

Hypersensibilités et allergies aux médicaments

Physiopathologie

**Audrey NOSBAUM, Florence HACARD, Marie TAUBER, Frédéric BERARD,
Marc VOCANSON, Jean-François NICOLAS**

Allergologie et Immunologie Clinique,
INSERM U1111-CIRI, CHU Lyon-Sud
jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr

Messages clés

- Les réactions d'hypersensibilité/allergie (HS) aux médicaments se classent comme les autres HS:
 - Type I: immédiate: mastocytaire
 - Type II: Ac IgG cytotoxicité
 - Type III: Cvxcomplexes immuns circulants
 - Type IV: retardée: lymphocytes: inflammation T1, T2, T3
- Tous les médicaments peuvent induire des réactions d'HS
- Un médicament donné (ex amoxicilline) peut induire tous les types d'HS
- L'allergie implique l'immunité adaptative (Ac et/ou Lymphocytes T spécifiques). C'est pour cela qu'elle peut être sévère
- L'HS non allergique implique l'immunité innée (épithélium, mastocytes, polynucléaires, lymphocytes innée). C'est pour cela qu'elle est, en général, non sévère.
- L'allergie est moins fréquente que les réactions d'HS non allergique
- La clinique est primordiale et conditionne la prise en charge
- La désensibilisation (induction de tolérance) permet d'administrer le médicament si il est indispensable que la réaction soit bénigne ou sévère et qu'elle soit allergique ou non allergique

Hypersensibilité aux médicaments

- **Hypersensibilité allergique et non allergique**
- HS immédiate (mastocytes)
- HS retardée (lymphocytes)

Hypersensibilité (HS)

```
graph TD; HS[Hypersensibilité (HS)] --> HS_A[HS adaptative Allergique]; HS --> HS_I[HS innée Non Allergique];
```

HS adaptative
Allergique

HS innée
Non Allergique

Hypersensibilité (HS) aux médicaments

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

HS Allergique
Rare (5%)

HS Non Allergique
Fréquente (95%)

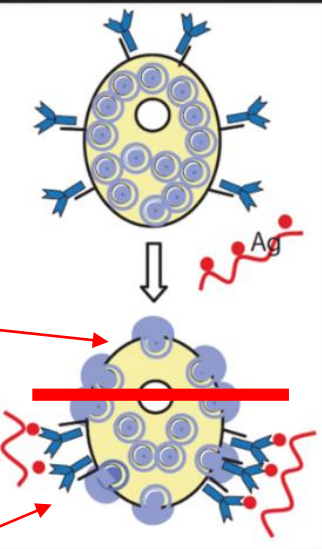
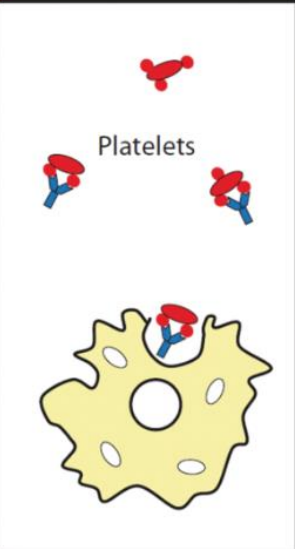
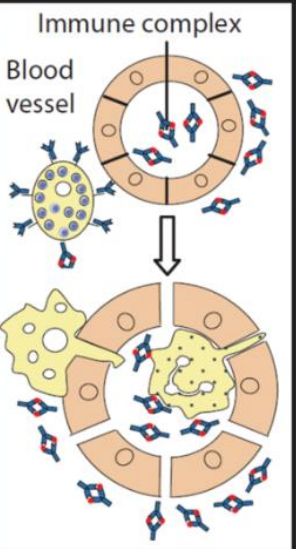
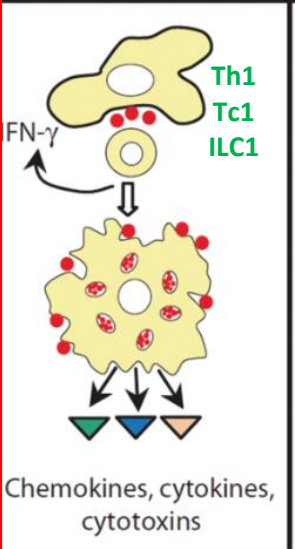
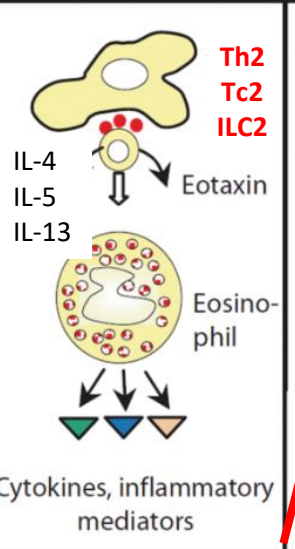
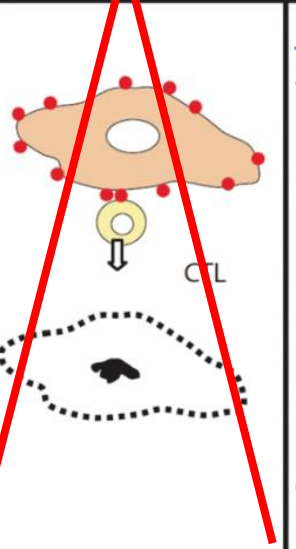
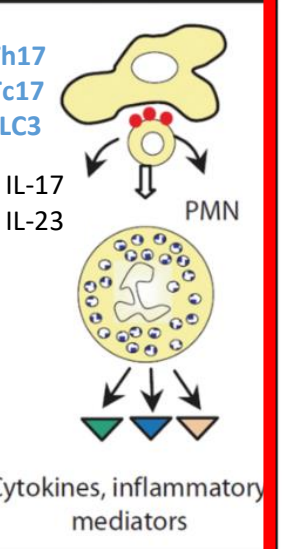
sévère

bénigne

Antibody

Lymphocytes

- HS retardée
- Immunité médiation cellulaire
- Immunité lymphocytaire

	Type I	Type II	Type III	Type IV			
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN-γ, TNF-α (Th1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (Th2 cells)	Perforin/ granzyme B (CTL)	IL-17, IL-22 (Th17)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Inflammation type 1 / T1 (Th1/Tc1/ILC1)	Inflammation type2 / T2 (Th2/Tc2/ILC2)	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Inflammation type3 / 17 (Th17/Tc17/ILC3)
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							

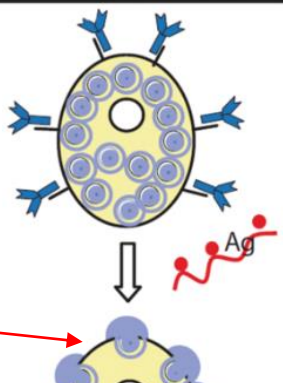
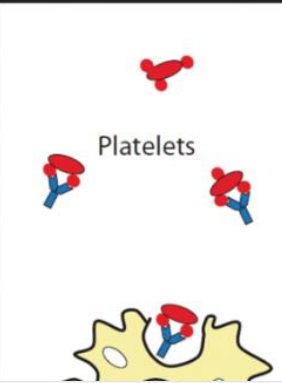
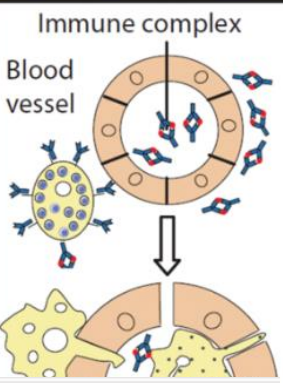
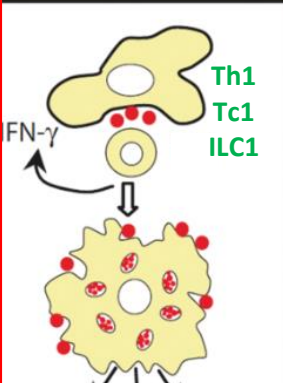
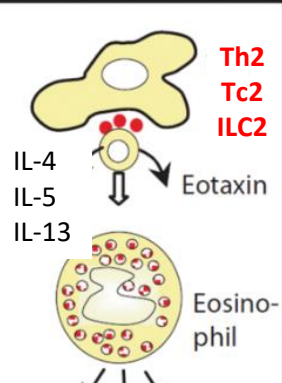
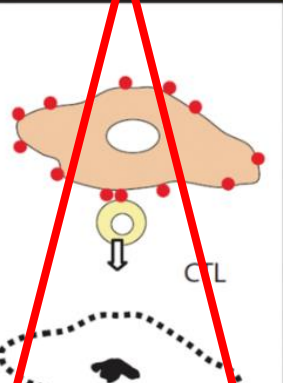
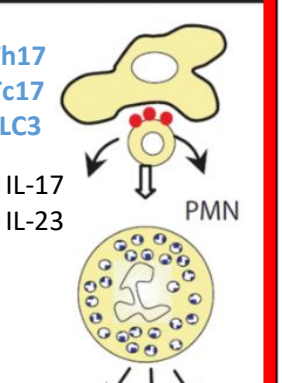
HSI non allergique

HSI allergique

Antibody

Lymphocytes

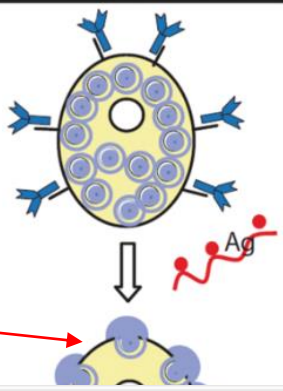
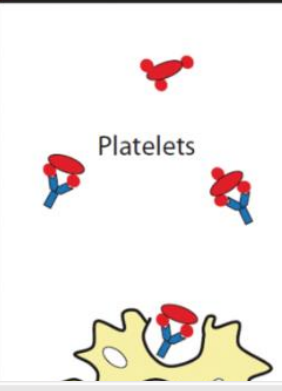
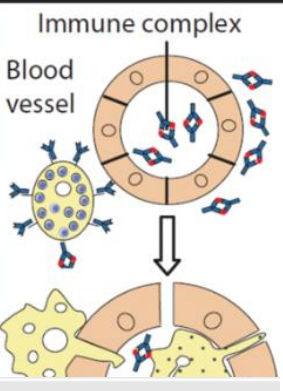
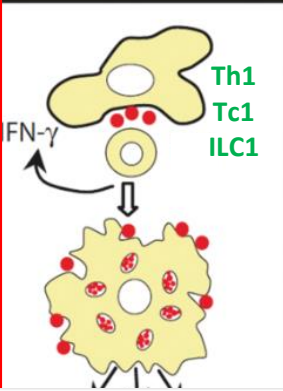
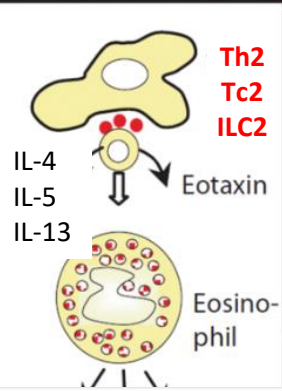
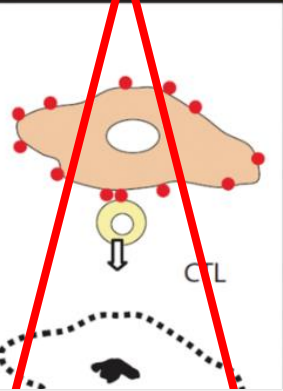
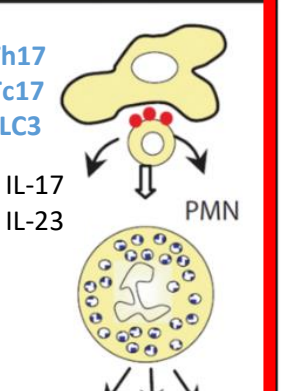
- HS retardée
- Immunité médiation cellulaire
- Immunité lymphocytaire

	Type I	Type II	Type III	Type IV			
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN-γ, TNF-α (Th1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (Th2 cells)	Perforin/ granzyme B (CTL)	IL-17, IL-22 (Th17)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Inflammation type 1 / T1 (Th1/Tc1/ILC1)	Inflammation type2 / T2 (Th2/Tc2/ILC2)	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Inflammation type3 / 17 (Th17/Tc17/ILC3)
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
HSI non allergique							
Allergie et HS médicaments	Choc anaphylactique Urticaire aux médicaments	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-allerg.				

Antibody

Lymphocytes

- HS retardée
- Immunité médiation cellulaire
- Immunité lymphocytaire

	Type I	Type II	Type III	Type IV			
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN-γ, TNF-α (Th1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (Th2 cells)	Perforin/ granzyme B (CTL)	IL-17, IL-22 (Th17)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Inflammation type 1 / T1 (Th1/Tc1/ILC1)	Inflammation type2 / T2 (Th2/Tc2/ILC2)	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Inflammation type3 /17 (Th17/Tc17/ILC3)
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
HSI non allergique							
Allergie et HS médicaments	Choc anaphylactique Urticaire aux médicaments	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-allerg.	Exanthème Lyell Stevens-Johnson	DRESS		Pustulose exanthématique aigue généralisée

Prick-test

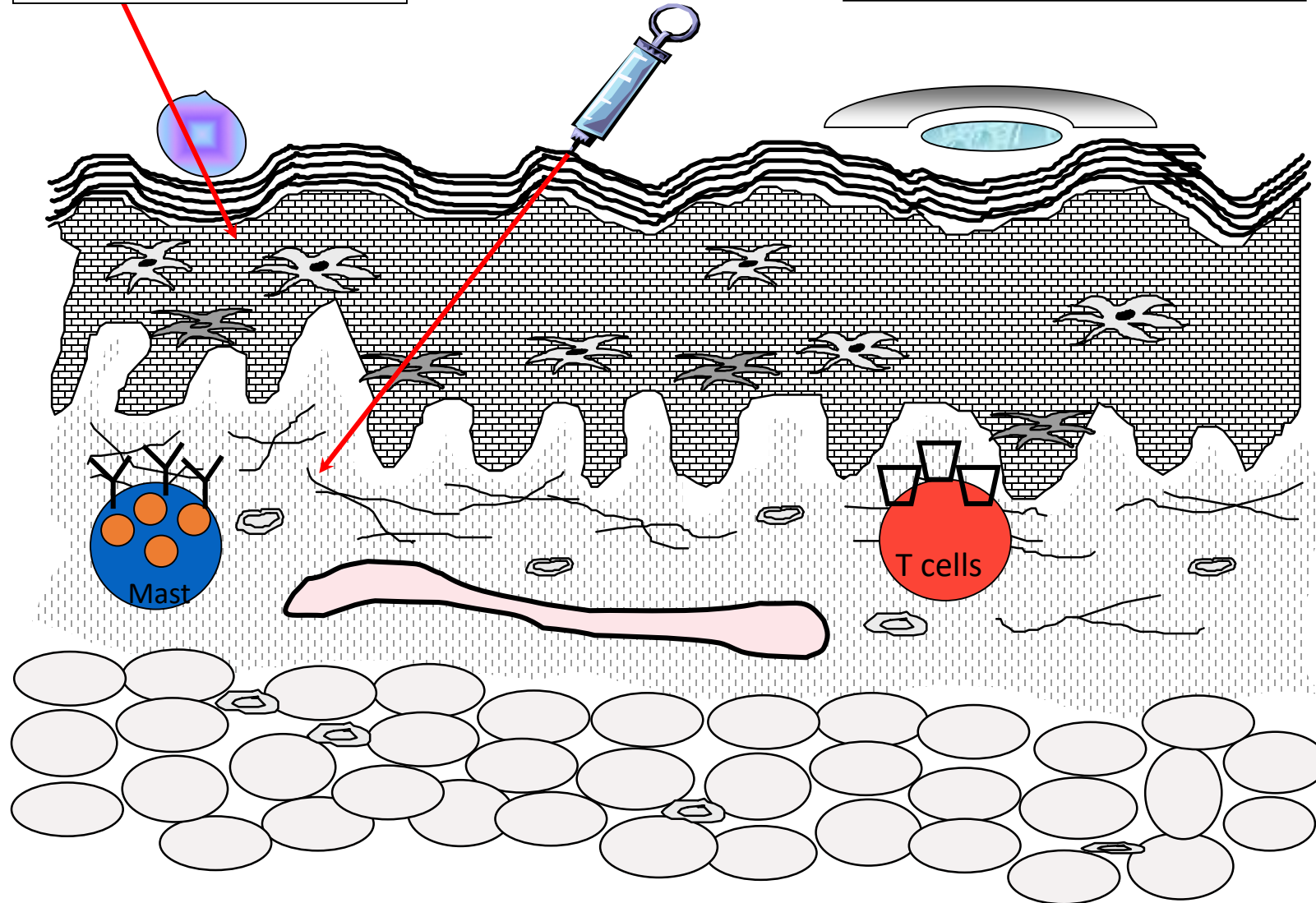
piqûre
superficielle au travers d'une
goutte d'allergène

IDR

injection intradermique
de l'allergène de façon
stérile

Patch-test

application de l'allergène sous
occlusion par voie épicutanée



Hypersensibilité aux médicaments

- Hypersensibilité allergique et non allergique
- **HS immédiate (mastocytes)**
- HS retardée (lymphocytes)

MAST CELL

Receptors and activation

Innate immunity

Substance P, VIP,
Somatostatine,
Quinolones, Curares,
48/80

Opiates,
codein

CD2

C5a

Bacteria
PAMPS

CD88

TLR

MRGPRX2

CD48

MASTOCYTE

IgE

IgG

FcεRI

STAT6

[Ca²⁺]

CIC

T Lymphocyte

TCR

CMH Cl. I et II

EXOCYTOSIS

HISTAMINE
PREFORMED MEDIATORS
Immédiate Phase

Œdema, Pruritus

LEUCOTRIENES
PROSTAGLANDINES

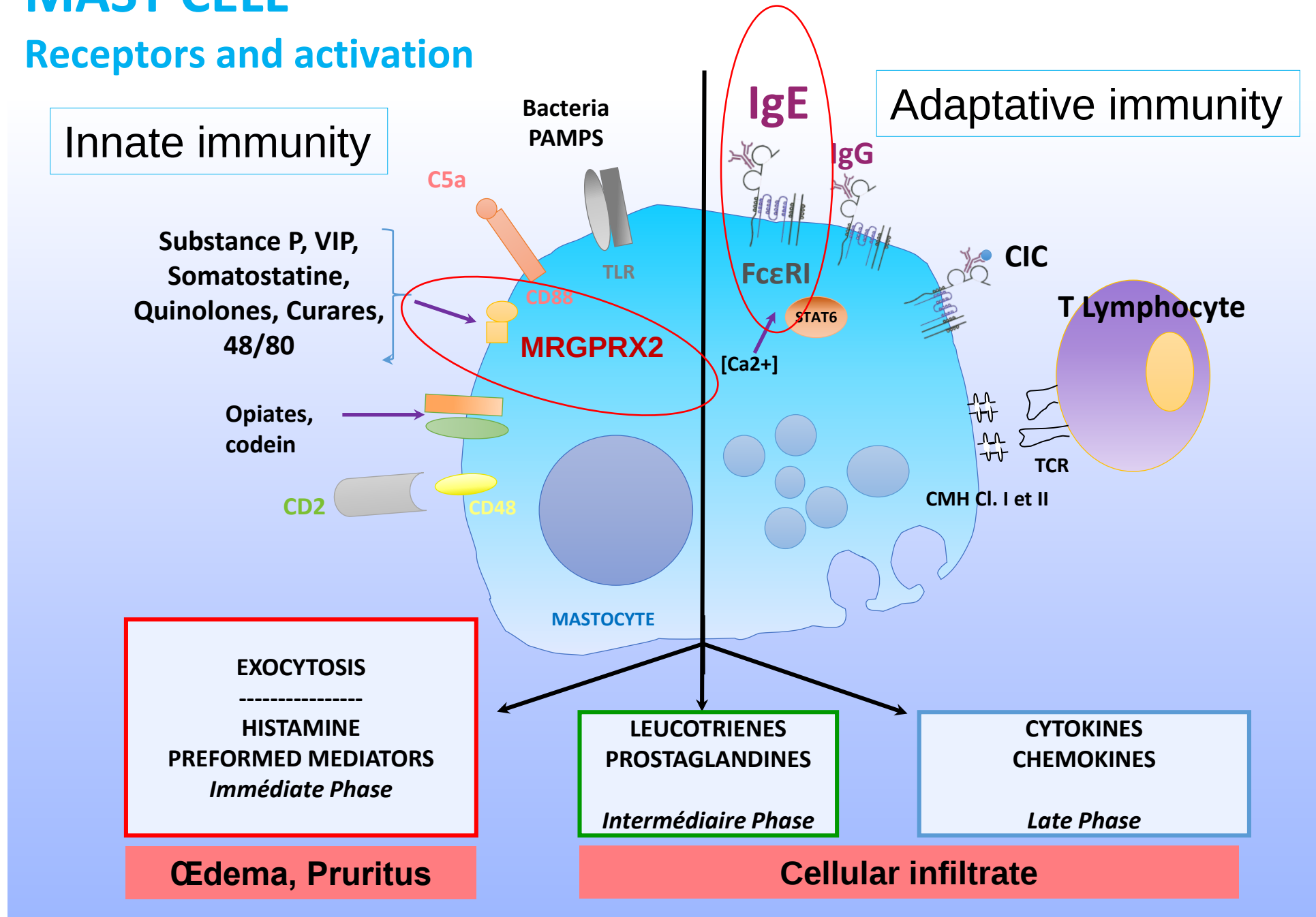
Intermédiaire Phase

Cellular infiltrate

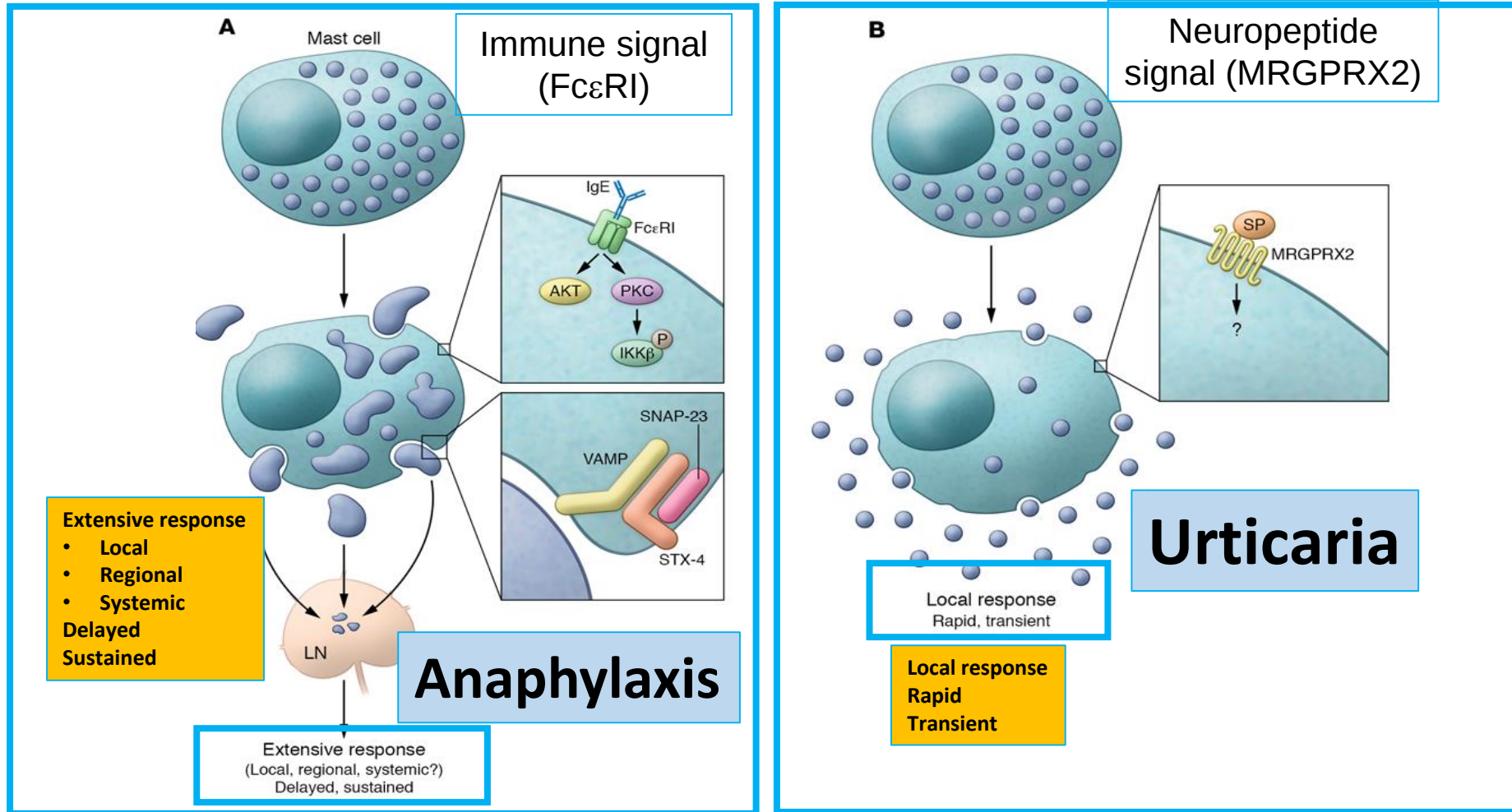
CYTOKINES
CHEMOKINES

Late Phase

Adaptative immunity



Two fundamental degranulation pathways in **IgE/FcεRI** mast cells **Other receptor**



Drug-induced urticaria and angioedema

- **Allergic (IgE):** rares (5%) and exceptionally isolated
- **Non allergic:** frequent (95%) and almost always benign



Département Allergologie et Immunologie Clinique



Clinical Research Unit



INSERM translational research team



Allergy & Clinical
Immunology Department

