

# Hypersensibilité aux médicaments

## Physiopathologie

Pr JF Nicolas – novembre 2022  
[jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr](mailto:jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr)

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

# 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



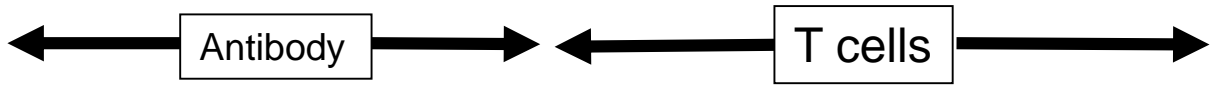
**L**es médicaments peuvent induire différents types de réactions immunologiques qui, avec les hypersensibilités non allergiques, représentent 15 % de l'ensemble des effets indésirables des médicaments. L'hypersensibilité non allergique, la plus fréquente, ressemble à de l'allergie sans mécanisme immunologique prouvé.<sup>1</sup> 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. >>>

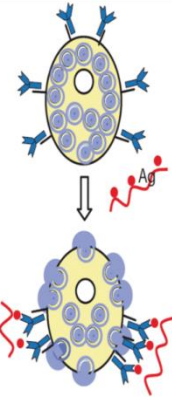
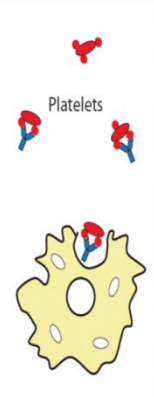
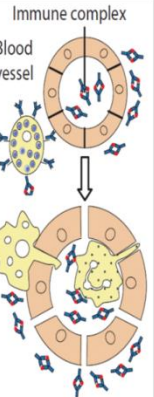
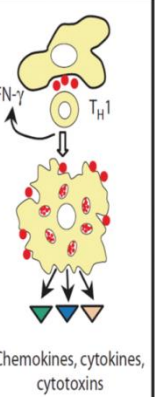
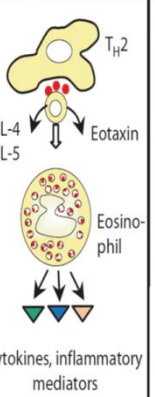
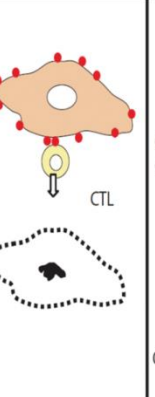
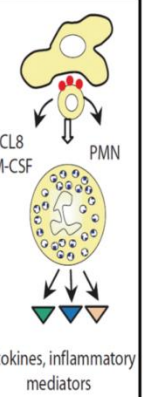
# Que retenir ?

- Les médicaments sont des produits chimiques; les produits chimiques sont des produits toxiques (xénobiotiques) pro-inflammatoires
- L'allergie au travail et au conjoint n'est pas de l'allergie
- Préférer Hypersensibilité à Allergie comme diagnostic initial
- Préférer Œdème du visage à Œdème de Quincke
- 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
- 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

# Hypersensibilités

## Classification de Gell & Coombs



	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
<b>Immune reactant</b>	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ <b>Th1/Type 1</b>	IL-5, IL-4/IL-13 <b>Th2/Type 2</b>	Perforin/ granzyme B <b>Cytotoxic</b>	CXCL8, <b>Th17/Type 17</b>
<b>Antigen</b>	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
<b>Effector</b>	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
<b>Maladies autoimmunes et allergiques</b>	Anaphylaxie Rhinite allergique Asthme (crise)	Réaction transf. Anémie hémol. Thyroidite 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
<b>Dermatoses autoimmunes et allergiques</b>	Urticaire contact	Pemphigus Pemphigoïde Urticaire chroni.	Vascularites Alvéolites ImmunoAllergiques	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
<b>Allergies médicaments</b>	<b>Anaphylaxie Urticaire, AO</b>	<b>Cytopénies medic. MAI induites</b>	<b>Vascularites immuno-all Arthus</b>	<b>Exanthème médic.</b>	<b>DRESS</b>	<b>Lyell Stevens-Johnson</b>	<b>PEAG</b>

# Hypersensibilité (HS) aux médicaments

```
graph TD; A[Hypersensibilité (HS) aux médicaments] --> B[HS Allergique  
Rare (5%)]; A --> C[HS Non Allergique  
Fréquente (95%)]; B --- D[sévère]; C --- E[bénigne]
```

HS Allergique  
Rare (5%)

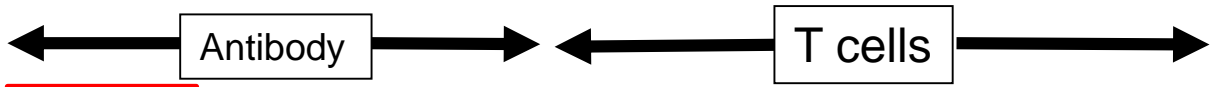
HS Non Allergique  
Fréquente (95%)

**sévère**

**bénigne**

# Hypersensibilités

## Classification de Gell & Coombs



	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
<b>Immune reactant</b>	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ <b>Th1/Type 1</b>	IL-5, IL-4/IL-13 <b>Th2/Type 2</b>	Perforin/ granzyme B <b>Cytotoxic</b>	CXCL8, <b>Th17/Type 17</b>
<b>Antigen</b>	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
<b>Effector</b>	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
<b>Maladies autoimmunes et allergiques</b>	Anaphylaxie Rhinite allergique Asthme (crise)	Réaction transf. Anémie hémol. Thyroidite 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
<b>Dermatoses autoimmunes et allergiques</b>	Urticaire contact	Pemphigus Pemphigoïde Urticaire chroni.	Vascularites Alvéolites ImmunoAllergiques	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
<b>Allergies médicaments</b>	<b>Anaphylaxie Urticaire, AO</b>	<b>Cytopénies medic. MAI induites</b>	<b>Vascularites immuno-all Arthus</b>	<b>Exanthème médic.</b>	<b>DRESS</b>	<b>Lyell Stevens-Johnson</b>	<b>PEAG</b>

# 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 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 :

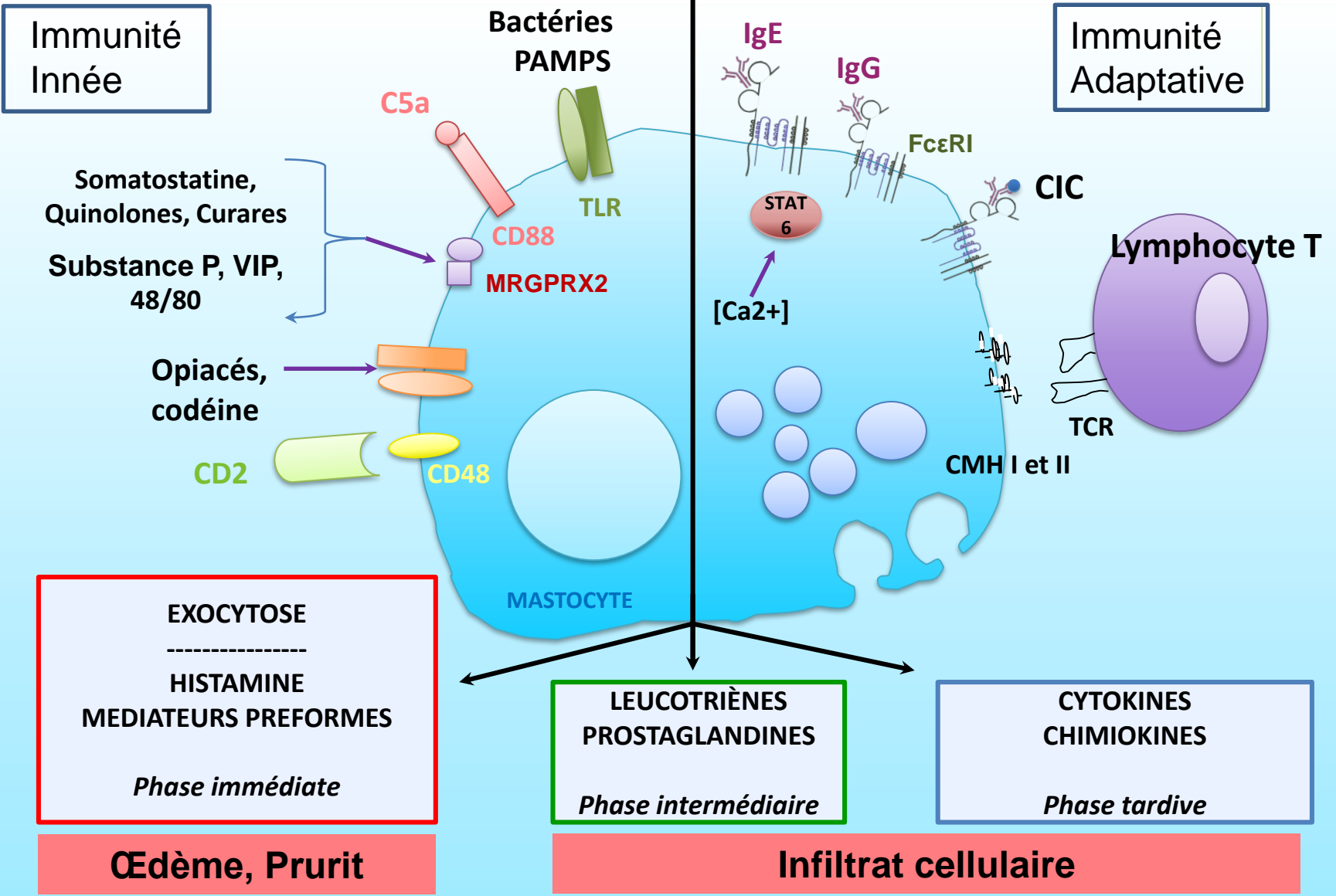
L'urticaire est l'une des affections dermatologiques les plus fréquentes : 15-20 % de la population a au moins une poussée au cours de sa vie et 2 % de la population souffre d'urticaire chronique. L'urticaire motive 1 à 2 % des consultations de dermatologie et d'allergologie.<sup>1</sup> L'urticaire médicamenteuse est, en termes de fréquence, la deuxième manifestation clinique liée aux médicaments après l'exanthème maculo-papuleux.<sup>2</sup> Un mécanisme allergique est rare, en cause dans moins de 10 % des cas.<sup>3</sup> L'urticaire médicamenteuse se présente sous forme d'urticaire aiguës dont le médiateur principal est l'histamine, que le mécanisme soit allergique ou non. Les angio-œdèmes 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  $\leq 80$  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.<sup>2</sup>

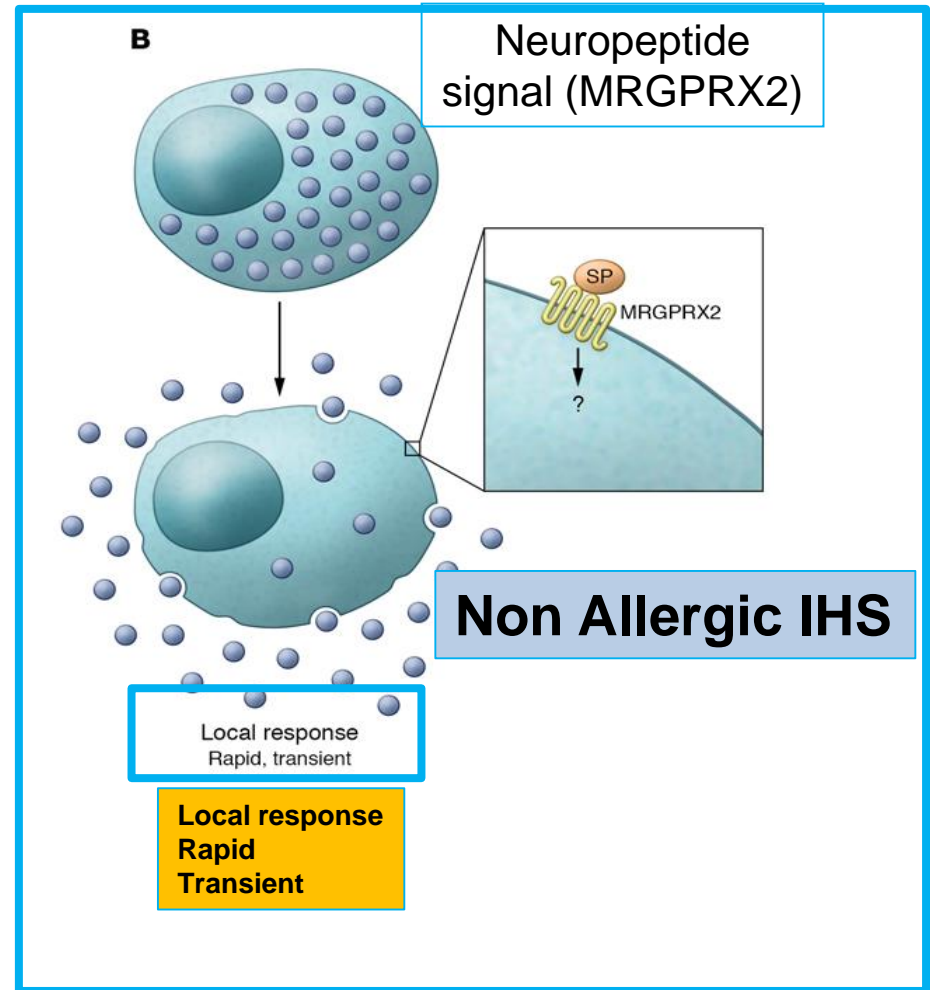
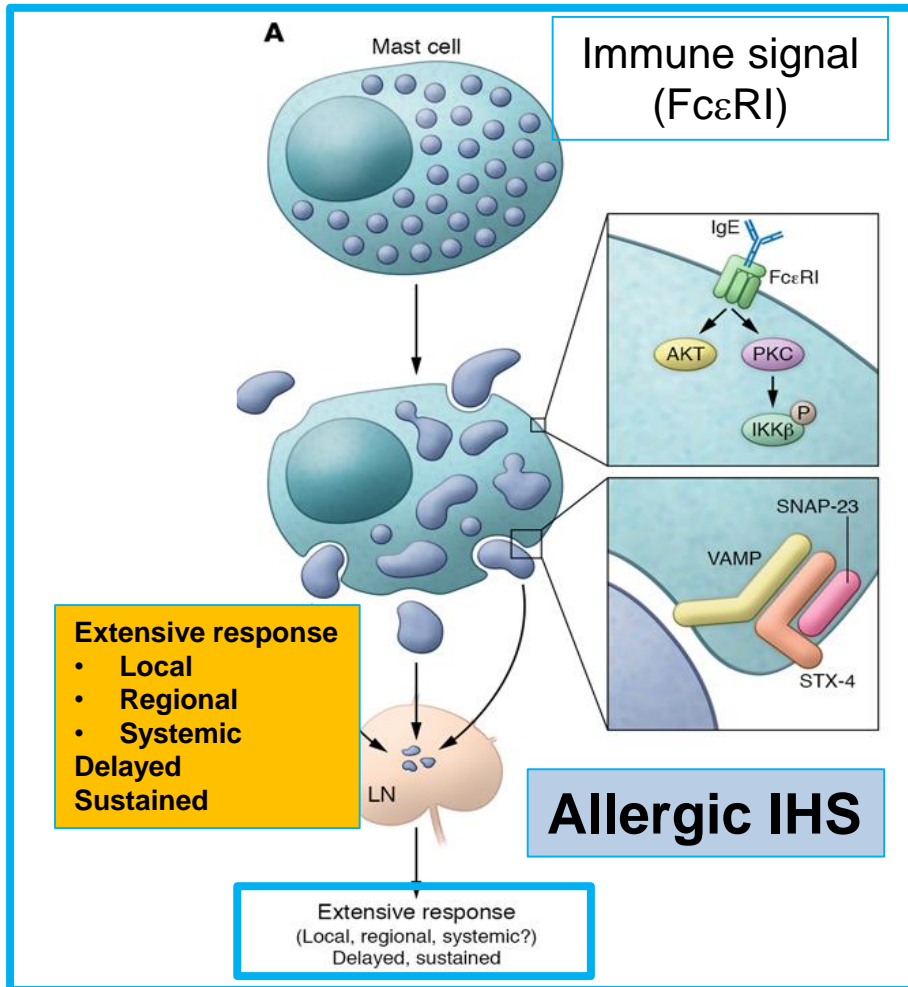
# MASTOCYTES

## Récepteurs et activation





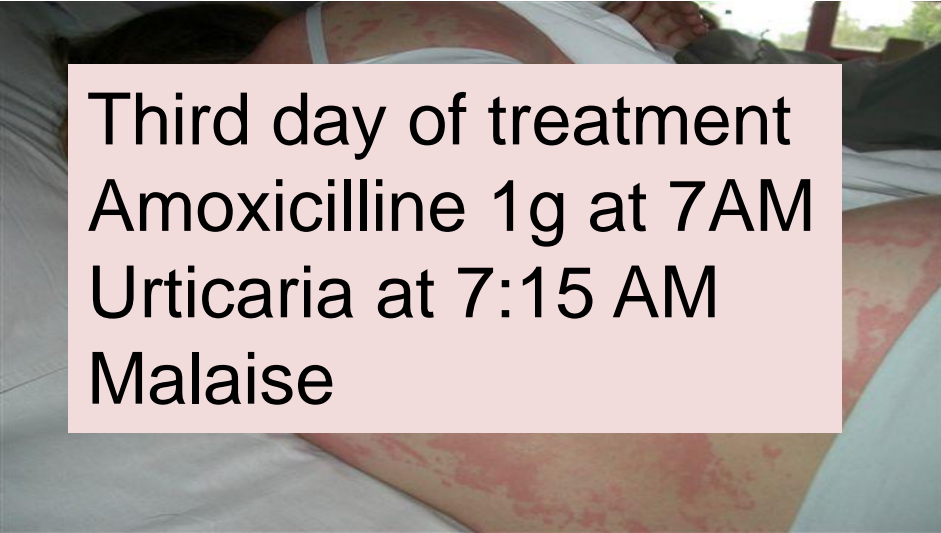
# Two fundamental degranulation pathways in mast cells

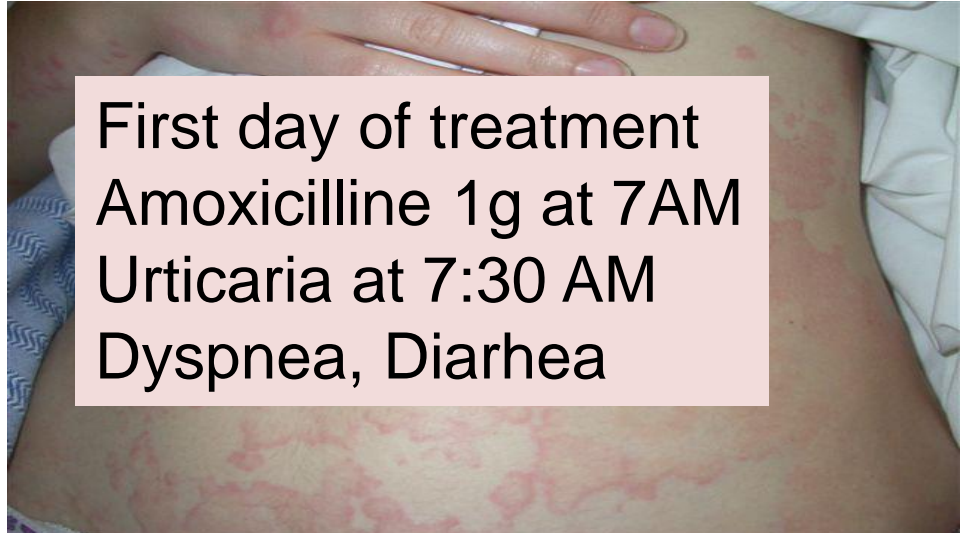


First day of treatment  
Amoxicilline 1g at 7AM  
Urticaria at 11 AM



Third day of treatment  
Amoxicilline 1g at 7AM  
Urticaria at 7:15 AM  
Malaise



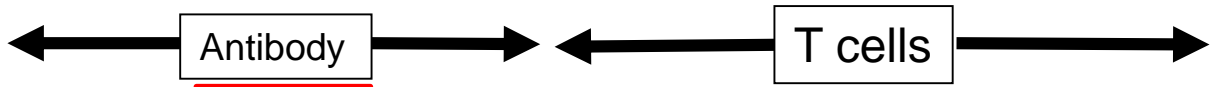


First day of treatment  
Amoxicilline 1g at 7AM  
Urticaria at 7:30 AM  
Dyspnea, Diarhea



# Hypersensibilités

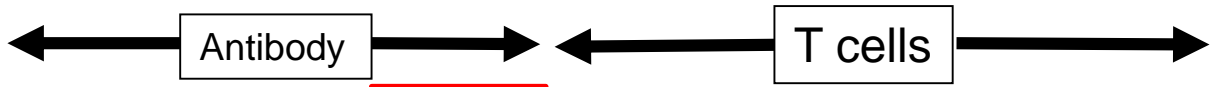
## Classification de Gell & Coombs



	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
<b>Immune reactant</b>	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ <b>Th1/Type 1</b>	IL-5, IL-4/IL-13 <b>Th2/Type 2</b>	Perforin/ granzyme B <b>Cytotoxic</b>	CXCL8, <b>Th17/Type 17</b>
<b>Antigen</b>	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
<b>Effector</b>	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
				Chemokines, cytokines, cytotoxins	Cytokines, inflammatory mediators		Cytokines, inflammatory mediators
<b>Maladies autoimmunes et allergiques</b>	Anaphylaxie Rhinite allergique Asthme (crise)	Réaction transf. Anémie hémol. Thyroidite 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
<b>Dermatoses autoimmunes et allergiques</b>	Urticaire contact	Pemphigus Pemphigoïde Urticaire chroni.	Vascularites Alvéolites ImmunoAllergiques	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
<b>Allergies médicaments</b>	<b>Anaphylaxie Urticaire, AO</b>	<b>Cytopénies medic. MAI induites</b>	<b>Vascularites immuno-all Arthus</b>	<b>Exanthème médic.</b>	<b>DRESS</b>	<b>Lyell Stevens-Johnson</b>	<b>PEAG</b>

# Hypersensibilités

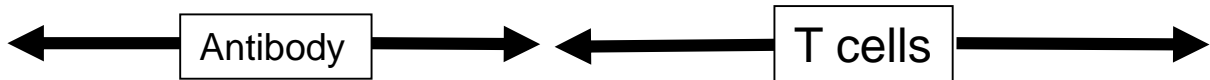
## Classification de Gell & Coombs



	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
<b>Immune reactant</b>	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ <b>Th1/Type 1</b>	IL-5, IL-4/IL-13 <b>Th2/Type 2</b>	Perforin/ granzyme B <b>Cytotoxic</b>	CXCL8, <b>Th17/Type 17</b>
<b>Antigen</b>	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
<b>Effector</b>	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
				Chemokines, cytokines, cytotoxins	Cytokines, inflammatory mediators		Cytokines, inflammatory mediators
<b>Maladies autoimmunes et allergiques</b>	Anaphylaxie Rhinite allergique Asthme (crise)	Réaction transf. Anémie hémol. Thyroidite 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
<b>Dermatoses autoimmunes et allergiques</b>	Urticaire contact	Pemphigus Pemphigoïde Urticaire chroni.	Vascularites Alvéolites ImmunoAllergiques	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
<b>Allergies médicaments</b>	<b>Anaphylaxie Urticaire, AO</b>	<b>Cytopénies medic. MAI induites</b>	<b>Vascularites immuno-all Arthus</b>	<b>Exanthème médic.</b>	<b>DRESS</b>	<b>Lyell Stevens-Johnson</b>	<b>PEAG</b>

# Hypersensibilités

## Classification de Gell & Coombs



	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
<b>Immune reactant</b>	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ <b>Th1/Type 1</b>	IL-5, IL-4/IL-13 <b>Th2/Type 2</b>	Perforin/ granzyme B <b>Cytotoxic</b>	CXCL8, <b>Th17/Type 17</b>
<b>Antigen</b>	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
<b>Effector</b>	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
				Chemokines, cytokines, cytotoxins	Cytokines, inflammatory mediators		Cytokines, inflammatory mediators
<b>Maladies autoimmunes et allergiques</b>	Anaphylaxie Rhinite allergique Asthme (crise)	Réaction transf. Anémie hémol. Thyroidite 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
<b>Dermatoses autoimmunes et allergiques</b>	Urticaire contact	Pemphigus Pemphigoïde Urticaire chroni.	Vascularites Alvéolites ImmunoAllergiques	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
<b>Allergies médicaments</b>	<b>Anaphylaxie Urticaire, AO</b>	<b>Cytopénies medic. MAI induites</b>	<b>Vascularites immuno-all Arthus</b>	<b>Exanthème médic.</b>	<b>DRESS</b>	<b>Lyell Stevens-Johnson</b>	<b>PEAG</b>

# Hypersensibilité type IV Immunité cellulaire

**Type 1**  
IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$

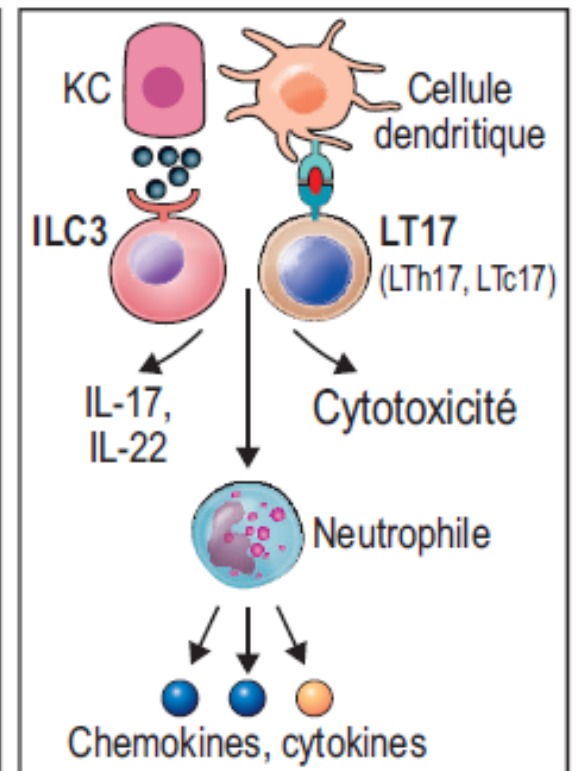
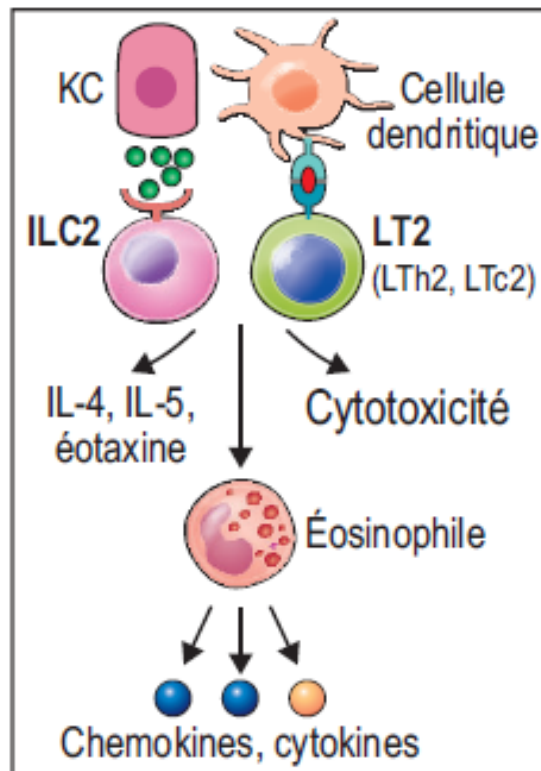
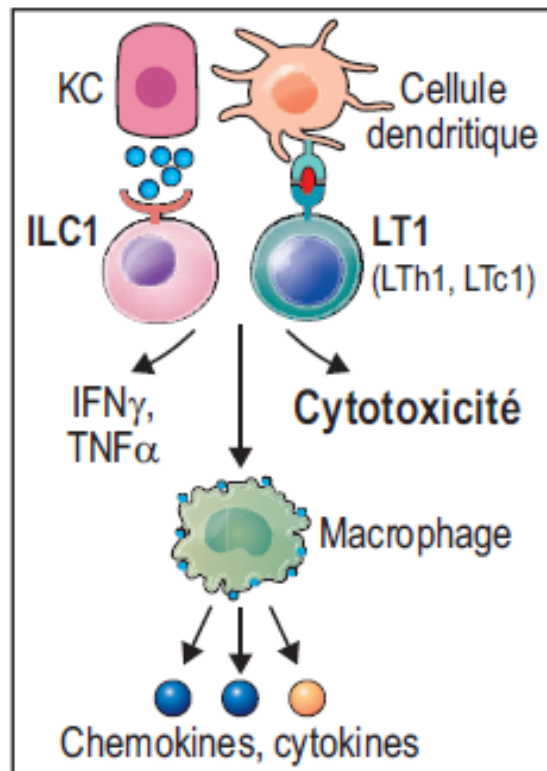
**Type 2**  
IL-4, IL-5, IL-13

**Type 3/17**  
IL-17, IL-22

Macrophages

Éosinophiles

Neutrophiles

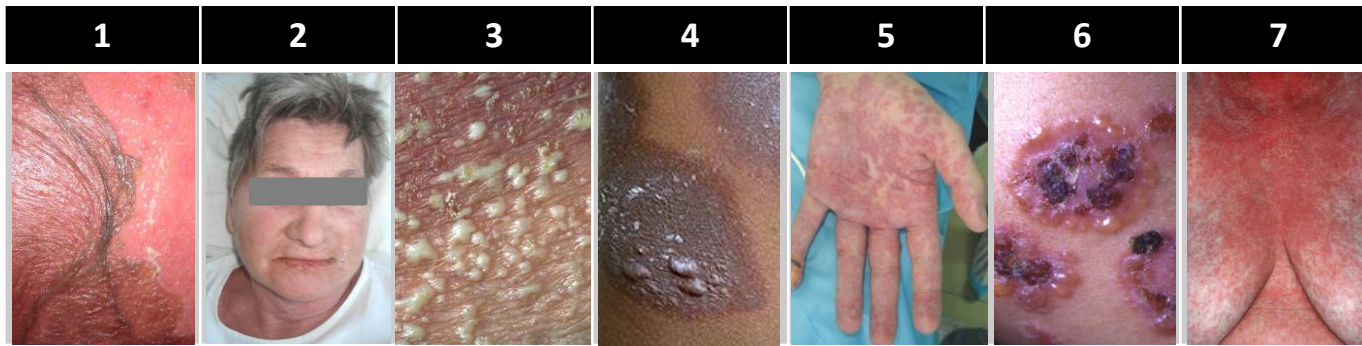


**Table 1**

**Classification des réactions immunitaires cellulaires  
(hypersensibilité retardée de type IV de Gell & Coombs)**



# 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 Dermatitis

## MILD

7 - MPE: Maculo-papular exanthema

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

## Exanthèmes médicamenteux et toxidermies sévères

# Signes généraux et muqueux imposent l'arrêt immédiat du médicament

**L**es 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 cédémateux, 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),<sup>2</sup> 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 BENSÂID\*  
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,



# Département Allergologie et Immunologie Clinique



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



Clinical Research Unit



INSERM translational research team



Allergology & Clinical  
Immunology Department

