



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Allergies et médicaments : mécanismes de présentation de l'antigène au système immunitaire adaptatif

Drug allergies: The different mechanisms by which antigens are presented to the adaptive immune system

B. Bonnet^{a,b,*}, B. Evrard^{a,b}

^a Service d'Immunologie, centre hospitalier universitaire Gabriel-Montpied, CHU Gabriel-Montpied, 63000 Clermont Ferrand, France

^b INRA, UMR 1019, ECREIN, université Clermont Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

Reçu le 15 février 2018 ; accepté le 16 février 2018

Résumé

Les allergies aux médicaments concernent environ 7 % de la population et pourtant les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus. Ici sont résumés les principaux mécanismes de présentation de l'antigène au système immunitaire adaptatif.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Haptène ; IgE ; Hypersensibilité retardée ; Cellule dendritique ; Répertoire antigénique

Abstract

Drugs allergies affect more than 7 % of the population and yet the pathophysiological mechanisms are still poorly known. Herein, we summarize the main mechanisms of antigen presentation to the adaptive immune system.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Hapten; IgE; Delayed cell-mediated hypersensitivity; Dendritic cells; Antigenic repertoire

La prévalence estimée de toutes formes d'allergies dans la population générale atteint 14 %, représentant environ 1 milliards d'individus. L'allergie aux médicaments constitue une part non négligeable, puisqu'elle concerne 7 % de la population générale grimant même jusqu'à 10 % si l'on considère uniquement les sujets hospitalisés [1]. Pourtant, les mécanismes physiopathologiques de l'allergie aux médicaments sont encore mal compris à ce jour. L'allergie aux médicaments (DHR) fait partie du rang B des événements indésirables suite à l'administration des médicaments chez l'Homme selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ce sont des réactions, non prévisibles, qui concerne toutes classes théra-

peutiques, sans qu'aucune corrélation ne puisse être faite entre la gravité des signes et les classes thérapeutiques en cause d'une part, et la dose administrée et la gravité des signes cliniques d'autres parts [2]. Ces DHR sont classés selon deux mécanismes physiopathologiques distincts : les mécanismes allergiques et les mécanismes non allergiques. Parmi les causes allergiques, les médicaments sont capables d'induire le développement des 4 types de réactions immunopathologiques décrits par Gell & Coombs, mais les réactions IgE dépendantes et les hypersensibilités retardées médiées par les lymphocytes T sont les plus fréquentes [3]. Ces deux mécanismes physiopathologiques peuvent coexister chez un même patient, comme cela a été démontré pour l'allergie à l'insuline, sans trop que l'on sache s'il s'agit d'une allergie vraie à l'insuline sous sa forme native, ou bien aux excipients composants le princeps [4].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : b.bonnet@chu-clermontferrand.fr (B. Bonnet).

Comparativement aux allergènes protéiques, la nature des allergènes ici en cause, des haptènes, modifie considérablement les mécanismes de présentation de celui-ci aux différents acteurs du système immunitaire. En effet, les haptènes, petites molécules de faible poids moléculaires, restent peu immunogènes en tant que tel, et plusieurs hypothèses mécanistiques ont été décrites leur permettant d'interagir avec le système immunitaire afin d'activer les lymphocytes T. Ces hypothèses ne sont pas exclusives et peuvent coexister chez un même individu. La première hypothèse est basée sur le fait que les médicaments (ou ses métabolites) peuvent se fixer par interactions physicochimiques à des protéines « porteuses », le tout constituant ainsi un antigène pouvant être pris en charge par une cellule dendritique (DC) et être présenté aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [5]. Des données chez l'animal suggèrent que l'activation des cellules dendritiques au préalable est nécessaire pour induire ensuite une réponse immunitaire [6]. Les médicaments sous leur forme native ou bien leurs métabolites actifs (dont les Cytochromes P450 joueraient un rôle important dans la sensibilisation aux médicaments) peuvent engendrer des lésions cellulaires libérant des signaux de danger pouvant activer secondairement les cellules dendritiques [5]. Les médicaments peuvent également directement interagir avec les récepteurs du système immunitaire et notamment avec les molécules de CMH et les récepteurs des lymphocytes T (TCR), constituant ainsi la troisième hypothèse mécanistique. Il a été démontré effectivement, que par interactions pharmacologiques, les médicaments peuvent se fixer de façon non covalente soit aux molécules de CMH présentes sur la DC, soit aux TCR, soit de façon plus rare, sur les deux à la fois, permettant de faciliter les interactions entre le complexe CMH/peptide et le TCR, favorisant l'activation des lymphocytes T [7]. La dernière hypothèse, consiste que les médicaments de faible poids moléculaire peuvent se lier de façon non covalente au niveau du sillon peptidique sur le CMH-I, là où se loge habituellement les antigènes peptidiques. Ceci altère les mécanismes de présentation de l'antigène se traduisant par un potentiel élargissement du répertoire des peptides reconnus par les lymphocytes T [8], capable désormais de reconnaître des peptides pour lesquels le lymphocytes T était initialement tolérant.

Concernant les allergies IgE-médiée, la présentation clinique de ces allergies nous ont permis d'élucider certains points mécanistiques. En effet, le mode d'évolution de l'allergie immédiate dans le cas du médicament, peut suivre soit un schéma classique, c'est-à-dire que l'allergie survient après plusieurs administrations du médicament, soit elle suit un schéma plus original, l'allergie se manifestant dès la première administration du médicament. Cela a été démontré pour plusieurs molécules (Anticorps monoclonaux, Taxanes...) et serait en lien avec une sensibilisation à des épitopes partagés entre des antigènes exogènes et les médicaments, posant la question du mimétisme moléculaire [7]. Cependant, il est aussi difficile d'appréhender les mécanismes des réactions allergiques

immédiates aux médicaments, dans la mesure où la preuve du mécanisme IgE dépendant est difficile à obtenir en raison d'un manque de tests biologiques appropriés permettant la détection des IgE spécifiques. Aussi, McNeil et al. ont démontré récemment, que certaines réactions allergiques immédiates ne sont pas IgE médiées, mais sont plutôt liées à une activation des mastocytes via à une interaction du médicament avec les récepteurs couplés aux protéines G des mastocytes [9] complexifiant la compréhension des mécanismes d'interaction des médicaments avec le système immunitaire.

Les médicaments sont très peu immunogènes et les différents mécanismes de présentation de l'antigène au système immunitaire adaptatif suggèrent ainsi, que les médicaments peuvent exacerber une sensibilisation à des composants de l'environnement ou à des composants du soi. Néanmoins, la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'allergie aux médicaments ne peut pas se limiter à l'étude seule de l'effet du médicament sur le système immunitaire adaptatif, mais doit intégrer leurs effets sur les cellules de l'immunité innée, pour lesquels, une littérature devient de plus en plus abondante. Il existe en effet, une importante relation entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif dans le cadre de l'allergie aux médicaments.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Demoly P. Les allergies médicamenteuses. *Med Therap Pediatr* 2007;10(1):34-43.
- [2] Tanno LK, Torres MJ, Castells M, Demoly P, on behalf of the Joint Allergy Academies. What can we learn in drug allergy management from World Health Organization's international classifications? *Allergy* 2017;1-6. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13335>.
- [3] Eliseeva TI, Balabolkin II. Drug allergic reactions: current views (Review). *Sovrem Tehnol V Med* 2016;8(1):159-72.
- [4] Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2013;30(8):977-85.
- [5] Blázquez AB, Cuesta J, Mayorga C. Role of dendritic cells in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(4):279-84.
- [6] Martin SF, Dudda JC, Bachtanian E, Lembo A, Liller S, Dürr C, et al. Toll-like receptor and IL-12 signaling control susceptibility to contact hypersensitivity. *J Exp Med* 2008;205(9):2151-62.
- [7] Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, Banerji A, Castells M, Finkelman FD, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):262-71 [e2].
- [8] Norcross MA, Luo S, Lu L, Boyne MT, Gomarteli M, Rennels AD, et al. Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B*57: 01: an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity. *AIDS Lond Engl* 2012 Jul 17;26(11):F21-9.
- [9] McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015;519(7542):237-41.