

# ALLERGIES MEDICAMENTEUSES « ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES »

*Pr* Pascal DEMOLY

Exploration des Allergies  
Service de Pneumologie & Allergologie - CHU de Montpellier  
*IDESP, UMR UA11 Univ. Montpellier - Inserm*



# Classification des effets indésirables des médicaments

## Type A : prévisibles

(70-80% des EI)

Toujours dose-dépendantes

### ON-TARGET ADRs

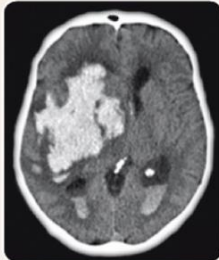
(effect at the site of pharmacological activity)



Predictable based on drug action  
(dose-dependent)

Modifiers may include dose and PK/PD/Pharmacogenomics (ADME genes, drug transporters, receptors)

e.g. Warfarin bleeding (affected by genetic polymorphism VKORC1)



## Type B : imprévisibles

(20-30% des EI)

En général dose-indépendantes

### OFF-TARGET ADRs

(effect distant to site of pharmacological activity)

Interaction with off-target receptor  
(dose-dependent)



e.g. Fluoroquinolone non-IgE mediated mast cell activation



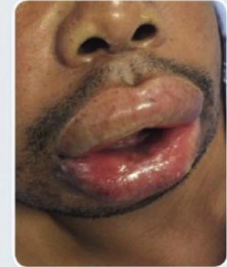
### DRUG ALLERGY

Immunological memory

e.g. Abacavir hypersensitivity (only in those carrying HLA-B\*57:01)



e.g. Penicillin anaphylaxis



# Classification des effets indésirables des médicaments

## Type A : prévisibles

(70-80% des EI)

Toujours dose-dépendantes

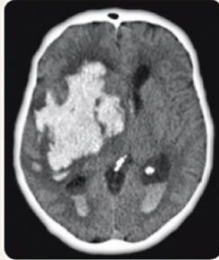
### ON-TARGET ADRs

(effect at the site of pharmacological activity)

Predictable based on drug action  
(dose-dependent)

Modifiers may include dose and PK/PD/Pharmacogenomics (ADME genes, drug transporters, receptors)

e.g. Warfarin bleeding (affected by genetic polymorphism VKORC1)



## Type B : imprévisibles

(20-30% des EI)

En général dose-indépendantes

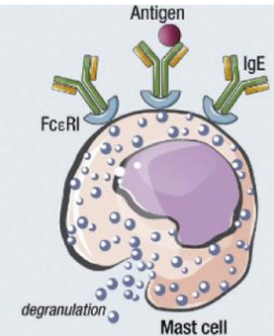
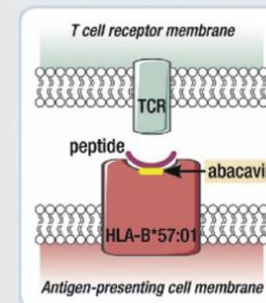
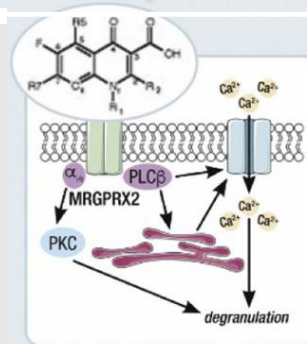
### OFF-TARGET ADRs

(effect distant to site of pharmacological activity)

Interaction with off-target receptor  
(dose-dependent)

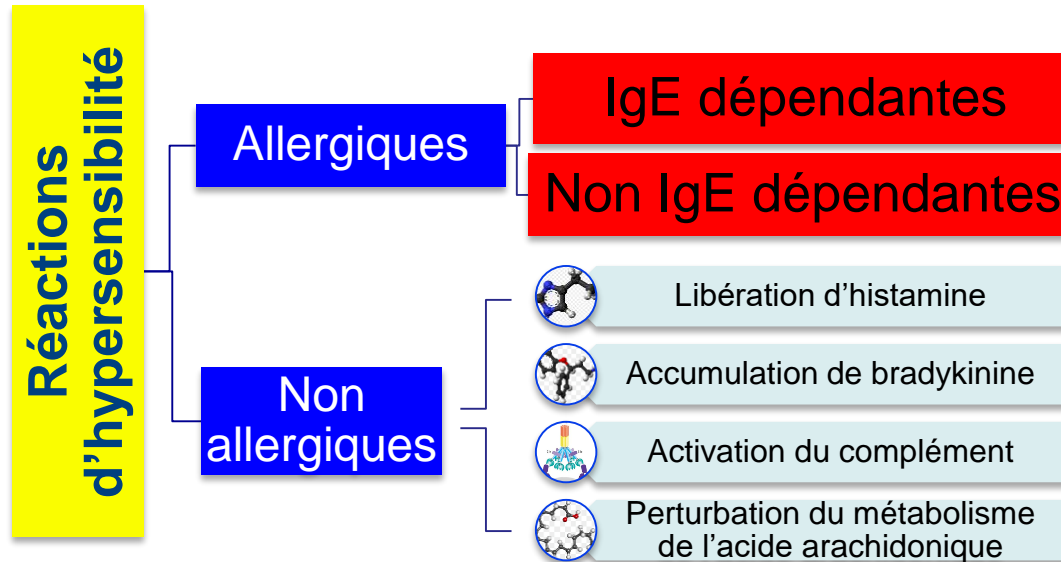
### DRUG ALLERGY

Immunological memory

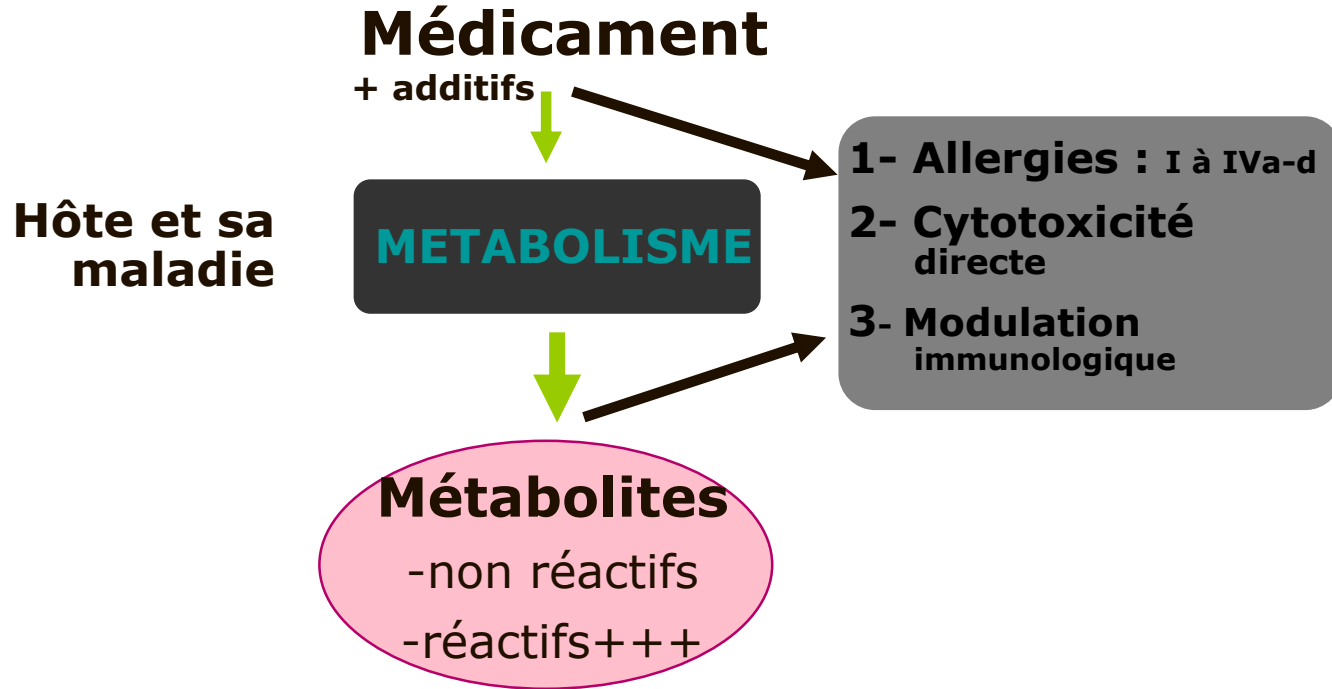


# Multiples mécanismes des HS aux médicaments

- Hypersensibilité : ce qui ressemble cliniquement à de l'allergie
- Allergie : hypersensibilité de mécanisme immunologique



# Mécanismes complexes des HS aux médicaments



# **Hypersensibilités non allergiques**

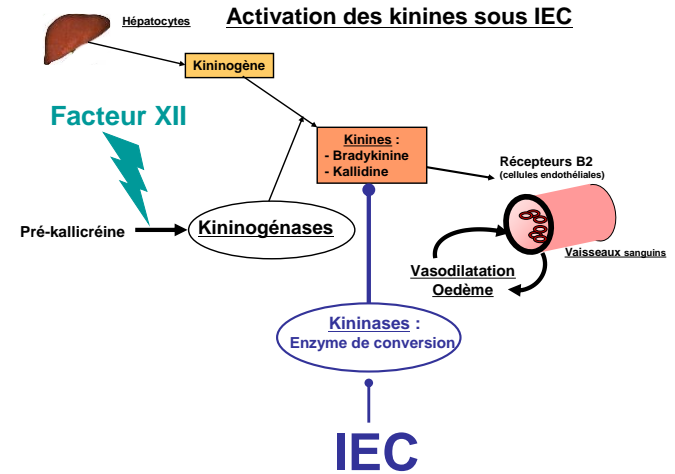
Hypersensibilités allergiques

Bases moléculaires de la reconnaissance

# HS non allergiques de “type anaphylactique”

« Médicaments accumulant la BK » : IEC, sartans, gliptines, oestrogènes, inhibiteurs des mTOR

- bloquent le catabolisme de la bradykinine
- à l'origine d'angio-oedèmes (parfois graves), s'accompagnant ou non d'urticaire

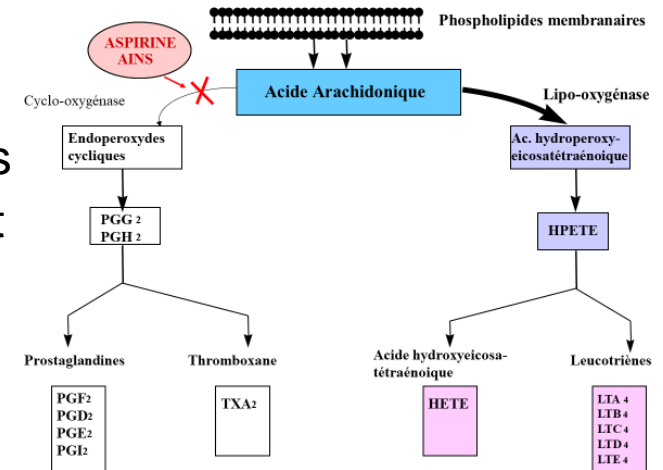


# HS non allergiques de “type anaphylactique”

## « Médicaments accumulant la BK »

## « Médicaments accumulant les LT » : AINS

- bloquent les cyclo-oxygénases, entraînant une augmentation de la synthèse des leucotriènes C4/D4/E4 (dérivés de la 5LO et de la LTC4S) dans les mastocytes, éosinophiles, basophiles et monocytes et une baisse de la PGE2 (anti-inflammatoire T2 naturel bloquant l'activation IgE-dépendante des mastocytes et la voie de la 5-lipoxygénase)
- à l'origine de bronchospasme, rhinite, angio-oedème et parfois d'urticaire





# HS non allergiques de “type anaphylactique”

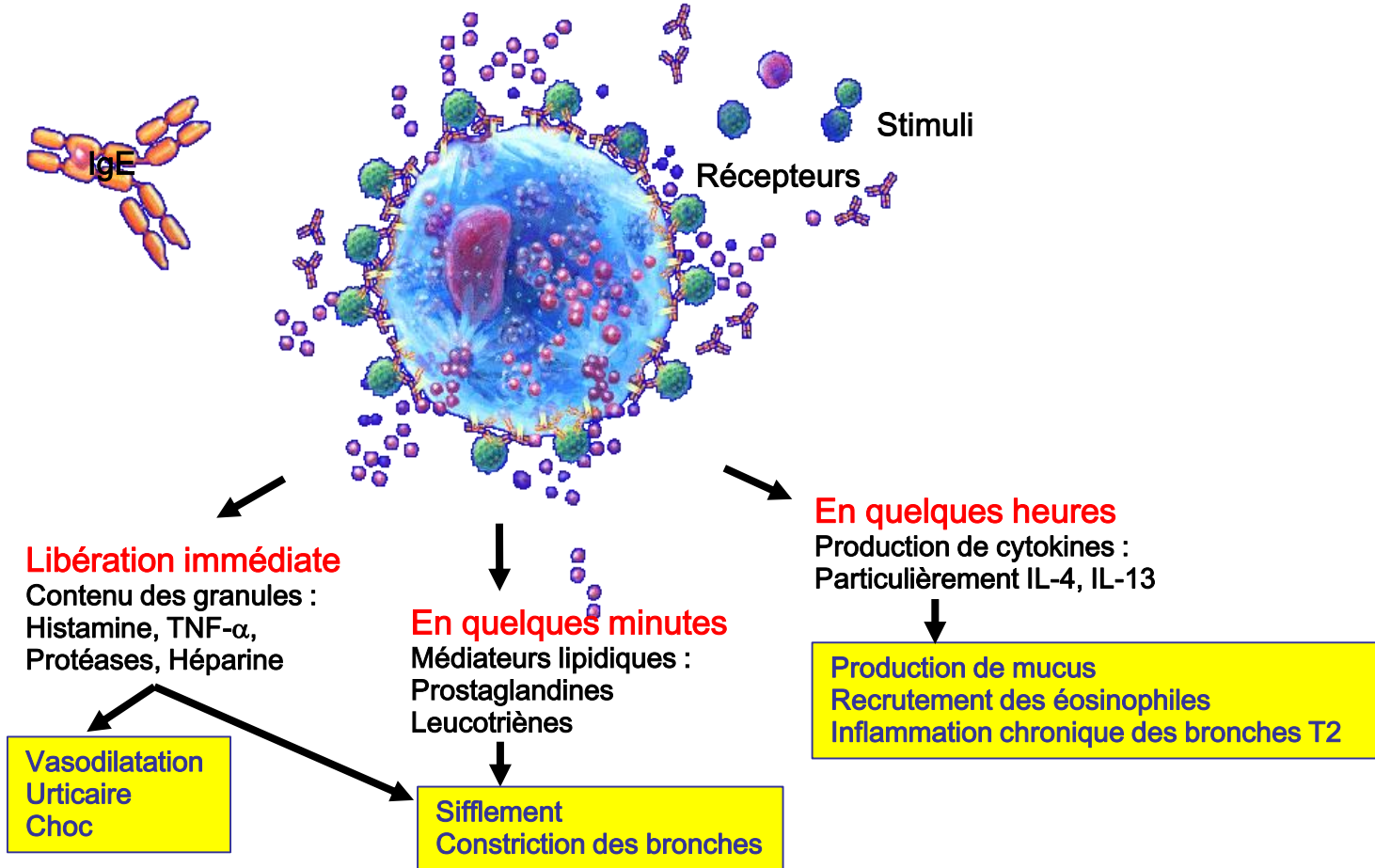
« Médicaments accumulant la BK »

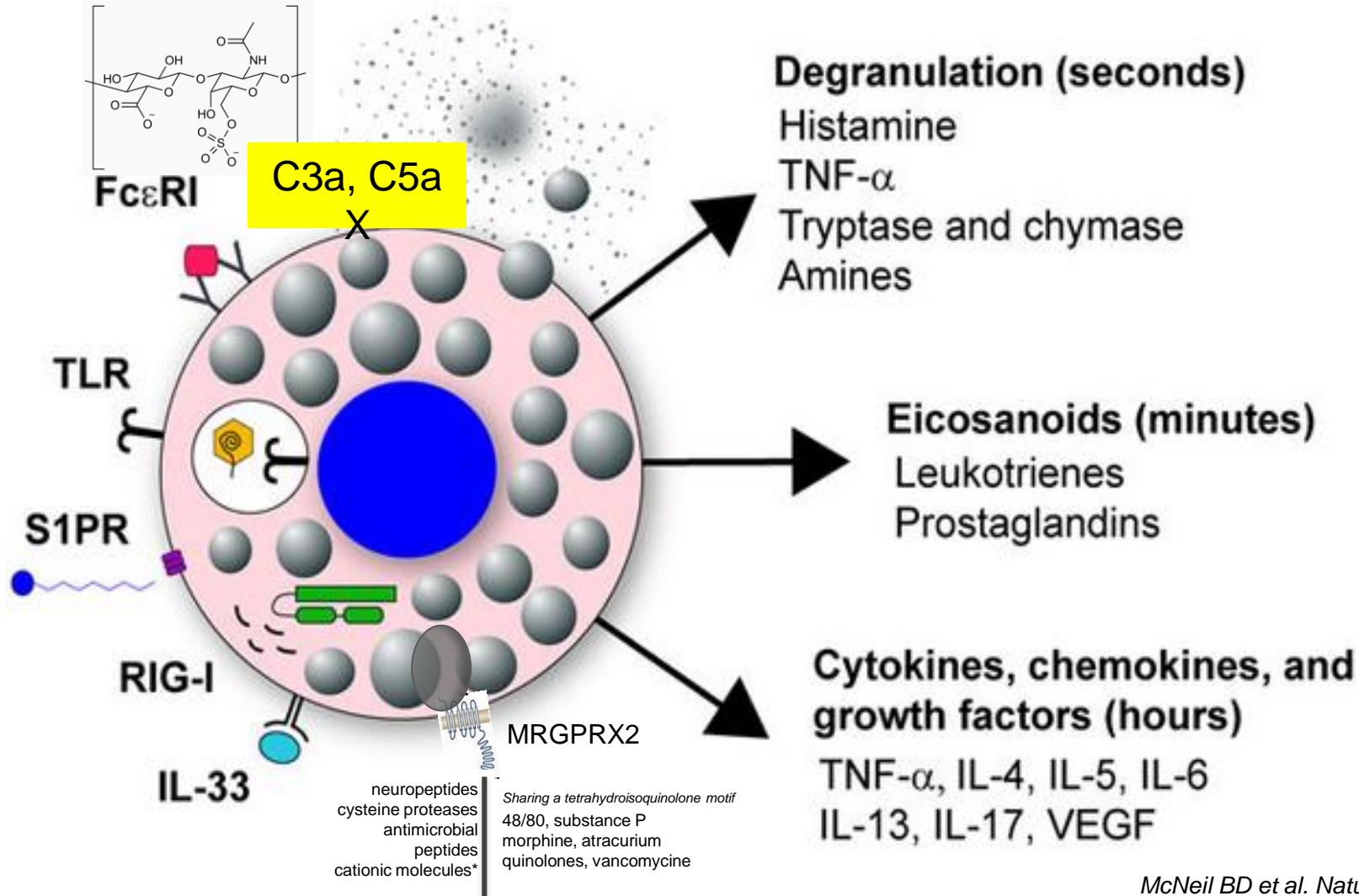
« Médicaments accumulant les LT »

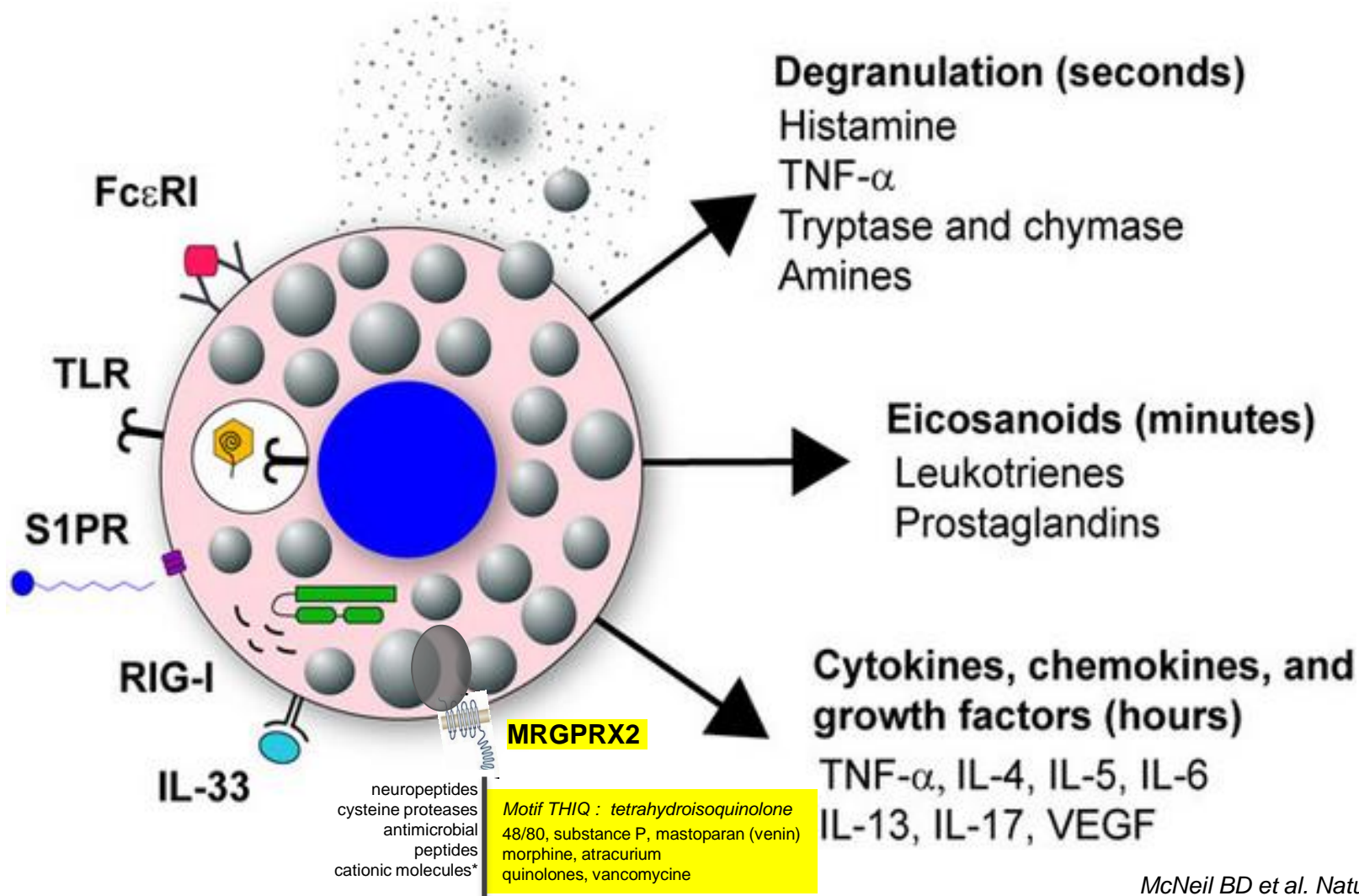
« Médicaments libérant l’histamine » :

- **par activation directe du complément** → libération d’anaphylatoxines C3a et C5a : PCI, protamine, certains liposomes / produits PEGylés / biothérapies / membranes à dialyse, chimiothérapies (taxanes, épipodophyllotoxines), chondroïtine hypersulfatée contaminant les héparines... → expression clinique controversée (syndrome CARPA, *Complement activation-related pseudoallergy*)
- **par activation directe du MRGPRX2** : morphine, curares, quinolones...
- autres mécanismes ?

# Rôle clé du mastocyte







## HS non spécifique démontrée *in vivo*

Médicaments impliqués	Circonstances favorisantes
atracurium mivacurium morphine péthidine codéine protamine quinolones vancomycine PCI	atopie vitesse d'injection élevée hyperosmolarité

✓34% des déclarations en allergo-anesthésie\*

Hypersensibilités non allergiques

**Hypersensibilités allergiques**

Bases moléculaires de la reconnaissance

# HS allergiques de “type anaphylactique”

« Médiées par les IgE »

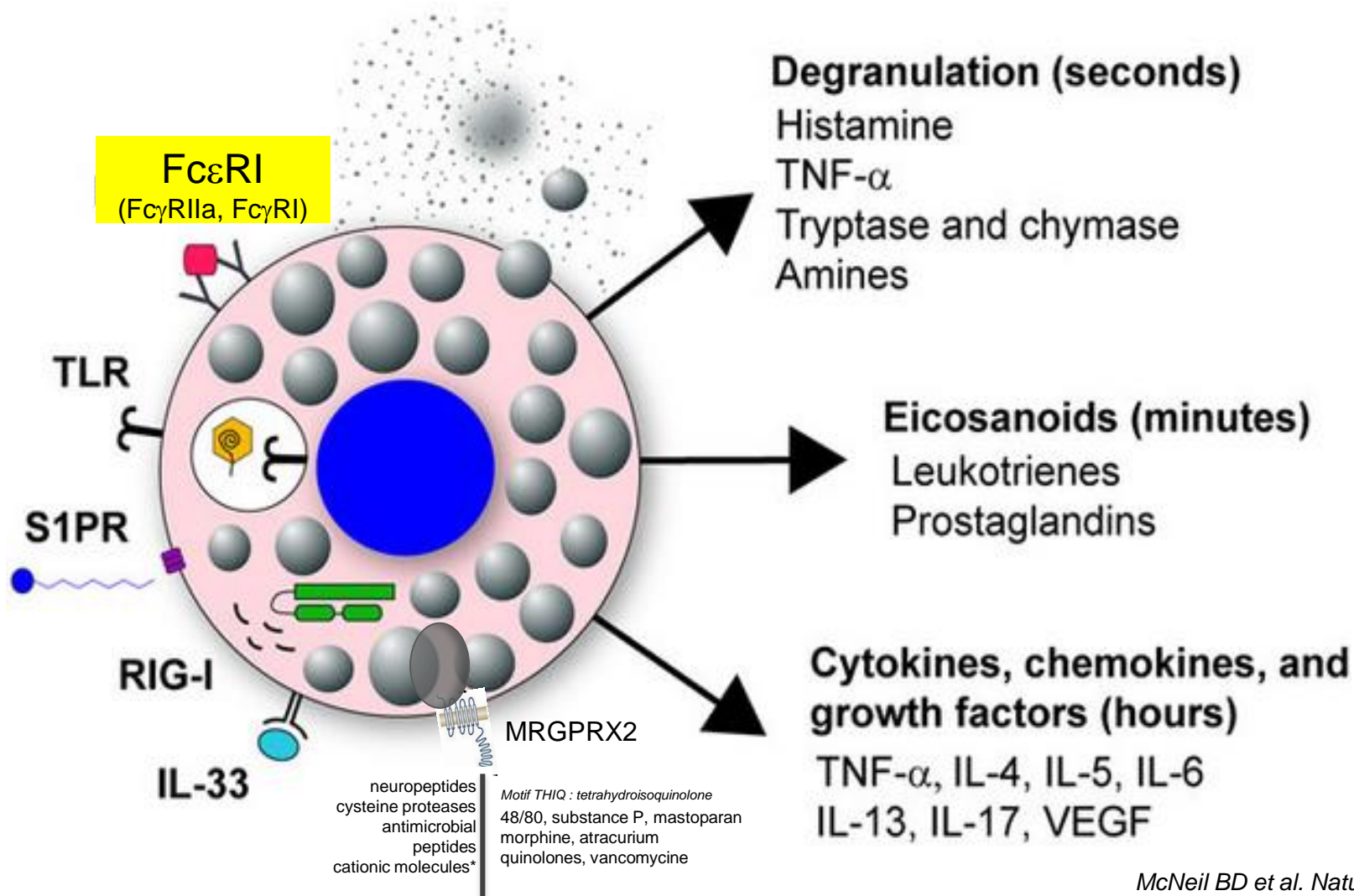
« Médiées par les IgG » :

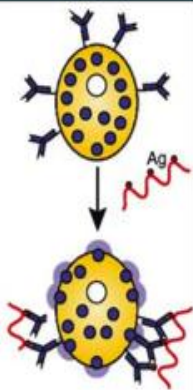
- avec implication du PAF issu des mono-macrophages et des neutrophiles activés
- données surtout chez animal, avec quelques arguments récents pour un rôle chez l'homme dans certaines anaphylaxies aux curares (*Jönsson & Bruhns 2019*)

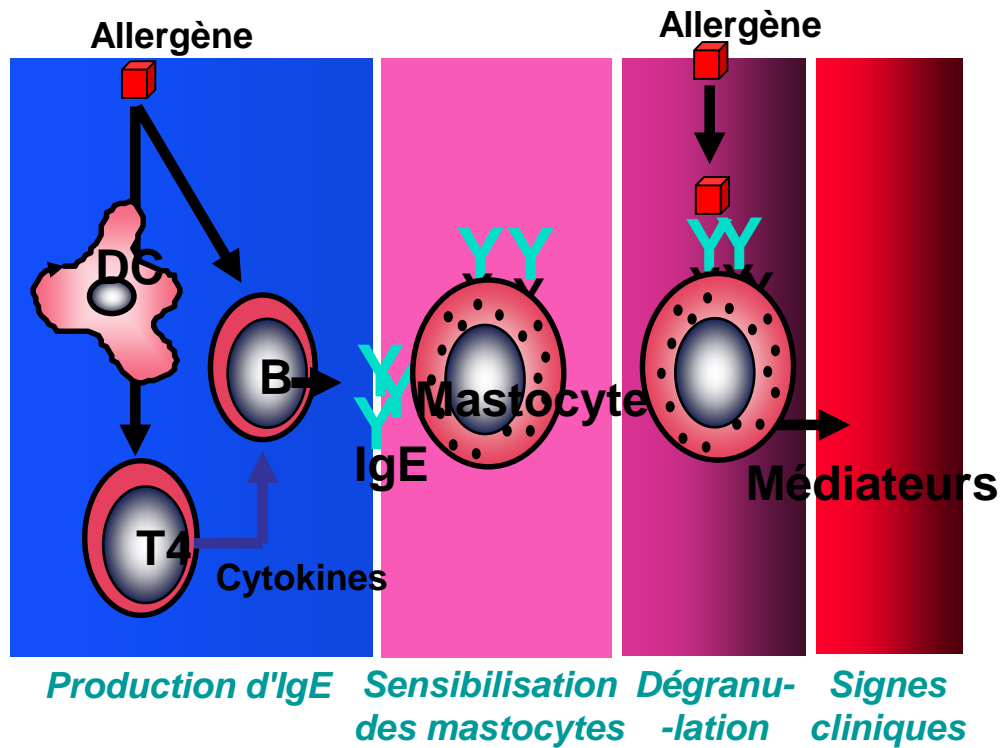
# Tous les mécanismes décrits par Gell et Coombs

Type	Mécanisme	Aspects cliniques
I	IgE spécifiques	Choc anaphylactique Urticaire Bronchospasme
II	IgM ou IgG fixées au médicament + complément	Anémie hémolytique
III	Complexes médicament-Ac	Maladie sérique
IV	Lymphocyte T et macrophage	Dermite de contact Exanthèmes maculopapuleux





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



# Présence d'IgE spécifiques démontrée *in vivo*

Curares

Colloïdes

Protamine

Chymopapaïne

Quinolones

Beta-lactamines

Rifamycine

Streptokinase

Oxyde d'éthylène

PEG

# Tous les mécanismes décrits par Gell et Coombs

Type	Mécanisme	Aspects cliniques
I	IgE spécifiques	Choc anaphylactique Urticaire Bronchospasme
II	IgM ou IgG fixées au médicament + complément	Anémie hémolytique Autres cytopénies
III	Complexes médicament-Ac	Maladie sérique
IV	Lymphocyte T et macrophage	Eczémas de contact Exanthèmes maculo-papuleux

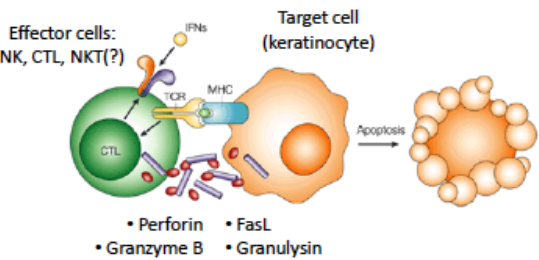
# Tous les mécanismes décrits par Gell et Coombs

Type	Mécanisme	Aspects cliniques
I	IgE spécifiques	Choc anaphylactique Urticaire Bronchospasme
II	IgM ou IgG fixées au médicament + complément	Anémie hémolytique
III	Complexes médicament-Ac	Maladie sérique
IV	Lymphocyte T et macrophage	Eczémas de contact Exanthèmes maculopapuleux

Immune reactant
Antigen
Effector cells
Example of hypersensitivity reaction

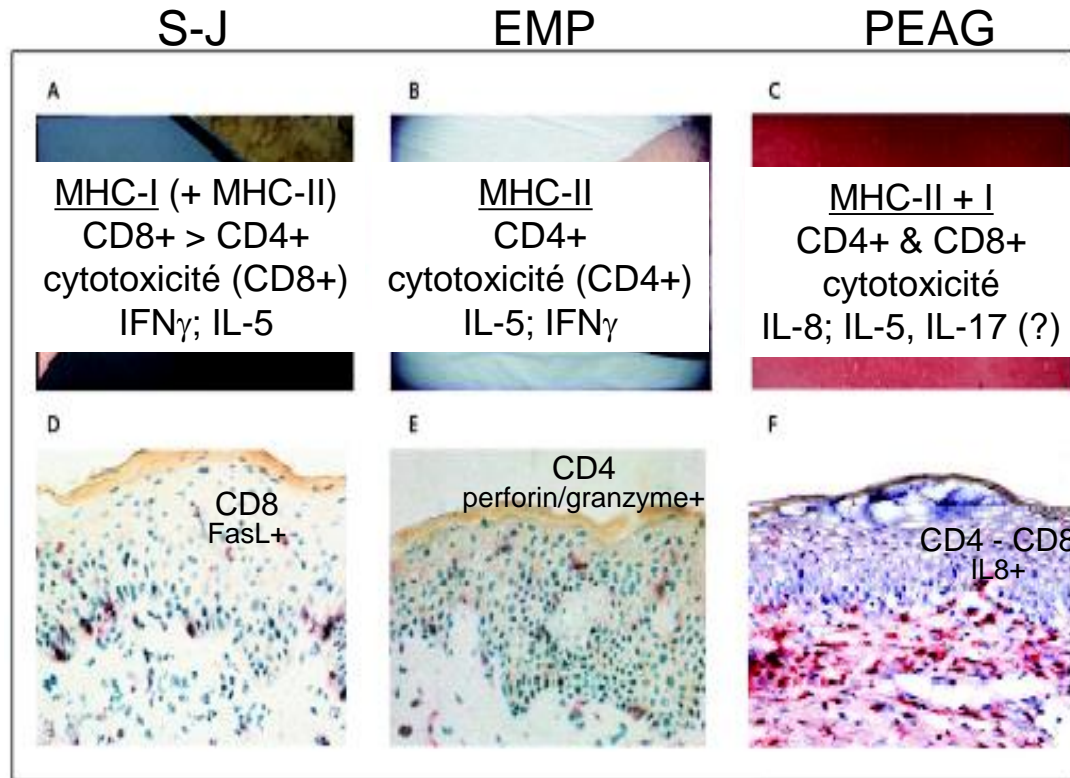
**Interviennent :**

- 1- Immunité adaptative
- 2- Activation et expansion clonale de LyT
- 3- Présentation antigénique restreinte à certains HLA (de classe I)
- 4- Initiation par des LyT cytotoxiques



Type IV a	Type IV b	Type IV c	Type IV d
IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ (T <sub>H</sub> 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T <sub>H</sub> 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8 GM-CSF (T-cells)
Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Soluble 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
Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
<p>IFN<math>\gamma</math> T<sub>H</sub>1</p> <p>Chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	<p>IL-4 IL-5 T<sub>H</sub>2 Eotaxin</p> <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>	<p>CTL</p>	<p>CXCL8 GM=CSF</p> <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>
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

# Classification établie à partir de données *in vivo*



# Présence de lymphocytes T activés démontrée *in vivo*

- Il existe des cellules T spécifiques CD4+ (et CD8+) (isolés de la peau) pour :
  - beta-lactamines
  - sulfaméthoxazole
  - lidocaïne
  - carbamazépine
  - PCI
- T autoréactif CD4 cytotoxique



<b>Type IVa</b>	Th1	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$	macrophages	Eczémas de contact Exanthèmes maculopapuleux (+IVc)
<b>Type IVb</b>	Th2	IL-4, IL-5	T, éosinophiles	Exanthèmes maculopapuleux Exanthèmes bulleux, DRESS
<b>Type IVc</b>	T cytotoxique	Perforine, granzyme, granulysine	T-CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup>	Eczémas de contact Exanthèmes pustuleux et bulleux (+IVa)
<b>Type IVd</b>	T	CXCL-8, GM- CSF	Neutrophiles	Exanthèmes pustuleux

Hypersensibilités non allergiques

Hypersensibilités allergiques

**Bases moléculaires de la reconnaissance**

# Conclusion

- Diversité des **antigènes** :
  - Taille, métabolites, excipients, contaminants
  - Voies d'abord
- Diversité des **manifestations cliniques**
- **Immunopathologie variable** selon la molécule
- Variabilité liée à l'hôte et à sa maladie