

L'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE : MÉCANISMES ET DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

Yanis MEDDOUR

Service d'Immunologie. Hôpital Central de l'Armée. Dr Mohamed Seghir NEKKACHE. Alger

Résumé:

L'hypersensibilité médicamenteuse est une réponse immunitaire contre un médicament, accompagnée de symptômes qui vont de légers à sévères. Les mécanismes immunologiques impliqués diffèrent selon le type du médicament, la voie d'administration, la dose ou le temps d'exposition. Ces mécanismes peuvent être humoraux ou cellulaires, et le plus souvent mixte. Le diagnostic clinique, est confirmé par les tests cutanés et/ou des dosages immunologiques spécifiques. Le traitement consiste à l'éviction de la molécule, associé à un traitement symptomatique et parfois une désensibilisation.

1.Introduction

Les effets indésirables suite à la prise d'un médicament sont fréquents. Ils peuvent être liés à l'effet pharmacologique, dans la majorité des cas, et donc prévisibles. Ils peuvent aussi être imprévisibles, due à une intolérance, ou à une hypersensibilité à un ou plusieurs constituants du médicament [1].

L'hypersensibilité médicamenteuse (HSM) représente 5 à 10% des effets indésirables. Une fréquence élevée des accidents allergiques est observée en milieu hospitalier (2-3%). La présentation clinique est variable, plutôt sévère et parfois fatale. Les signes cliniques sont hétérogènes, le plus souvent dermatologiques [2].

Tous les médicaments peuvent causer une réaction d'hypersensibilité, mais les antibiotiques et les antiépileptiques sont les plus remis en cause [2].

2.Immunogénicité des médicaments

Notion d'Haptène et de Prohaptène

La reconnaissance des molécules de faible poids moléculaire (ex. Médicaments) par les effecteurs de l'immunité, particulièrement les lymphocytes T et B, a été longuement expliquée par la notion d'haptène, molécules de petite taille (<1 KDa) capable d'initier, sous certaines conditions, une réponse immunitaire [1,3].

Dans le cas où leur structure chimique le permet, des liaisons covalentes et stables aux protéines porteuses (protéines ou peptides, ex. Albumine), l'haptène se lie, et va créer des néo-épitopes.[4]. Un exemple, la pénicilline G, qui se lie de façon covalente aux groupes -amino des résidus lysine des protéines solubles ou à la surface cellulaire (Figure 1.A), créant ainsi de nouvelles cibles antigéniques activatrices des réponses T et B [5].

Autre cas de figure, l'haptène se lie aux récepteurs cellulaires (ex. molécules d'adhésion type intégrines), et active la réponse immunitaire (Figure 1.A).

Troisième possibilité, l'haptène peut interagir directement avec le peptide immunogène porté par les molécules présentatrices d'antigène HLA (Human Leucocyte Antigène) [6]. Il se retrouve niché dans la poche à peptide et présenter au clone T spécifique. L'étape d'apprêtement (processing) n'est pas requise (Figure 1.A).

Cette diversité d'interaction « haptène-protéine » est à l'origine du polymorphisme des motifs antigéniques néoformés, expliquant en partie, la variabilité de la réponse immunitaire, et donc de l'hétérogénéité des formes cliniques.

Dans le cas d'un prohaptène, la molécule est chimiquement inerte, stable, incapable de stimuler une réponse immune. Toutefois, le métabolisme de cette molécule génère des produits actifs (Figure 1.B), capables d'interagir avec les récepteurs de l'immunité et d'initier une réponse spécifique [1, 3,4].

Un exemple, le Sulfaméthoxazole, qui n'est pas actif en soi, mais qui donne après biodégradation intracellulaire, via le cytochrome p450 2 C9, le sulfaméthoxazole-hydroxylamine, précurseur du sulfaméthoxazole-nitroso, molécule hautement réactive. Cette dernière peut se lier aux résidus d'acides aminés des protéines porteuses pour donner des motifs immunogènes [7].

Nouveau concept d'Interactions pharmacologiques (i-p)

Récemment évoquée, cette hypothèse est basée sur la possibilité d'interaction « directe » entre une drogue et les récepteurs de l'immunité (TCR ; T cell receptor, BCR ; B cell receptor, HLA) [8].

Les molécules inertes, incapable de liaisons covalentes stables (Tableau 1), ou dont la biodégradation ne génère pas de métabolites immunogènes, peuvent interagir avec certains résidus des poches peptidiques du TCR, des zones hypervariables du BCR ou bien des peptides portés par les molécules HLA [9].

Les interactions reposent sur des liaisons non covalentes, type van der Waals, entre la drogue et les résidus des chaînes peptidiques formant le récepteur T, B ou HLA. Ainsi, il va y avoir une activation spécifique de certains clones T ou B, de manière identique à une présentation classique [9]. L'interaction « Abacavir - HLA-B*5701 » est un modèle qui illustre ce concept. [10, 11]. D'autres médicaments sont suspectés d'agir selon ce mécanisme (Tableau 1).

Selon cette approche « i-p », ces molécules sont capables d'activer préférentiellement les effecteurs mémoires T ou B, que les clones naïfs. Cette capacité d'activation, augmente d'avantage lors des fortes stimulations antigéniques polyclonales, observées dans les infections virales tel que

l'herpès ou lors de l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH), ou lors des maladies auto-immunes. Ceci explique, d'ailleurs, la fréquence élevée des phénomènes d'hypersensibilité au décours de ces affections.

L'approche «i-p» a radicalement changé les fondements de la physiopathologie des HSM, qui reposé exclusivement sur la théorie de l'haptène-prohaptène. Elle donne une explication à certains phénomènes cliniques comme l'HSM lors de la première prise de médicament, et le risque élevé HSM lors d'infections virales généralisées, par le fait que la réponse immune implique une réactivation de cellules immunocompétentes mémoires (sans passer par les étapes d'apprêtement et de présentation) [9].

3. Mécanismes des HSM

1. Mécanismes non immunologique ou « pseudoallergie »

Sont définis par l'absence d'implication d'effecteurs de l'immunité adaptative. Se sont des manifestations aussi fréquentes que les allergies médiées par les IgE, causées par plusieurs médicaments (Tableau 1). Cliniquement, elles miment les HSM immédiates (urticaire, érythème). Elles peuvent se compliquer par de l'anaphylaxie, et mettre en jeu le pronostic vital (Tableau 2) [9].

2. Mécanismes immunologiques

Ils impliquent la stimulation directe des effecteurs cellulaires de l'immunité spécifique et peuvent être à l'origine de plusieurs manifestations cliniques. Pour expliquer cette hétérogénéité, Gell et Coombs, en 1976 [12], ont classé ces états d'hypersensibilités, y compris l'HSM, en quatre types de réaction, de I à IV selon le mécanisme immunologique impliqué.

Réaction d'hypersensibilité médiée par les anticorps

La majorité des médicaments considérés comme haptène induisent une réponse humorale après couplage avec des protéines porteuses. Dans la majorité des cas, la réponse est de type IgE.

HSM IgE dépendante (Allergie, type I)

L'IgE est une classe d'immunoglobuline produite essentiellement suite à une stimulation de type allergénique, ou suite à une infection parasitaire. Ce système est sensible, du fait de la capacité de synthèse d'IgE en réponse à de très faible concentration d'antigène (allergène), mais aussi du fait de la distribution ubiquitaire des mastocytes et des basophiles qui portent à leur surface les récepteurs de haute affinité (Fc RI).

Ceci explique le fait qu'une faible concentration de drogue peut induire des réactions cliniques sévères, de même que des tests cutanés (localisés) peuvent entraîner des réponses systémiques.

L'HSM IgE dépendante passe par l'activation des lymphocytes B, suite à une stimulation par un complexe haptène-porteur, et d'un Help fournie par les lymphocytes T CD4 via des interactions directes type CD40-CD40L, ou indirectes types cytokines IL-4, IL-13. Cette phase se termine par la maturation des LB en plasmocytes sécrétant des IgE qui se fixent majoritairement sur les mastocytes. Elle ne s'accompagne pas

de signes cliniques, elle est dite phase de sensibilisation, et a lieu lors des premières prises du médicament [13].

Un deuxième contact du même médicament, forme de nouveau le complexe haptène-porteur qui entraîne le pontage des IgE adjacentes portés par les mastocytes, engendrant la libération des médiateurs préformés (histamine, tryptase) et médiateurs néoformés (leucotriènes, prostaglandines, tumor necrosis factor; TNF), à l'origine des manifestations cliniques.

La pratique de la désensibilisation démontre clairement que l'allergie IgE dépendante est une réaction dose dépendante. De même, la rapidité d'apparition des signes cliniques varie selon le mode d'administration, quelques secondes par voie parentérale, à quelques minutes par voie oral. Le choc anaphylactique peut être observé à partir de 15 minutes. L'asphyxie due à l'œdème laryngé est quand à elle observée entre 15 et 60 minutes. Le tableau 1 résume les médicaments fréquemment responsables d'HSM immédiate. [13]

Toutefois, l'anaphylaxie peut s'observer lors de la première administration intraveineuse de myorelaxants, produits de contraste, ou de certaines β -lactamines. Ceci s'explique par des réactions croisées avec un autre médicament, molécules chimiques ou protéiques. Ainsi, l'anaphylaxie IgE dépendante lors d'un premier contact est envisageable.

HSM IgG dépendante (Cytotoxique, type II)

Ce mécanisme fait intervenir les IgG1, IgG3 (parfois des IgM) connues pour leur pouvoir d'activation du complément.

Le phénomène est initié par la formation d'immuns complexes, qui activent le complément et/ou interagissent avec les récepteurs Fc γ (Fc γ RI, IIa et IIIa) portés par les cellules de l'immunité innée (macrophages, natural killer, plaquettes et granulocytes).

La conséquence physiologique varie selon la structure de l'antigène. Ce dernier peut être porté à la surface cellulaire (rarement) ou bien libre formant des complexes immuns qui se déposent par la suite à la surface cellulaire. Les deux cas de figure, aboutissent à une destruction cellulaire, par cytolysse ou par séquestration. Les globules rouges, leucocytes, plaquettes et les précurseurs hématopoïétiques sont les cibles privilégiés de ce phénomène. La démonstration d'une réponse immune IgG dirigée contre un haptène n'est pas totalement documentée [14, 15]. Toutefois, deux modèles peuvent expliquer l'initiation de cette réponse:

1. Une réponse humorale spécifique peut être observée au décours d'un traitement de longue durée à fortes doses. Ceci est le cas du traitement par la pénicilline et des céphalosporines. Les complexes immuns à IgG1, IgG3 ou IgM activent le complément. L'effet peut être du aussi à la formation d'auto-anticorps anti-protéine porteuse, avec des conséquences décalées dans le temps (quelques jours ou voir quelques semaines).

2. L'adsorption du médicament à la surface cellulaire, modifications de la conformation des antigènes de surface et induction de production d'autoanticorps. Le médicament, ou son métabolite, va se fixer à la surface d'un globule rouge ou bien d'une plaquette, générant des nouveaux épitopes.

L'exemple de thrombopénie induite par la quinine illustre ce concept avec l'apparition des IgG et/ou IgM dirigé contre des néoépitopes sur la GPIIb/IIIb (récepteur du fibrinogène) ou GPIb/IX (récepteur du facteur de vonWillbrand). [16]

De la même manière, la quinidine ou le sulfonamide induisent des thrombopénies, avec des anticorps qui sont spécifiques, non pas du médicament, mais des glycoprotéines membranaires des plaquettes.

Dans les deux modèles, la séquestration des cellules opsonisées, dans le système réticuloendothéliale du foie ou de la rate, est plus fréquente que la lyse intravasculaire dépendante du complément.

L'anémie hémolytique est causée par certains médicaments, la pénicilline et ses dérivés, les céphalosporines, la lévodopa, la méthylidopa, la quinidine et certains anti-inflammatoires. Toutefois, les céphalosporines sont plus fréquemment incriminés. Cliniquement insidieuse, elle peut se limiter aux signes d'une anémie (fatigue, pâleur, essoufflement, tachycardie), jaunisse avec des urines noirâtres. A la formule numération sanguines on note une diminution du nombre de globules rouge et de l'hémoglobine, l'augmentation du taux de réticulocytes et un test de Coombs positif.

La thrombocytopenie est un autre modèle caricatural des effets secondaires aux médicaments. Elle accompagne le traitement par la quinine, quinidine, sulfonamides, ou les antibiotiques. Elle s'observe aussi avec les biothérapies qui contiennent des fractions Fc des immunoglobulines humaines. La cytolysse débute entre les 5 et 8 jours après l'exposition au médicament, ou bien immédiatement s'il s'agit d'un deuxième contact avec la même molécule. Les pétéchies étendues sur la peau ou la muqueuse buccale accompagnée ou non de saignements digestifs ou urinaires en sont les signes les plus fréquents. Les hémorragies cérébrale sont décrites mais moins fréquentes. L'arrêt du traitement redresse, dans les 3 à 5 jours, le nombre de plaquettes.

Le mécanisme destruction des plaquettes peut être de type II ou III, comme c'est le cas pour l'héparine. Les thrombocytes ont des récepteurs de basse affinité FcγRIIa qui lient les complexes immuns, et active les plaquettes [17]. Après 7 jours de traitement, 50% des patients produisent des anticorps qui reconnaissent le complexe « Héparine – PF4 » (Platelet factor 4). PF4 est une CXC chimiokine contenue à l'intérieure des granules intracellulaire à l'état physiologique, mais exprimée à la surface des plaquettes des patients sous héparine. Les complexes immuns se fixes sur les FcγRIIa entraînant la sécrétion d'avantage de PF4, et donc de destruction de plaquettes. Sous héparine, la thrombocytopenie n'est observée que chez 5% des patients, elle rarement sévère. Paradoxalement, 10% de ces patients développent des thromboses graves.

HSM dépendante des complexes immuns (Complexe immuns, type III)

La formation de complexes immuns, fait partie des mécanismes de l'immunité, ne générant pas de manifestations cliniques. Ces complexes immuns peuvent être induits, au décours d'un traitement par biothérapie (anticorps

chimériques), ou par des formes haptène-protéines, ils sont rapidement éliminer après fixation sur les récepteur FcγRI ou CR1 (complement receptor 1) du système réticulo-endothéliale. Ce phénomène est asymptomatique mais l'efficacité du traitement diminue considérablement. [18]

Une production exagérée des complexes immuns, associée à un défaut de clearance due à une déficience des récepteur RFcγ ou du système de complément, est à l'origine de dépôts des complexes immuns au niveau de certains organes cibles. Les lésions de HSM type III peuvent se présenter sous forme de vascularites des petits vaisseaux. [18]

La maladie sérique est un prototype des réactions de type III, où l'immunisation passive par du sérum hétérologue, génère des anticorps au bout de 4 à 10 jours, et par la suite des dépôts de complexe immuns au niveau des veinules post capillaires. Le chimiotactisme des leucocytes et la libération des enzymes protéolytiques sont à l'origine des lésions tissulaires [18].

Actuellement, les médicaments non protéiques sont les plus incriminés dans les états d'hypersensibilité type III. L'incidence des vascularites « allergiques » est de 10 à 30 cas / million, les médicaments impliqués par ordre décroissant de fréquence sont le Cefaclor, trimethoprim-sulfamethoxazole, cephalexine, amoxicilline, anti-inflammatoire non stéroïdien et les diurétiques [9].

Cliniquement, on observe des arthralgies, myalgies, fièvre et des vascularites. La peau est le plus souvent touchée, avec apparition de plaques ou d'un purpura palpable. Une atteinte des organes internes, tube digestif ou rein, peut être mise en évidence par la présence de complexes immuns à IgA à la biopsie.

HSM dépendante des lymphocytes T (Cellulaire retardée, type IV)

La classification de Gell et Coombs en 1963, des états d'hypersensibilité n'a pas pris en considération les différentes sous populations T. Actuellement, le rôle de ces sous populations T dans la réponse immune humorale est mieux décrit, et leurs implication dans les HSM dépendante des anticorps est une évidence. De plus, certaines sous populations T génèrent de l'inflammation voir de la cytolysse [3]. Ces éléments ont permis de revoir la classification des états d'hypersensibilité retardées (type IV) en quatre sous groupes, de IVa à IVd (Tableau 2).

Type IVa

Elle correspond aux réponses immunes pro-Th1, impliquant les lymphocytes T CD4 sécrétant de l'INFgamma avec activation des macrophages (Tableau 2). La réponse induit la synthèse d'IgG1 et d'IgG3 impliqués dans l' HSM type II et III. L'exacerbation de la réponse est induite par la production en grande quantité de cytokines pro-inflammatoires TNF alphas, IL-12 et IL-18. L'intradermo réaction (IDR) à la tuberculine est un exemple de la réaction type IVa, elle implique en plus, l'activation des monocytes et des lymphocytes T CD8 [3].

Type IVb

Ce type implique une réponse immune pro-Th2. Les lymphocytes T sécrètent IL-4, IL-5 et IL-13 et oriente la réponse

humorale vers la synthèse d'IgE et IgG4, l'activation des mastocytes, des macrophages et des éosinophiles. L'inflammation générée caractérise la plus part des réactions d'HSM [7]. De plus, il existe un lien avec HSM type I du moment que le type IVb augmente la synthèse d'IgE et d'interleukines IL-4/IL-13. [3]

Type IVc

Les lymphocytes T agissent, non pas dans la polarisation de la réponse immunitaire, mais comme effecteurs. Ils migrent dans les tissus cibles (foie, peau) et engendrent des lésions tissulaires dépendantes de la voie perforine/granzymes ou Fas-FasL [19,20].

Récemment, le rôle de la granulysine dans les réactions médicamenteuses sévères a été bien démontré [21]. Ce mécanisme s'accompagne, le plus souvent, du recrutement et de l'activation des monocytes, éosinophiles et des leucocytes. Ainsi, les lymphocytes T cytotoxiques jouent un rôle important dans les maladies maculopapulaires ou bulleuses de la peau. Quand à l'inflammation neutrophilique, elle s'observe dans la dermatite de contact et dans la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Le mécanisme de type IVc sont dominants dans les maladies bulleuses de la peau (Steven-Johnson Syndrome) et la nécrolyse toxique de la peau. On observe une activation des lymphocytes T CD8 spécifiques des kératinocytes [3,19, 20]. Ce mécanisme s'accompagne aussi, hépatites et néphrites induites par HSM.

Type IVd

Ce mécanisme, souvent négligé, consiste à une stimulation par les lymphocytes T d'une réaction inflammatoire médiée par les neutrophiles.

Un exemple typique, la pustulose aiguë généralisée où les médiateurs produits par les lymphocytes T (CXCL8 et GM-CSF) attirent les polynucléaires neutrophiles et prolongent leur survie [22]. Il en est de même pour la maladie de Behçet et le psoriasis pustuleux [23]. L'intervention de la voie Th17 via les cytokines IL-17 et IL-22 peut être aussi évoquée.

Conclusion

Les allergies médicamenteuses représentent une part non négligeable de la pathologie iatrogène. L'évolution des techniques immunologiques a permis l'identification des effecteurs impliqués et une meilleure compréhension des mécanismes à la base de ces manifestations. Additionnés aux données cliniques, ces éléments de fondamentaux, permettront de standardiser les pratiques diagnostiques et de faire avancer les connaissances sur la physiopathologie de ces pathologies.

Conflit d'intérêt :

L'auteur déclare l'absence de tout conflit d'intérêt.

Bibliographie

1. Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, et al. Immunological

principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf* 2000;23:483–507.

2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200–5.

3. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683–93.

4. Griem P, Wulferink M, Sachs B, et al. Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise? *Immunol Today* 1998;19:133–41.

5. Martin S, Weltzien HU. T cell recognition of haptens, a molecular view. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:10–6.

6. Zanni MP, von Greyerz S, Schnyder B, et al. HLA-restricted, processing- and metabolism-independent pathway of drug recognition by human alpha beta T lymphocytes. *J Clin Invest* 1998;102:1591–8.

7. Cheng L, Stewart BJ, Vous Q, Petersen DR, JA Ware, Piccotti JR, Kawabata TT, Ju C. La liaison covalente du métabolite nitroso du sulfaméthoxazole est importante dans l'induction des réponses des lymphocytes T spécifiques du médicament in vivo. *Mol Pharmacol*. Juin 2008; 73 (6): 1769-75. doi: 10.1124/mol.107.043273.

8. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:301–5.

9. Werner J, Pichler a Oliver Hausmann a-c. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:166–179

10. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 2012;486(7404):554–8.

11. Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(25):9959–66.

12. Coombs RR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PG, editor. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Oxford University Press; 1976 p. 575–96.

13. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 novembre; 37 (4): 629-641. doi: 10.1016/j.jiac.2017.06.002.

14. Mittal K, McNamara MJ, Curtis BR, McCrae KR. Antiplatelet antibodies in oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia. *JRSM Open*. 2014 May 6;5(6):2054270414531126. doi: 10.1177/2054270414531126.

15. Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia. *J Pharm Pract*. 2014 Oct; 27(5):430-9. doi: 10.1177/0897190014546099. Epub 2014 Aug 17.

16. Aster RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: an overview of pathogenesis. *Semin Hematol* 1999;36:2–6.

17. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res* 2006;118:165–76.

18. Stokol T, O'Donnell P, Xiao L, et al. C1q governs deposition of circulating immune complexes and leukocyte Fcγ receptors mediate subsequent neutrophil recruitment. *J Exp Med* 2004;200:835–46.

19. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002;118:728–33.

20. Schnyder B, Frutig K, Mauri-Hellweg D, et al. T-cell-mediated cytotoxicity against keratinocytes in sulfamethoxazol-induced skin reaction. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1412–7.

21. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14(12):1343–50.

22. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001;107:1433–41.

23. Keller M, Spanou Z, Schaerli P, et al. T cell-regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory diseases. *J Immunol* 2005;175:7678–86.

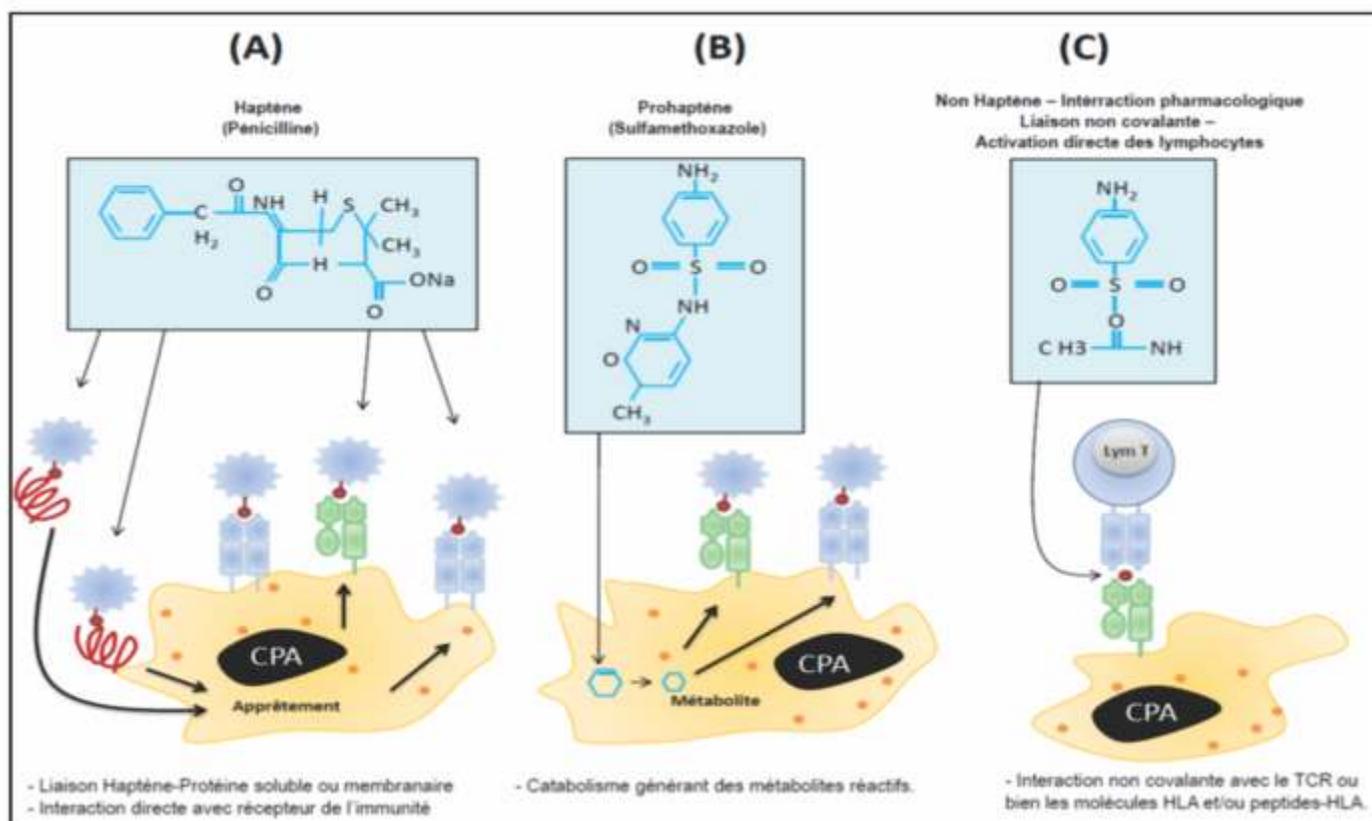


Figure 1 : Notion de Haptène (A), Pro-haptène (B) et d'interaction pharmacologique (C).

Allergie IgE médiée (Haptène)	Interaction Pharmacologique (i-p)	Réactions pseudoallergiques (non immune)
Protéine exogène (biothérapie)	Produits de contraste	Produits de contraste
Préparation d'Immunoglobuline (IgE anti-IgA)	Flucloxacilline, Amoxicilline, Céphalosporine	Dérivés plasma
B-lactamin Penicilline Céphalosporine	Sulfapyridine Sulfaméthoxazole	Acide acétyl salicylique, diclofénac, ibuprofen
Pyrazolone	Carmabazepine, Phénytoïne	Pyrazolone
Quinolones	Allopurinol, Oxypurinol	Quinolones
Myorelaxant	Vancomycine, Abacavir	Myorelaxant

Tableau 1 : Classification des HSM selon le mécanisme impliqué.

	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Mécanismes	INF γ , TNF α Th1	IL-5, IL-4/IL-13 Th2	Perforine/Granzyme LT Cytotoxique	CXCL-8, GM-CSF LT
Effecteurs	Activation des macrophages	Eosinophiles	Activation des T cytotoxiques	Polynucléaires neutrophiles
Exemples	Réaction à la tuberculine avec dermatite	Exanthème maculopapulaire avec hyper-éosinophilie, Asthme chronique, Rhinite allergique	Dermatite de contact, Hépatite, Exanthème bulleux	Psoriasis, pustulose exanthématique aiguë généralisée

Tableau 2 : Classification des états d'hypersensibilité de type IV

Classification	Signes cliniques
Délai d'apparition <1h à <6h >6h à quelques jours	Urticaires, angio-œdème, anaphylaxie et pseudo-allergie. Plusieurs symptômes dues à une activation LT et LB
Mécanismes immunitaire Type I : IgE Type II : IgG cytotoxique Type III : Complexe immuns Type IV : Lymphocyte T	Rapide, <1h, urticaire, anaphylaxie. Retardée, après 1 – 14 jours : anomalie des cellules sanguines. Retardée, après 1 – 14 jours : vascularites, maladie sérique. Retardée, après 2 – >20 jours : hépatite, exanthème.
Type de médicament AINS Anticonvulsivant Biothérapie	Respiratoire et/ou cutané avec exacerbation. DRESS syndrome. Choc anaphylactique, fièvre, éruptions.
Mécanismes d'induction Allergène (Haptène) Interaction pharmacologique Pseudo-allergie	Dermatites de contact, allergie à la pénicilline. Urticaire, anaphylaxie, bronchospasme

Tableau 2 : Hétérogénéité clinique des HSM.