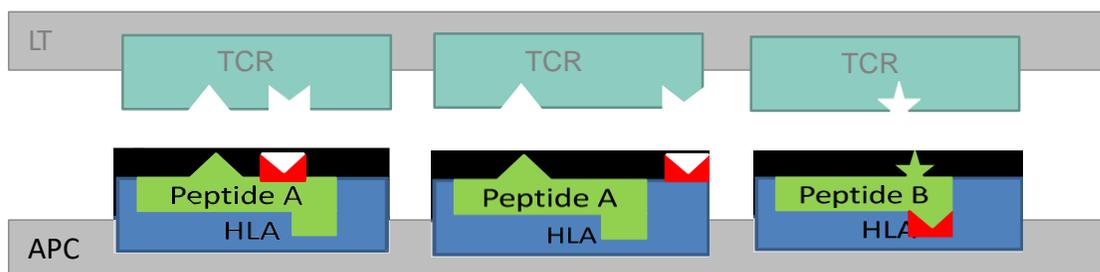
- **LES MÉDICAMENTS sont des MOLECULES CHIMIQUES**
 - Irritants : activation immunité innée et donnent des HS non allergiques
 - Allergènes (haptènes): activation immunité innée et adaptative, donnent des HS non allergiques et allergiques
- **IRRITANTS et ALLERGENES : activation de l'immunité innée**
→ Induction d'un signal de danger

GÉNÉRALITÉS

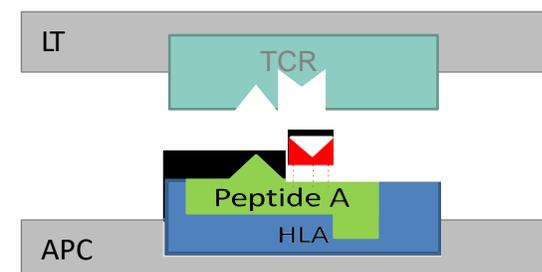
LES MOLÉCULES CHIMIQUES = ALLERGÈNES

- **Haptènes**
 - Molécule aux propriétés sensibilisantes
 - Fixation covalente sur des protéines → protéines modifiées
 - Sensibilisation = réponse spécifique contre ces nouveaux motifs

Haptène : liaison covalente



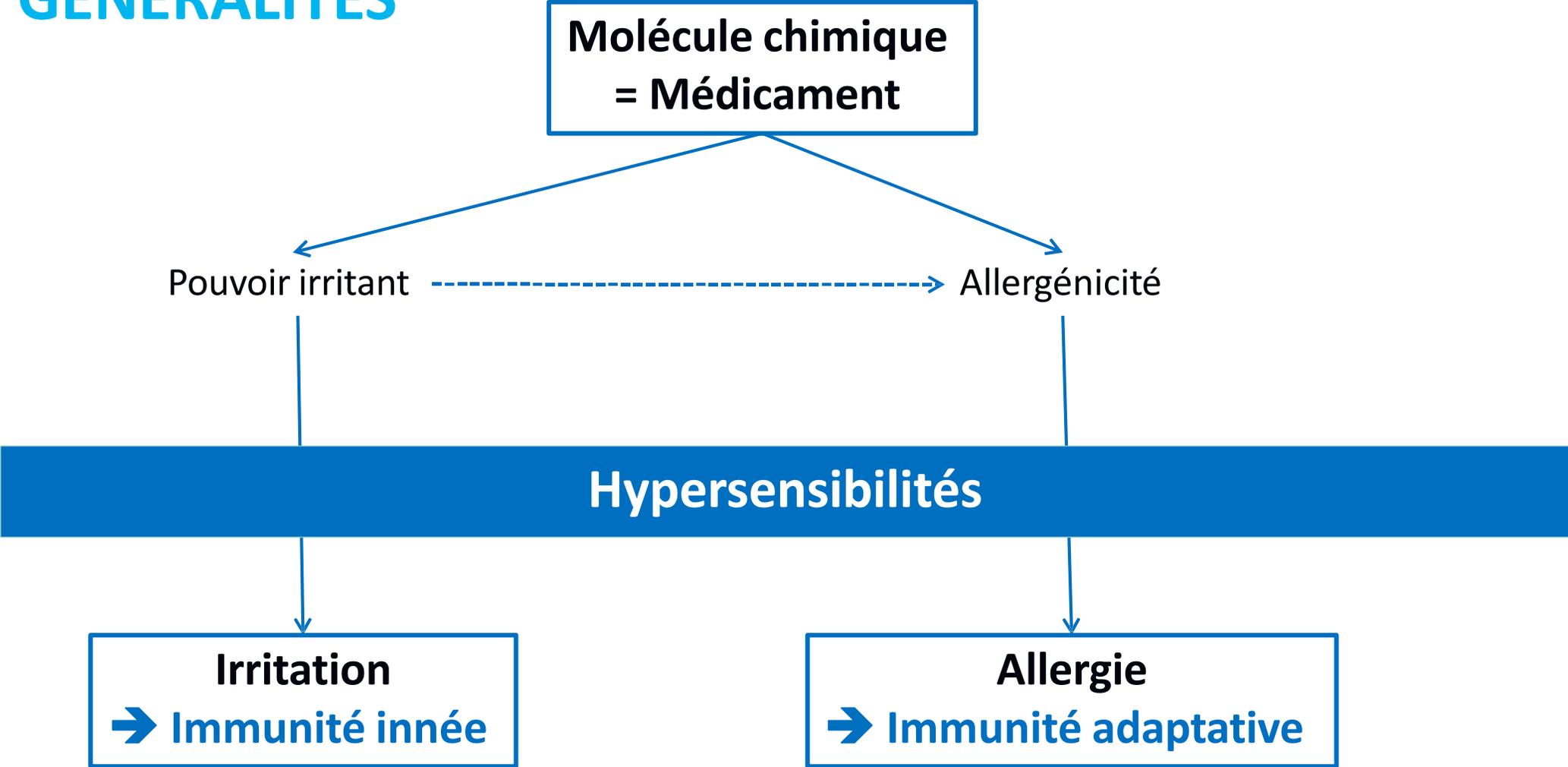
p-i concept : liaison non covalente



- **Classification du pouvoir sensibilisant :**

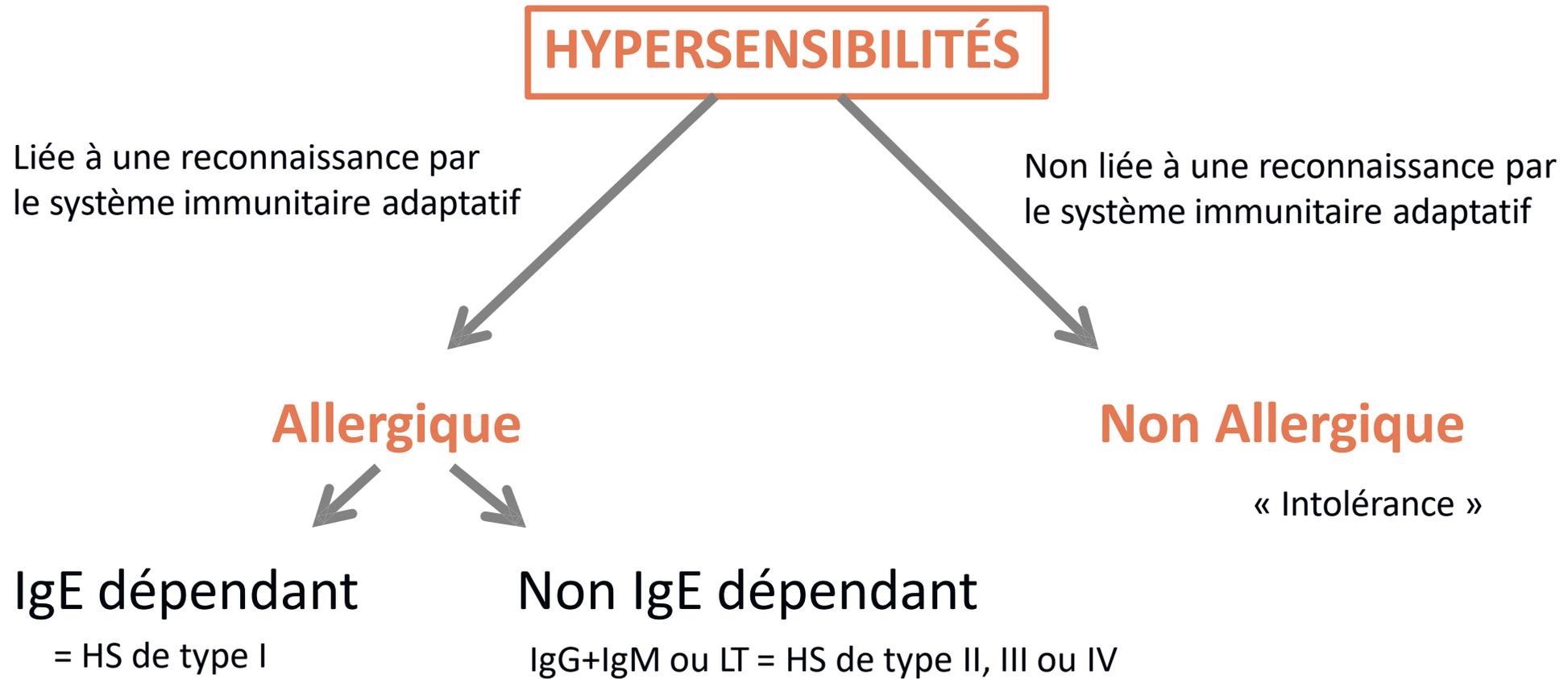
- Haptène fort à extrême → plus de 90% des patients exposés (DNFB)
- Haptène modéré → entre 1% et 20% des patients exposés (nickel)
- Haptène faible → moins de 1% des patients exposés (médicaments)

GÉNÉRALITÉS



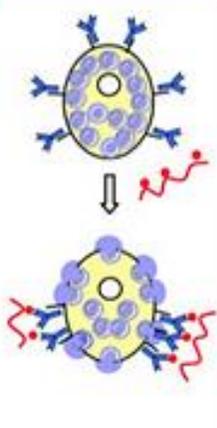
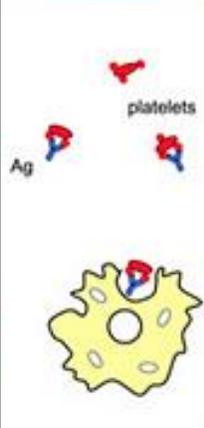
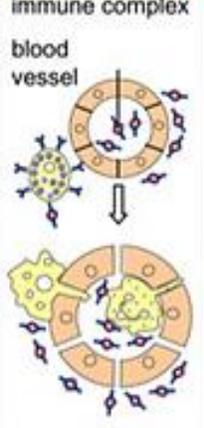
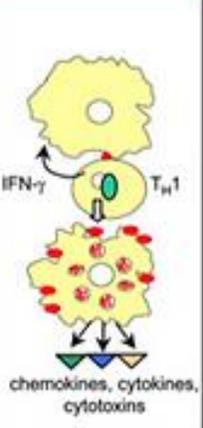
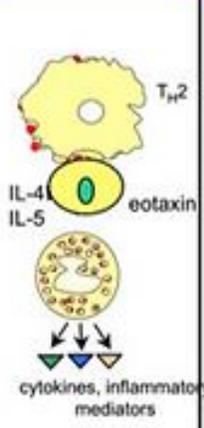
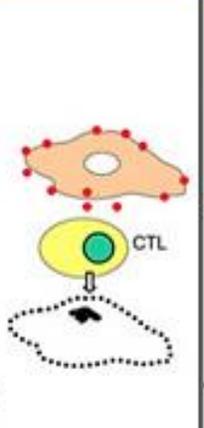
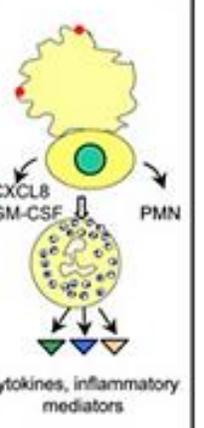
→ Double effet immunologique

HYPERSENSIBILITÉ vs ALLERGIE vs INTOLÉRANCE



➔ Les réactions d'HS ne sont pas toujours des allergies

CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b c	Type IV	Type IV d
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T $_H$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?). GM-CSF (T-cells)
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
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

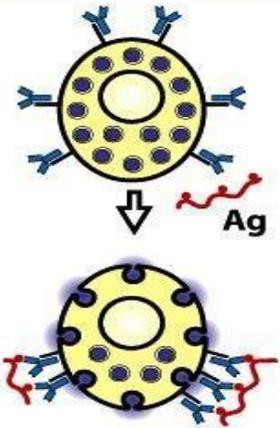
SOMMAIRE

1. NOTIONS GÉNÉRALES
2. HYPERSENSIBILITÉS IMMÉDIATES
 1. Clinique
 2. CAT en urgence
 3. CAT à distance

HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

CLINIQUE

HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE I – MOTS CLÉS

	Type I
Immune reactant	IgE
Antigen	Soluble antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation 
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis

IgE

Mastocytes – basophiles

Dégranulation histamine

Anaphylaxie

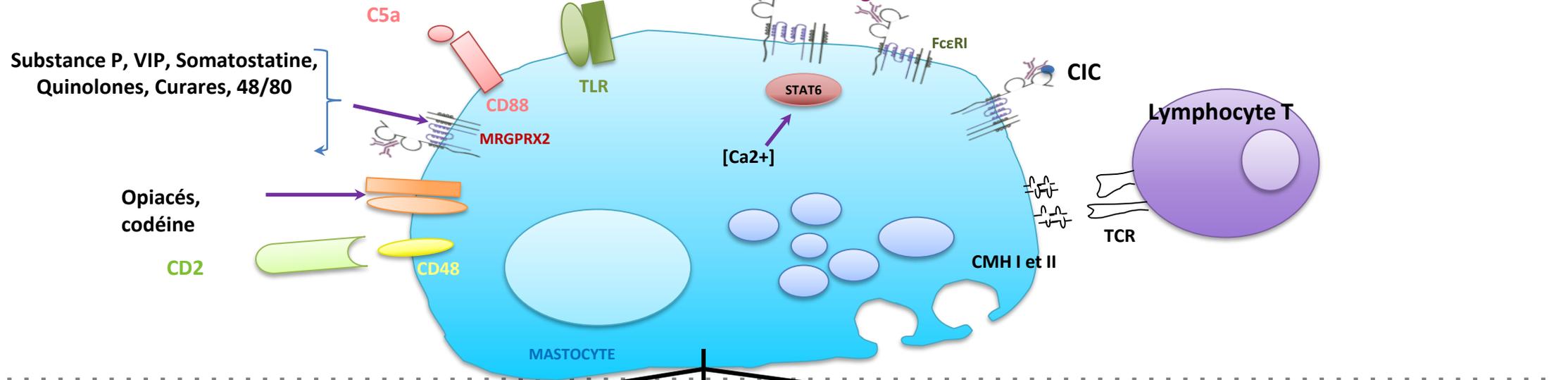
Asthme allergique

Rhinite allergique

2 VOIES d'ACTIVATION MASTOCYTAIRE

ACTIVATION NON ALLERGIQUE (inné)

ACTIVATION ALLERGIQUE (spécifique)



Phase immédiate

Libération d'HISTAMINE

- Activation / vasodilatation des vaisseaux
- Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Contraction des muscles lisses

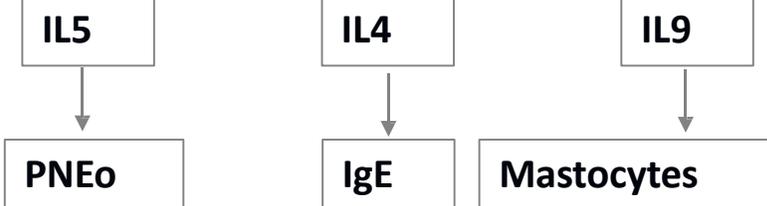
Phase semi-tardive

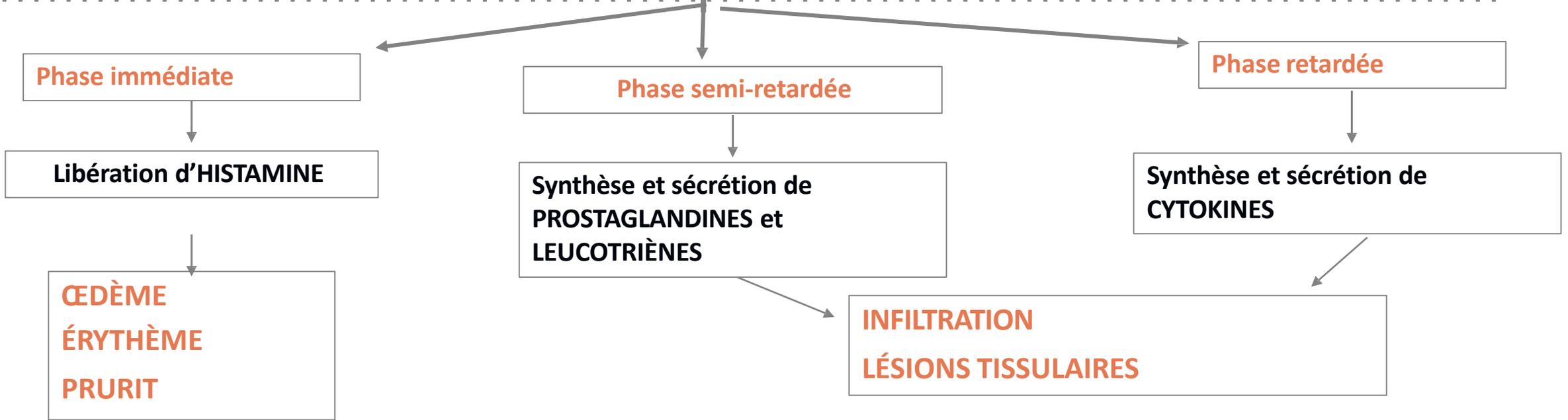
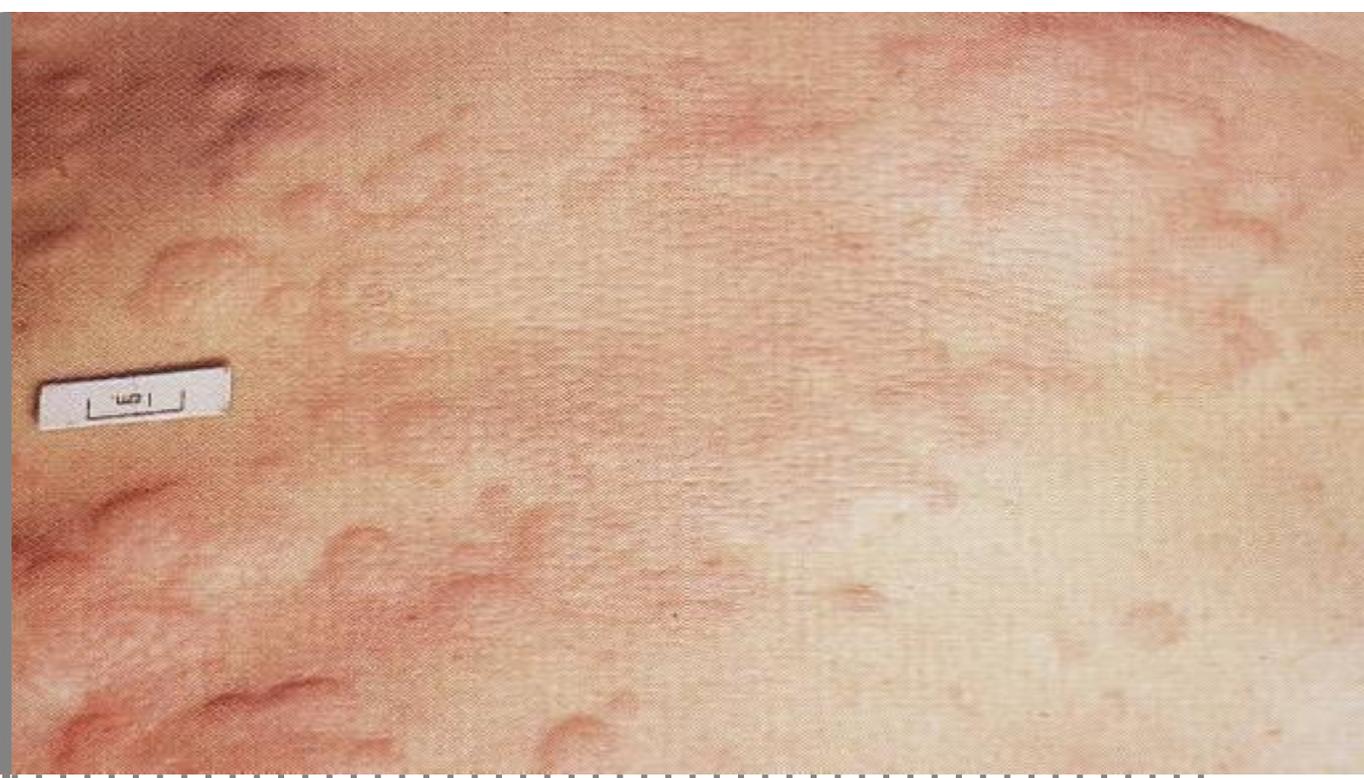
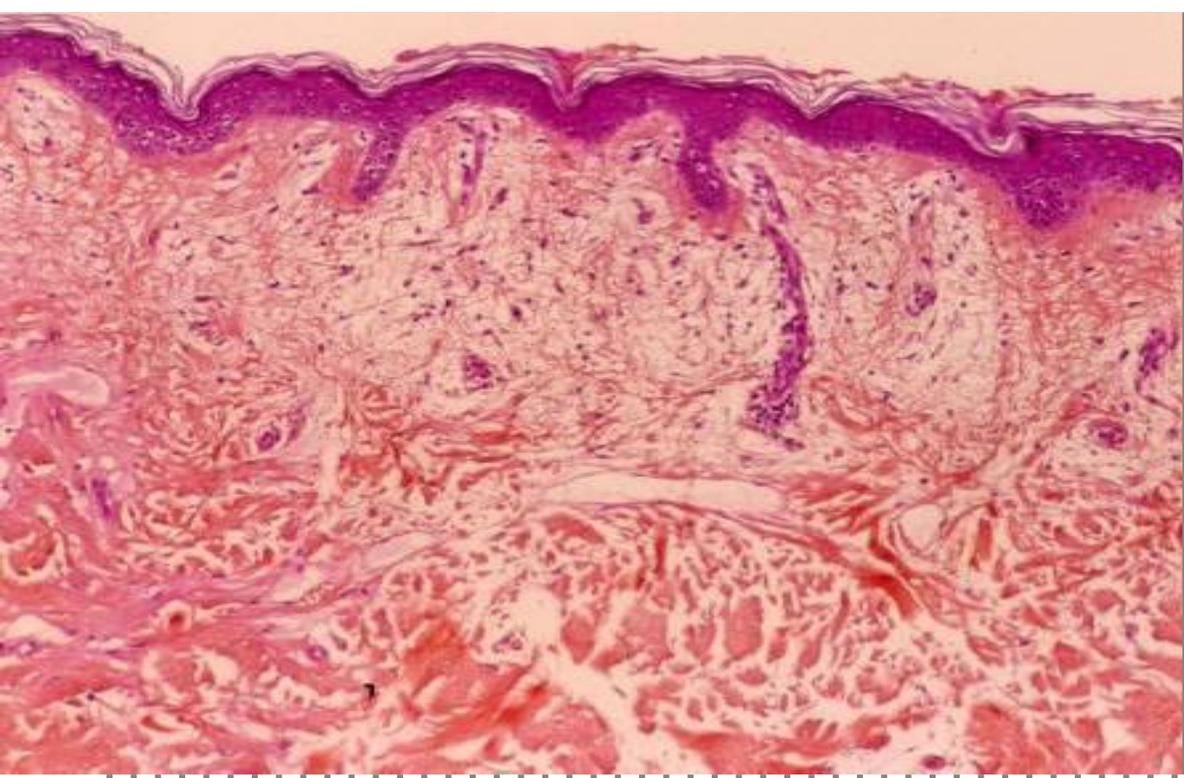
Production de PROSTAGLANDINES et LEUCOTRIÈNES

- Dilatation des vaisseaux
- Contraction des muscles lisses

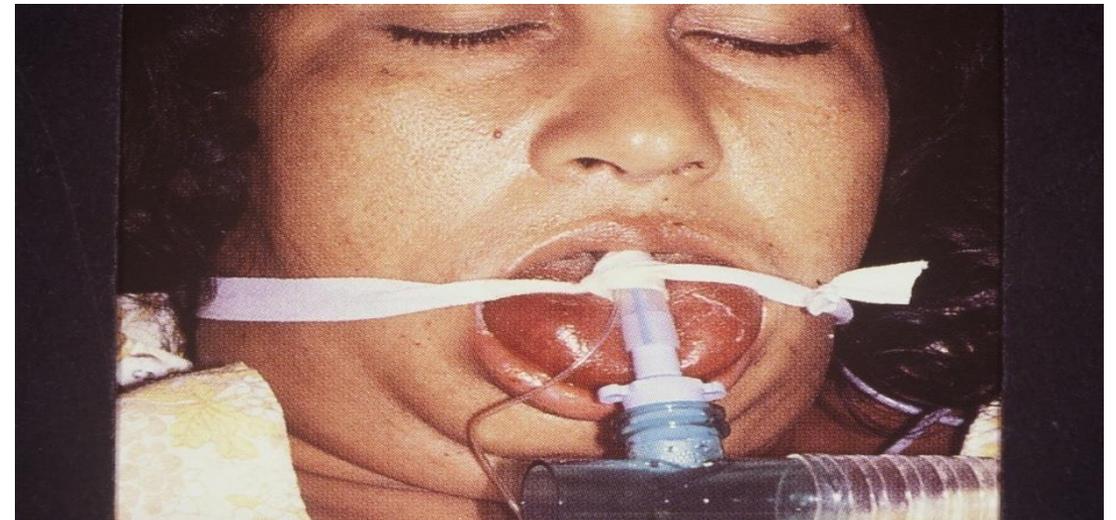
Phase tardive

Production de CYTOKINES, recrutement de cellules inflammatoires





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 SUIVANT

1. Installation aiguë (min à qq h) d'une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne et **au moins 1 élément suivant**

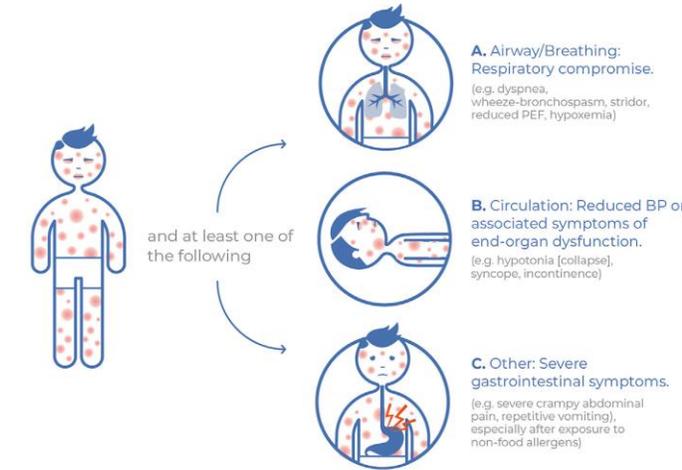
- Atteinte respiratoire
- Hypotensions artérielle ou signe de mauvaise perfusion

2. **Au moins 2 des éléments** suivants apparaissant rapidement après exposition à un probable allergène

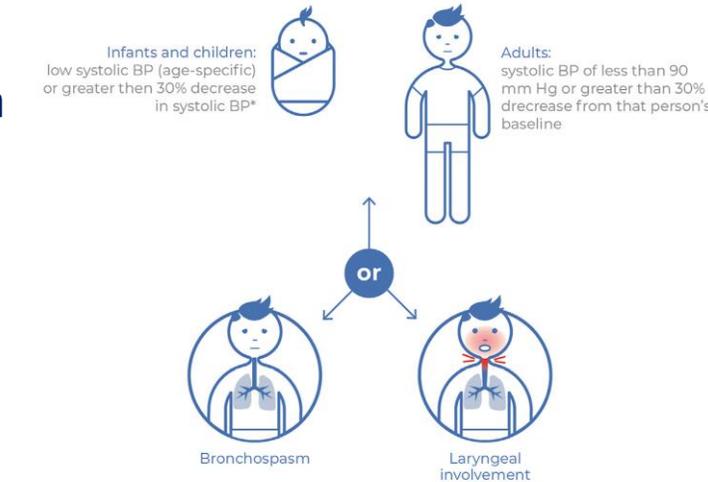
- Atteinte respiratoire
- Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes
- Signes gastro-intestinaux persistants

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following **two criteria is fulfilled**

① Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)



② Acute onset of **hypotension*** or **bronchospasm** or **laryngeal involvement†** after exposure to a known or highly probable allergen for that patient (minutes to several hours), **even in the absence of typical skin involvement.**



PEF, Peak expiratory flow; BP blood pressure.

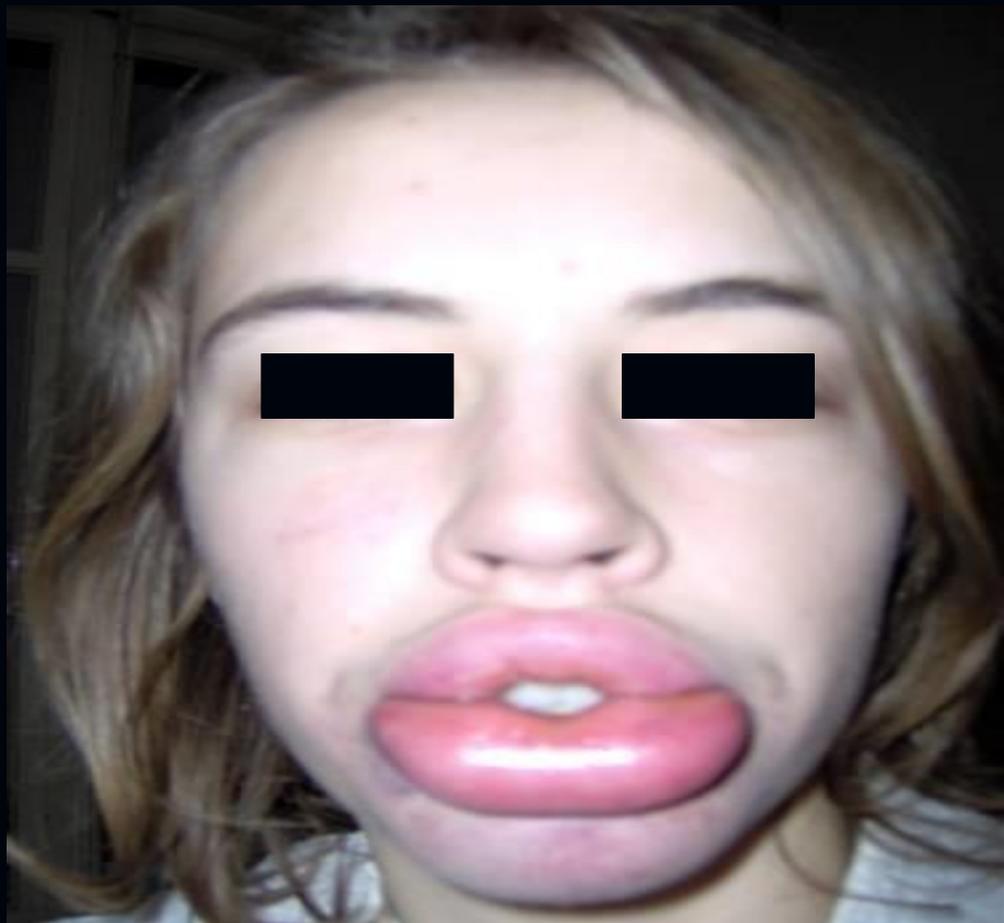
*Hypotension defined as a decrease in systolic BP greater than 30% from that person's baseline, OR
i. Infants and children under 10 years: systolic BP less than (70mmHg + [2 x age in years])
ii. Adults: systolic BP less than < 90 mmHg

† Laryngeal symptoms include: stridor, vocal changes, odynophagia.

RECOMMENDATIONS WAO

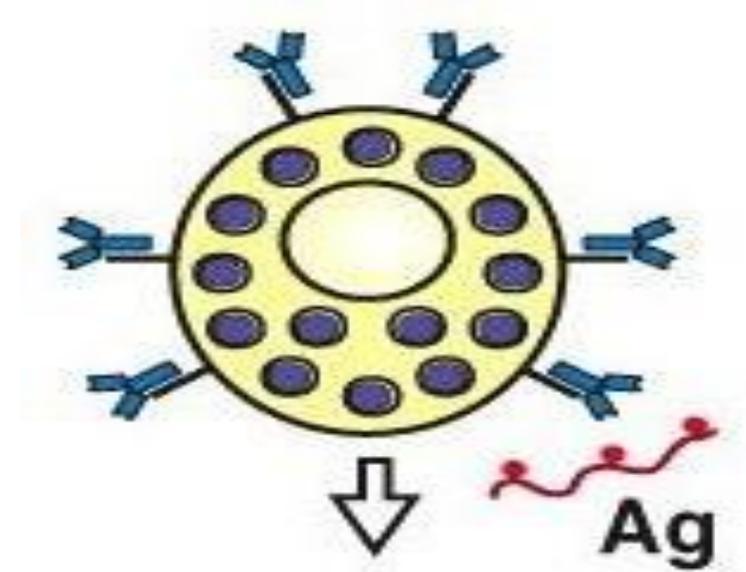
(Not anaphylaxis)		ANAPHYLAXIS		
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptom/sign(s) from 1 organ system present	Symptom/sign(s) from ≥ 2 organ systems listed in grade 1	Any 1 (or more) of the following symptom/signs:	Any 1 (or more) of the following symptom/signs:	Any 1 (or more) of the following symptom/signs:
Cutaneous <ul style="list-style-type: none"> • Urticaria and/or erythema-warmth and/or pruritus, other than localized at the injection site And/or <ul style="list-style-type: none"> • Tingling, or itching of the lips* or • Angioedema (not laryngeal) 		Lower airway <ul style="list-style-type: none"> • Mild bronchospasm, e.g., cough, wheezing, shortness of breath which responds to treatment 	Lower airway <ul style="list-style-type: none"> • Severe bronchospasm e.g., not responding or worsening in spite of treatment 	Lower or upper airway <ul style="list-style-type: none"> • Respiratory failure
Or	And/or	And/or	And/or	And/or
Upper respiratory <ul style="list-style-type: none"> • Nasal symptoms (e.g., sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus, and/or nasal congestion) And/or <ul style="list-style-type: none"> • Throat-clearing (itchy throat)* And/or <ul style="list-style-type: none"> • Cough not related to bronchospasm 	Gastrointestinal** <ul style="list-style-type: none"> • Abdominal cramps and/or • Vomiting/ diarrhea that do not meet criteria for anaphylaxis as listed in Table 2. 	Gastrointestinal* <ul style="list-style-type: none"> • Abdominal cramps and/or • Vomiting/ diarrhea 	Upper airway Laryngeal edema with stridor	Cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> • Collapse/ hypotension • Loss of consciousness (vasovagal events excluded)
Or		And/or		
Conjunctival <ul style="list-style-type: none"> • Erythema, pruritus, or tearing 		Uterine cramps +/- uterine bleeding		
Or				
Other <ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Metallic taste 				



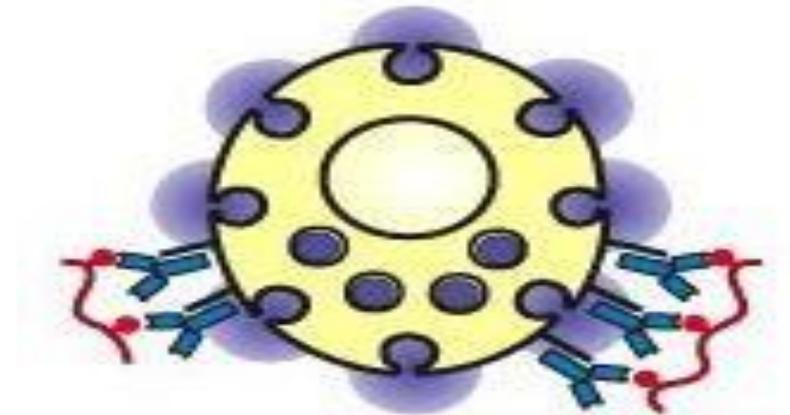


LES HSI ALLERGIQUES

- < 10% des HS immédiates
- Dues à l'activation des mastocytes via des IgE spécifiques du médicament
 - Prise antérieure (sensibilisation)
- Manifestations:
 - Début <1h après la prise (ou le début de la perfusion)
 - Régression <6h
 - Souvent sévère (Grade >II selon Ring et Messmer)



Activation immunologique (IgE)



Dégranulation mastocytaire

LES HSI NON ALLERGIQUES

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

	HSI allergique	HSI non allergique
Sévérité	Fréquente	Rare
Evolution symptômes	Rapide	Lente
Délai / administration du médicament	< 1 h	> 1 h
Médicament en cause	1 seul	Plusieurs très différents
Dose-dépendance	Non	Oui
Urticaire	Non	Oui
Atopie	Non	Oui
Réintroduction	Non ou IDT	Oui

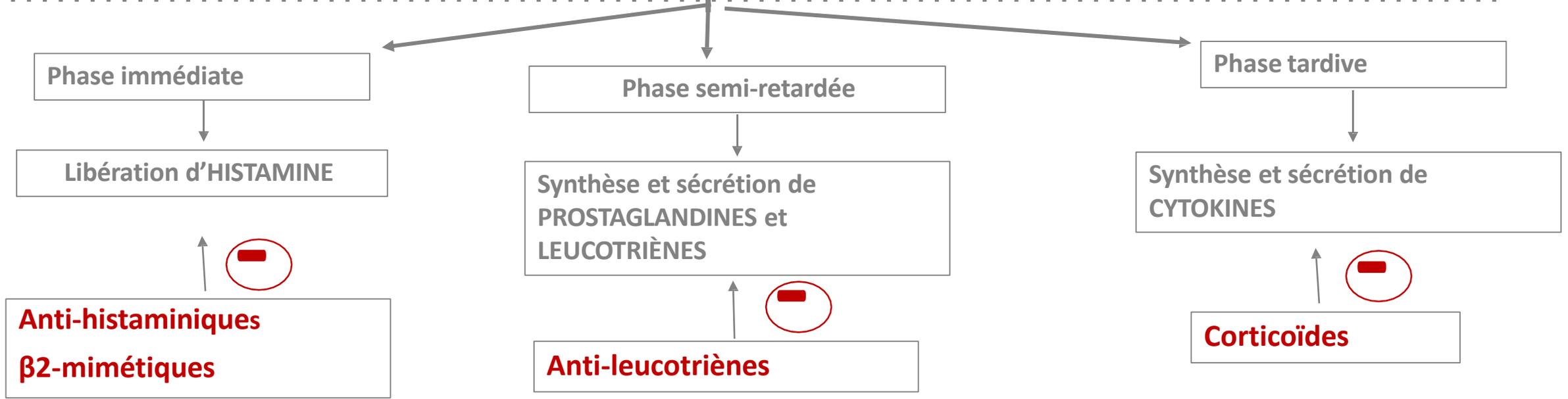
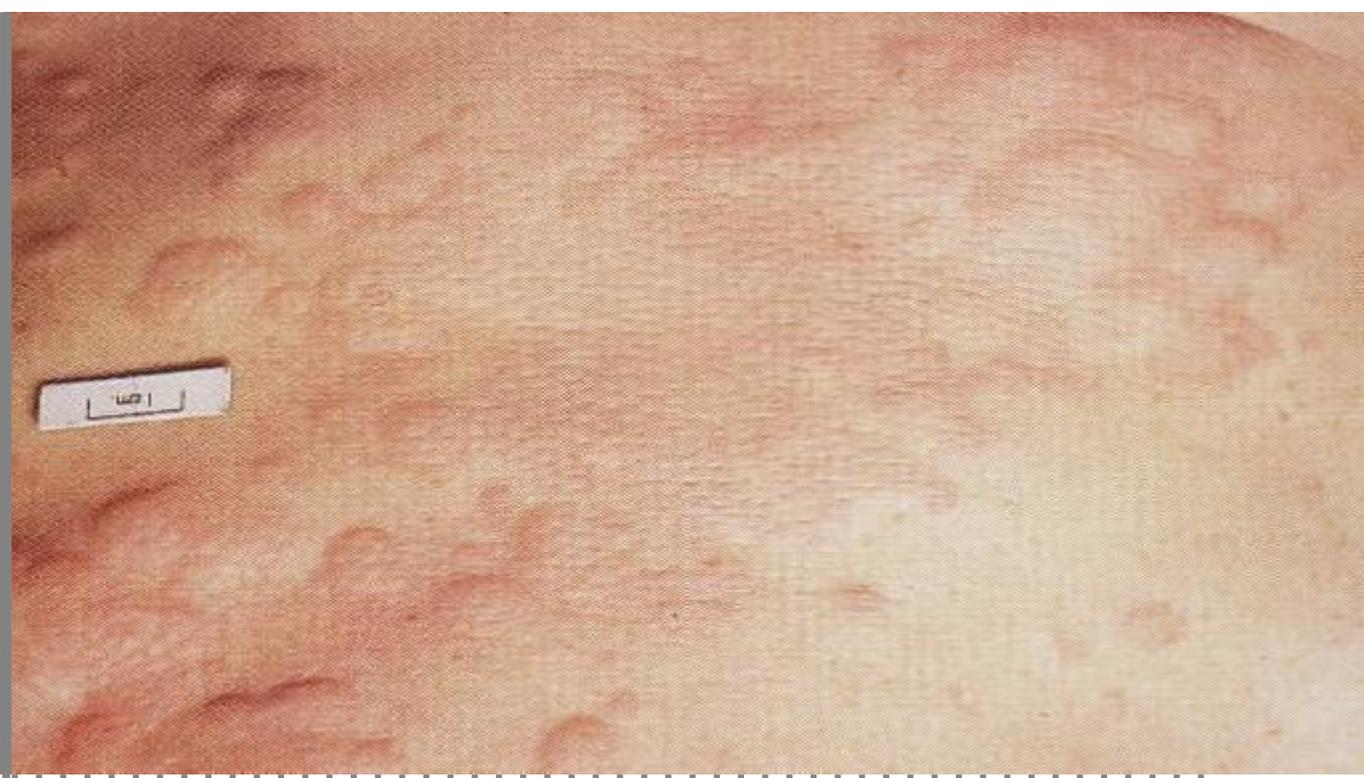
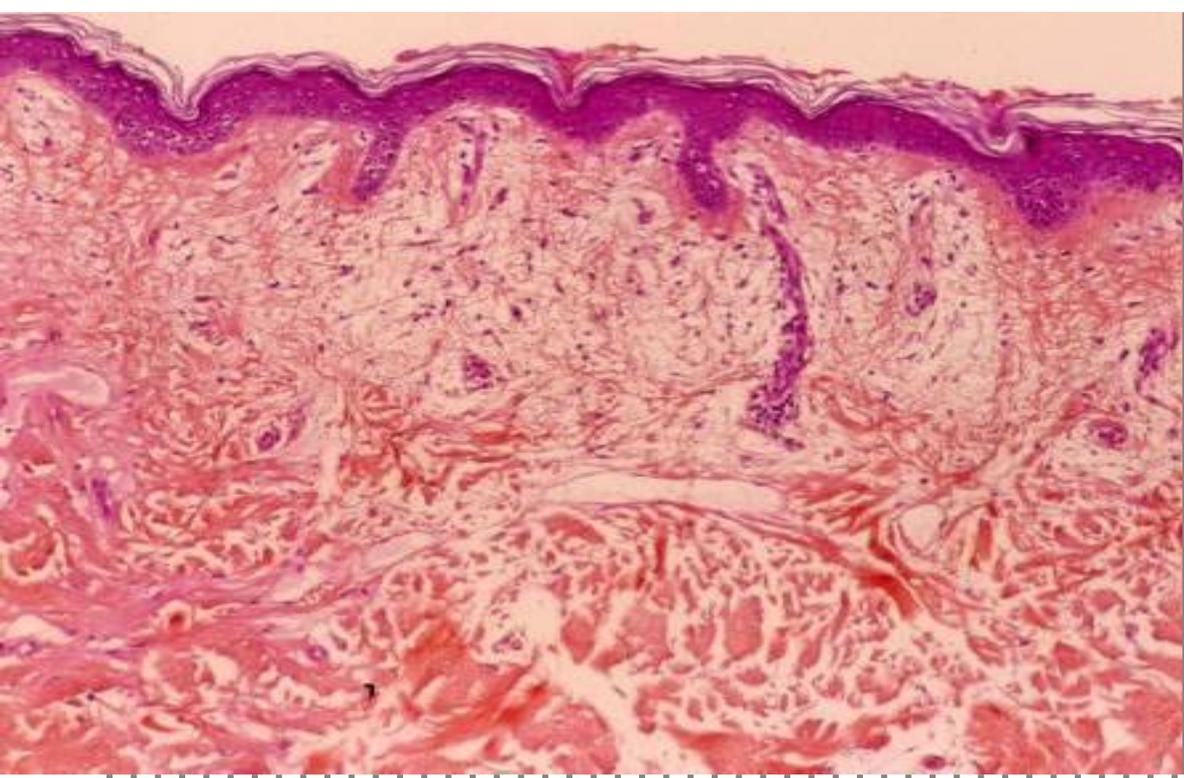
HYPERSENSIBILITÉS IMMÉDIATES

CONDUITE À TENIR EN URGENCE

1. TRAITEMENT
2. BIOLOGIE

1. TRAITEMENT

- Eviction de l'allergène +++
- REACTION PRECOCE → ANTI HISTAMINIQUES
- REACTION TARDIVE → CORTICOIDES
- REACTION SEVERE → ADRENALINE



PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE

- **Grade 1 :**
 - anti-histaminiques

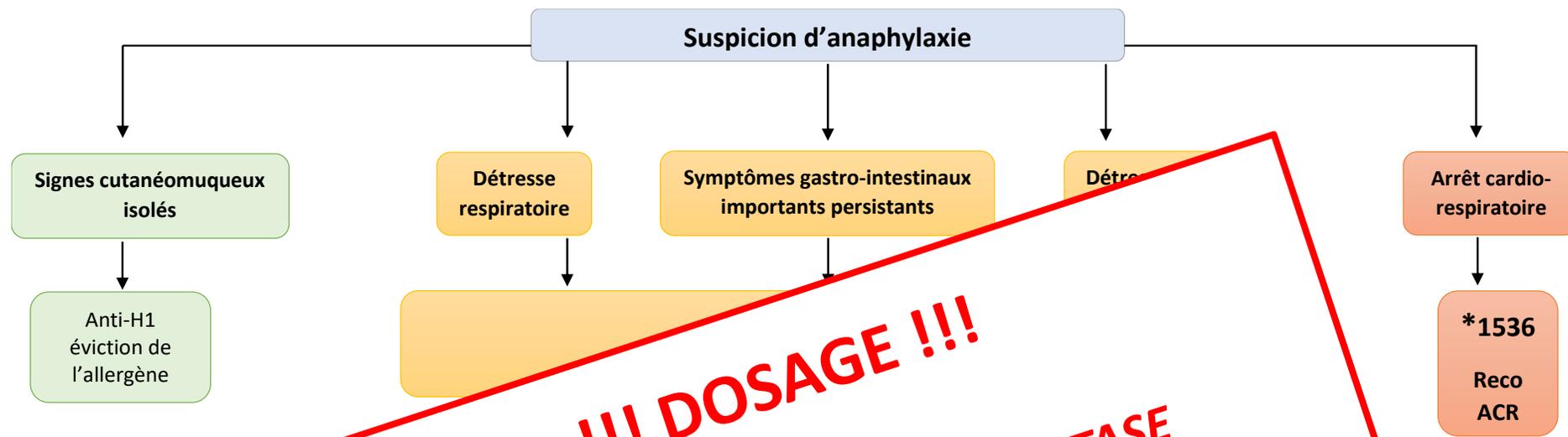
- **Grade 2-3:**
 - 2VVP, remplissage vasculaire par cristalloïdes
 - 1 ampoule de polaramine
 - 1mg/kg de corticoïdes
 - Aérosols de salbutamol en cas de bronchospasme
 - Bolus d'adrénaline
 - IV : 0.01mg (grade 2), 0,1mg (grade 3)
 - IM: 0,3 à 0,5mg si >50kg (stylo auto-injectable)

- **Grade 4 :** prise en charge de l'ACR (adrénaline 1mg)

ATTENTION : stopper l'exposition à l'allergène

CAS PARTICULIERS

- **Femmes enceintes** : ephedrine et DLG (si résistance, passer à l'adrénaline)
- **Béta bloquants** : Glucagon 1 à 2 mg IVD AR toutes les 5 minutes
- **La cortisone n'est pas le traitement de l'anaphylaxie**



!!! DOSAGE !!!

T 30min: HISTAMINE – TRYPTASE

T 90 min : TRYPTASE HISTAMINE

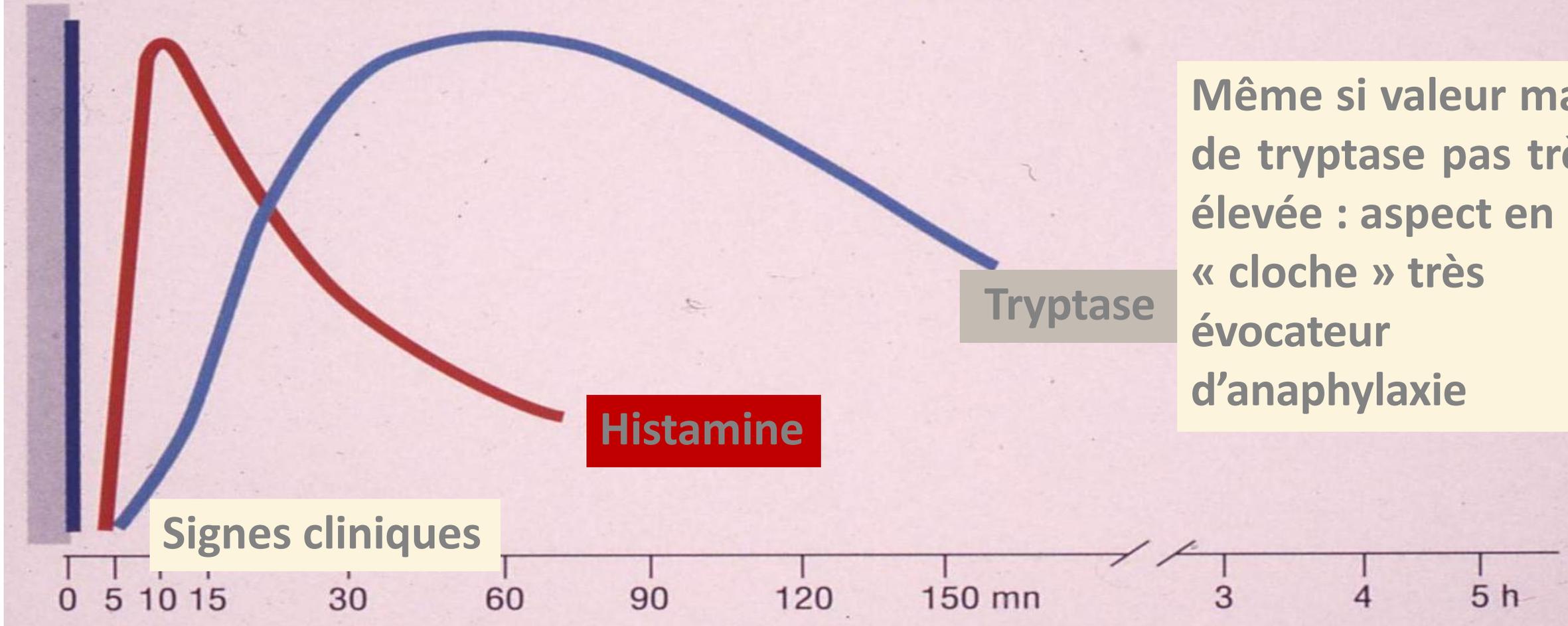
T 24h : TRYPTASE

° En cas d'atteinte des voies respiratoires (œdème laryngé), aérosol avec 2 à 5 mg d'Adrénaline dans du sérum salé isotonique, QSP 5 mL, toutes les 20 minutes

°° **Alternative uniquement si atteinte cardio-vasculaire** : Adrénaline IVD 0,05 mg/1-2 min
 Détresse respiratoire : bronchospasme, hypoxémie, dyspnée laryngée, stridor, ↓DEP, cyanose, etc
 Signes gastro-intestinaux importants persistants : douleur abdominale intense, vomissements, diarrhées
 Détresse cardiovasculaire : hypotension (PAS<90 mmHg ou ↓30% de la valeur basale) ou signes de mauvaise perfusion d'organe (collapsus, syncope, hypotonie, incontinence, temps de recoloration cutanée > 3 sec)

2. BIOLOGIE LORS DE L'ACCIDENT

Cinétiques de dosage



Signes cliniques

Histamine

Tryptase

Même si valeur max de tryptase pas très élevée : aspect en « cloche » très évocateur d'anaphylaxie

HYPERSENSIBILITÉS IMMÉDIATES

CAT À DISTANCE

1. INTERROGATOIRE POLICIER

- Type de réaction.
- Médicament(s) imputable(s)
- Délai entre prise médicamenteuse et symptômes
- Durée des symptômes
- Date de l'accident
- Prise antérieure du (des) médicament (s) imputable(s)



Délai < 1 heure
Sévérité > ou = à un grade 2
Délai de régression en quelques heures

- ➔ Nous permet de différencier si mécanisme immuno-allergique ou non
- ➔ **Hypersensibilité immédiate allergique (<10%) ou non allergique (>90%)**

2. TESTS CUTANÉS (6 SEMAINES APRÈS LA RÉACTION)

PRICK - TEST

■ Lecture à 20 minutes

- Témoin négatif : sérum physiologique
- Témoin positif : Histamine

■ Prick positif

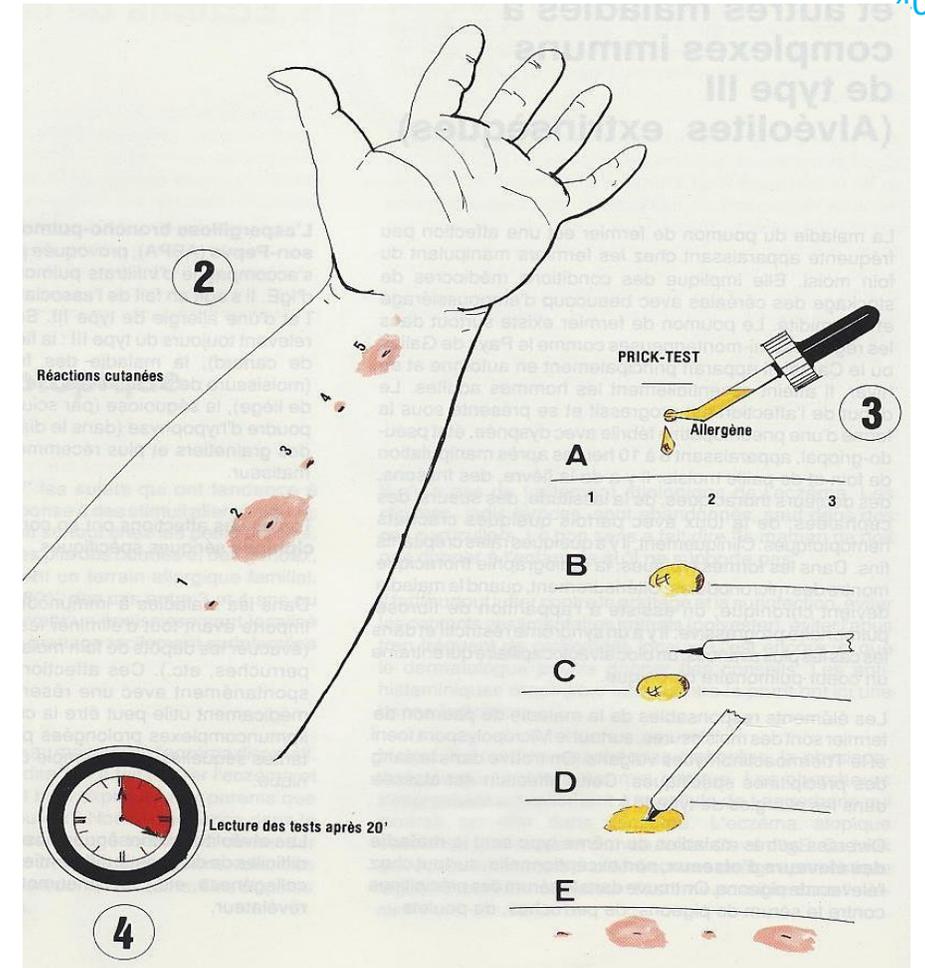
- Si papule > 3mm (enfant : 2mm)
- Si papule > ou = à la moitié du témoin positif
- La taille de l'érythème est spécifique si >10mm

■ Prick négatif :

- Si papule < à la moitié du diamètre du témoin positif

■ Prick non interprétable

- Si témoin négatif positif (>3mm) : dermatographisme
- Si témoin positif négatif (<3mm): pas de réactivité cutanée





1



Après 20 minutes...

Acarien

Tests toujours réalisés
avec :

Témoin positif

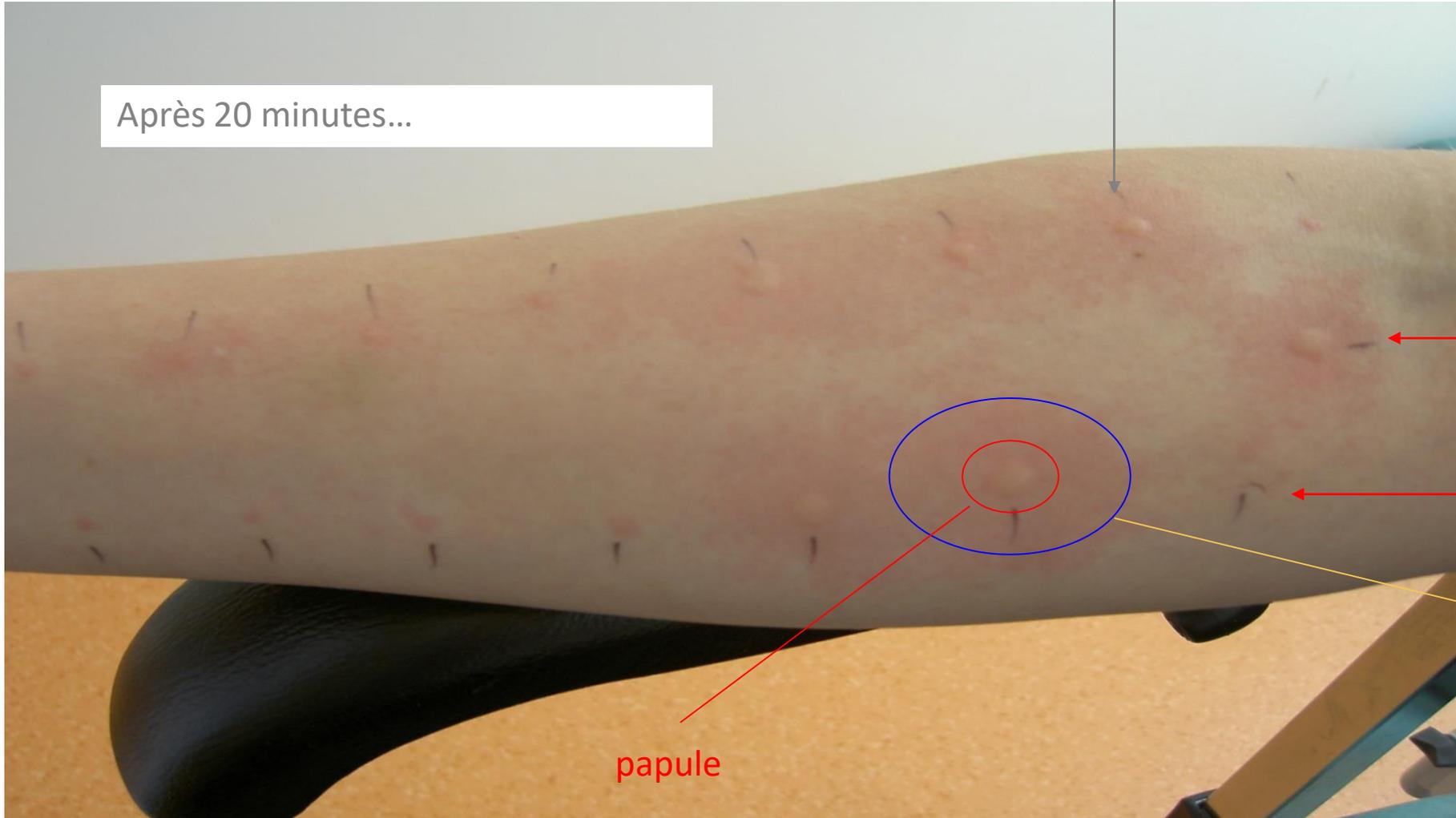
= histamine

Témoin négatif

= diluant

Erythème

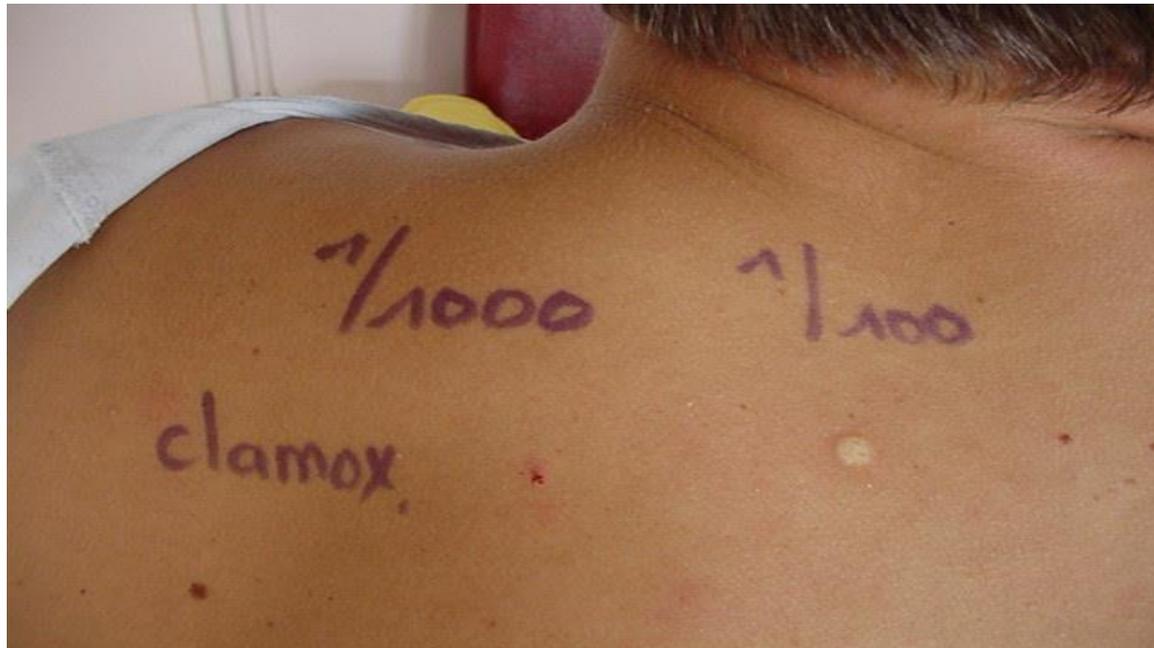
papule



3. INTRADERMOREACTIONS (IDR)

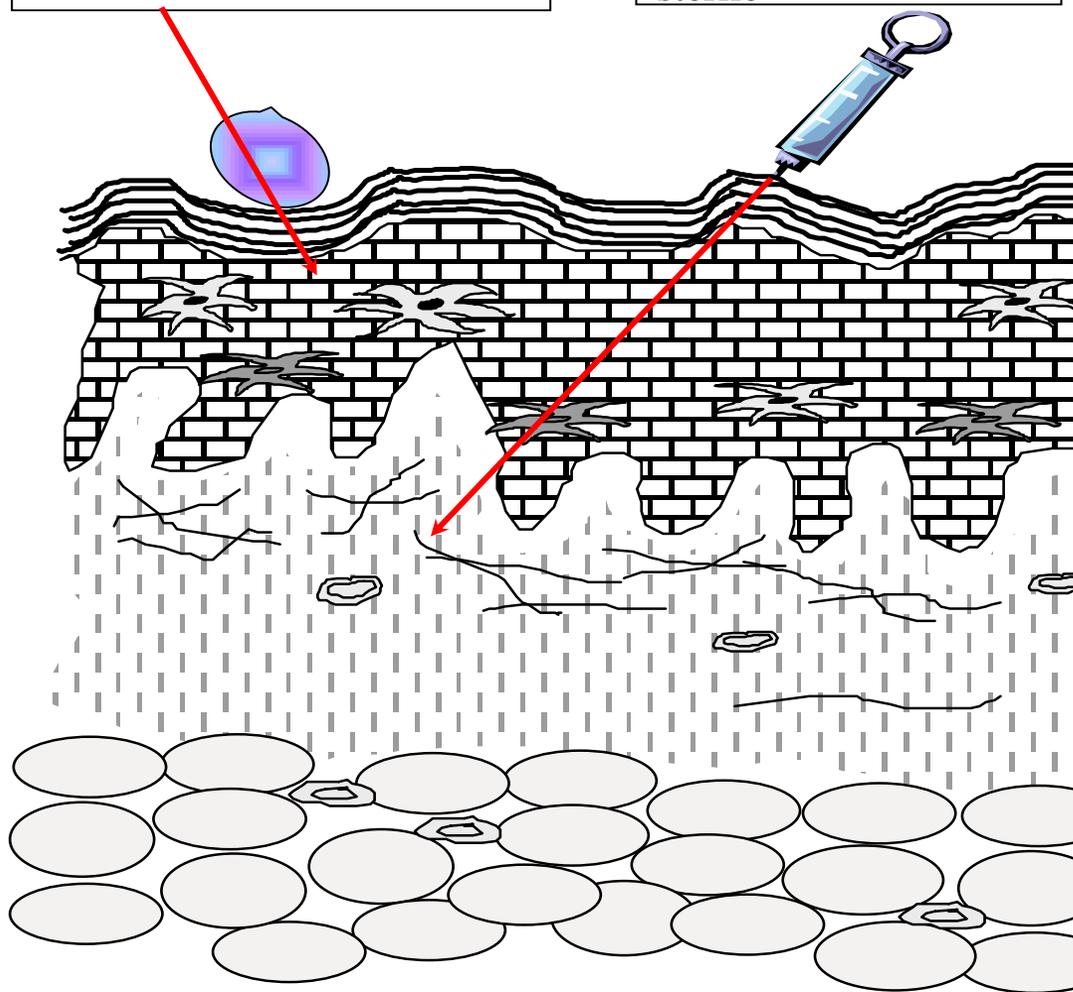
43

- 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 le diamètre de P20 \geq ou = $P_i + 3$ mm et Érythème périphérique



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

IDR: injection intradermique de l'allergène de façon stérile



4. Test de Provocation Labiale (TPL)

■ Indications :

- Avant le test de réintroduction si la réaction est sévère
- Remplace les IDR quand le médicament n'existe pas en injectable

■ Modalités :

- Coton-tige ou compresse imbibée de la solution prick
- Applications toutes les 20min successivement :
 - Labial : Lèvre externe inférieure
 - Vestibulaire : face interne de la lèvre inférieure
 - Langue : dessus de la langue
 - Gargarisme
- On recherche une réaction locale

5. Test de provocation orale

■ Si la réaction est ancienne (> 3 mois)

- Première série de tests cutanés
 - Tests cutanés faussement négatifs
 - Nécessité de réactiver l'immunité adaptative (IgE spécifiques)
 - Administration de la dose de **RAPPEL** (1/10^{ième} de la dose totale)

- Seconde série de tests cutanés
 - Si les tests sont positifs : confirmation de l'allergie
 - Si les tests sont négatifs : test de réintroduction (= gold standard pour confirmer l'absence d'allergie)
 - **TESTS DE RÉINTRODUCTION:**
 - Dose A : placebo
 - Dose B : 1/100^{ième} de dose totale
 - Dose C : dose totale minimale disponible

■ Si la réaction est récente (entre 1 à 3 mois)

- Une seule série de tests suffit

Les messages clés

Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont **rarement allergiques**

La cellule clé est le **mastocyte**

Le traitement spécifique de l'anaphylaxie sont les **anti-H1 et l'adrénaline**

Il faut penser à la **tryptase** per-critique

Un **interrogatoire** rigoureux permet de faire le diagnostic

Délai de survenue

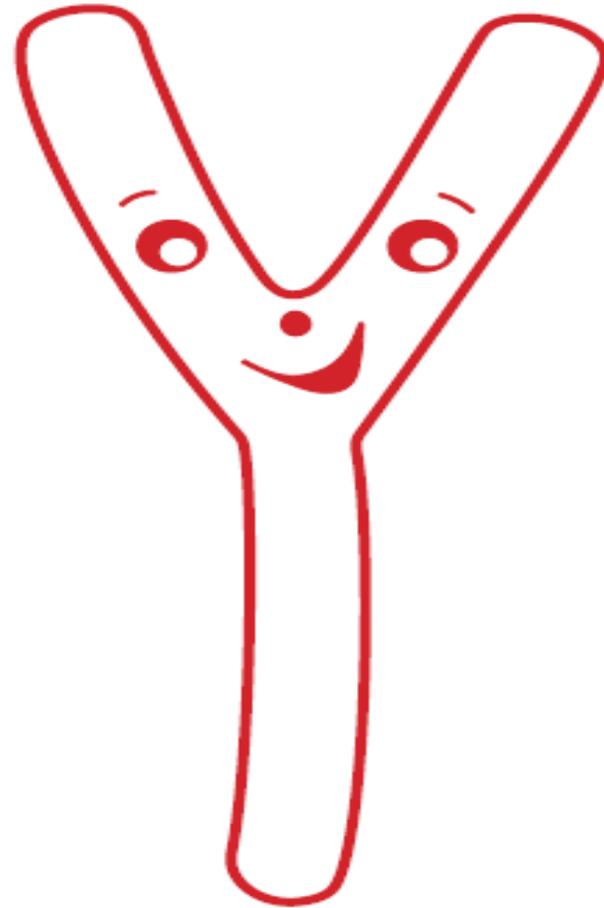
Délai de régression

Sévérité

Les **tests allergologiques** sont réalisés pour confirmer le diagnostic

Ne pas faire d'éviction médicamenteuse abusive

MERCI



www.chu-lyon.fr



HCL

**HOSPICES CIVILS
DE LYON**