

Induction de tolérance aux médicaments

D'excellents résultats quand le médicament est indispensable

**FLORENCE HACARD
FRÉDÉRIC BÉRARD**
Service allergologie
et immunologie
clinique, Hôpitaux
de Lyon, CH Lyon-Sud,
université Lyon 1,
Inserm U1111/CIRI,
Pierre-Bénite, France.
florence.hacard@chu-lyon.fr
frederic.berard@chu-lyon.fr

F. Bérard et
F. Hacard déclarent
n'avoir aucun
lien d'intérêts.

Que l'hypersensibilité soit allergique ou non allergique, il peut arriver que le médicament soit indispensable à un patient, sans possibilité de remplacement. L'induction de tolérance est alors un moyen permettant la prise d'un traitement en forçant l'organisme à tolérer ce médicament. Elle est particulièrement adaptée aux chimiothérapies anticancéreuses, à l'aspirine et aux antibiotiques.

Synonymes

Immunothérapie allergénique, immunothérapie spécifique, désensibilisation ou induction de tolérance, tous ces termes sont synonymes et ont pour but de permettre à un patient hypersensible de pouvoir être à nouveau exposé à un allergène sans déclencher de réaction d'hypersensibilité. Le principe de l'immunothérapie spécifique dans l'allergie respiratoire et de la désensibilisation dans l'allergie alimentaire est identique à celui de l'induction de tolérance aux médicaments. De plus, les données physiopathologiques récentes confirment des mécanismes similaires et des cibles communes : les mastocytes et les lymphocytes T régulateurs.

Principe et objectif de l'induction de tolérance

L'induction de tolérance permet à un patient hypersensible de tolérer un médicament en lui administrant des doses faibles progressivement croissantes jusqu'à la dose complète thérapeutique.¹ Les données sur l'efficacité et la tolérance de l'induction de tolérance aux médicaments sont solides notamment concernant les réactions d'hypersensibilité immédiates pour les médicaments suivants : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine, antibiotiques, immunobiologiques et chimiothérapies (v. p. 969).² Cependant les protocoles sont aussi nombreux et variés que les équipes médicales les réalisant.

L'induction de tolérance est limitée dans le temps. Il est actuellement impossible de rendre un patient tolérant à un médicament de façon définitive. En cas d'interruption de la prise du médicament à l'issue d'un protocole d'induction de tolérance réussi, la tolérance est rompue

et le protocole doit être recommencé si le médicament doit être repris. Cette tolérance temporaire doit être expliquée au patient pour que l'observance du traitement soit garantie.³

Mécanismes de l'induction de tolérance

L'induction de tolérance induit un ensemble de modifications cellulaires et moléculaires qui aboutissent, à l'issue du protocole, à l'augmentation du seuil d'activation des mastocytes et à l'activation des lymphocytes régulateurs/suppresseurs.

Tolérisation mastocytaire et basophile

L'augmentation du seuil d'activation des mastocytes les empêche de dégranuler et donc d'initier une réaction d'hypersensibilité immédiate.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la tolérisation des mastocytes : l'exposition des mastocytes à l'allergène à faible dose induit l'internalisation des FcεRI, récepteurs de forte affinité pour les immunoglobulines (Ig) de type E, les rendant indisponibles ; la déplétion en médiateurs préformés par activation chronique suboptimale des mastocytes ; l'effet suppresseur direct de lymphocytes T régulateurs sur les mastocytes les rendant moins sensibles à l'activation ; la stabilisation des récepteurs de membrane mastocytaire conduisant à une abrogation complète des différentes phases d'activation.^{4,7}

Inhibition de l'activation mastocytaire/basophile par les IgG4

L'administration de l'allergène à faible dose induit des IgG4 spécifiques qui vont capter l'allergène et l'empêcher d'interagir avec les mastocytes, prévenant ainsi la réaction d'hypersensibilité.

Production de cytokines anti-inflammatoires : IL-10 et TGFβ

Les protocoles d'induction de tolérance induisent la production d'interleukine 10 (IL-10) et de *transforming growth factor beta* (TGFβ), deux cytokines immunosuppressives qui inhibent l'activation des lymphocytes T, augmentent la sécrétion des IgG4 et limitent l'activation mastocytaire.⁸

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

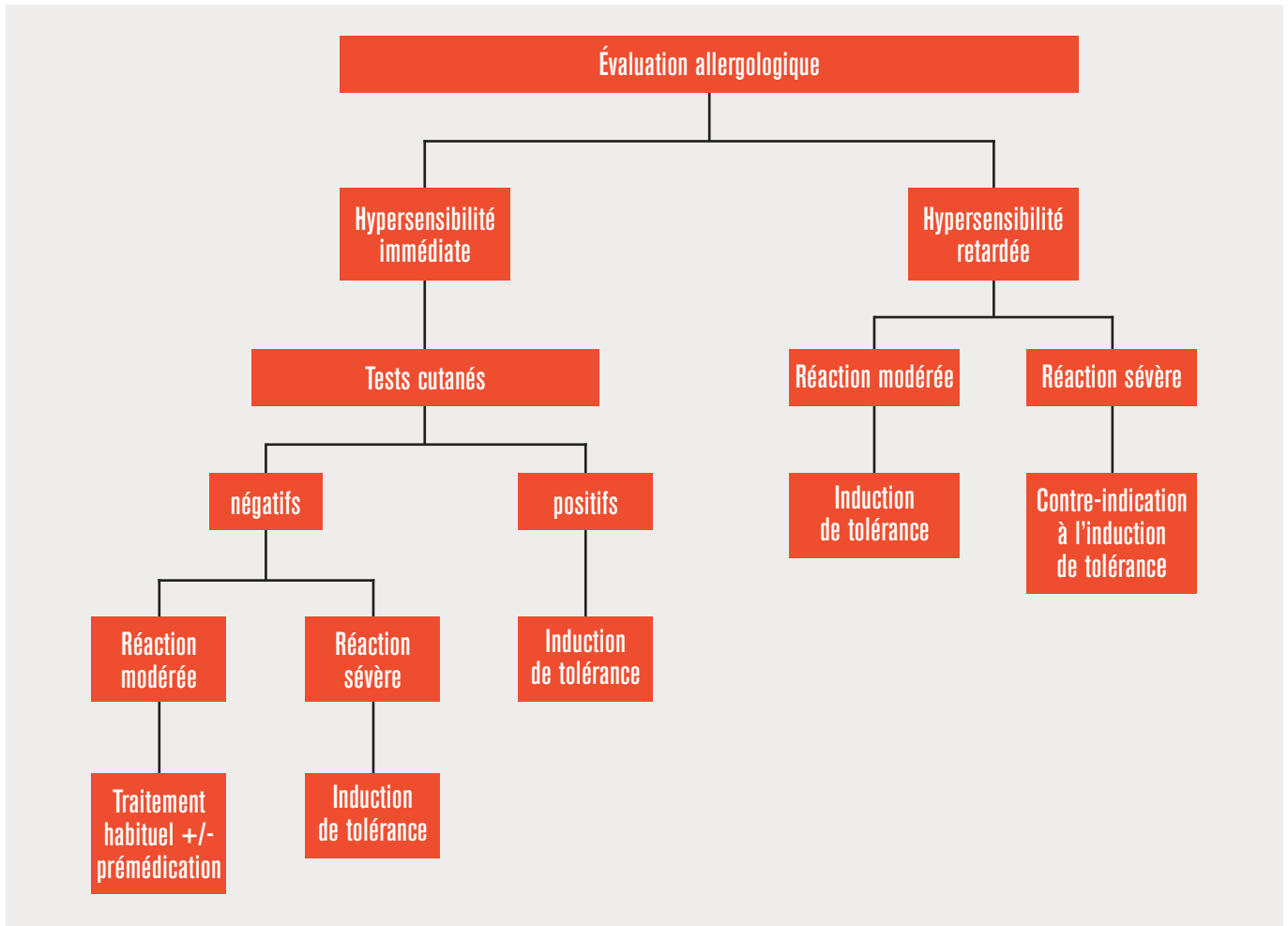


Figure. ALGORITHME DÉCISIONNEL D'UNE INDUCTION DE TOLÉRANCE. D'après la réf. 2.

La figure expose la démarche clinique permettant de poser l'indication d'induction de tolérance qui est fonction de la sévérité de l'accident et du caractère allergique ou non de la réaction.

Les indications d'induction de tolérance sont les hypersensibilités immédiates sévères et/ou allergiques et les hypersensibilités retardées non sévères (exanthèmes maculo-papuleux, érythèmes pigmentés fixes, érythèmes polymorphes).

Les lymphocytes T régulateurs (CD4+)

Les lymphocytes T régulateurs, producteurs d'IL-10, sont augmentés lors d'une induction de tolérance. Ils empêchent ou limitent le développement de la réponse d'hypersensibilité immédiate et retardée.^{9,10}

Mise en place d'une induction de tolérance

Les travaux cliniques concernent quasi exclusivement les réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée. De rares cas cliniques sont disponibles pour les réactions d'hypersensibilité semi-retardées (de types II et III). Nous n'aborderons donc ici que les réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées aux médicaments.

Poser l'indication

L'anamnèse sur la réaction d'hypersensibilité associée à un bilan allergologique permet de mettre en évidence le mécanisme en cause, allergique ou non.

Le médicament pour lequel une tolérance sera induite doit être nécessaire et indispensable sans alternative possible. L'induction de tolérance est proposée (v. figure) pour les hypersensibilités immédiates sévères et/ou allergiques et pour les hypersensibilités retardées peu sévères. Les raisons de cette prise en charge différente tiennent dans le délai de survenue des réactions : en cas d'échec de l'induction de tolérance, l'hypersensibilité immédiate se développera lors de l'hospitalisation alors que les réactions d'hypersensibilité retardée surviendront plusieurs heures ou jours après la sortie du >>>

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION À L'ASPIRINE		
Heure	Jour 1	Jour 2
8h	20-40 mg	100-160 mg
11h	40-60 mg	160-365 mg
14h	60-100 mg	365 mg

Tableau 1. D'après la réf. 15.

EXEMPLE DE PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION INTRAVEINEUSE DE LA CEFTAZIDINE APPLIQUÉ À 23 PATIENTS (83 INDUCTIONS DE TOLÉRANCE DONT 90 % AVEC ATTEINTE DE LA DOSE TOTALE)		
Numéro de dose	Temps en min	Dose en mg de ceftazidine dans 45 mL de NaCl 0,9 %
1	0	0,0036
2	20	0,036
3	40	0,36
4	60	3,6
5	80	36
6	100	360
7	120	3 600

Tableau 2. D'après la réf. 2.

patient ; et dans les capacités de traitement d'une réaction qui surviendrait au cours de l'induction de tolérance : l'adrénaline traitera rapidement une hypersensibilité immédiate ; aucun traitement n'est standardisé pour prendre en charge une hypersensibilité retardée induite par l'induction de tolérance.

Rechercher les contre-indications

La grossesse, les hypersensibilités retardées sévères de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) ou DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome*) contre-indiquent l'induction de tolérance.

Évaluer les risques éventuels d'échec de l'induction de tolérance

Un traitement bêtabloquant ou par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut occasionner des résistances aux injections d'adrénaline.

Le degré de sévérité de la réaction d'hypersensibilité immédiate motive l'induction de tolérance. Une pathologie instable associée peut se décompenser (asthme déséquilibré, affections cardio-vasculaires sévères) lors de l'induction de tolérance.

Induction de tolérance en pratique

Le protocole est débuté en milieu hospitalier dans un service formé à la réanimation médicale. Le recueil du

consentement du patient est indispensable après l'avoir informé du risque de réactions à l'initiation de l'induction de tolérance.

En cas d'hypersensibilité immédiate aux médicaments

Aspirine. L'aspirine peut être indispensable dans certaines situations en particulier comme antiagrégant plaquettaire. L'hypersensibilité immédiate à l'aspirine, longtemps appelée « intolérance » s'exprime de différentes façons : bronchospasme, aggravation d'un asthme préexistant (syndrome de Fernand-Widal si associé à une polyposse naso-sinusienne), urticaire, angio-œdème, choc. Près de 20 % des patients traités par aspirine ou AINS peuvent développer des réactions d'hypersensibilité immédiate.

L'induction de tolérance à l'aspirine a fait l'objet de très nombreux travaux principalement des pneumo-allergologues en raison d'asthmes induits par l'aspirine,^{12,13} et des dermato-allergologues en raison d'urticaires et d'angio-œdèmes induits.^{14,15}

En cas d'asthme induit par l'aspirine mais d'indication absolue à cette molécule, l'induction de tolérance débute par une prémédication par antileucotriènes (qui diminuent les réactions pulmonaires), le maintien des bêta-2 mimétiques et l'arrêt des antihistaminiques (qui peuvent masquer des signes d'anaphylaxie). Les modalités du protocole sont décrites dans le [tableau 1](#).¹⁶ La dose de départ est en moyenne de 30 mg d'aspirine puis une augmentation par paliers est réalisée toutes les 3 heures jusqu'à la dose cumulée de 365 mg. Ce protocole a été appliqué chez plus de 1 500 patients, seulement 3 (0,002 %) ont eu des réactions sévères nécessitant de l'adrénaline. Les réactions observées étaient une rhino-conjonctivite (90 %), des signes pulmonaires et laryngés (43 %), digestifs (23 %) et cutanés (10 %). Ces symptômes n'ont pas empêché la poursuite du protocole en le reprenant au palier inférieur.

Chimiothérapies. Des travaux^{17,18} ont montré l'existence d'un modèle *in vitro* de tolérisation des mastocytes qui a permis de proposer les bases mécanistiques d'un protocole d'induction de tolérance rapide appliqué aux patients ayant une hypersensibilité immédiate aux chimiothérapies.¹⁹ Il est proposé de réintroduire le médicament en 12 étapes en commençant au millième ou dix-millième de la dose à administrer et en doublant les doses toutes les 15 minutes pour aboutir à l'administration de la dose totale en 6 heures. Un protocole en 16, voire 20 étapes est proposé en cas de réaction initiale sévère.^{17,18} Sur 413 inductions de tolérance (98 patients), 67 % n'ont eu aucune réaction, 27 % des réactions modérées et 6 % ont eu des réactions sévères sans conséquence fatale. L'adrénaline n'a été utilisée qu'une fois. En cas de réaction durant l'induction de tolérance, celle-ci était reprise au palier inférieur en intensifiant la prémédication par antihistaminiques, antileucotriènes, corticoïdes, voire aspirine et le délai entre chaque palier était allongé.

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

En cas d'hypersensibilité retardée aux médicaments

De nombreux protocoles d'induction de tolérance ont été proposés avec un taux de réussite évalué à 80 %.¹⁸ Cependant, il n'existe aucune étude contrôlée. L'*European Network on Drug Allergy* et l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology Drug Allergy Interest Group* ont réalisé une revue de la littérature pour uniformiser les opinions à propos de l'induction de tolérance aux antibiotiques dans les hypersensibilités retardées.²⁰

Une prémédication par antihistaminiques et/ou corticoïdes reste encore controversée et nécessite des études supplémentaires.²⁰

Antibiotiques. La voie parentérale est à privilégier en raison des facilités d'administration. La dose de départ, la durée du protocole et la rapidité de l'augmentation des doses varient selon les équipes mais une augmentation trop rapide des doses peut induire une récurrence de l'hypersensibilité.²¹ Une étude rétrospective a recensé 275 cas d'induction de tolérance aux antibiotiques chez 42 patients ayant des antécédents d'hypersensibilité retardée à ces antibiotiques : 250 (91 %) ont été des succès, 25 ont occasionné des réactions modérées dans les premières 48 heures. Un exemple de protocole d'induction de tolérance à la ceftazidime est décrit dans le **tableau 2**.²²

CONCLUSION

L'induction de tolérance est une véritable aide thérapeutique pour les patients pour qui le traitement est indispensable et irremplaçable. Elle fait intervenir des mécanismes systémiques de tolérance immunitaire qui sont de mieux en mieux compris, que ce soit dans les hypersensibilités immédiates ou dans les hypersensibilités retardées. Les travaux récents d'immunologie fondamentale et clinique ont permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de la réponse allergique ainsi que de l'effet thérapeutique de l'induction de tolérance en montrant en particulier que les mastocytes et les lymphocytes T régulateurs sont les cellules à cibler pour une efficacité optimale de l'induction de tolérance. À ce jour, il paraît possible de développer des protocoles d'induction de tolérance universels pour homogénéiser les pratiques. ☺

RÉFÉRENCES

1. Gollapudi RR, Terstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004;292:3017-23.
2. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679-89.
3. Thomson Healthcare. Micromedex database : Drugdex drug evaluation. 2010;ASA 143.
4. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to allergens. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1235-46.
5. Kepley CL. Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:29-39.
6. Shalit M, Levi-Schaffer F. Challenge of mast cells with increasing amounts of antigen induces desensitization. *Clin Exp Allergy* 1995;25:896-902.
7. Sancho-Serra MC, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 2011;41:1004-13.
8. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004;363:608-15.
9. Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity* 2008;29:771-81.
10. Vocanson M, Hennino A, Rozières A, et al. ICOS is a marker for highly suppressive antigen-specific T cells sharing features of Th17/Th1 and regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:280-9.
11. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:476-81.
12. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:161-6.
13. Lambrakis P, Rushworth GF, Adamson J, Leslie SJ. Aspirin hypersensitivity and desensitization protocols: implications for cardiac patients. *Ther Adv Drug Saf* 2011;2:263-70.
14. Nicolas JF, Cousin F, Thivolet J. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. Montrouge: Éditions John Libbey Eurotext, EJD Book Series, 2001.
15. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:263-6.
16. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:286-7.
17. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
18. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
19. Sancho-Serra Mdel C, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 2011;41:1004-13.
20. Scherer K1, Brockow K, Aberer W, et al.; The European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68:844-52.
21. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. *Intern Med* 2010;49:2297-3012.
22. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:282-5.

RÉSUMÉ INDUCTION DE TOLÉRANCE AUX MÉDICAMENTS

Il est maintenant possible de donner à un patient les médicaments dont il a absolument besoin même si ces médicaments ont par le passé été responsables de réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée. Pour cela, il existe des protocoles dits d'induction de tolérance qui reposent depuis peu sur des bases expérimentales physiopathologiques fortes. Nous prenons pour exemple l'hypersensibilité immédiate à l'aspirine/AINS et aux chimiothérapies anticancéreuses ainsi que l'hypersensibilité retardée non sévère aux antibiotiques pour lesquels l'induction de tolérance donne des résultats excellents.

SUMMARY DRUGS DESENSITIZATION

We now have the means to give a patient the drug he absolutely needs even if these have been responsible for immediate or delayed hypersensitivity reactions. We use so-called « desensitization protocols » which rely on strong experimental pathophysiological bases. We take as examples immediate hypersensitivity to aspirin/NSAID and chemotherapy and non-severe delayed hypersensitivity to antibiotic for which tolerance induction gives excellent results.