



Centre  
International  
de Recherche  
en Infectiologie



# RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ AUX BIOTHÉRAPIES : PRISE EN CHARGE PRATIQUE

**Victoire REYNAUD**

(interne DES Dermatologie, FST maladies allergiques)

Service d'Allergologie et Immunologie Clinique CHU Lyon-Sud, France

Université Claude Bernard Lyon 1, France

[victoire.reynaud@chu-lyon.fr](mailto:victoire.reynaud@chu-lyon.fr)

Module Médicament – 24/05/2024

# Liens d'intérêts

- Pas de lien d'intérêt

# Sommaire

**PARTIE 1** - Concepts généraux sur les biothérapies et les hypersensibilités médicamenteuses

**PARTIE 2** – Classification des HS aux biothérapies et phénotypes cliniques

**PARTIE 3** – Bilan devant une HS aux biothérapies

**PARTIE 4** – Prise en charge et indication à la désensibilisation.

# Sommaire

**PARTIE 1** - Concepts généraux sur les biothérapies et les hypersensibilités médicamenteuses

**PARTIE 2** – Classification des HS aux biothérapies et phénotypes cliniques

**PARTIE 3** – Bilan devant une HS aux biothérapies

**PARTIE 4** – Prise en charge et indication à la désensibilisation.

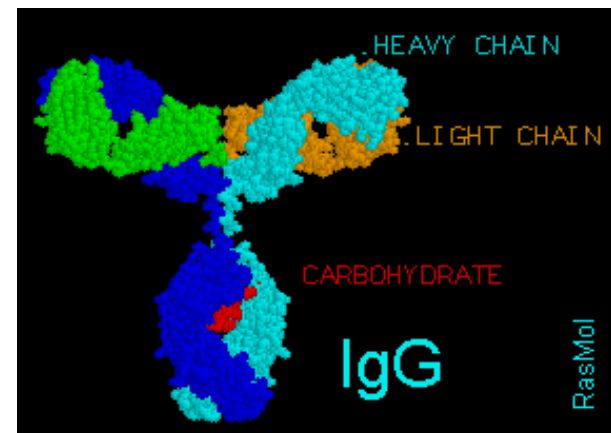
# Introduction

## ■ Définition des biothérapies

- Substances (ici protéines) d'origine biologique utilisées à des fins thérapeutiques
- Issues d'organismes vivants (humains, animaux, plantes, microorganismes)

## ■ Issues des biotechnologies (culture cellulaire, ADN recombinant)

- Protéines recombinantes (cytokines, enzymes, facteurs de croissance)
- Anticorps monoclonaux (mAb)
- Protéines de fusion
- Biosimilaires
- MAb+cytotoxique/conjugués
- Nanobodies
- etc

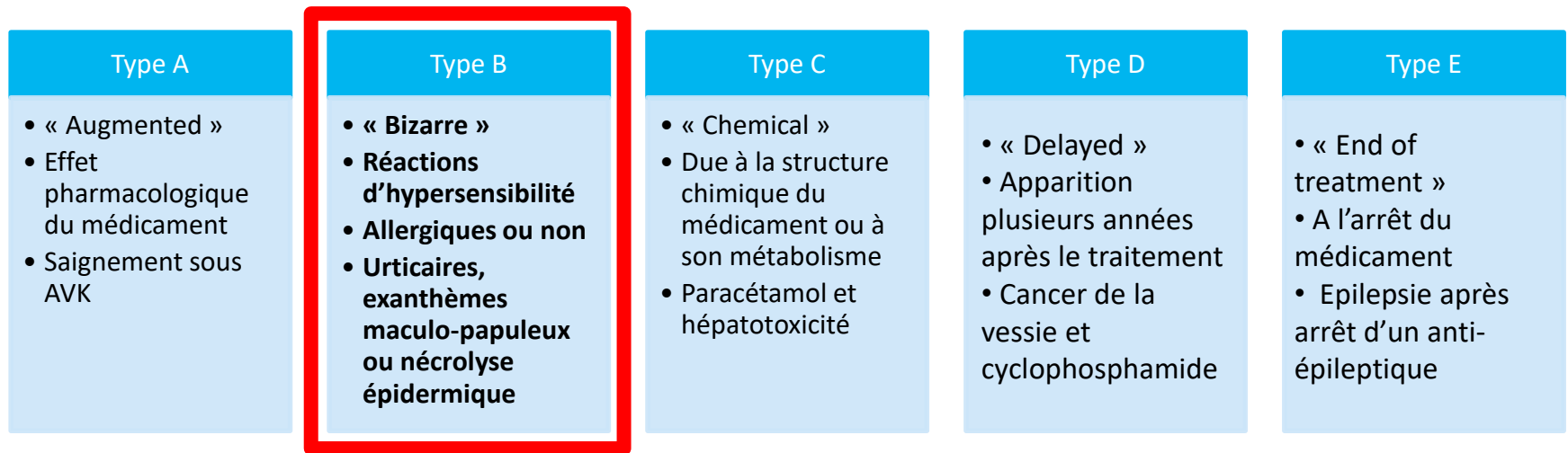


# Paradoxe des biothérapies humanisées ou humaines

- Miment des protéines endogènes (ici, les IgG) et se mêlent à elles dans l'organisme
- Suivent des voies physiologiques (faisant appel au système immunitaire)
- Ne nécessitent pas de détoxification spécifique au contraire des petites molécules
- **Et pourtant, la variabilité inter-individuelle existe aussi en terme d'efficacité et d'effets indésirables**

# Effets indésirables induits par les médicaments

5 types d'effet indésirable induits  
par les médicaments conventionnels

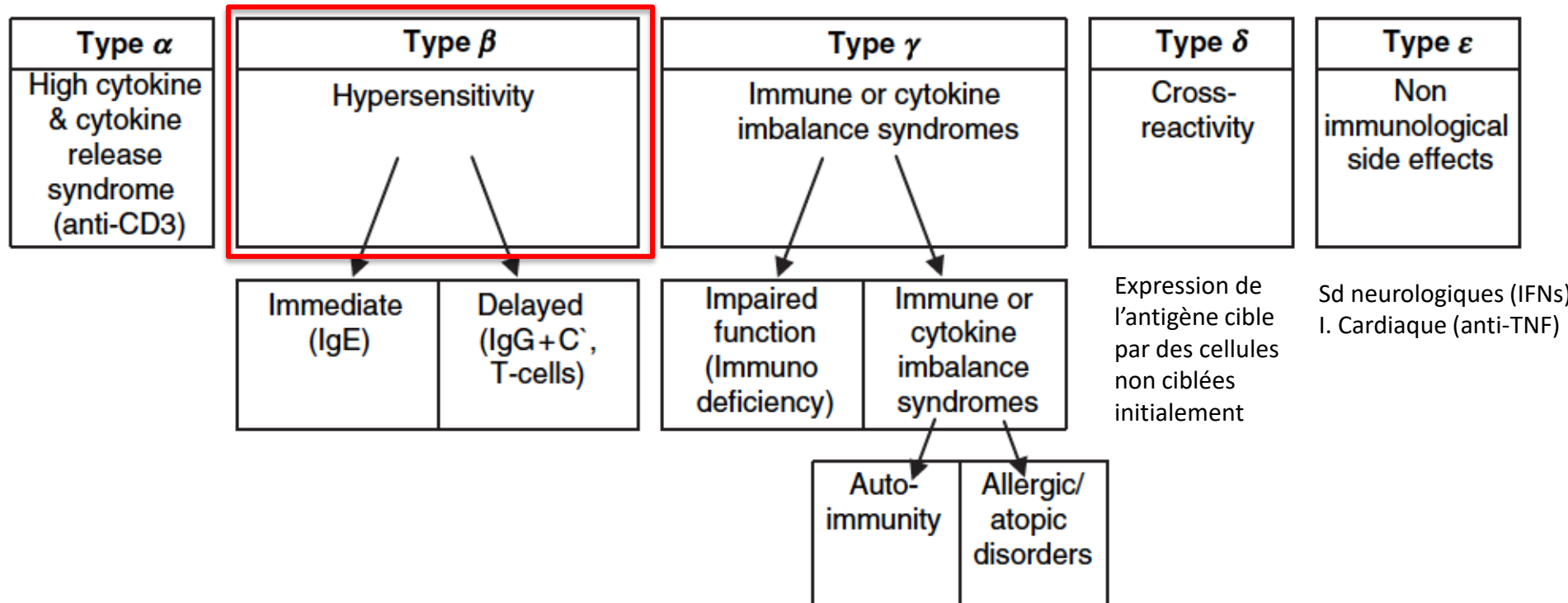


Réactions d'immunogénicité et  
d'hypersensibilité



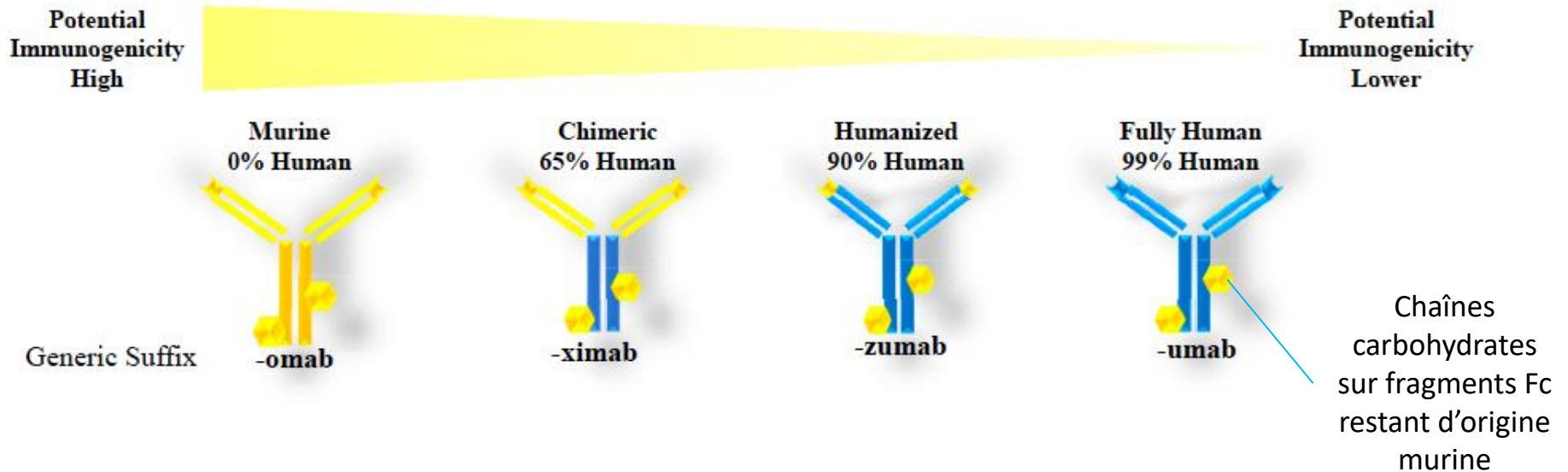
# Effets indésirables induits par les biothérapies

Protéines de haut poids moléculaire  
Métabolisation différente





# Immunogénicité des biothérapies



# Immunogénicité et hypersensibilité

- Les biothérapies sont immunogènes et leur administration peut entraîner des réactions immunologiques
- Mise en jeu du système immunitaire **(SI) adaptatif**
  - Humoral: génération d'anticorps anti-médicament (Anti Drug Antibody - ADA) d'isotype variable : IgE, IgG, IgM...
  - Cellulaire: génération de LT anti-médicament
- Elles peuvent aussi induire un « signal de danger », capable de mettre en jeu le **SI inné** via activation des FcγR présent sur monocytes, mac et LT

**Phénomène hétérogène à l'impact clinique distinct**



# Sommaire

**PARTIE 1** - Concepts généraux sur les biothérapies et les hypersensibilités médicamenteuses

**PARTIE 2** – Classification des HS aux biothérapies et phénotypes cliniques

**PARTIE 3** – Bilan devant une HS aux biothérapies

**PARTIE 4** – Prise en charge et indication à la désensibilisation.

# Définition des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse

POSITION PAPER

AVANT

## International Consensus on drug allergy

P. Demoly<sup>1</sup>, N. F. Adkinson<sup>2</sup>, K. Brockow<sup>3</sup>, M. Castells<sup>4</sup>, A. M. Chiriac<sup>1</sup>, P. A. Greenberger<sup>5</sup>, D. A. Khan<sup>6</sup>, D. M. Lang<sup>7</sup>, H.-S. Park<sup>8</sup>, W. Pichler<sup>9</sup>, M. Sanchez-Borges<sup>10</sup>, T. Shiohara<sup>11</sup> & B. Y.-H. Thong<sup>12</sup>

### Box 1: Definition of drug hypersensitivity reactions

- 1 Drug hypersensitivity reactions (DHRs) are adverse effects of drugs that clinically resemble allergic reactions.
- 2 Drug allergies are DHRs for which a definite immunological mechanism (either drug-specific antibody or T cell) is demonstrated. → *corrolaire: toutes les HS ne sont pas allergiques*
- 3 For general communication, when a drug allergic reaction is suspected, DHR is the preferred term.



# Définition des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse

Received: 12 August 2023 | Revised: 1 September 2023 | Accepted: 5 September 2023

DOI: 10.1111/all.15889

AUJOURD'HUI

POSITION PAPER



WILEY

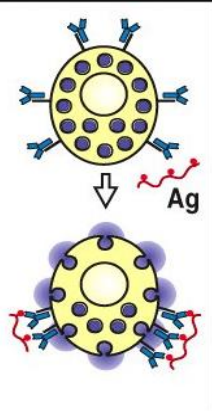
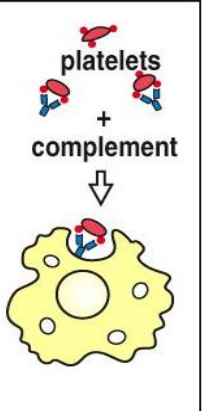
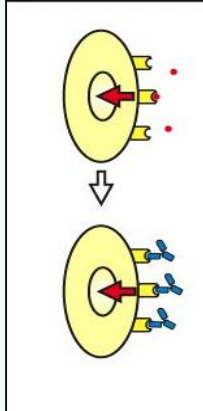
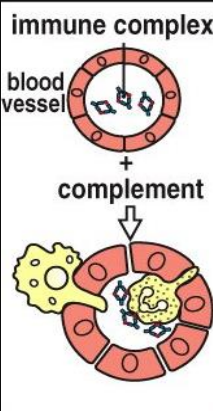
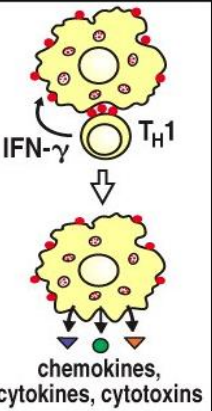
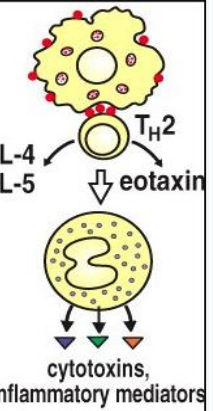
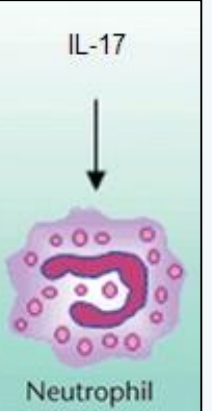
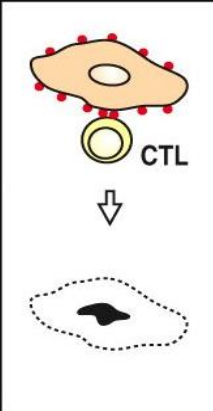
## Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper

**Allergy** is an abnormal or exaggerated reaction to exogenous stimuli which involves various types of hypersensitivity reactions engaging antibodies, immune cell-mediated, tissue-driven or metabolic mechanisms resulting in the development of respiratory, skin, eye, gastrointestinal and other symptoms, including anaphylaxis.

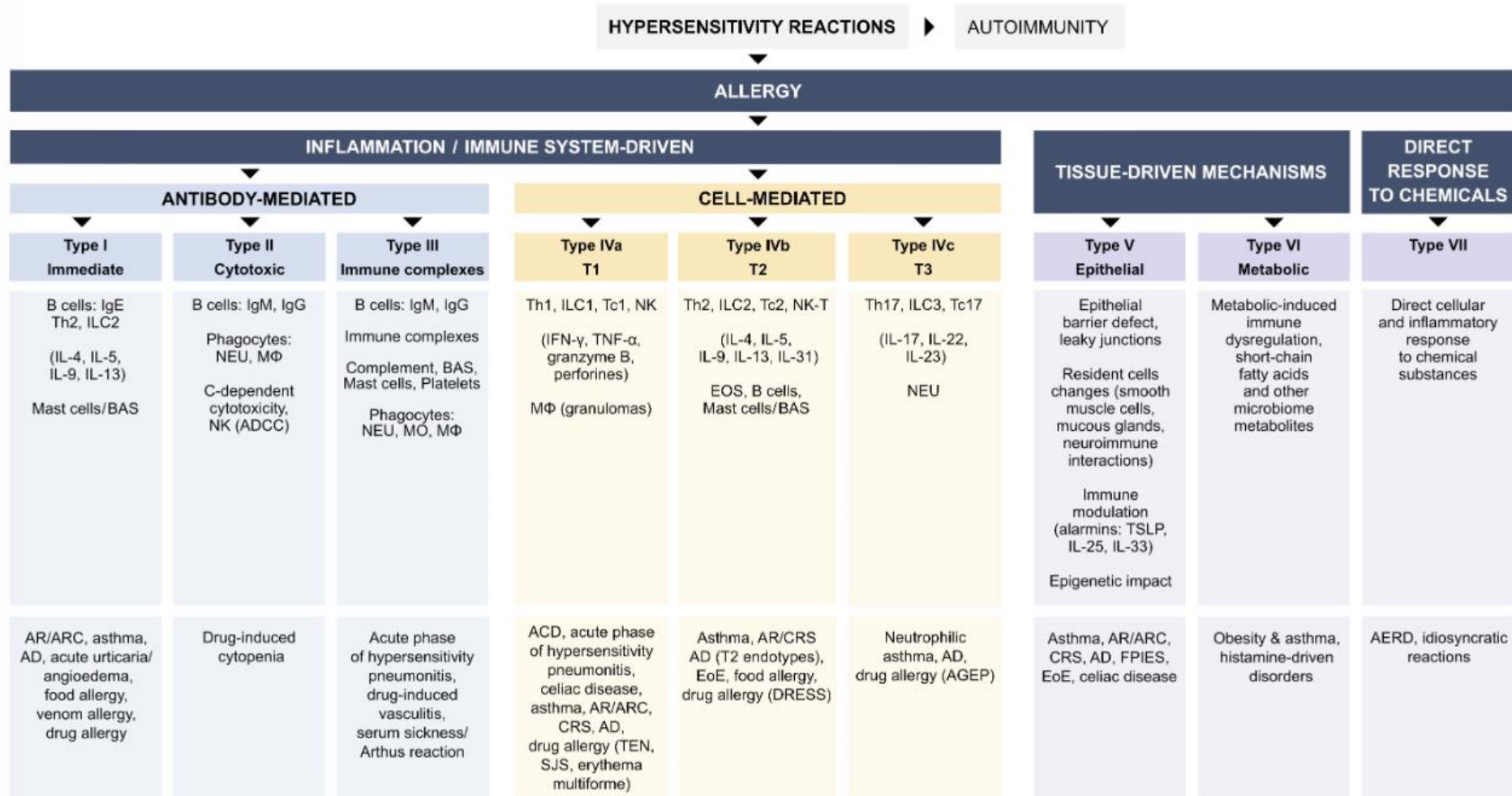
Jutel et al. Allergy 2023



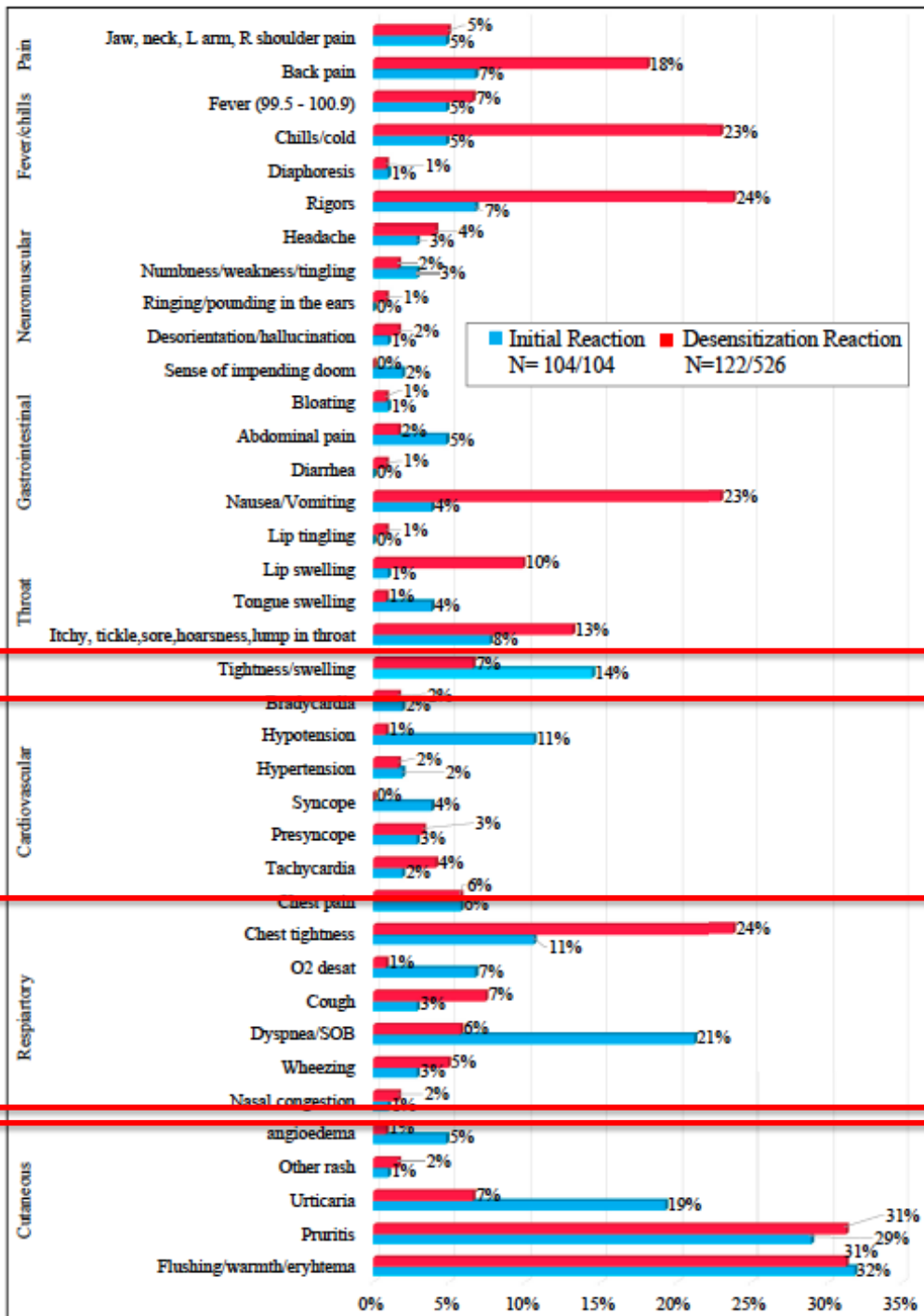
# Les 4 grands types d'hypersensibilité allergique

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommages tissulaires	◦ Rejet de greffes ◦ Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all.de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

# Les 4 grands types d'hypersensibilité allergique



# Symptômes d'HS aux biothérapies



- 104 patients
- 16 biotherapies différentes

ORL jusqu'à 14%

Respiratoires jusqu'à 21%

Cutanés jusqu'à 32% +++





# Classification proposée



## Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper

Sevim Bavbek<sup>1</sup> | Mauro Pagani<sup>2</sup> | Emilio Alvarez-Cuesta<sup>3</sup> | Mariana Castells<sup>4</sup> |  
Adile Berna Dursun<sup>5</sup> | Sahar Hamadi<sup>4</sup> | Ricardo Madrigal-Burgaleta<sup>6,7</sup> |  
Soledad Sanchez-Sanchez<sup>8</sup> | Alessandra Vultaggio<sup>9</sup>



# Classification proposée



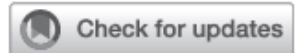
Mariana C. Castells, MD, PhD

Associate Physician, Brigham and Women's Hospital  
Professor of Medicine, Harvard Medical School  
Director Drug Hypersensitivity and Desensitization Center

Brigham and Women's Hospital  
Department of Medicine  
Rheumatology, Immunology  
75 Francis Street  
Boston, MA 02115

## Anaphylaxis, drug allergy, urticaria, and angioedema

# Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes



Ghislaine Annie C. Isabwe, MD,<sup>a,b</sup> Marlene Garcia Neuer, MS,<sup>a</sup> Leticia de las Vecillas Sanchez, MD,<sup>a,c</sup>  
Donna-Marie Lynch, MSN, FNP-BC,<sup>a</sup> Kathleen Marquis, PharmD, PhD,<sup>a</sup> and Mariana Castells, MD, PhD<sup>a</sup>  
*Sherbrooke, Quebec, Canada, and Santander, Spain*

*Boston, Mass,*

**Objective:** We propose a novel evidence-based **classification** of HSRs to mAbs, based on the clinical phenotypes, underlying endotypes and biomarkers, as well as their **management** with desensitization.

**Methods:** Phenotypes, endotypes, and biomarkers of HSRs to 16 mAbs for 104 patients were described and compared with the outcomes of 526 subcutaneous and intravenous desensitizations.

# Classification proposée

## ■ IMMEDIATE

- IgE médiée
- Non IgE médiée
  - ADA non IgE
  - Réaction à l'injection
  - Syndrome de relargage cytokinique

## ■ NON IMMEDIATE

- Type III
  - Localisée : Phénomène d'Arthus
  - Systémique : Maladie sérique
- Type IV
  - EMP
  - Toxidermie sévère

# Classification proposée

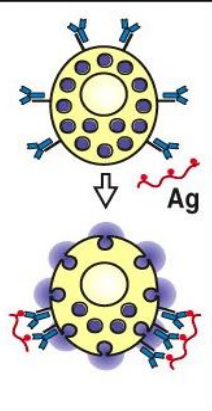
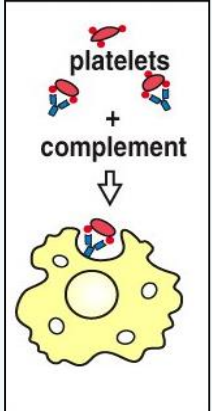
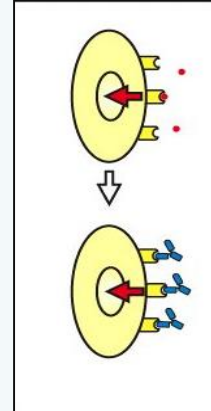
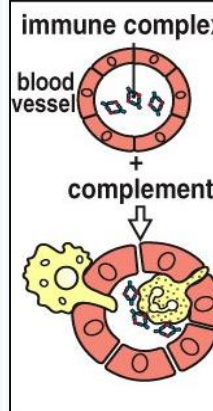
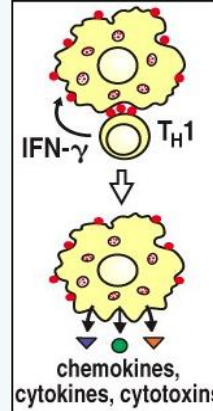
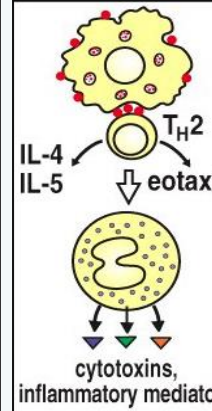
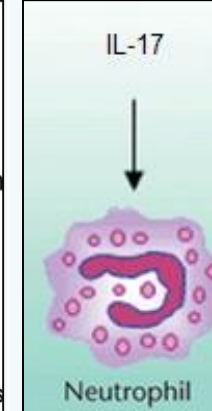
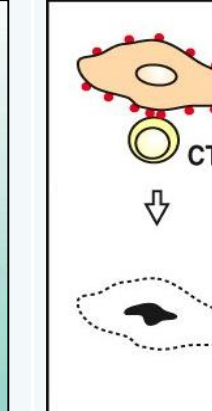
## ■ IMMEDIATE

- IgE médiée
- Non IgE médiée
  - ADA non IgE
  - Réaction à l'injection
  - Syndrome de relargage cytokinique

## ■ NON IMMEDIATE

- Type III
  - Localisée : Phénomène d'Arthus
  - Systémique : Maladie sérique
- Type IV
  - EMP
  - Toxidermie sévère

# Les 4 grands types d'hypersensibilité allergique

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommages tissulaires	◦ Rejet de greffes ◦ Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all.de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

# Immédiate – IgE médiée

Le plus souvent survient après 1 ou plusieurs injections (sauf cetuximab!)



**Urticaire superficielle**



**Urticaire profonde  
= angioedème**



**Choc anaphylactique**  
= atteinte cutanée,  
signes vasculaires,  
respiratoires, digestifs  
Sensation de mort  
imminente, angoisse

# Reconnaître les réactions sévères

## Grades de sévérité des HS immédiates Classification de Ring et Messmer (N Engl J Med 1957)

Grade	Peau et muqueuses	Gastro-intestinal	Respiratoire	Cardio-vasculaire
I	Erythème localisé ou généralisé Urticaire Œdème	Aucun	Aucun	Aucun
II	Idem	Nausées	Toux Dyspnée	Tachycardie > 30% Hypotension (= chute systolique > 30%)
III	+/-	Vomissements et/ou diarrhée	Bronchospasme Cyanose	Choc (= PA systolique < 80mmHg et pouls > 100 bpm en l'absence de β-bloquant)
IV	+/-	+/-	Arrêt respiratoire	Arrêt circulatoire

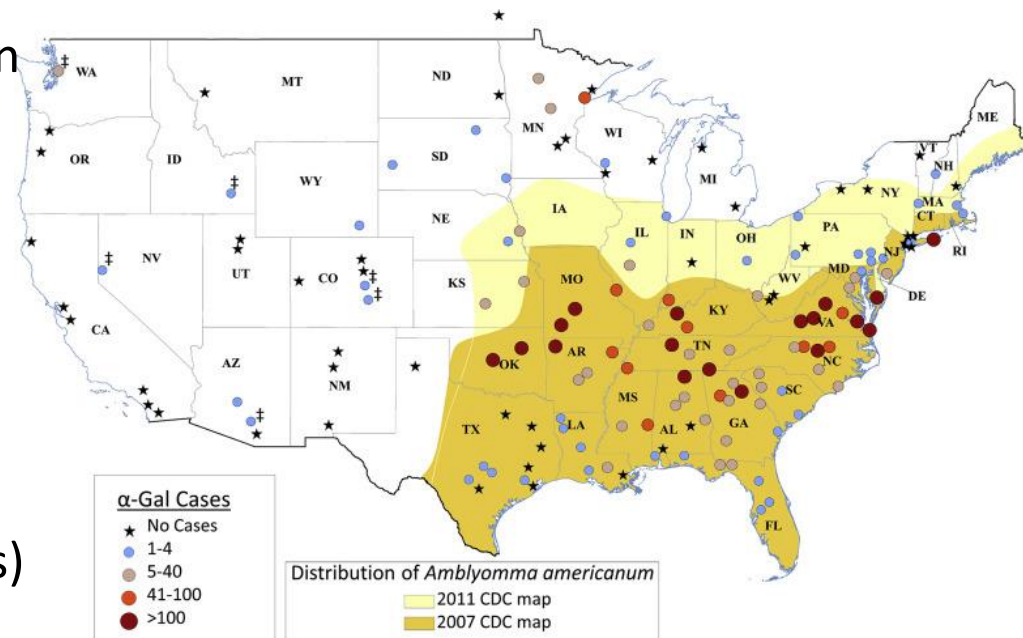
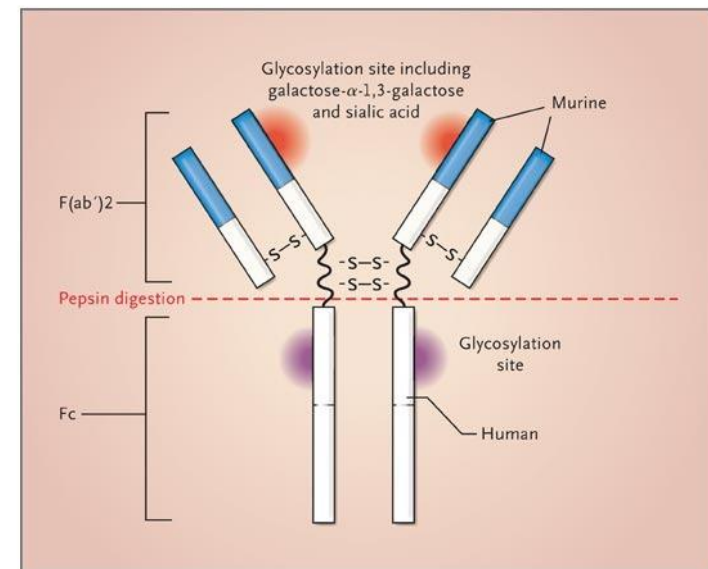
→ La prise en charge thérapeutique est codifiée protocole SFAR on line

→ Penser à doser tryptasémie 30 à 60 min et H24 après la réaction



# Histoire du cetuximab

- Ac monoclonal chimérique anti-EGFR
- Cancer colorectal et CE tête et cou
- <1% d'HS SAUF dans **le Tennessee et en Caroline du Nord** → **22% d'HS** et dès la première injection
- IgE anti-cetuximab
  - 17/25 ayant fait réaction
  - 1/51 n'ayant pas fait de réaction
- Cause environnementale?
- Fièvre pourprée des montagnes rocheuses : tique *Amblyomma americanum* qui sensibilise a galactose-alpha 1,3-galactose (tous mammifères non primates)





# Classification proposée


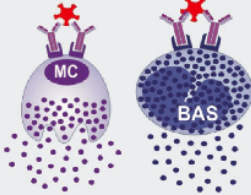

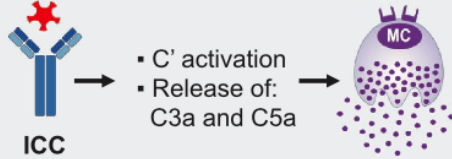


## ■ IMMEDIATE

- IgE médiée
- Non IgE médiée
  - ADA non IgE
  - Réaction à l'injection
  - Syndrome de relargage cytokinique

## ■ NON IMMEDIATE

- Type III
  - Localisée : Phénomène d'Arthus
  - Systémique : Maladie sérique
- Type IV
  - EMP
  - Toxidermie sévère

# Immédiate - non IgE médié

Pathogenesis	Effector mechanism	Clinical features
<p>IgE ADA</p> 	<p>IgE-mediated MC and BAS activation</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immediate reactions</li> <li>▪ Urticaria /anaphylaxis</li> </ul>
<p>IgG ADA</p> 	 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ C' activation</li> <li>▪ Release of: C3a and C5a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immediate reactions</li> <li>▪ Urticaria /anaphylaxis</li> </ul>
<p>IgG ADA</p> 	<p>IgG-mediated BAS activation</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immediate reactions</li> <li>▪ Urticaria /anaphylaxis</li> </ul>

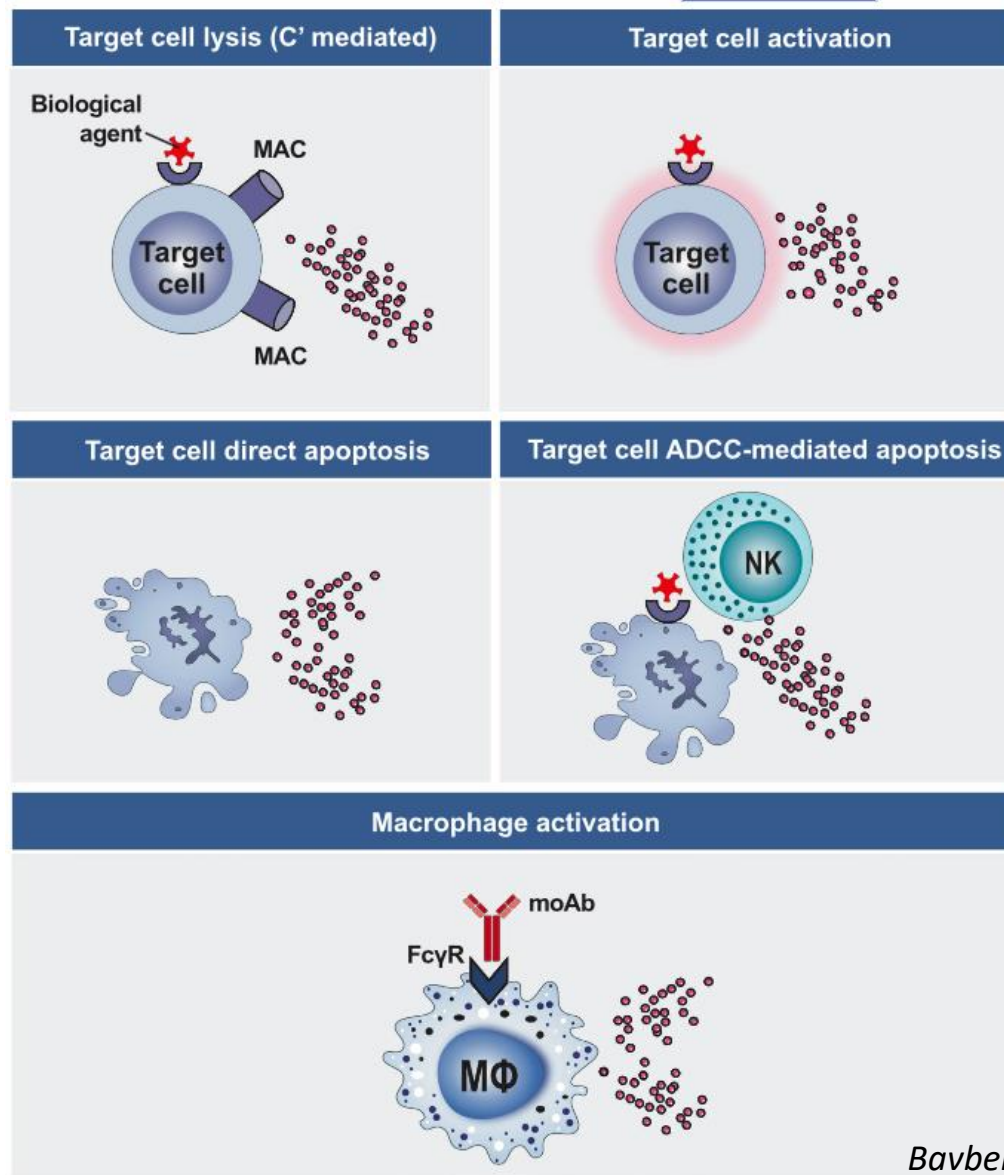
- Clinique proche de l'HSI IgE médiée
- Médié par IgG

# Immédiate - non IgE médié

	Réaction à l'injection	Relargage cytokinique
<b>Temporalité</b>	Dès la première injection	
<b>Clinique</b>	Fièvre, frissons, HTA, tachycardie, flush, dyspnée, nausée, vomissement, syncope	
<b>Evolution</b>	Auto-limité	Risque d'aggravation
<b>Amélioration avec les cures</b>	Oui	Non
<b>Réponse à la prémédication</b>	Oui	Non

Attention à ne pas confondre relargage cytokinique avec syndrome de lyse tumorale

# Relargage cytokinique - physiopathologie



# Classification proposée

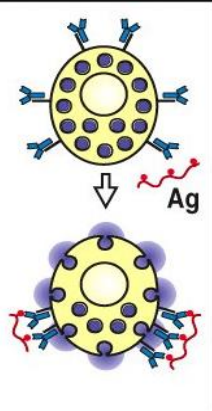
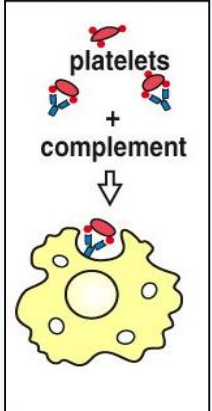
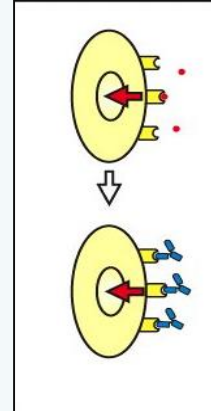
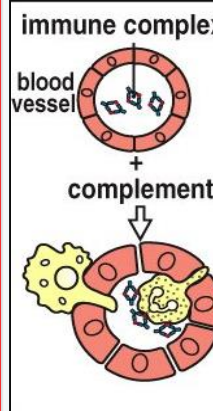
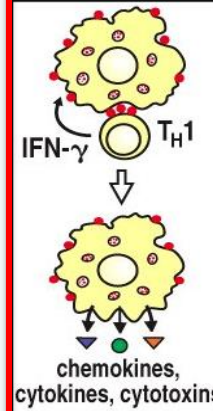
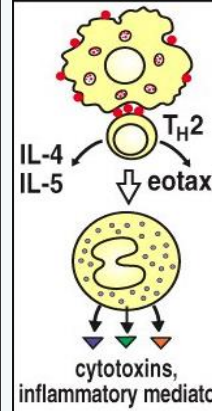
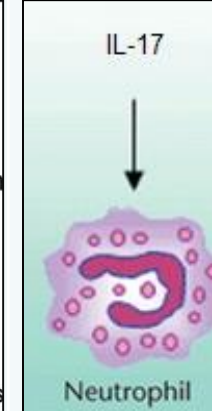
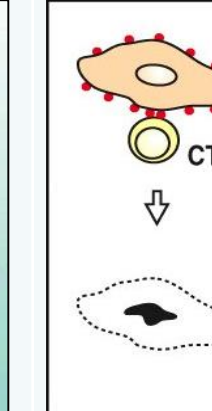
## ■ IMMEDIATE

- IgE médiée
- Non IgE médiée
  - ADA non IgE
  - Réaction à l'injection
  - Syndrome de relargage cytokinique

## ■ NON IMMEDIATE

- Type III
  - Localisée : Phénomène d'Arthus
  - Systémique : Maladie sérique
- Type IV
  - EMP
  - Toxidermie sévère

# Les 4 grands types d'hypersensibilité allergique

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommages tissulaires	◦ Rejet de greffes ◦ Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all.de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

# Non immédiate - type III

- Localisé :
  - Dépôt de complexes immuns (antigène soluble agrégé avec IgG/IgM) dans les tissus
  - Phénomène d'Arthus (œdème, rougeur purpura localisé)
- Systémique :
  - Maladie sérique : fièvre, malaise, arthralgie, erythème, urticaire, purpura, erythème conjonctival. +/- infiltrat pulmonaire, ADP, SMG
  - 14 jours après l'injection
  - Diagnostic de certitude difficile à poser





# Maladie sérique induite par le Rituximab

- Hypersensibilité de type 3 (CIC)
- Triade symptômes: fièvre, rash, arthralgies
- 7 jours après perfusion
- Biologie: hypocomplémentémie
- Traitement par corticothérapie générale (+ anti-histaminiques)
- Réactions plus sévères en cas de réintroduction



# Classification proposée

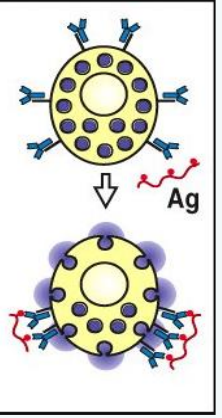
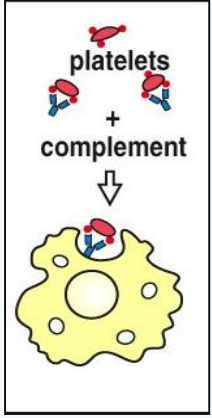
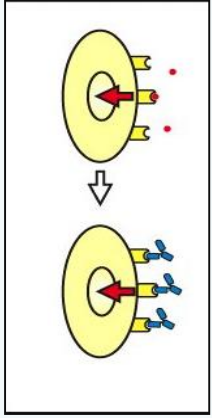
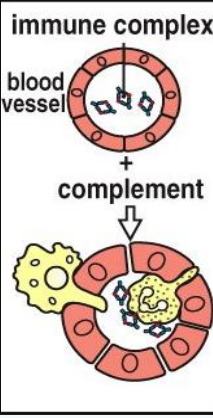
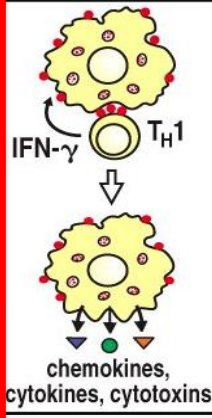
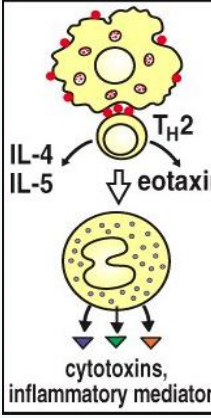
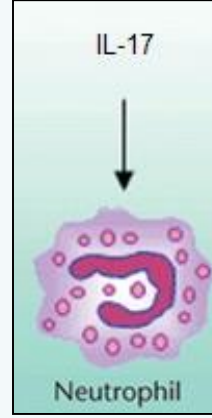
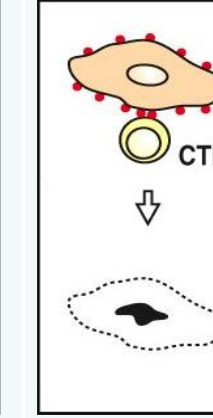
## ■ IMMEDIATE

- IgE médiée
- Non IgE médiée
  - ADA non IgE
  - Réaction à l'injection
  - Syndrome de relargage cytokinique

## ■ NON IMMEDIATE

- Type III
  - Localisée : Phénomène d'Arthus
  - Systémique : Maladie sérique
- Type IV
  - EMP
  - Toxidermie sévère

# Les 4 grands types d'hypersensibilité allergique

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommages tissulaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rejet de greffes</li> <li>Diabète type I</li> </ul>
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all. de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

# Formes cliniques en cas de biothérapie IV

- Le plus fréquent:
  - Exanthème maculo papuleux
- Localisées:
  - Erythème pigmenté fixe
- Sévères:
  - Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
  - Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS sd)
  - Exanthème flexural symétrique (SDRIFE)
  - Erythème pigmenté fixe bulleux
  - Erythème polymorphe majeur
  - Stevens-Johnson et Lyell

Attention à ne pas confondre avec les réactions cutanées retardées en lien avec l'effet inhérent de la biothérapie sur le système immunitaire (ex : pseudo-acné sous anti-EGFR, anti-TNF et exacerbation de psoriasis)

# Formes cliniques en cas de biothérapie SC

- Le plus fréquent:
  - Réaction au point d'injection



Photos Dr P. Pralong (dupilumab SC)

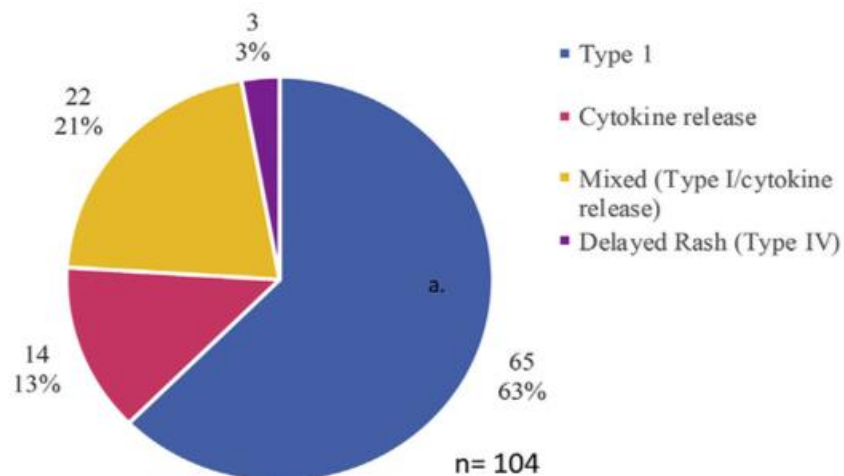
- La survenue de formes cliniques identiques à celles observées pour les biothérapies IV est possible (généralisation)

# Conduite à tenir devant une suspicion de toxidermie

- Recherche de signes de gravité cliniques :
  - Décollement cutané (signe de Nikolski)
  - Fièvre
  - Adénopathies
  - Atteinte muqueuse
  - Erythrodermie
- Recherche de signes de gravité biologique
  - Cytolyse, insuffisance rénale
  - L'hyperéosinophilie n'est pas un marqueur de gravité
- Biopsie cutanée
- Arrêt des médicaments : indispensable si signe de gravité
- Bilan allergologique 6 semaines à 3 mois plus tard
- Contre-indication de la classe en attendant

# Phénotypes rencontrés en pratique

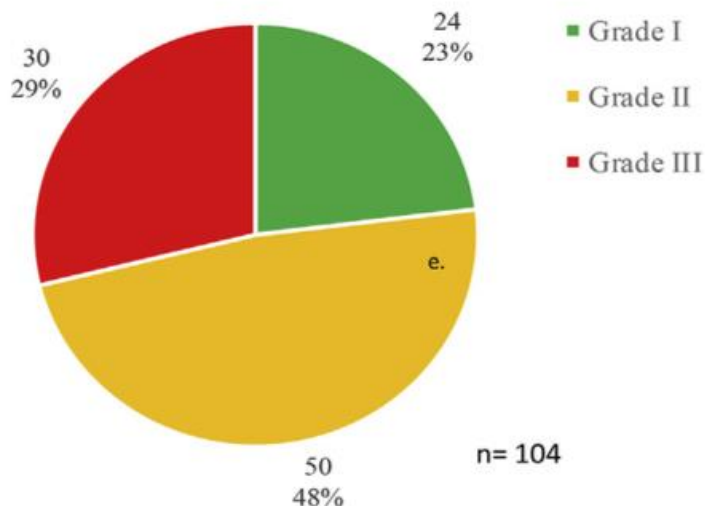
A



Phénotype

- 104 patients
- 16 biothérapies différentes

C



Sévérité



# Sommaire

**PARTIE 1** - Concepts généraux sur les biothérapies et les hypersensibilités médicamenteuses

**PARTIE 2** – Classification des HS aux biothérapies et phénotypes cliniques

**PARTIE 3** – Bilan devant une HS aux biothérapies

**PARTIE 4** – Prise en charge et indication à la désensibilisation.

# Exploration d'une HS immédiate aux biothérapies

## ■ Anamnèse de l'accident :

- Circonstances
  - nombre de cures antérieures
- TOUS les médicaments administrés

**Le responsable peut être une thérapeutique associée ! \***

- Chronologie d'administration
- Type de réaction
- Sévérité
- Résultat de tryptasémie :

*Si tryptasémie  $\nearrow$  = dégranulation mastocytaire, réaction « B »*

## ■ Tests cutanés et biologiques :

- But: mise en évidence d'IgE spécifique du médicament
- Entre deux cures
- Pricks et IDR diluées au 1/1000e et au 1/100e,
  - lecture à 20 minutes
- Test d'activation des basophiles

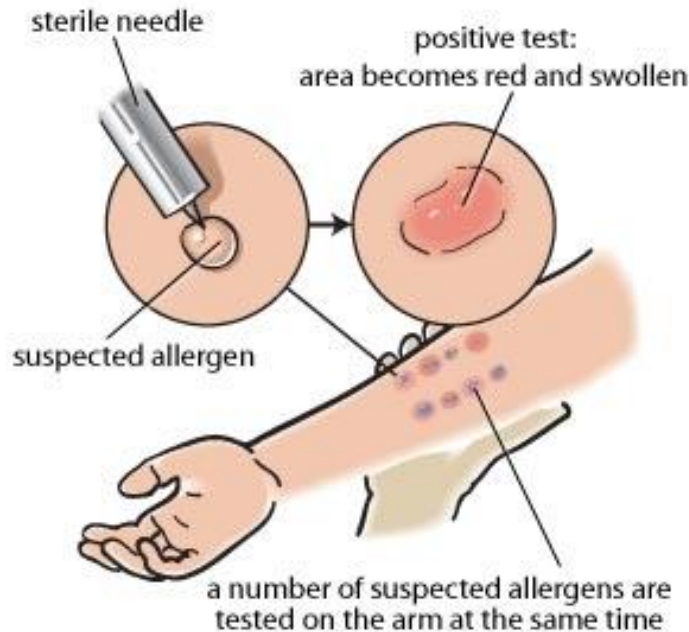




# Tests cutanés

## Prick test

Piqûre superficielle au travers d'une goutte d'allergène



## Intra-dermoréactions IDR

Injection intra-dermique de l'allergène de façon stérile



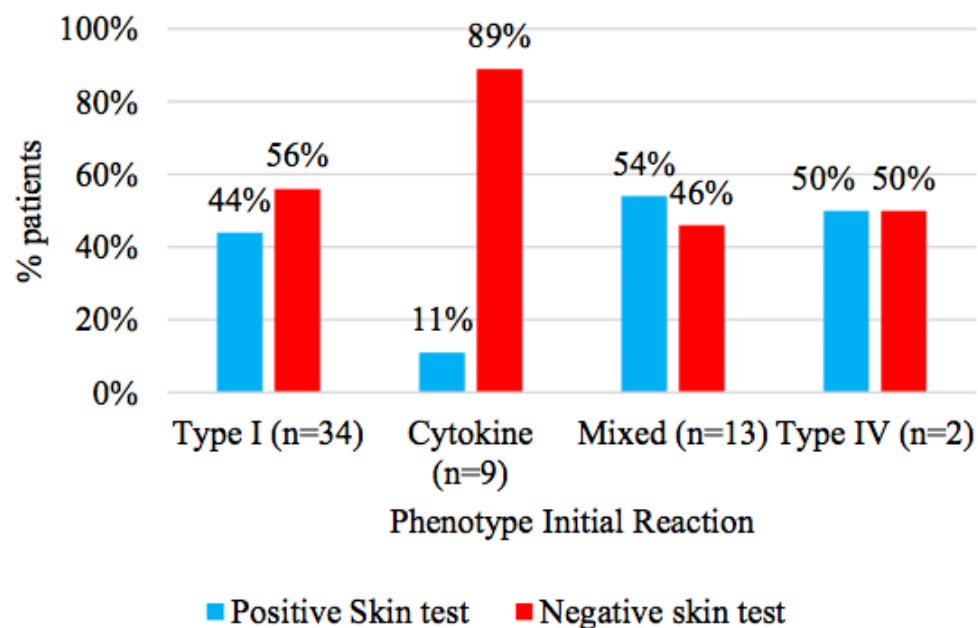
IDR dupilumab (chez contrôle)

**Toutes les biothérapies peuvent être testées  
mais elles peuvent induire des faux positifs**

# Tests cutanés et corrélation avec la sévérité

- Positifs dans 41%, négatifs dans 59%
- Positifs dans :
  - 44% si réaction type I
  - 11% si réaction de relargage cytokinique
- Association tests positifs et sévérité de la réaction
- Intérêt à faire les tests cutanés pour orienter la PEC

A



# Tests cutanés - limites

1- Absence de procédure standardisée pour les biothérapies

- **Quand tester?** Pas de consensus. > 2 semaines après la réaction
- **Quelle concentration?**

## Prick test

- Pur

## IDR

- Se baser sur les concentrations non irritantes publiées
  - 1/10<sup>e</sup> pour infliximab et adalimumab
- Ou 0,02mL au 1/1000 puis 1/100 puis 1/10

2- Disponibilité des biothérapies pour la réalisation des tests (€€)



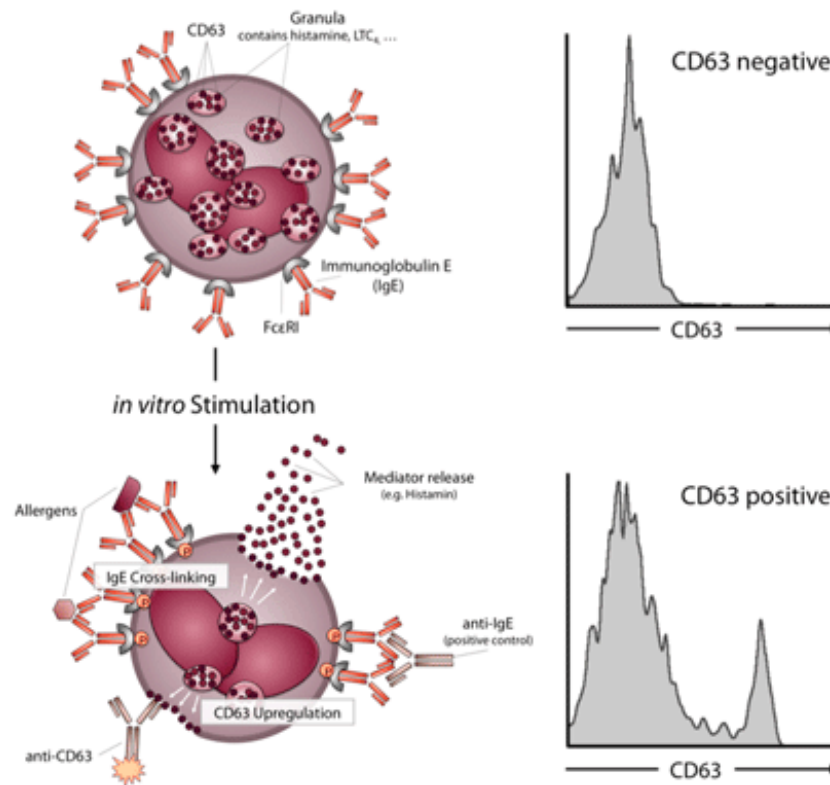
# Tests in vitro

- Recherche d'ADA (IgE et non IgE)
  - Pourraient être utilisés de façon préventive : patients à risque de développer une HS.
    - Exemple de l'infliximab : taux élevé d'ADA, ADA précoces, taux d'infliximab indétectable → prédictif d'HS.
  - Suivi lors de la première année de traitement
  - Recherche IgE anti alpha-gal (cetuximab) avant première administration



# Tests in vitro

## ■ Test d'activation des basophiles



**Figure 1.** Principle of the basophil activation test. Upon cross-linking of membrane-bound IgE, basophils upregulate the expression of specific activation markers such as CD63. These phenotypic alterations can be acquired by flow cytometry using monoclonal staining antibodies.

Attention

Faux positifs avec immuno-biologiques

Faux négatifs par effet cytotoxique des anti-cancéreux sur les basophiles

# Exploration d'une HS retardée aux biothérapies

- ~~Patch tests~~ pas de pénétration transcutanée
- Intra Dermo Réaction (IDR) lecture retardée +++
- Prick test à lecture retardée
- Lecture : J2, J3, voire J7
- Limitation potentielle: prix des molécules
  
- Tests biologiques (pas en routine)
  - ELISPOT
  - Test de transformation lymphocytaire



# Intradermoréaction

Injection intra-dermique de  
0.03 à 0.05ml de l'allergène

Lecture retardée (72h)

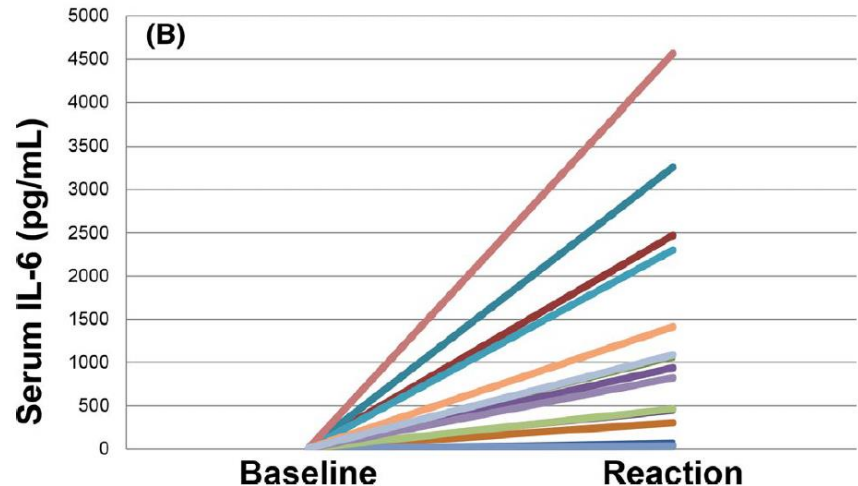
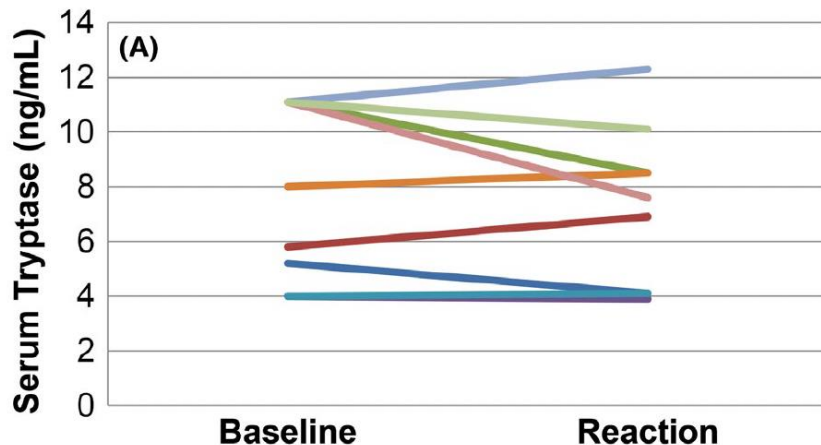


Photos Dr P. Pralong (dupilumab SC – 24 et 72h)

# Biomarqueur du Sd de relargage cytokinique

DOI: 10.1111/all.14644

**Interleukin-6: A novel biomarker for monoclonal antibody and chemotherapy-associated hypersensitivity confirms a cytokine release syndrome phenotype-endotype association**



→ provide proof of concept for the **use of anti-IL-6 therapies** to further enhance the safety of drug administration and/or rapide drug desensitization





# Au total : bilan face à une HS aux biothérapies

- Tests cutanés et tests in vitro
- A interpréter avec précaution
- En cas de tests négatifs : tests de réintroduction **uniquement pour les réactions bénignes**
- En cas de tests positifs
  - Eviction du médicament
  - Remise d'une carte d'allergie
  - Recherche d'une allergie aux excipients (polysorbate++ : contexte multiples réactions immédiates) et recherche d'une alternative (pas toujours possible)
  - **Désensibilisation?**

# Sommaire

**PARTIE 1** - Concepts généraux sur les biothérapies et les hypersensibilités médicamenteuses

**PARTIE 2** – Classification des HS aux biothérapies et phénotypes cliniques

**PARTIE 3** – Quel bilan? Biomarqueurs?

**PARTIE 4** – Prise en charge et indication à la désensibilisation.

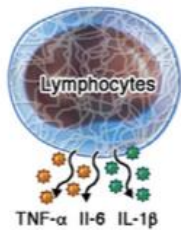


# Prise en charge des HS aux biothérapies

- Dépend du phénotype clinique
- Et des tests cutanés et in vitro

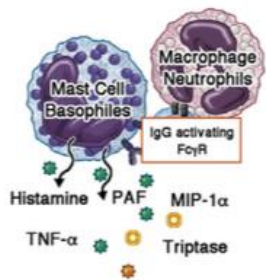
## Immediate reactions

### Infusion reaction



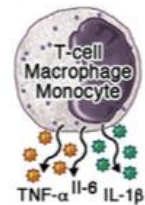
Fever+Chills/Rigors,  
Nausea, Pain,  
Headache,  
Dyspnea,  
Hyper/hypotension

### IgE/ IgG mediated reactions



Flushing, Pruritis, Urticaria,  
Throat Tightness,  
Shortness of Breath, Back Pain,  
Nausea, Vomiting, Diarrhea,  
Cardio Vascular Collapse

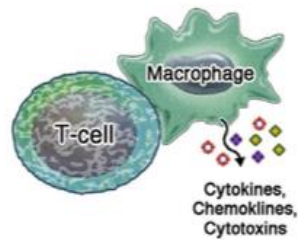
### Cytokine release



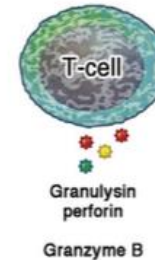
Fever+Chills/Rigors,  
Nausea, Pain, Headache,  
Hypotension,  
Oxygen desaturation

## Delayed reactions

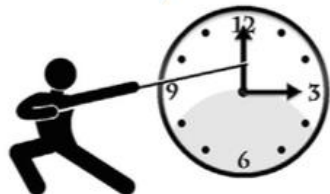
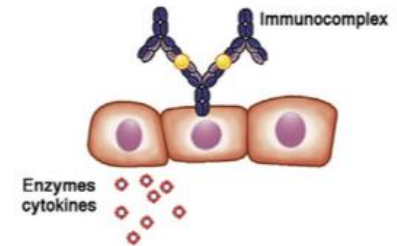
### Macupapular rash



### SCARs



### Serum sickness-like



# Protocole de désensibilisation

- Prémédication :
  - La veille au soir : desloratadine 5mg + montelukast 10mg
  - 1heure avant le début de la DS : idem +/- aspirine (si atteinte respiratoire), antiCOX1/CS/opiodes (si fièvre ou douleur)
  - 30 minutes avant le début de la DS : 1 ampoule de polaramine IV
- Arrêt de tout ttt bêtabloquant 24heures avant le début de la désensibilisation.

# Protocoles de désensibilisation IV

## SWORD

PROTOCOLE SWORD								
<b>J1</b> .... / .... / ....	à H1:00	.....	1 (une) goutte	Sodium chlorure 0.9% solution injectable  Glucose 5% solution injectable	250 ml	SWORD	Pouls : ..... TA : ..... / .....	
	à H1:15	.....	3 (trois) gouttes				Nom IDE : Heure : Signature :	
	à H1:30	.....	10 (dix) gouttes				Nom IDE : Heure : Signature :	
	à H1:45	.....	1 (un) ml				Pompe vitesse 63ml/h	Nom IDE : Heure : Signature :
	à H2:00	.....	2 (deux) ml				Pompe vitesse 63ml /h	Nom IDE : Heure : Signature :
	à H2:15	.....	3 (trois) ml				Pompe vitesse 63ml /h	Nom IDE : Heure : Signature :
	à H2:30	.....	4 (quatre) ml				Pompe vitesse 63ml /h	Nom IDE : Heure : Signature :
	à H2:45	.....	5 (cinq) ml				Pompe vitesse 63ml /h	Nom IDE : Heure : Signature :
	à H3:00	.....	235 (deux cent trente cinq) ml				4h Pompe vitesse 63ml /h	Pouls : ..... TA : ..... / .....

# Protocoles de désensibilisation IV

## 3 bags 12 steps protocol

**TABLE I.** Monoclonal desensitization protocols: Pembrolizumab intravenous desensitization protocol (target dose 200 mg)

Bag	Volume per bag (mL)	Concentration (mg/mL)	Total dose per bag (mg)	Amount of bag infused (mL)
1	100	0.02	2	9.38
2	100	0.2	20	18.75
3	100	1.96063	196.063	100

Step	Bag	Rate (mL/h)	Time (min)	Cumulative time (min)	Volume infused per step (mL)	Dose administered with this step (mg)	Cumulative dose (mg)	Fold increase per step	
1	1	2.5	15	15	0.63	0.0125	0.0125	0	
2	1	5	15	30	1.25	0.025	0.0375	2	
3	1	10	15	45	2.5	0.05	0.0875	2	
4	1	20	15	60	5	0.1	0.1875	2	
5	2	5	15	75	1.25	0.25	0.4375	2.5	
6	2	10	15	90	2.5	0.5	0.9375	2	
7	2	20	15	105	5	1	1.9375	2	
8	2	40	15	120	10	2	3.9375	2	
9	3	10	15	135	2.5	4.9016	8.8391	2.45	
10	3	20	15	150	5	9.8031	18.6422	2	
11	3	40	15	165	10	19.6063	38.2484	2	
12	3	80	61.875	226.88	82.5	161.7516	200		
Total time:				3.78 h					

Phénotype de relargage cytokinique : NaCl 100cc/h durant les premières 11 étapes puis 250cc/h à la dernière étape

# Protocoles de désensibilisation SC

**TABLE II.** Monoclonal desensitization protocols: Omalizumab subcutaneous desensitization (target dose 150 mg)

Step	Time (min)	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0	12.5	0.12	1.5	1
2	30	12.5	0.24	3	4.5
3	60	12.5	0.48	6	10.5
4	90	12.5	0.96	12	22.5
5	120	125	0.19	23.75	46.25
6	150	125	0.39	48.75	95
7	180	125	0.44	55	150

Vial concentration 125 mg/mL (150 mg/1.2 mL).



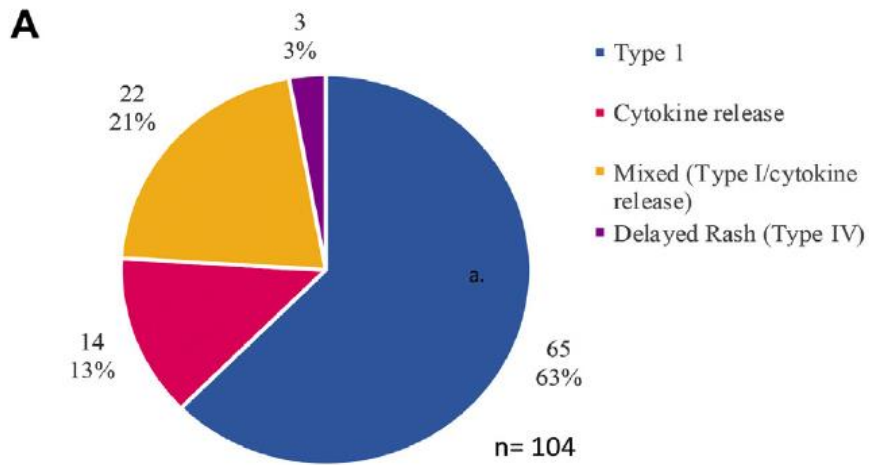
# Protocole de désensibilisation

- En cas de réaction :
  - modérée lors de l'injection : arrêt de la perfusion, ttt symptomatique et reprise à la même étape dès résolution des symptômes.
  - sévère lors de l'injection : arrêt complet de la désensibilisation.

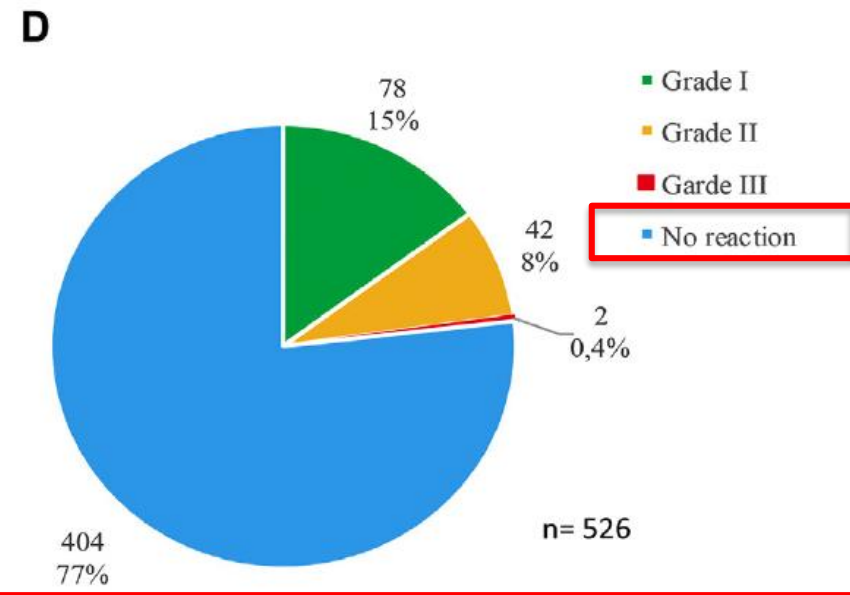
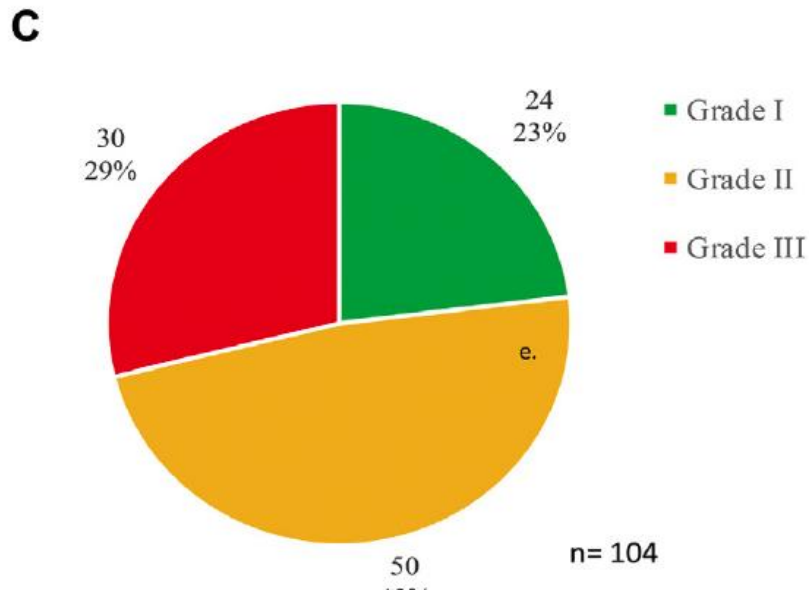
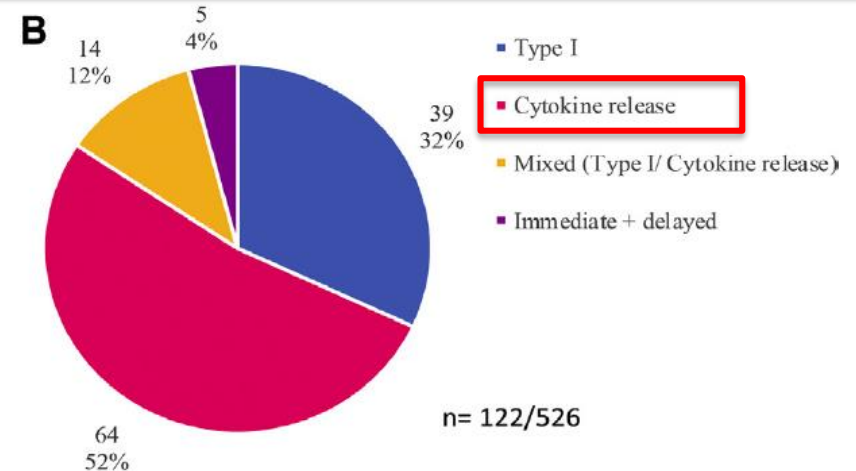


# Réactions et sévérité pendant la désensibilisation

Réaction initiale

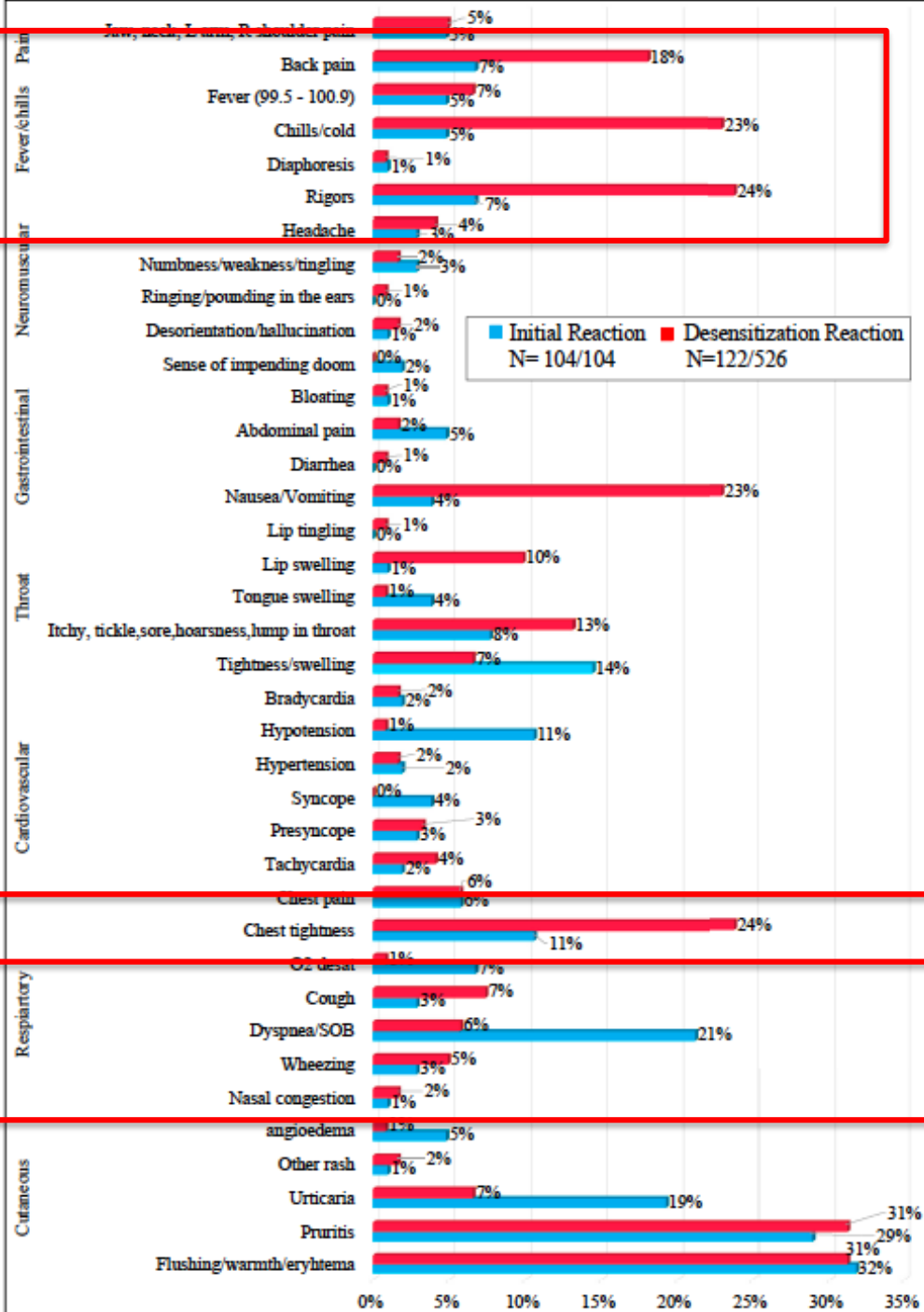


Désensibilisation



# Symptômes lors de la désensibilisation

Fièvre/frissons



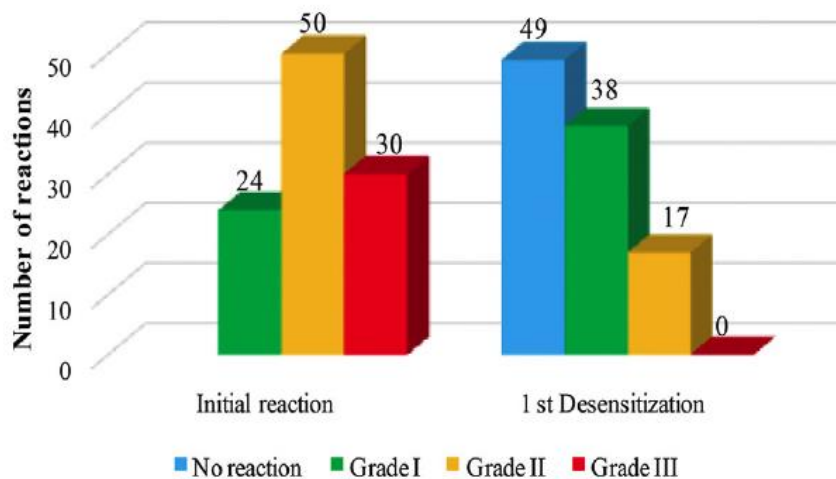
Modifications des symptômes

Oppression thoracique

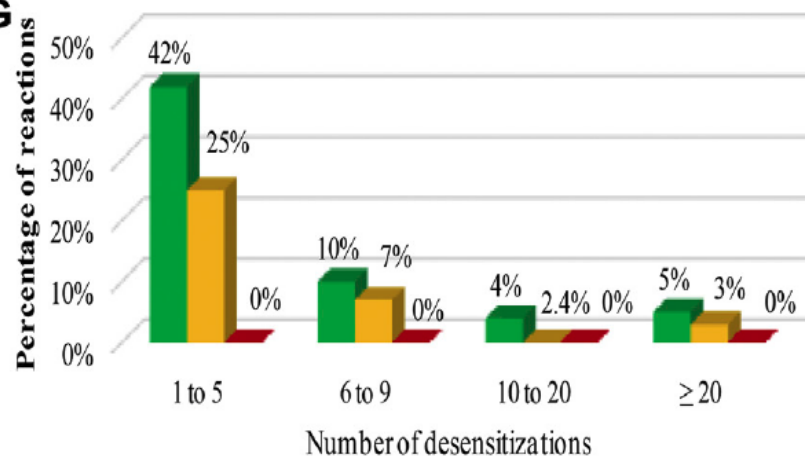
Symptômes cutanés

# Réactions lors de la désensibilisation

**E**



**G**



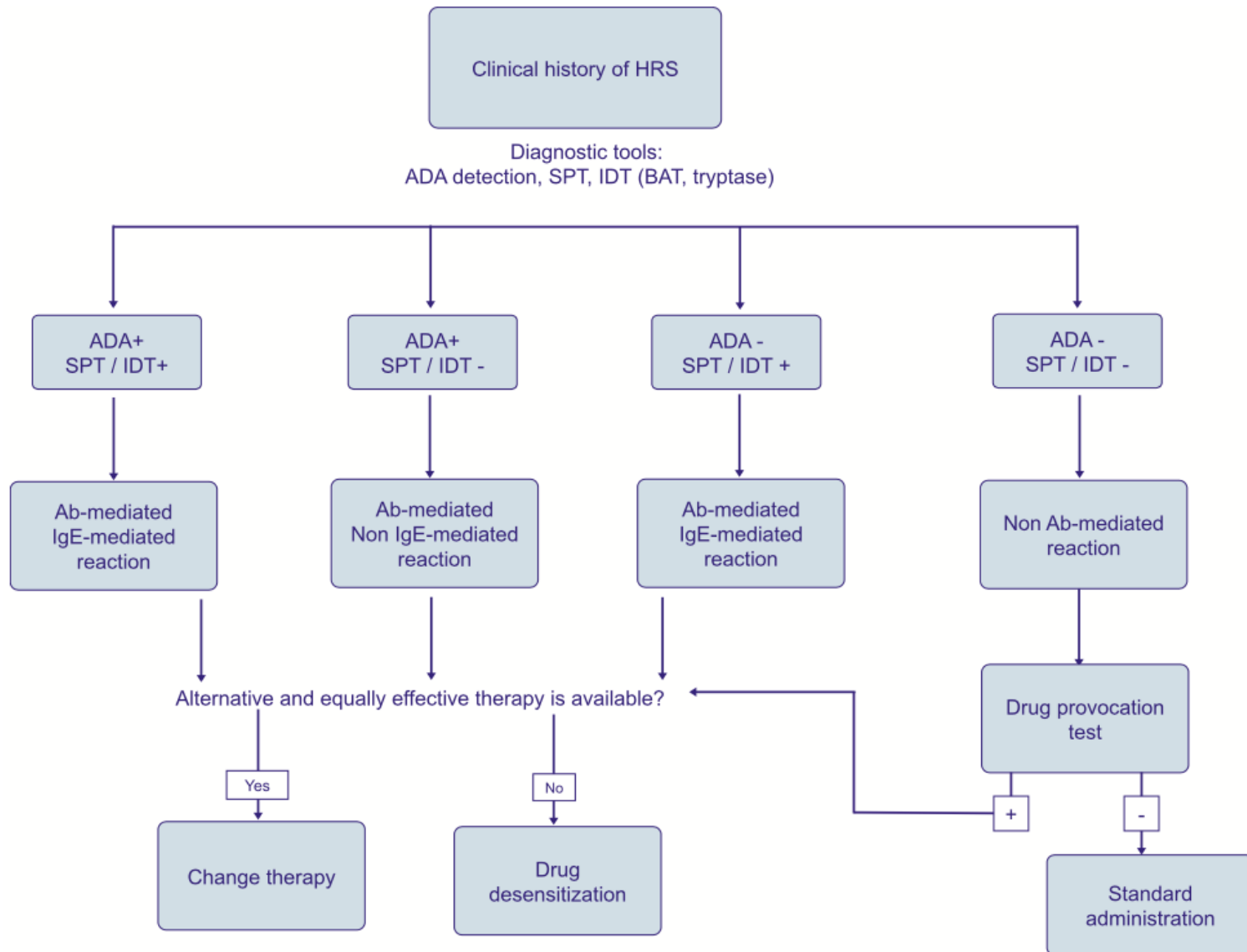
Réactions moins importantes dès la 1ere DS

Plus il y a de DS, moins il y a de réactions

**La DS reste temporaire+++**



# Algorithme de prise en charge - EEACI



# Les hypersensibilités aux biothérapies



Devant toute HS au cours du traitement par biothérapie:

■ ***Dans l'immédiat:***

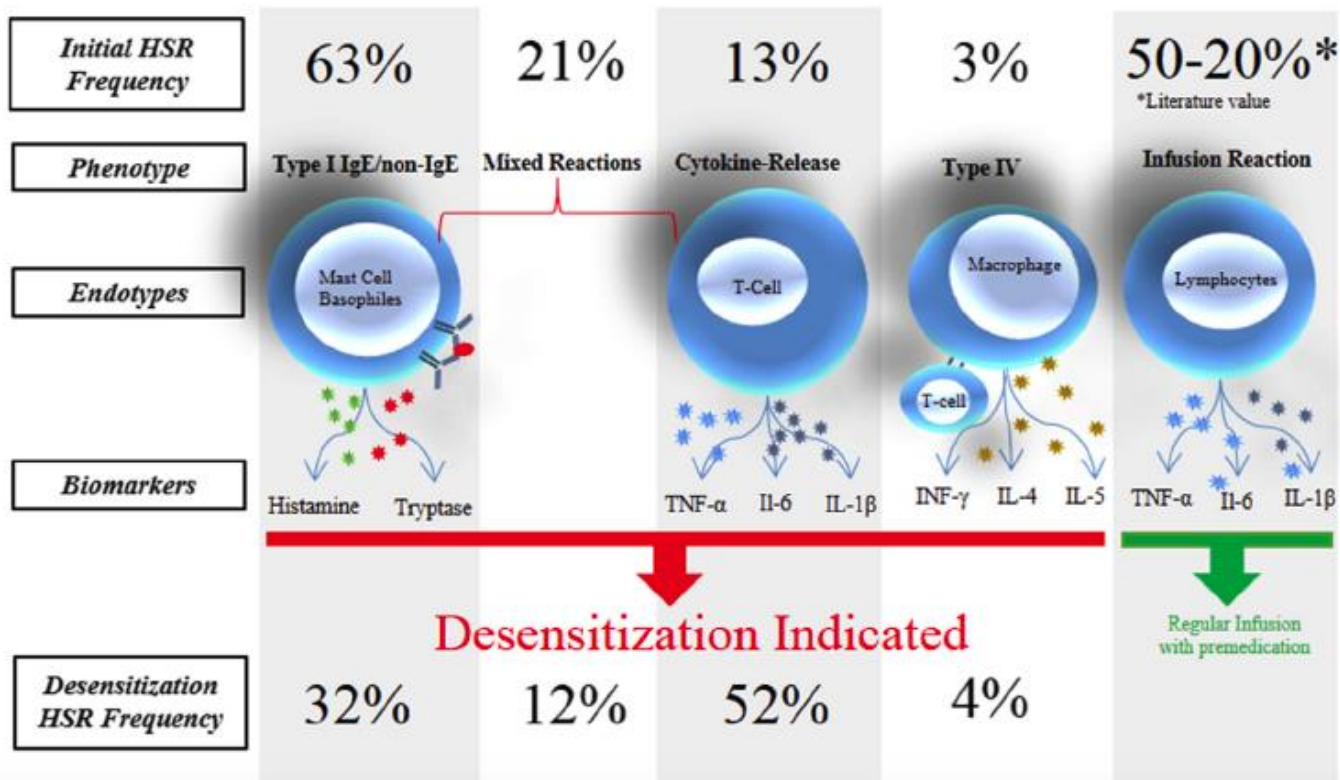
- Définir s'il s'agit d'une HS
- Reconnaître et traiter les formes graves
- Penser à la responsabilité de la biothérapie ou d'une thérapeutique adjuvante

■ ***A distance :***

- Tester pour définir le mécanisme de l'HS : allergique ou non allergique
- Difficultés des tests (médicaments biologiques, délais brefs pour faire les investigations entre chaque cure)
- Peser le bénéfice/risque de l'arrêt d'une biothérapie car substitution difficile
- L'induction de tolérance est recommandée le plus souvent

# Hypersensibilités aux biothérapies en 2023

## Hypersensitivity Reaction to mAbs Precision Medicine Approach



# Les hypersensibilités aux biothérapies

- A développer
  - Standardisation des tests cutanés et in vitro
  - Disponibilité des médicaments pour les tests



Hospices Civils de Lyon



■  
votre santé,  
notre engagement