

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**

22/05/2024

MASTERCLASS ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE
Module 6 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

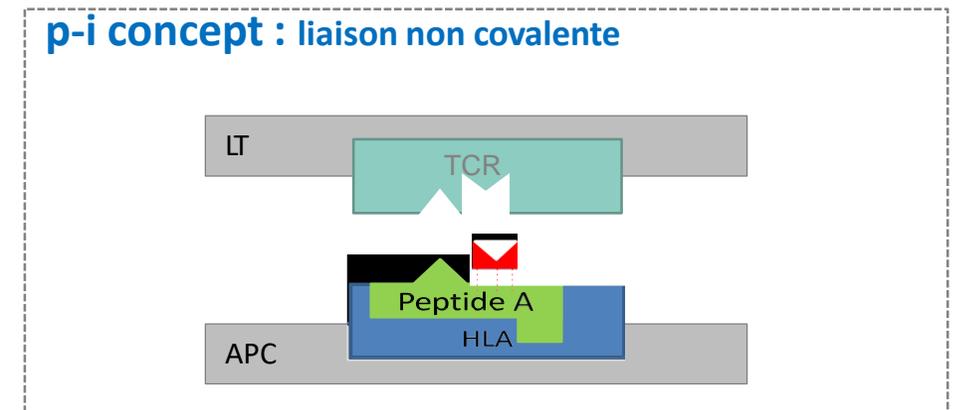
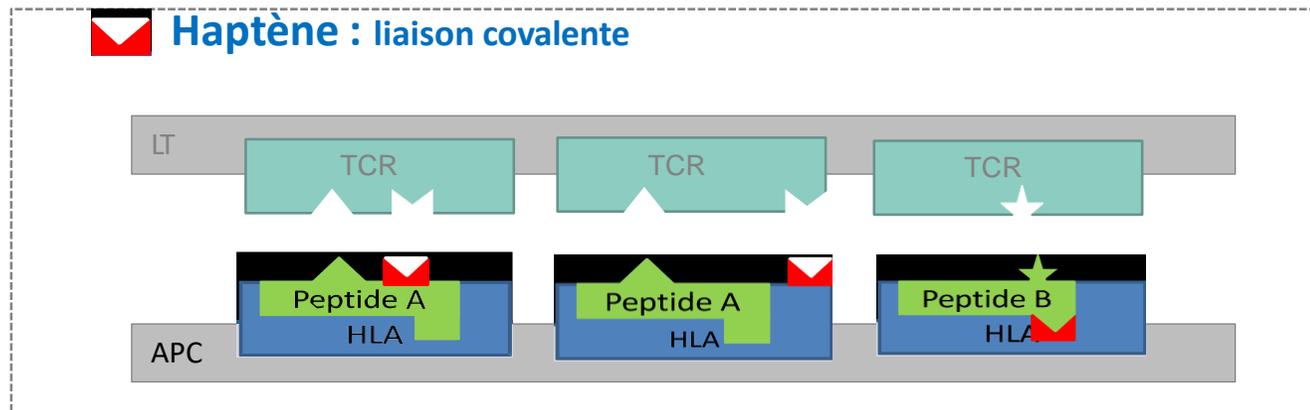
LES MÉDICAMENTS

- **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

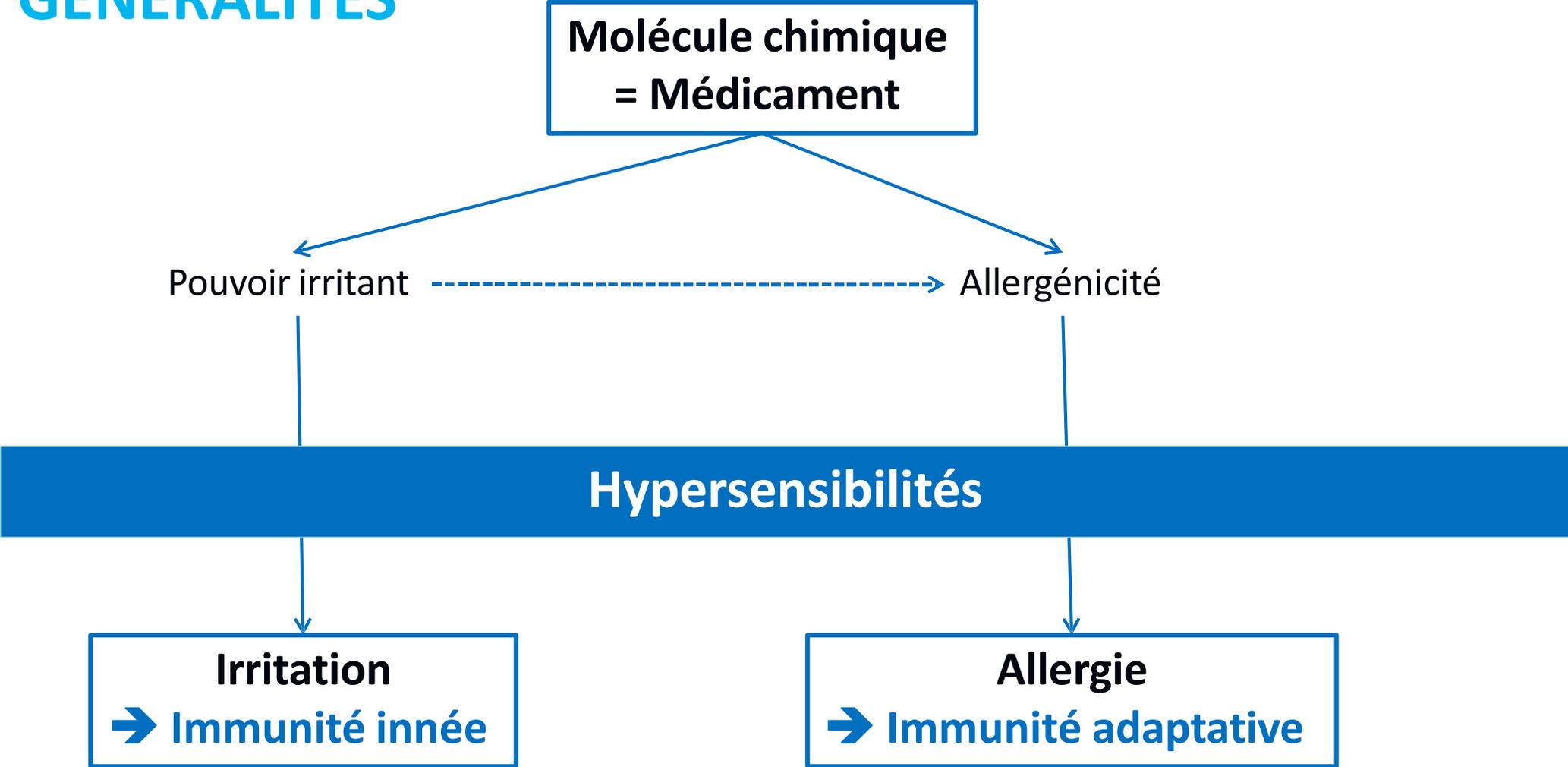
LES MOLÉCULES CHIMIQUES = ALLERGÈNES

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



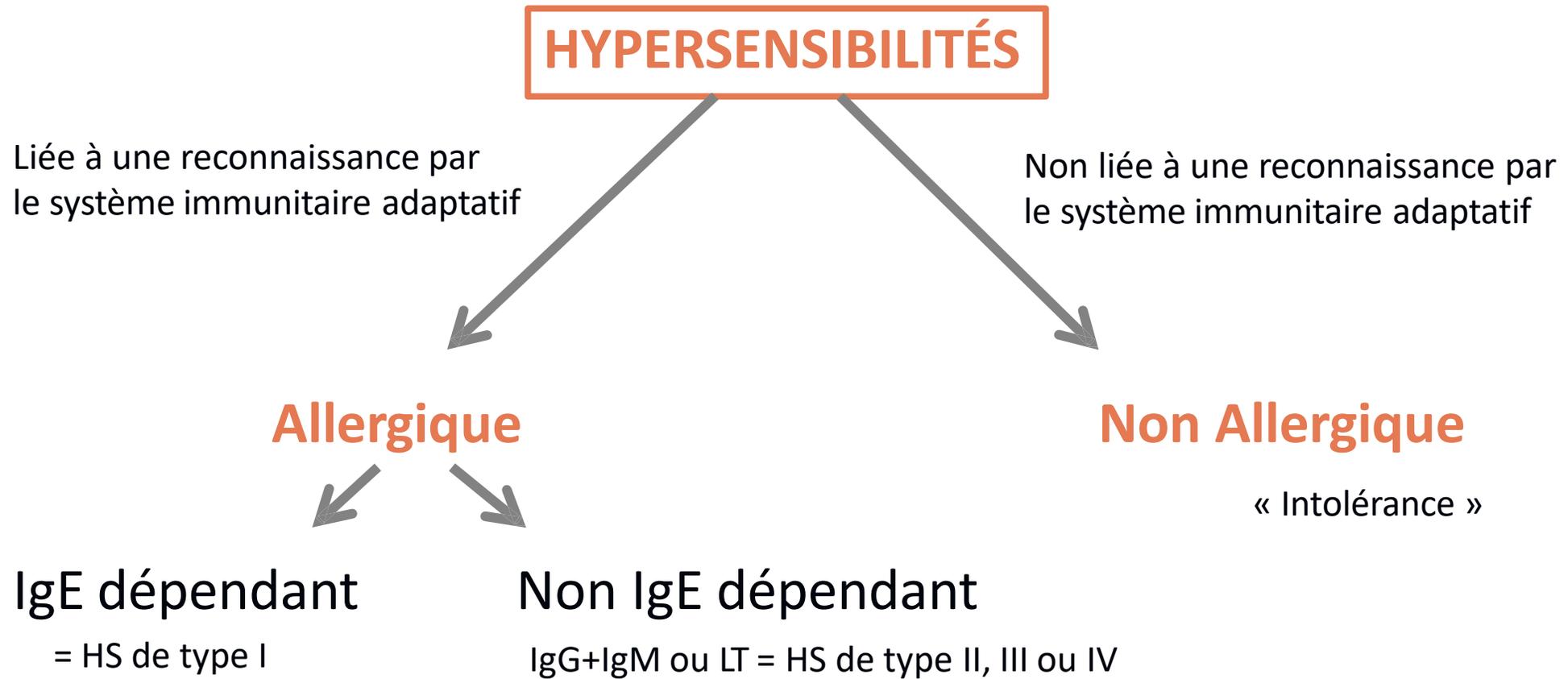
- **Classification du pouvoir sensibilisant :**
 - Haptène fort à extrême → plus de 90% des patients exposés (DNFB)
 - Haptène modéré → entre 1% et 20% des patients exposés (nickel)
 - Haptène faible → moins de 1% des patients exposés (médicaments)

GÉNÉRALITÉS



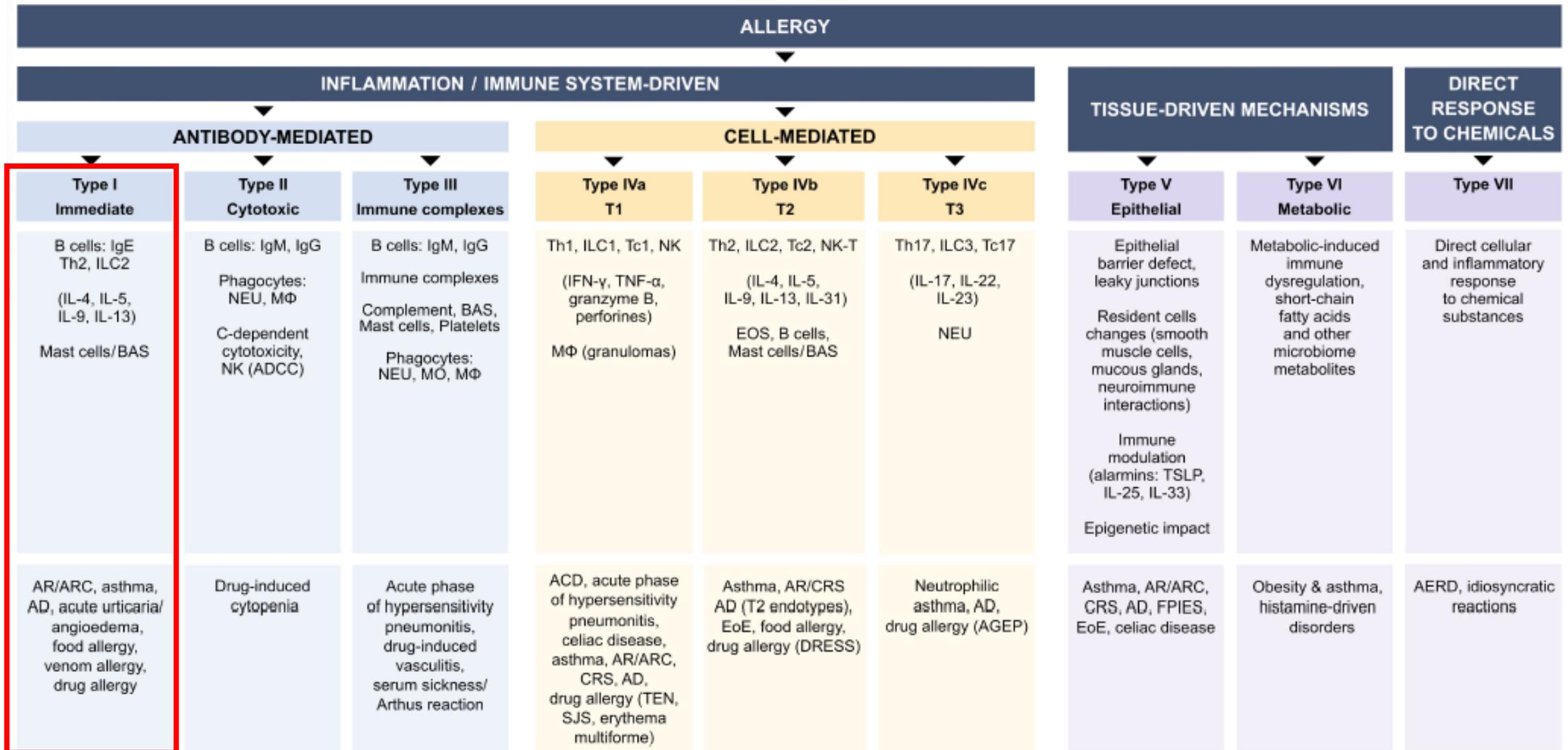
→ Double effet immunologique

HYPERSENSIBILITÉ vs ALLERGIE vs INTOLÉRANCE



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

NOUVELLE CLASSIFICATION



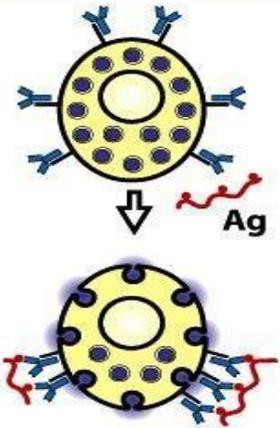
SOMMAIRE

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

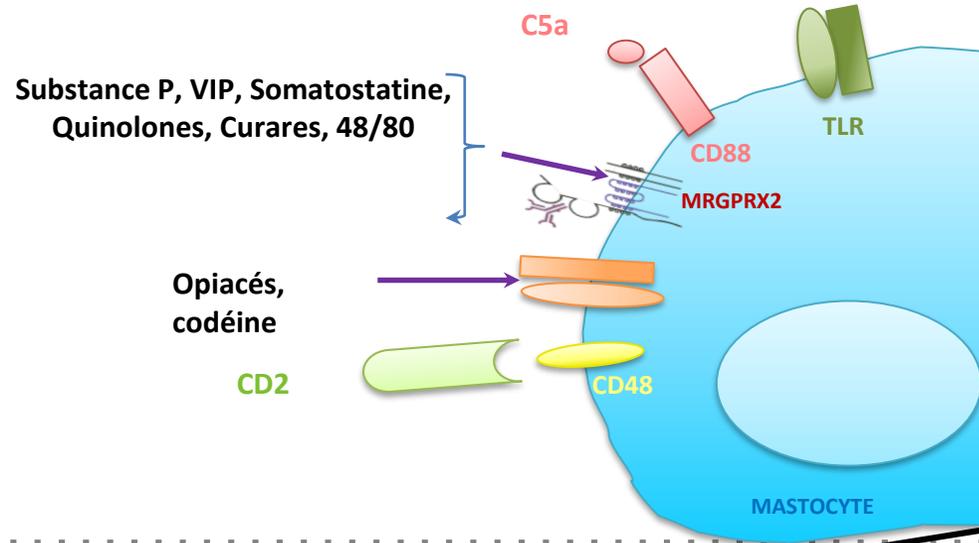
Anaphylaxie

Asthme allergique

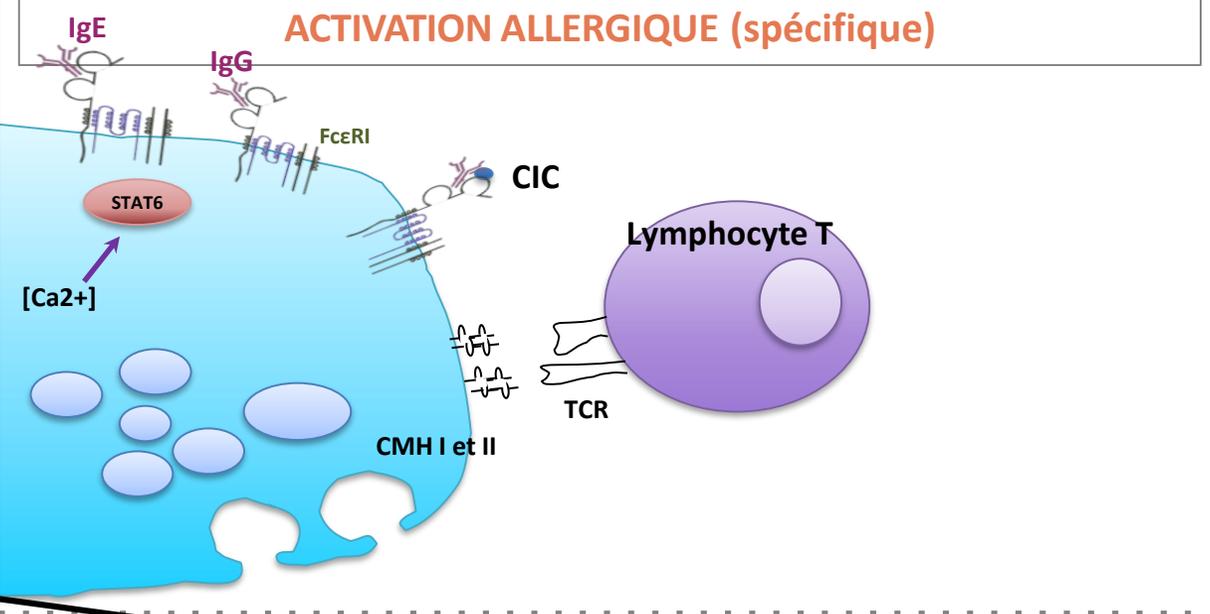
Rhinite allergique

2 VOIES d'ACTIVATION MASTOCYTAIRE

ACTIVATION NON ALLERGIQUE (innée)



ACTIVATION ALLERGIQUE (spécifique)



Phase immédiate

Libération d'HISTAMINE

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

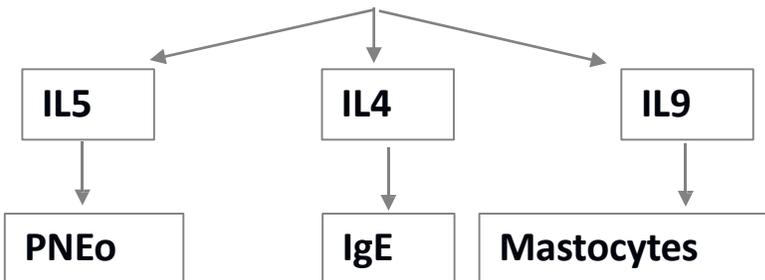
Phase semi-tardive

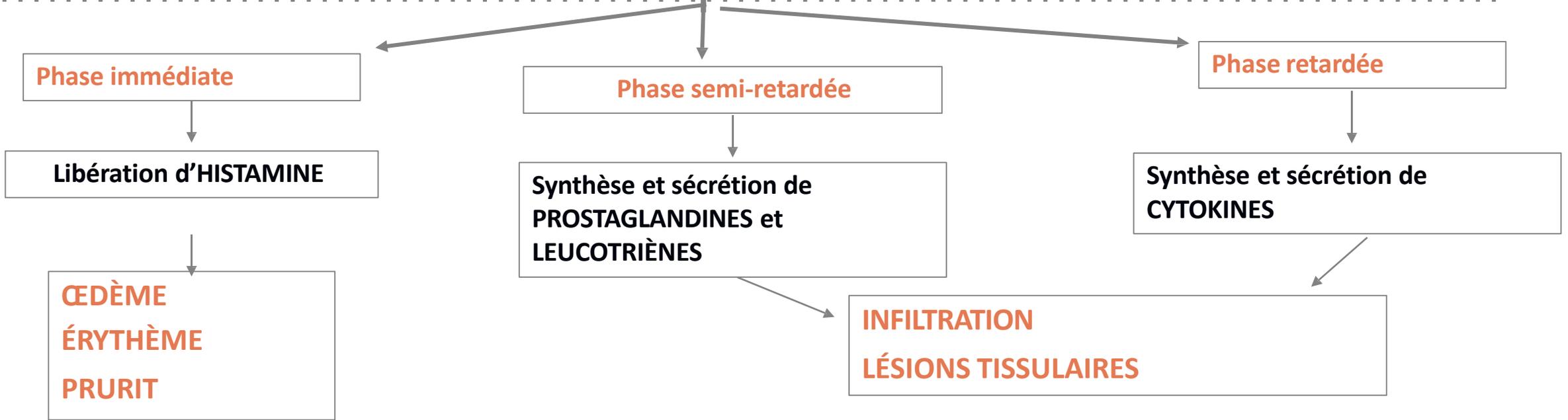
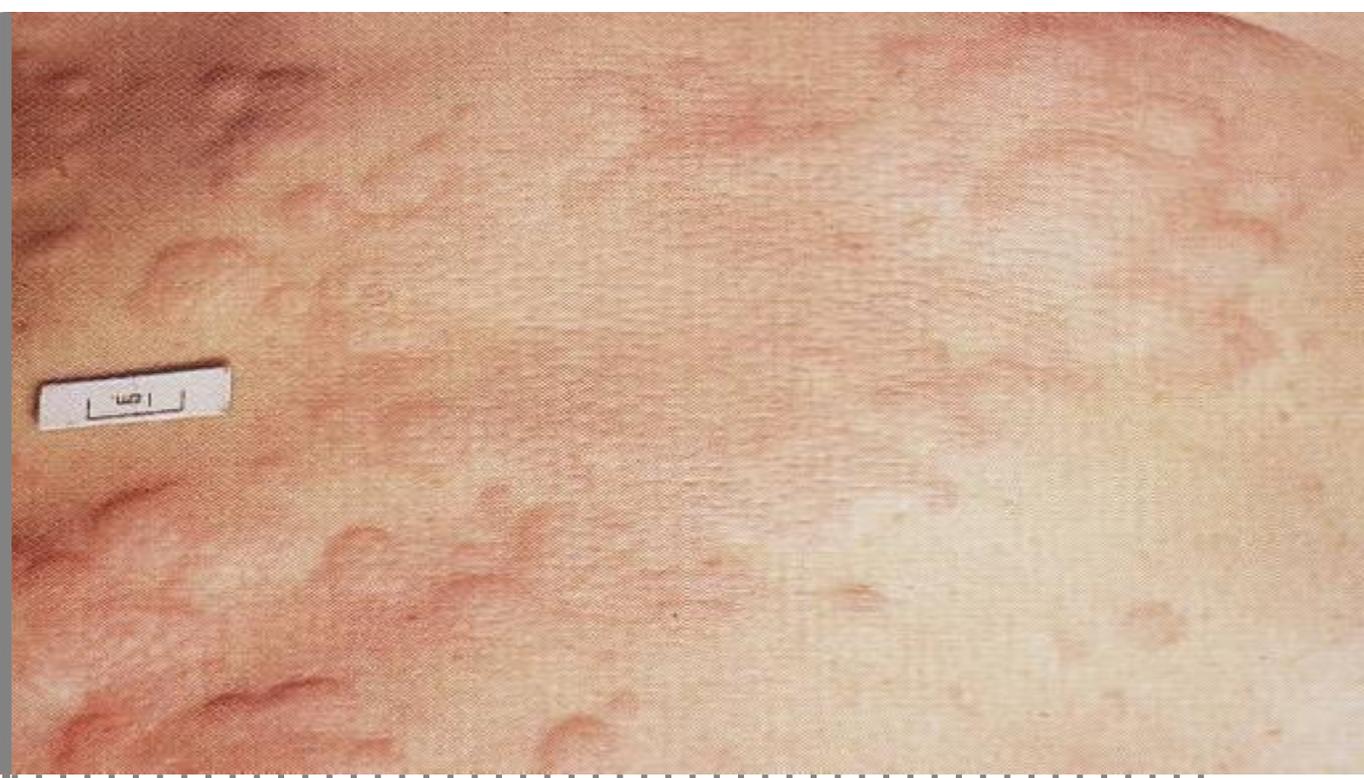
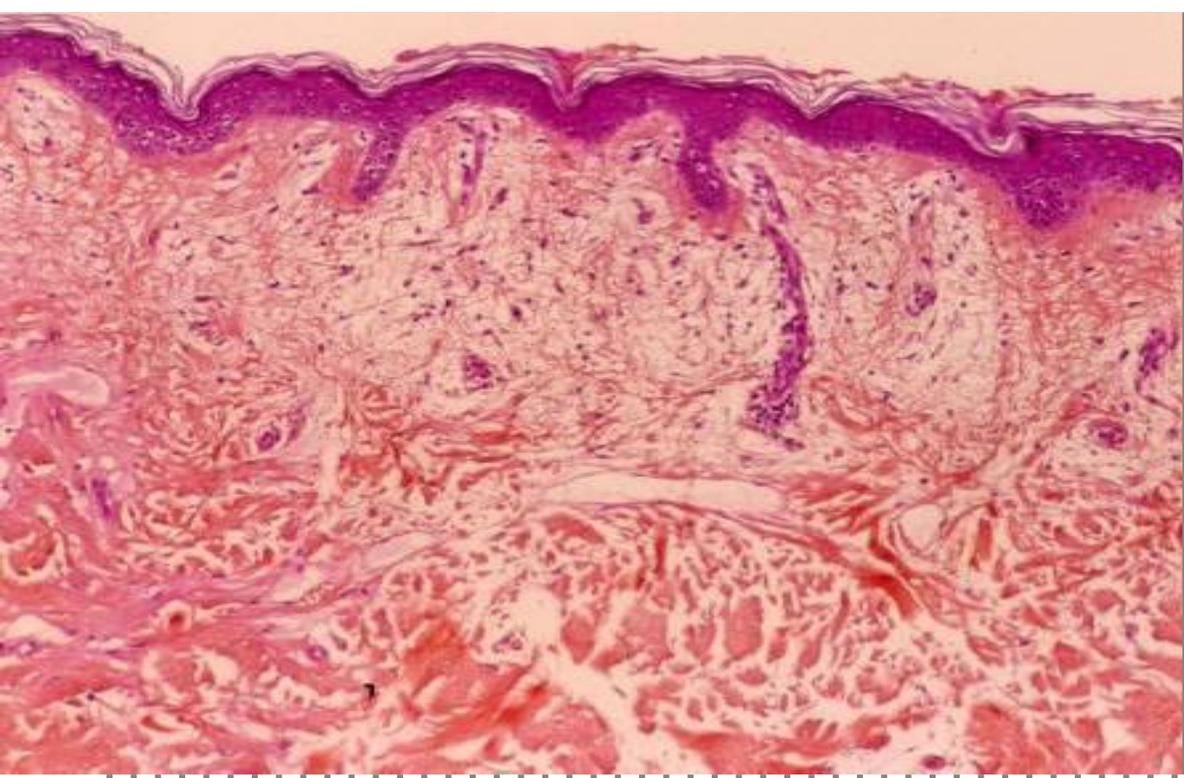
Production de PROSTAGLANDINES et LEUCOTRIÈNES

- Dilatation des vaisseaux
- Contraction des muscles lisses

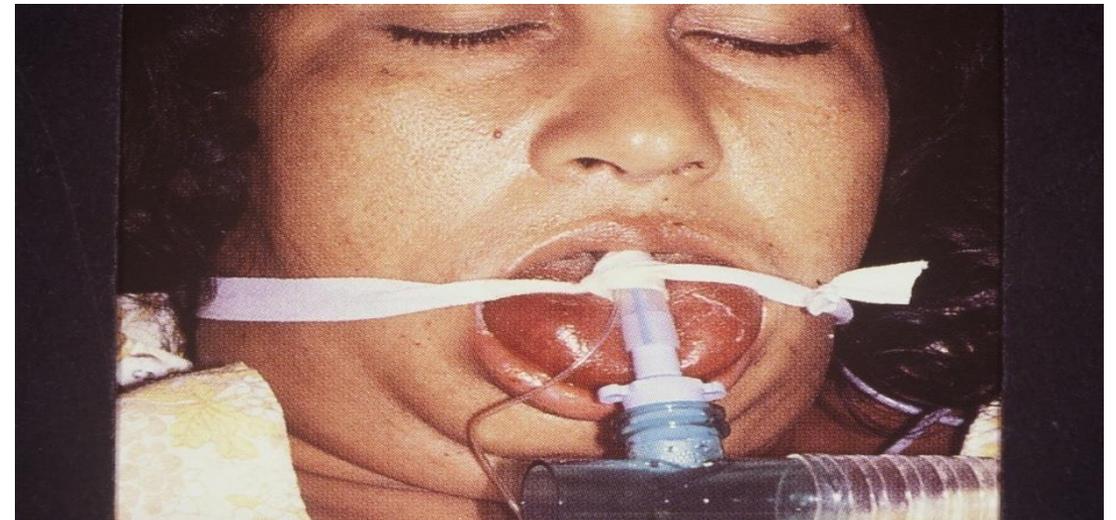
Phase tardive

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

On ne parle pas d'anaphylaxie !



GRADES DE SÉVÉRITÉ : CLASSIFICATION DE RING ET MESSMER

grade	Atteinte	Symptômes
I	Cutanéo-muqueuse	Urticaire angioedème
II	Multiviscérale modérée	- Cutanéomuqueux - Cardio : tachycardie, hypotension - Pneumo : toux – dyspnée - Dig : douleurs abdominales
III	Multi ou mono-viscérale sévère	- Cutanéomuqueux peu fréquente - Cardio : hypotension (TAS <80mmHg)- bradycardie – troubles du rythme - Pneumo : bronchospasme – désaturation - Dig : vomissement-diarrhées
IV	Arrêt cardio-circulatoire et respiratoire	

CRITÈRES DE SAMPSON

ANAPHYLAXIE PROBABLE SI UNE DES SITUATIONS SUIVANTES

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

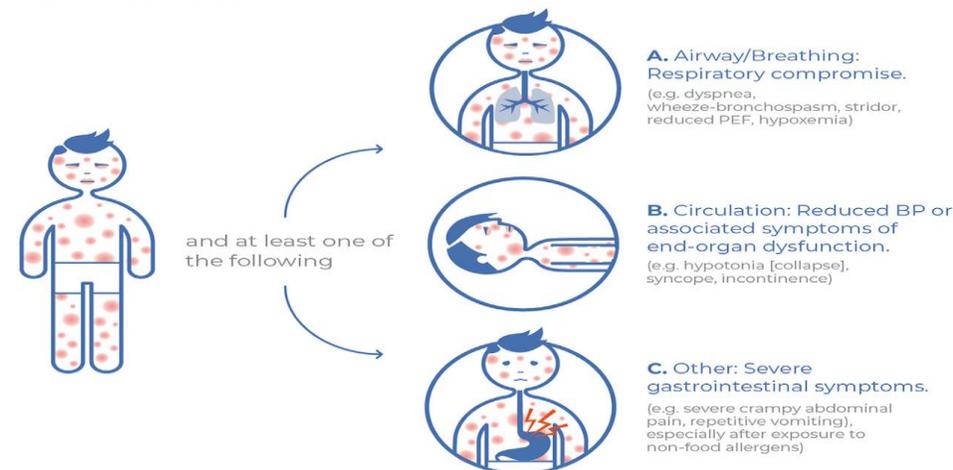
- Atteinte respiratoire
- Hypotensions artérielle ou signe de mauvaise perfusion

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

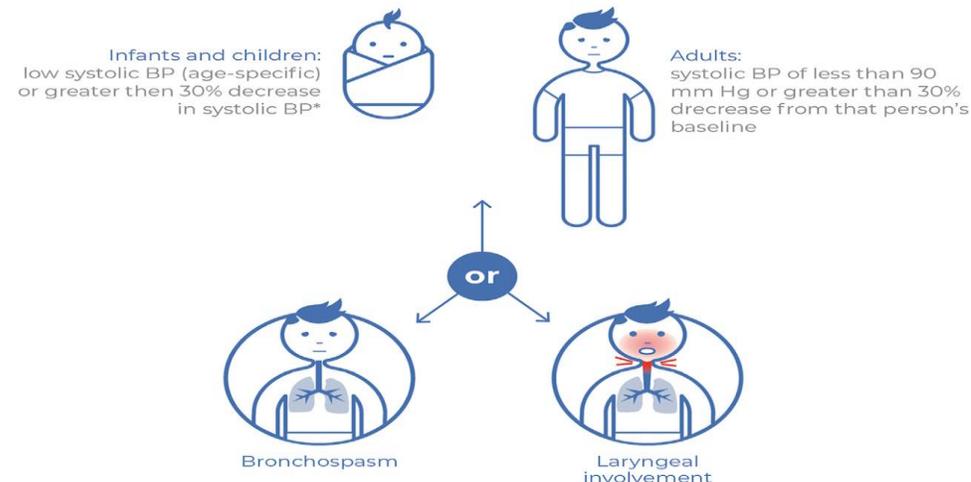
- Atteinte respiratoire
- Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes
- Signes gastro-intestinaux persistants

Anaphylaxis is highly likely when 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.

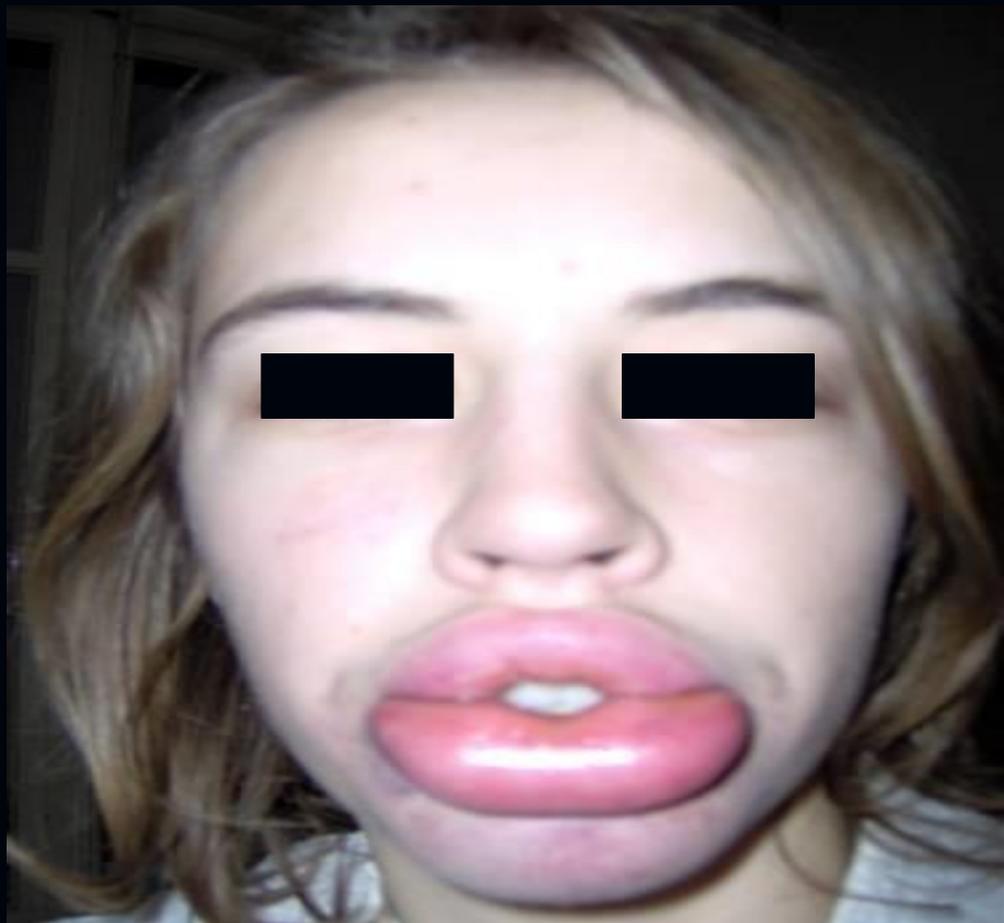
*Hypotension defined as a decrease in systolic BP greater than 30% from that person's baseline, OR
i. Infants and children under 10 years: systolic BP less than (70mmHg + [2 x age in years])
ii. Adults: systolic BP less than < 90 mmHg

Laryngeal symptoms include: stridor, vocal changes, odynophagia.

RECOMMENDATIONS WAO

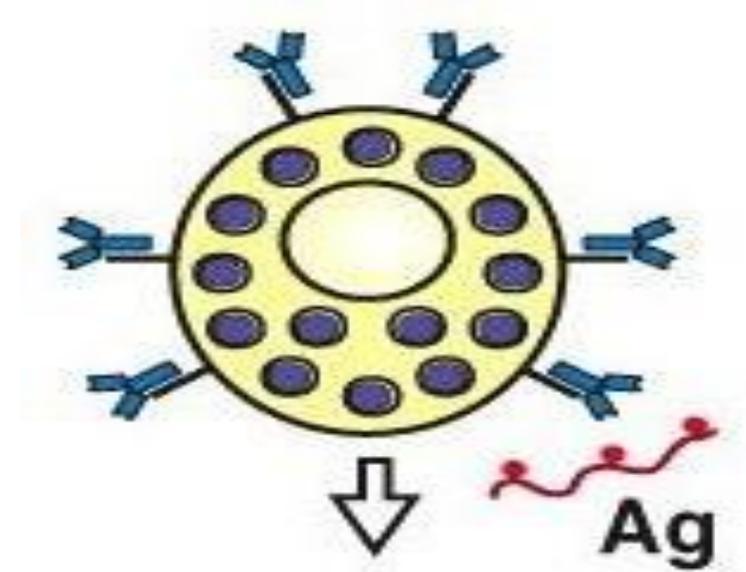
(Not anaphylaxis)		ANAPHYLAXIS		
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptom/sign(s) from 1 organ system present	Symptom/sign(s) from ≥2 organ systems listed in grade 1	Any 1 (or more) of the following symptom/signs:	Any 1 (or more) of the following symptom/signs:	Any 1 (or more) of the following 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 				



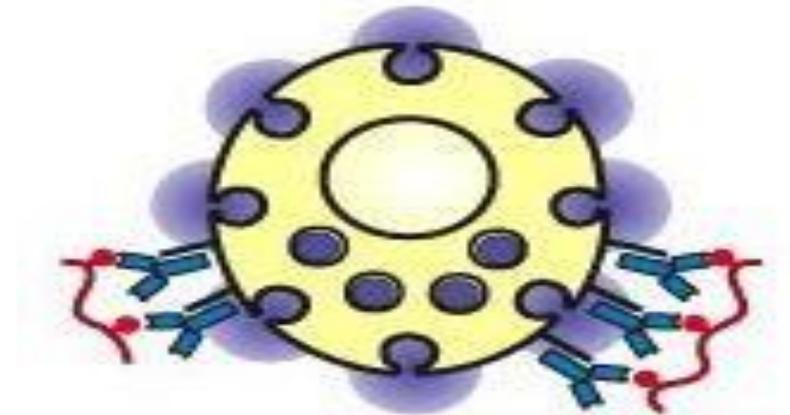


LES HSI ALLERGIQUES

- < 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

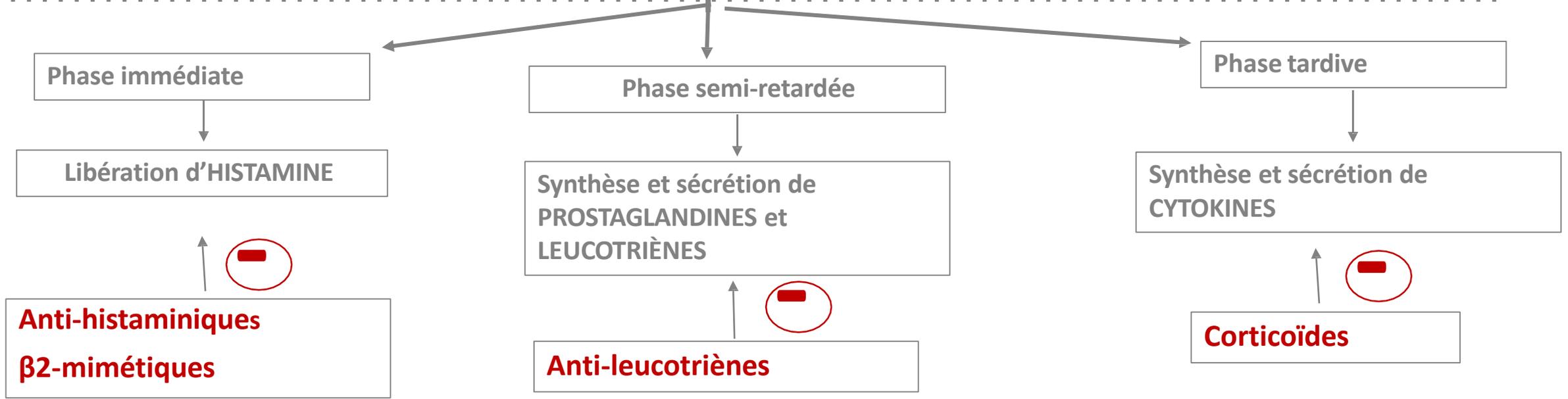
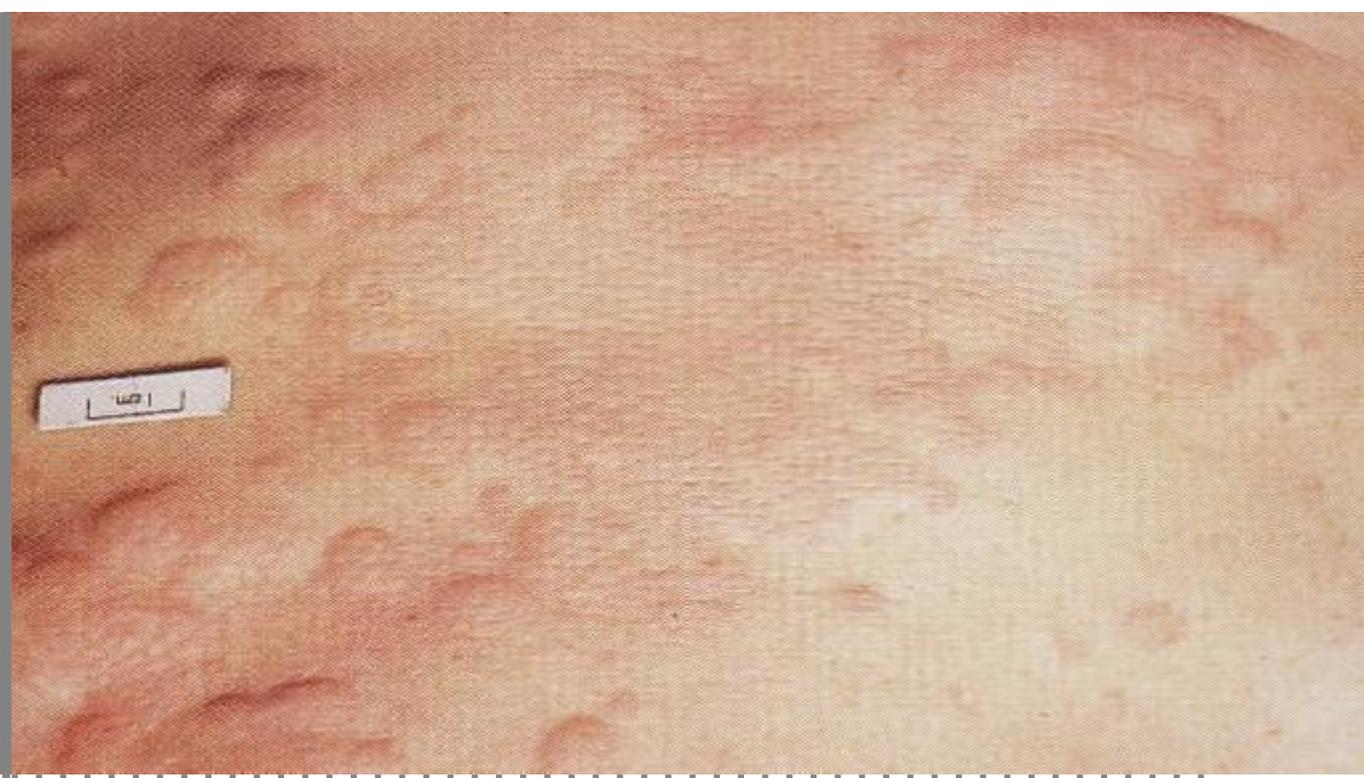
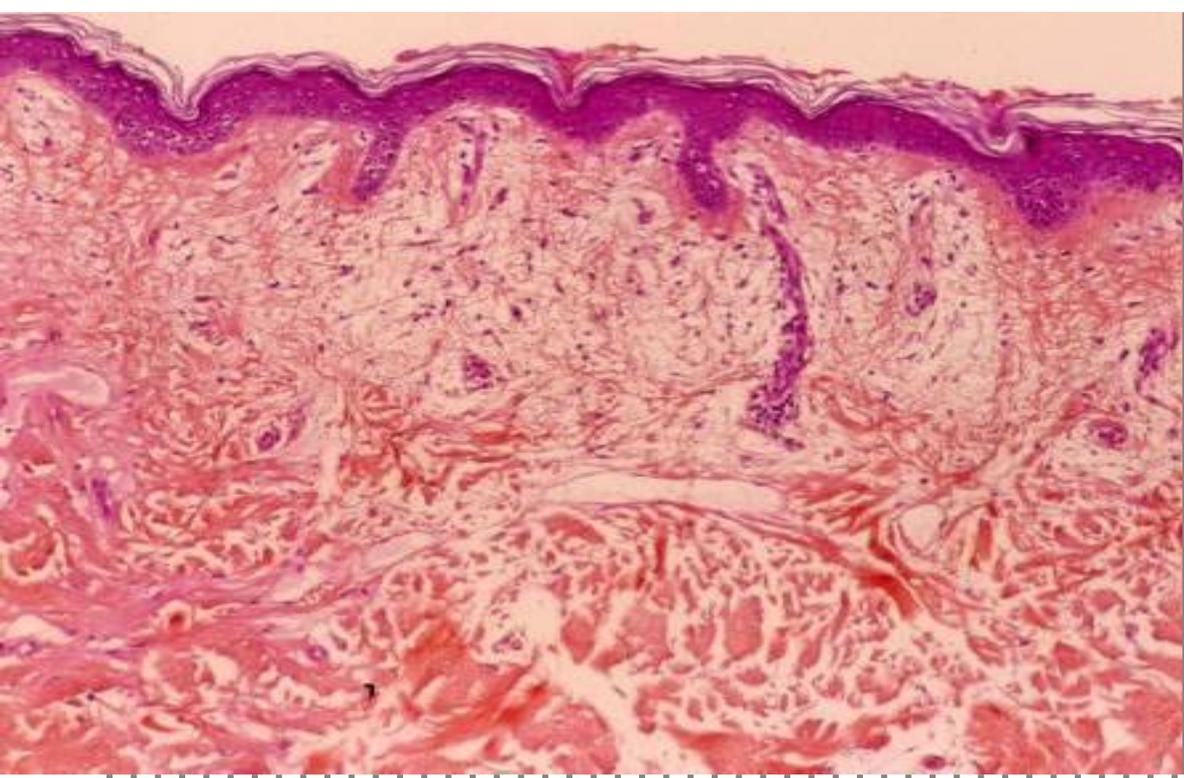
HYPERSENSIBILITÉS IMMÉDIATES

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

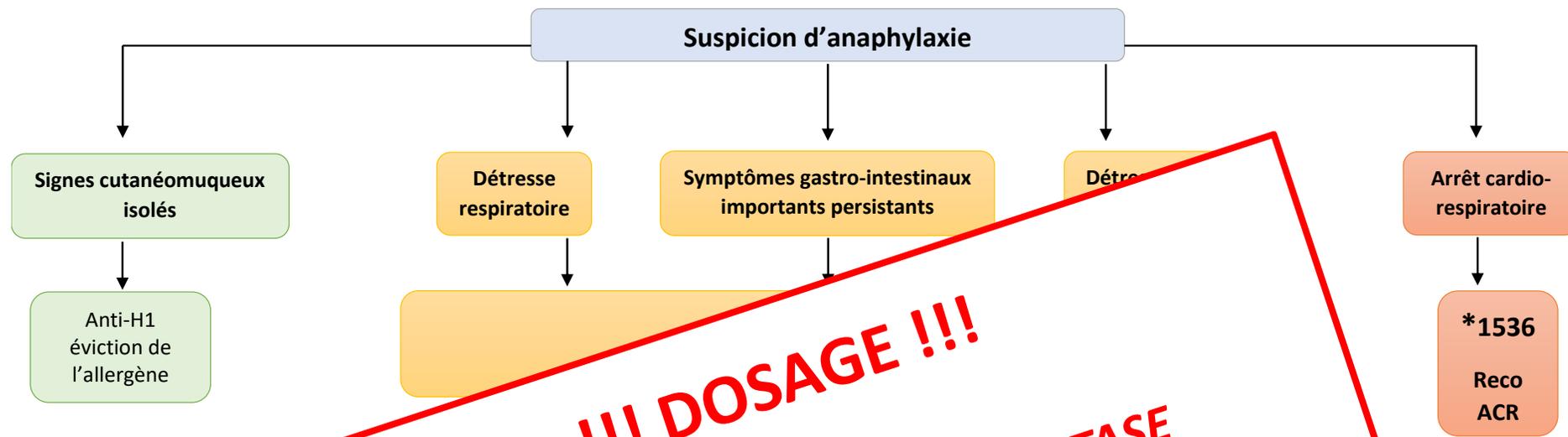
- **Grade 2-3:**
 - 2VVP, remplissage vasculaire par cristalloïdes
 - 1 ampoule de polaramine
 - 1mg/kg de corticoïdes
 - Aérosols de salbutamol en cas de bronchospasme
 - Bolus d'adrénaline
 - IV : 0.01mg (grade 2), 0,1mg (grade 3)
 - IM: 0,3 à 0,5mg si >50kg (stylo auto-injectable)

- **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

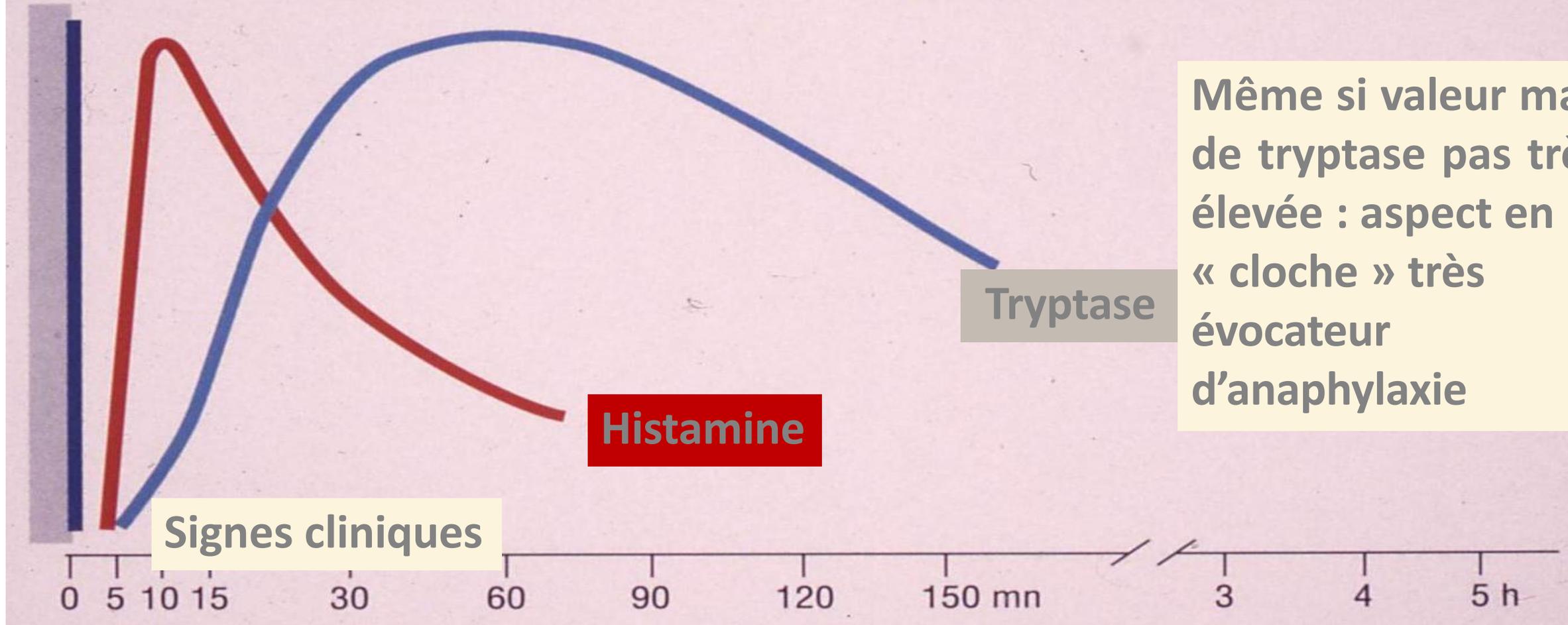
Détresse respiratoire : bronchospasme, hypoxémie, dyspnée laryngée, stridor, ↓DEP, cyanose, etc

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

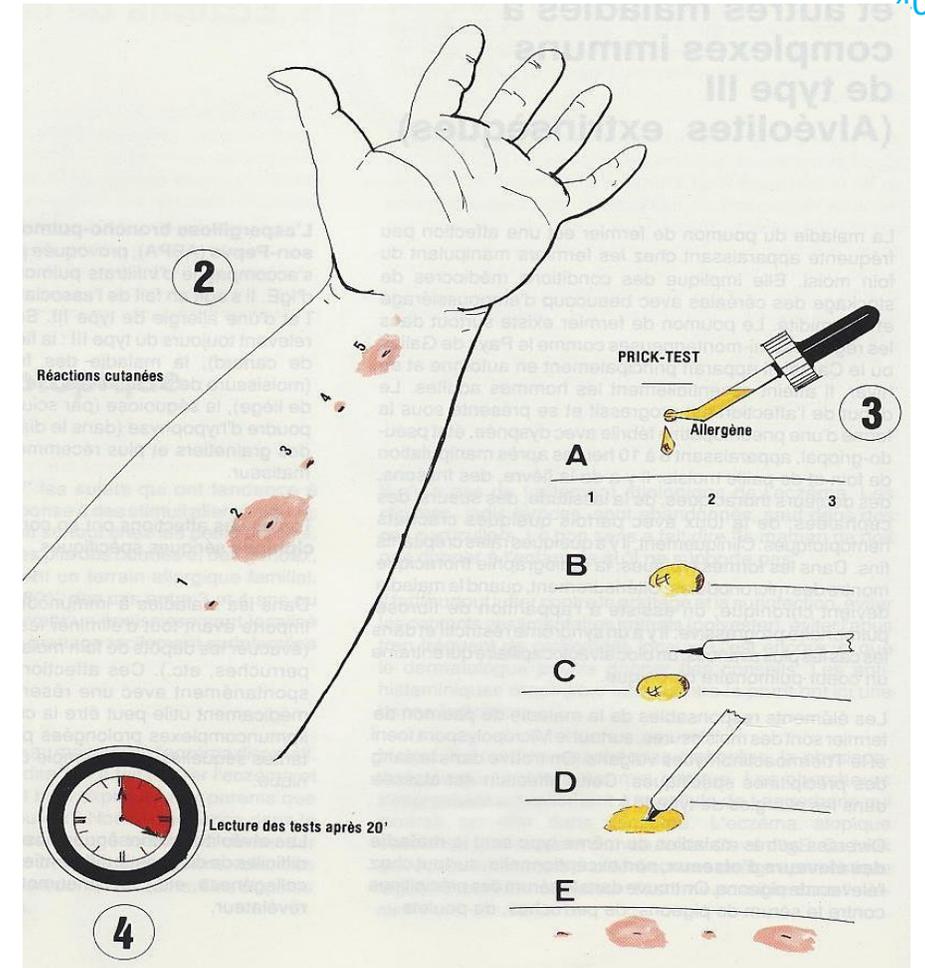
- Si papule > 3mm (enfant : 2mm)
- Si papule > ou = à la moitié du témoin positif
- La taille de l'érythème est spécifique si >10mm

■ 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





Après 20 minutes...

Acarien

Tests toujours réalisés
avec :

Témoin positif

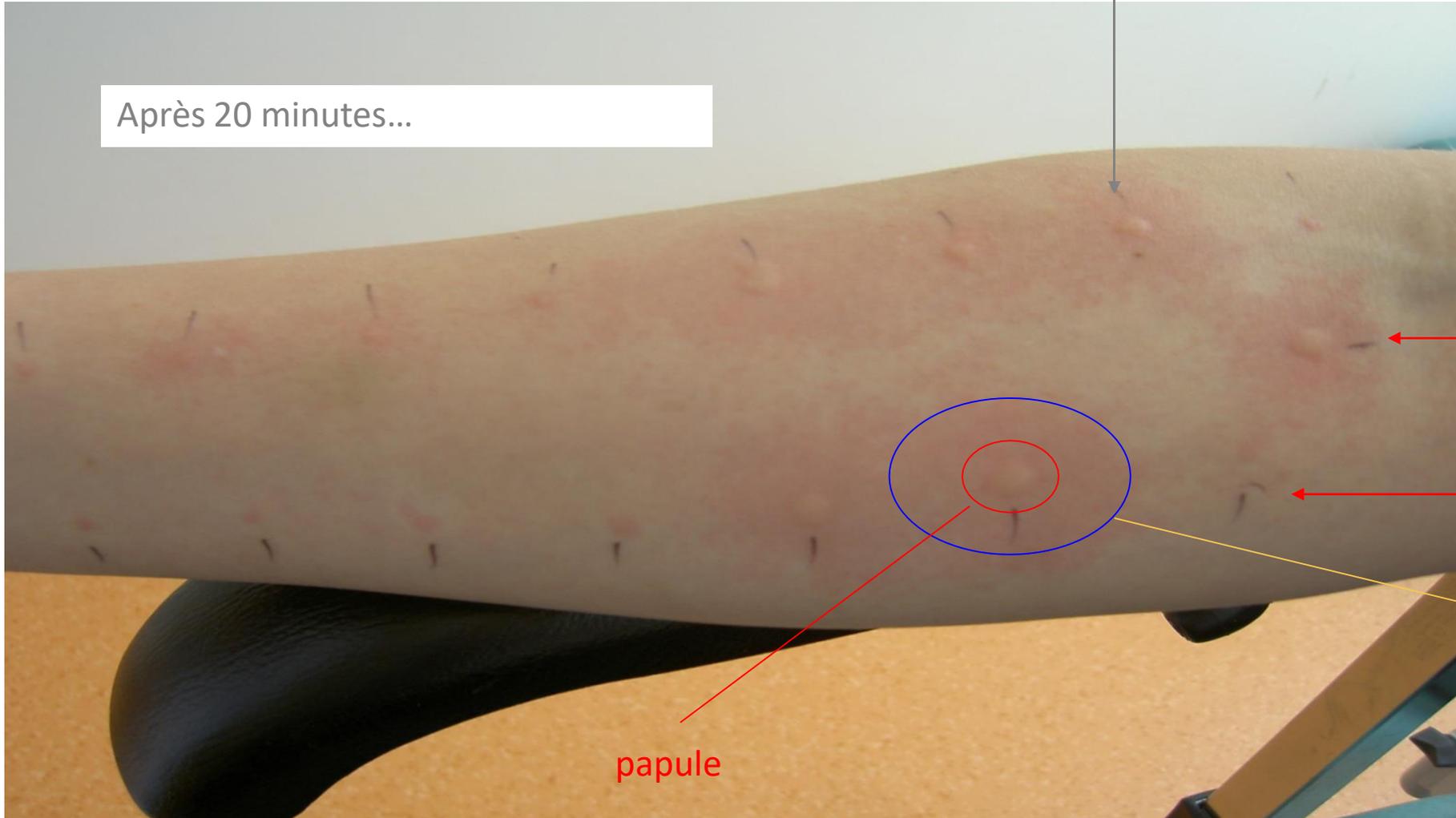
= histamine

Témoin négatif

= diluant

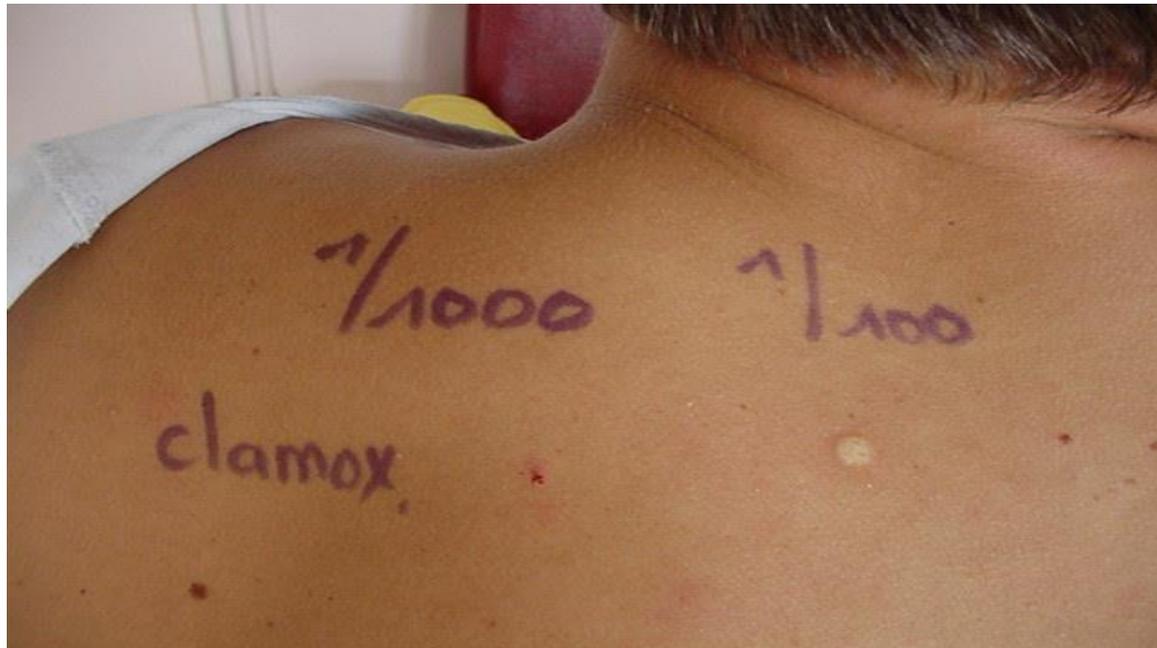
Erythème

papule



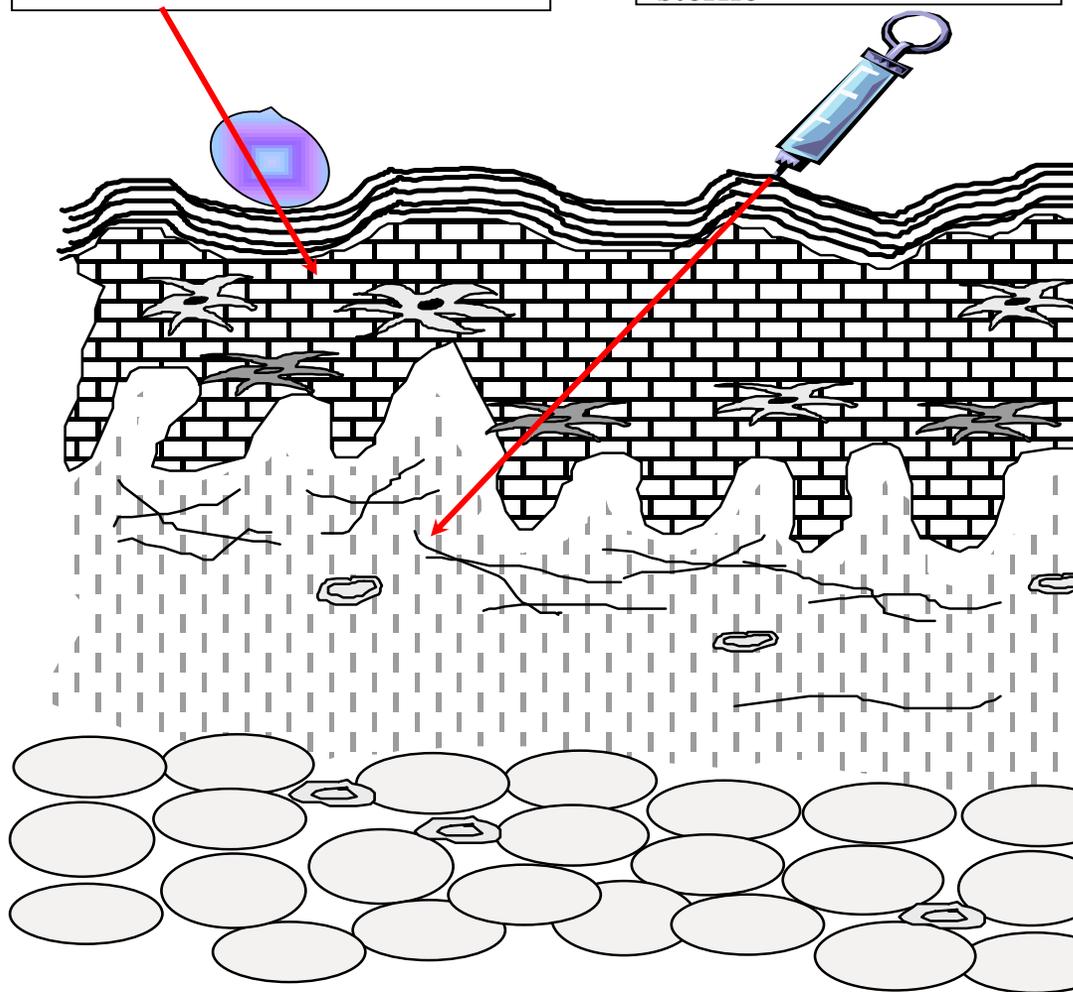
3. INTRADERMOREACTIONS (IDR)

- 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 $>$ ou $=$ Pi + 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** ($1/10^{\text{ième}}$ 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 : $1/100^{\text{ième}}$ 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

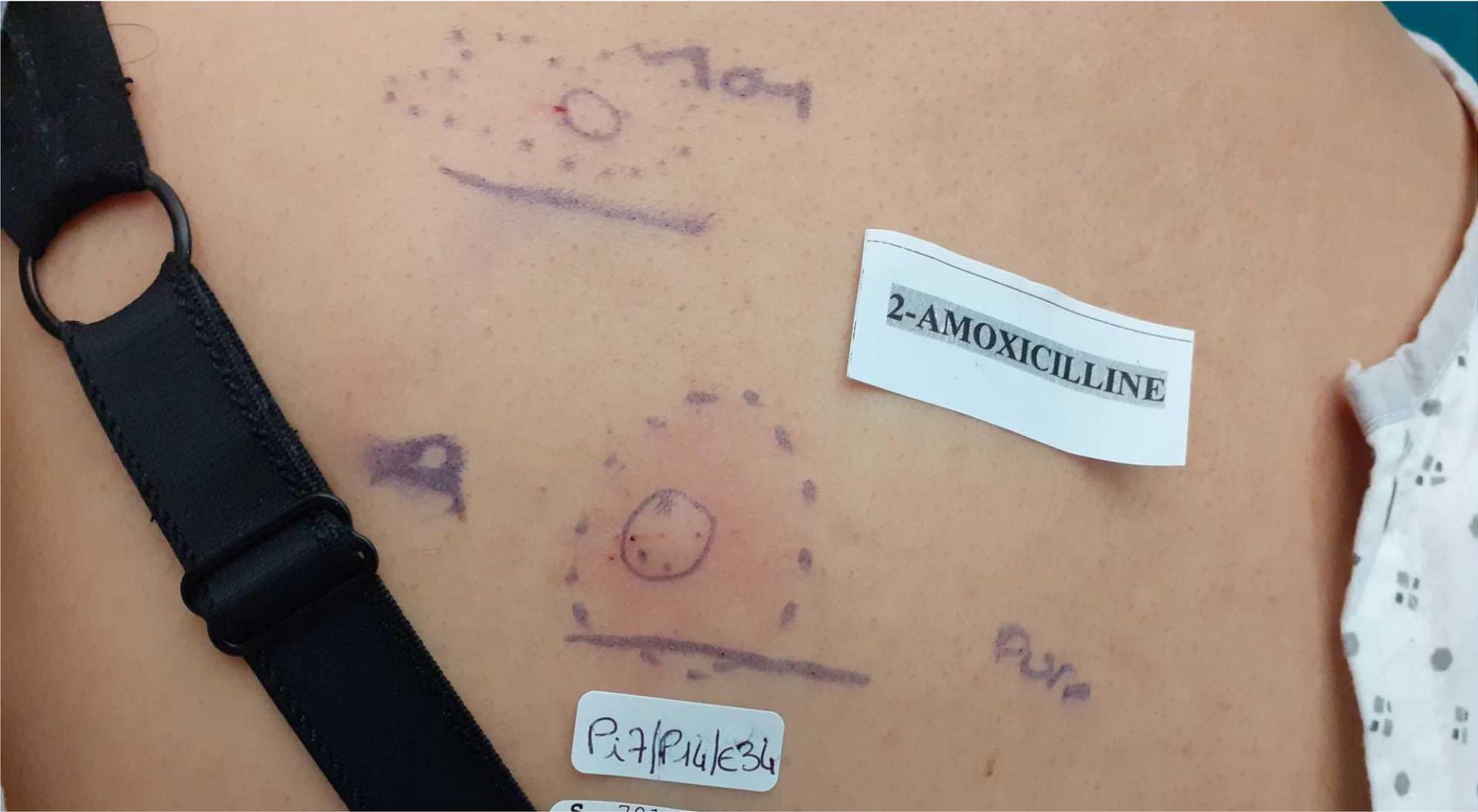
CAS CLINIQUES

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Prise d'AMOXICILLINE le 19/12/23 : 10 min après la prise du 1er cp (contexte d'angine TDR+),

- éruption cutanée diffuse avec notamment prurit palmoplantaire et des organes génitaux externes et du cuir chevelu, angioedème de la face, douleurs abdominales et vomissement, dyspnée avec sensation de malaise.
- Passage aux urgences, persistance d'un érythème du décolleté, pas d'autres symptômes.
- Pas de notion de traitement administré sur le compte-rendu des urgences mais la patiente rapporte une injection IV d'un traitement.
- Régression des symptômes en 30min.
- Prises antérieures d'amoxicilline bien tolérées. Eviction depuis.

ALLERGIE OU NON ALLERGIE ?



2-AMOXICILLINE

Pi7/P14/E34

CAS CLINIQUE

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- Hypersensibilité à l'amoxicilline à type d'éruption cutanée non prurigineuse (photos non disponibles)
- sans signe extracutané associé
- survenue en milieu de traitement.
- Arrêt du traitement et résolution de l'épisode rapide en moins de 2 jours.
- A présenté a priori plusieurs épisodes de ce type après prise d'amoxicilline.



CAS CLINIQUE

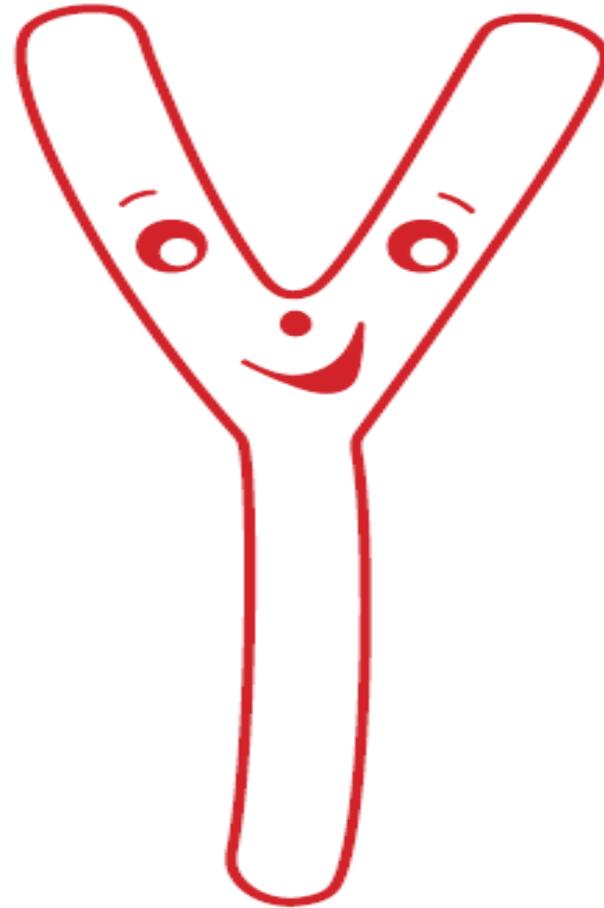
HISTOIRE DE LA MALADIE :

- Deux épisodes d'urticaire du visage avec angio-œdème, dans l'enfance vers 5-7 ans, suite à la prise d'aspirine à deux reprises, sans plus de précisions. Pas de souvenir par rapport au délai et chronologie. Eviction depuis.

- **ASPIRINE**

Réintroduction d'une dose de 250mg sous desloratadine 5mg : bonne tolérance pendant la surveillance

MERCI



www.chu-lyon.fr



HCL

**HOSPICES CIVILS
DE LYON**