



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

Module Médicament – 23/05/2025

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.

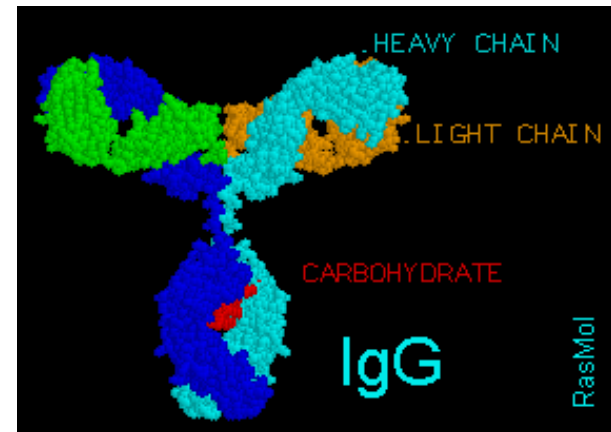
Introduction

■ Définition des biothérapies

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

■ Produites grâce aux biotechnologies (culture cellulaire, ADN recombinant)

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



Différents types de biothérapies

Drug (Brand Name)	Molecule on Which it Acts	Indications
Monoclonal antibodies		
Abciximab (ReoPro)	Platelet glycoprotein IIB/IIIA	Ischemic heart disease, inhibition of platelet aggregation
Adalimumab (Humira)	TNF- α	Rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease
Basiliximab (Simulect)	IL-2R α	Allogeneic renal transplantation
Belimumab (Benlysta)	BLyS	Systemic lupus erythematosus
Bevacizumab (Avastin)	VEGF	Metastatic colorectal cancer, metastatic breast cancer
Brentuximab vedotin (Adcetris)	CD30	Hodgkin lymphoma
Canakinumab (Ilaris)	IL1 beta	Cryopyrin-associated periodic syndromes
Catumaxomab (Removab)	CD3/cellular accessibility/epithelial cell adhesion molecule	Carcinoma (malignant ascites)
Certolizumab pegol (Cimzia)	TNF- α	Rheumatoid arthritis
Cetuximab (Erbix)	EGFR	Metastatic colorectal cancer
Denosumab (Prolia, Xgeva)	RANKL	Osteoporosis with increased risk of fractures
Eculizumab (Soliris)	C5 (complement terminal)	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Golimumab (Simponi)	TNF- α	Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	CD20	Follicular non-Hodgkin lymphoma
Infliximab (Remicade)	TNF- α	Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, Crohn disease
Natalizumab (Tysabri)	α 4-Integrin	Multiple sclerosis
Ofatumumab (Arzerra)	CD20	Chronic lymphocytic leukemia
Omalizumab (Xolair)	IgE	Allergic asthma
Palivizumab (Synagis)	Respiratory syncytial virus F protein	Prophylaxis of respiratory syncytial virus
Panitumumab (Vectivix)	EGFR	Metastatic colorectal carcinoma
Pertuzumab (Perjeta)	HER2	Metastatic breast cancer
Ranibizumab (Lucentis)	VEGF-A	Macular degeneration
Rituximab (Mabthera)	CD20	Diffuse non-Hodgkin lymphoma, follicular lymphoma, rheumatoid arthritis
Tocilizumab (RoActemra)	IL-6	Rheumatoid arthritis
Trastuzumab (Herceptin)	HER2	Metastatic breast cancer
Ustekinumab (Stelara)	IL-12/IL-23	Psoriasis

Différents types de biothérapies

Receptor antagonists

Anakinra (Kineret)

IL-1

Rheumatoid arthritis

Fusion proteins

Etanercept (Enbrel)

TNF- α
spondylitis, psoriasis

Psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing

Abatacept (Orencia)

CD80/CD86

Rheumatoid arthritis

Aflibercept (Zaltrap, Eylea)

VEGF

Metastatic colorectal cancer, wet macular degeneration

Cytokines

Interferons

Interferon alfa-2a (Roferon)

Interferon alfa-2b (Intron A)

Chronic hepatitis C

Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, carcinoid tumor, melanoma, multiple myeloma, leukemia

Interferon beta-1a (Rebif, Avonex)

Multiple sclerosis

Interferon beta-1b (Extavia, Betaferon)

Multiple sclerosis

Interferon gamma-1b (Imukin)

Severe infection in patients with chronic granulomatous disease

Pegylated interferon alfa-2a (Pegasys)

Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C

Interleukin-2/Aldesleukin (Proleukin)

Metastatic renal carcinoma

Colony-stimulating factors

Filgrastim (Neupogen, Nivestim, Zarzio)

Neutropenia induced by chemotherapy or radiotherapy

Lenograstim (Granocyte)

Molgramostim

Pegfilgrastim (Neulasta)

Sargramostim

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**

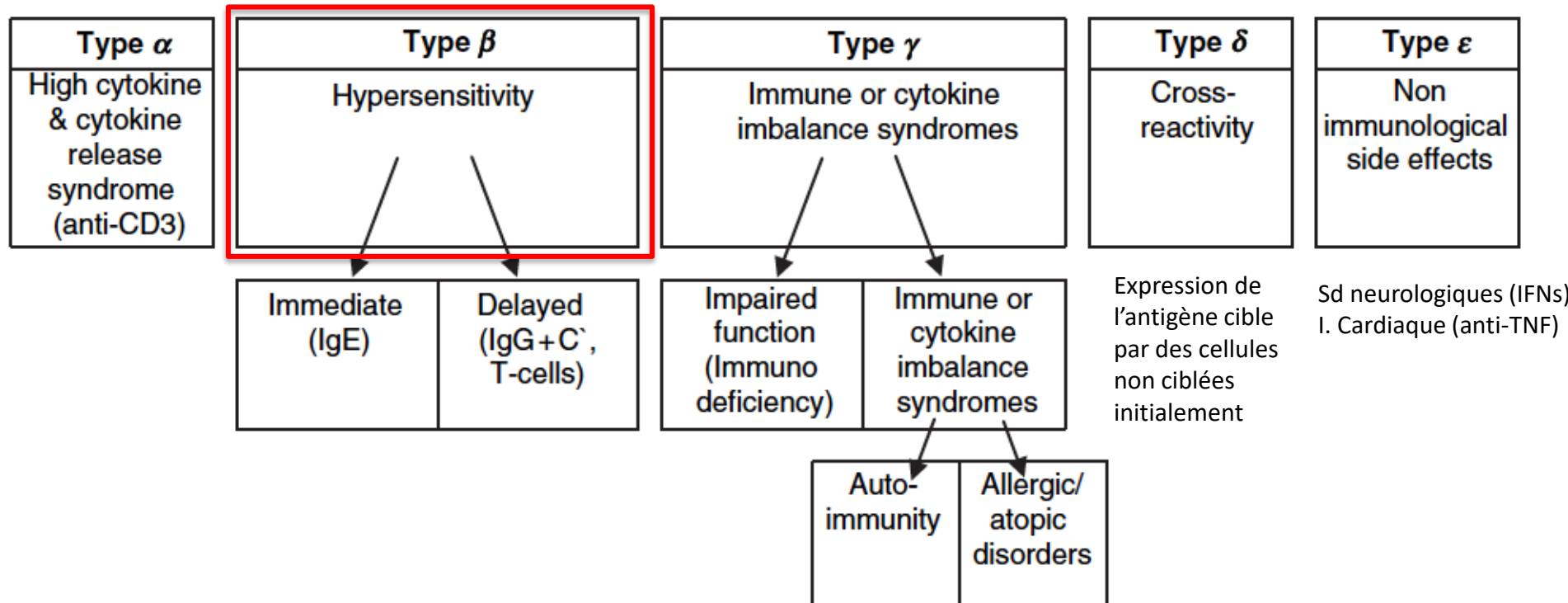
Type A	Type B	Type C	Type D	Type E
• « Augmented » • Effet pharmacologique du médicament • Saignement sous AVK	• « Bizarre » • Réactions d'hypersensibilité • Allergiques ou non • Urticaires, exanthèmes maculo-papuleux ou nécrolyse épidermique	• « Chemical » • Due à la structure chimique du médicament ou à son métabolisme • Paracétamol et hépatotoxicité	• « Delayed » • Apparition plusieurs années après le traitement • Cancer de la vessie et cyclophosphamide	• « End of treatment » • A l'arrêt du médicament • Epilepsie après arrêt d'un anti-épileptique



Réactions d'immunogénicité et
d'hypersensibilité

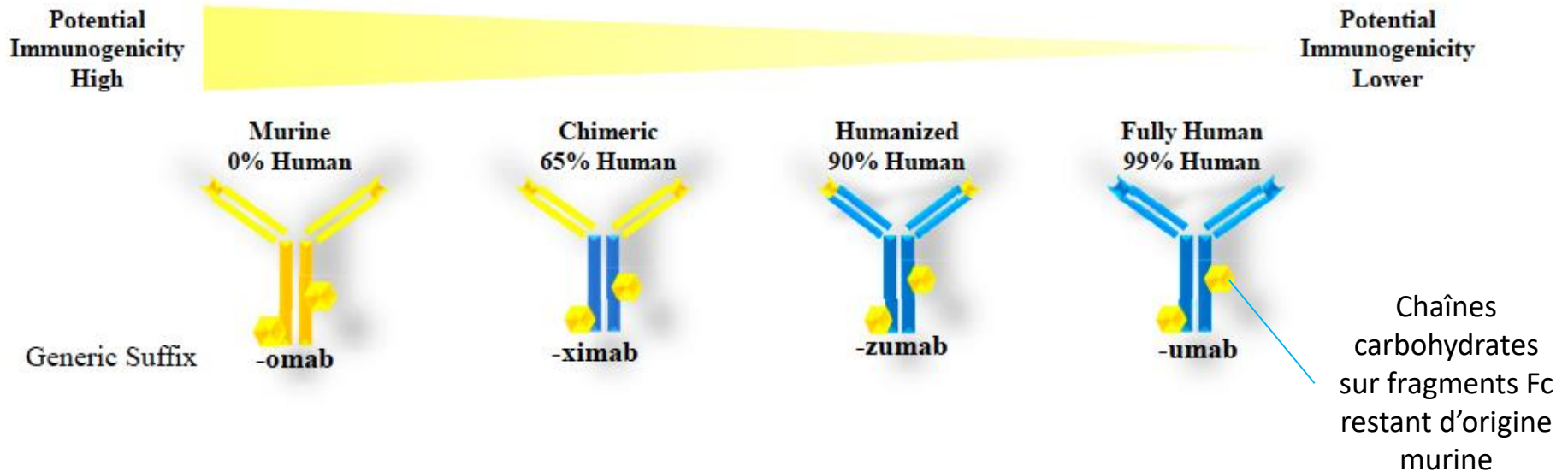
Effets indésirables induits par les biothérapies

Protéines de haut poids moléculaire
Métabolisation différente



Immunogénicité des biothérapies

Immunogénécité = capacité à être reconnu comme étranger par le SI



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, macrophages 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. Demoly¹, N. F. Adkinson², K. Brockow³, M. Castells⁴, A. M. Chiriac¹, P. A. Greenberger⁵, D. A. Khan⁶, D. M. Lang⁷, H.-S. Park⁸, W. Pichler⁹, M. Sanchez-Borges¹⁰, T. Shiohara¹¹ & B. Y.-H. Thong¹²

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

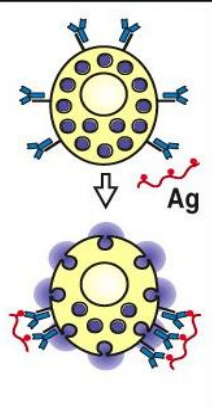
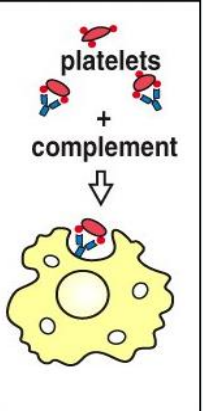
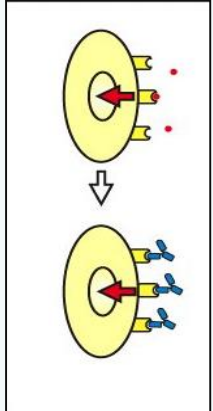
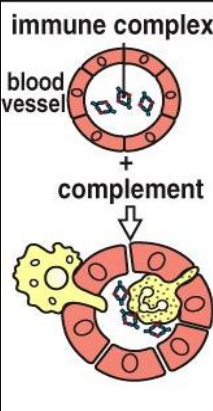
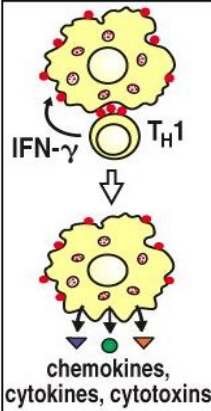
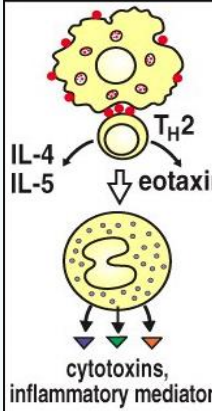
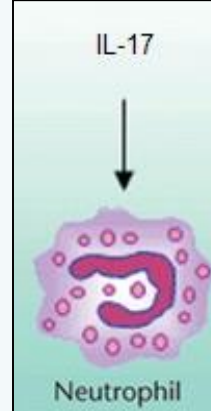
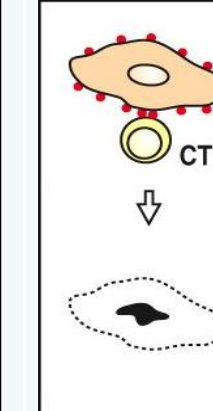
Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper

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.

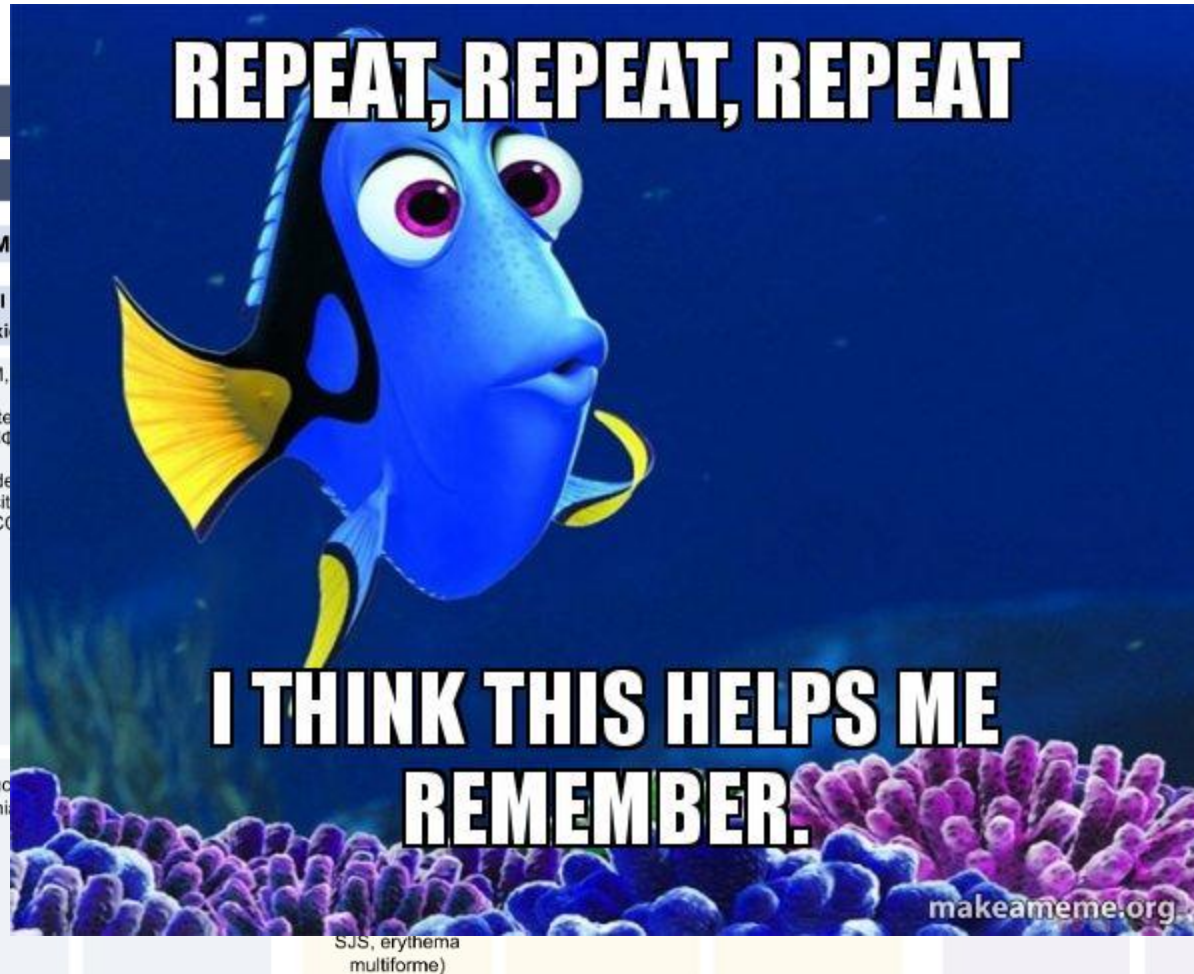
Jutel et al. Allergy 2023



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



ANTIBODY-MEDIATED

Type I

Immediate

B cells: IgE
Th2, ILC2

(IL-4, IL-5,
IL-9, IL-13)

Mast cells/BAS

Type II

Cytotoxic

B cells: IgM, IgG

Phagocytes
NEU, MD

C-dependent
cytotoxicity
NK (ADCC)

AR/ARC, asthma,
AD, acute urticaria/
angioedema,
food allergy,
venom allergy,
drug allergy

Drug-induced
cytopenia

SJS, erythema
multiforme)

MECHANISMS

DIRECT RESPONSE TO CHEMICALS

Type VI

Drug-induced
immune
regulation,
short-chain
fatty acids
and other
microbiome
metabolites

Asthma & asthma,
amine-driven
disorders

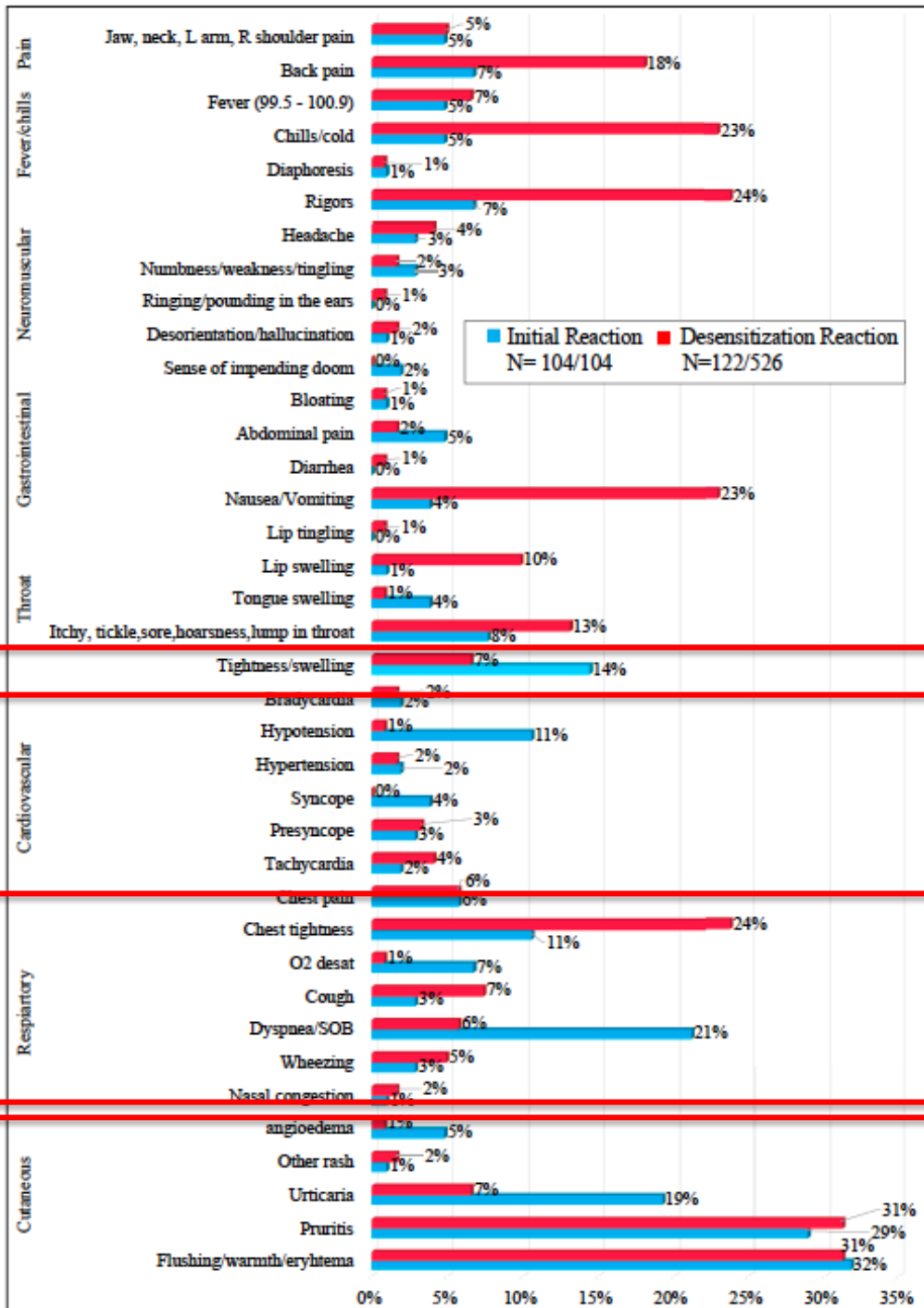
Type VII

Direct cellular
and inflammatory
response
to chemical
substances

AERD, idiosyncratic
reactions

Symptômes d'HS aux biothérapies

- 104 patients
- 16 biothérapies différentes



ORL jusqu'à 14%

Respiratoires jusqu'à 21%

Cutanés jusqu'à 32% +++



Classification proposée

EAACI POSITION PAPER



WILEY

Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper

Sevim Bavbek¹  | Mauro Pagani²  | Emilio Alvarez-Cuesta³ | Mariana Castells⁴  |
Adile Berna Dursun⁵  | Sahar Hamadi⁴ | Ricardo Madrigal-Burgaleta^{6,7}  |
Soledad Sanchez-Sanchez⁸  | Alessandra Vultaggio⁹ 



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,^{a,b} Marlene Garcia Neuer, MS,^a Leticia de las Vecillas Sanchez, MD,^{a,c}
Donna-Marie Lynch, MSN, FNP-BC,^a Kathleen Marquis, PharmD, PhD,^a and Mariana Castells, MD, PhD^a
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

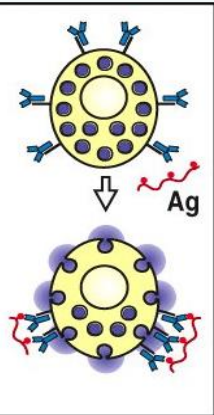
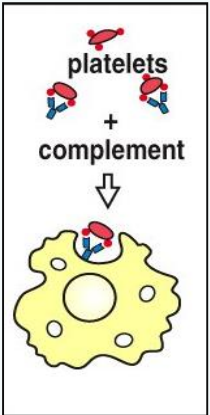
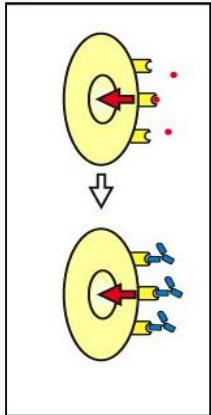
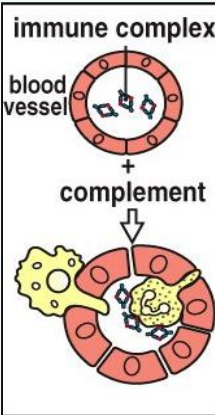
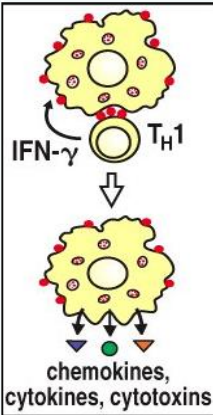
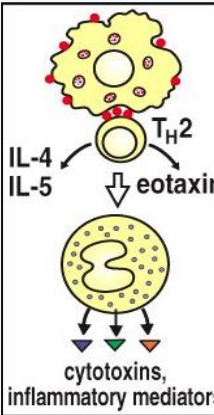
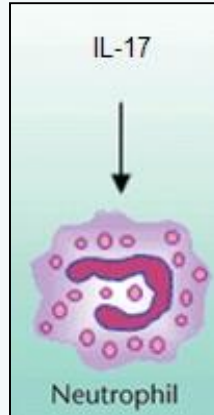
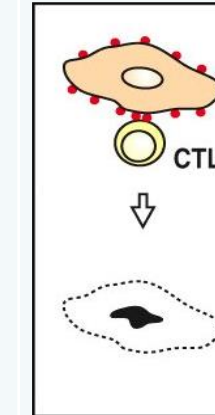
- IgE médiée
- Non IgE médiée
 - ADA non IgE
 - Réaction à l'injection
 - Syndrome de relargage cytokinique

■ 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 exceptions :
exemple cetuximab)



Urticaire superficielle



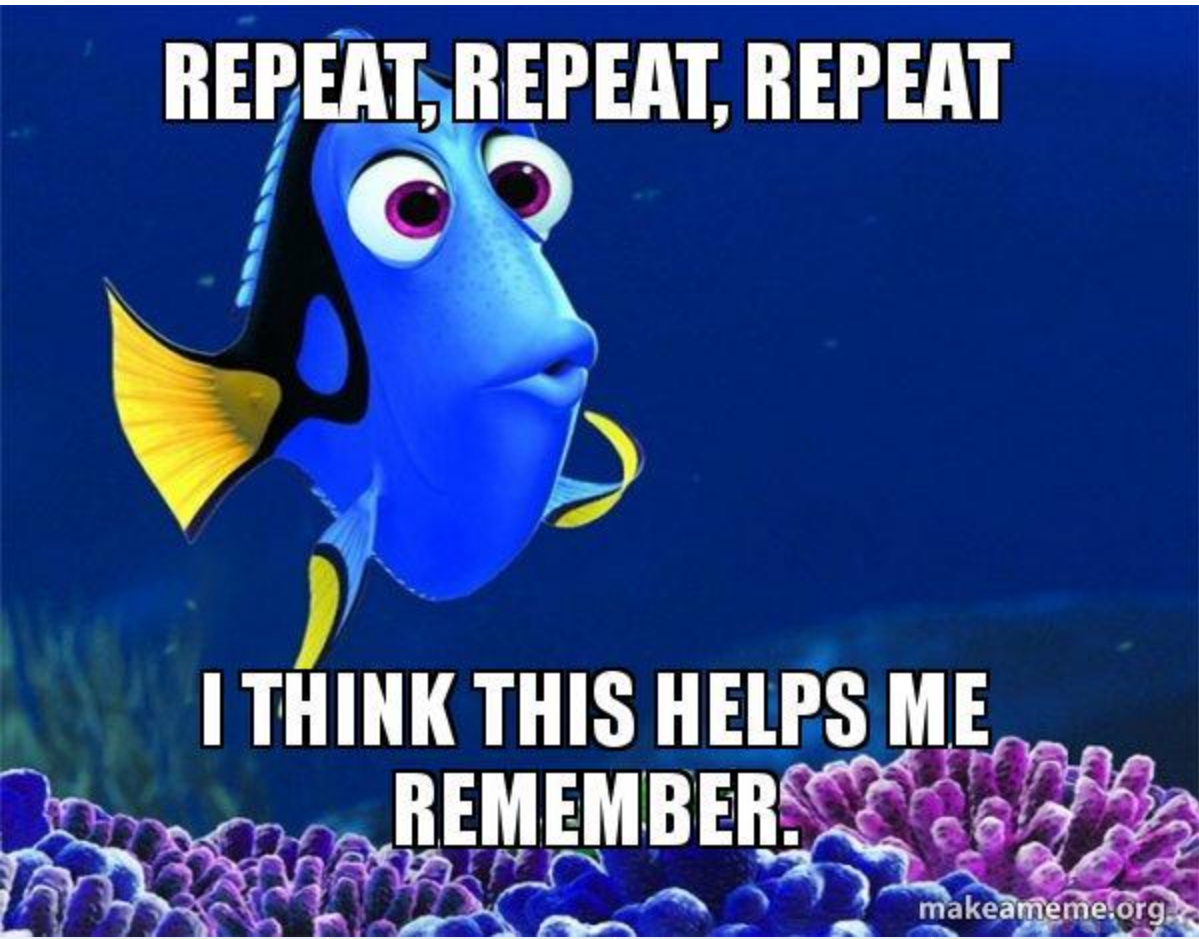
**Urticaire profonde
= angioedème**



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

Reconnaître les réactions sévères

Grade		Grade	
I		II	
III		IV	



makeameme.org

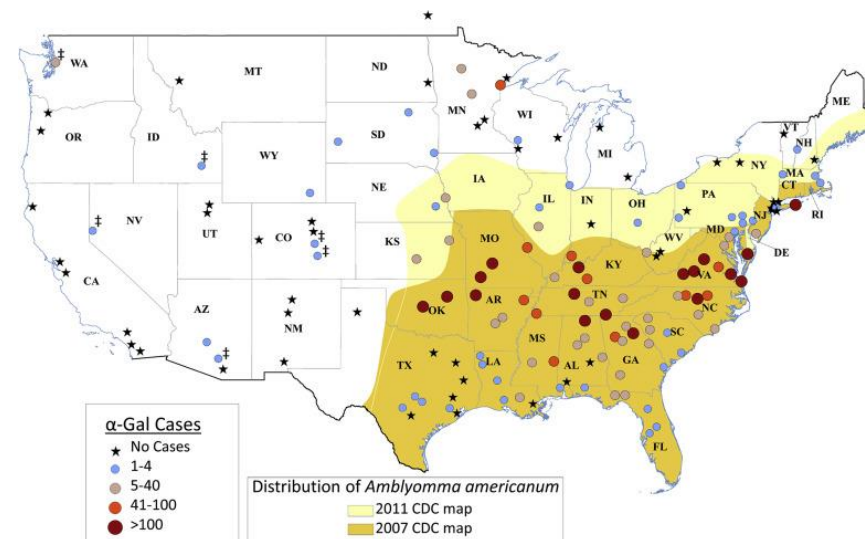
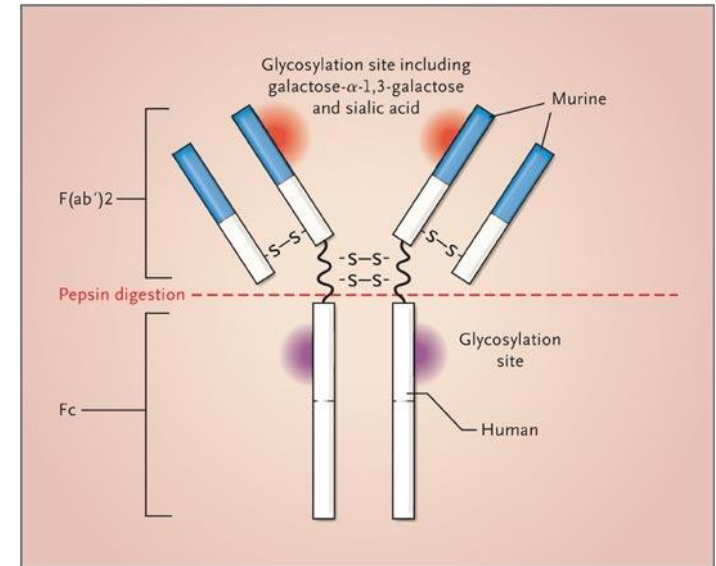
→ La prise en charge thérapeutique est **codifiée** protocole SFAR on line

→ 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
- Structure du Cetuximab : épitope en cause serait un résidu glycosylé sur la partie constante du cetuximab
- Cause environnementale?
- Fièvre pourprée des montagnes rocheuses : tique *Amblyomma americanum* qui sensibilise a galactose-alpha 1,3-galactose (tous mammifères non primates) également en cause dans les HSI à la viande rouge



Classification proposée

■ IMMEDIATE

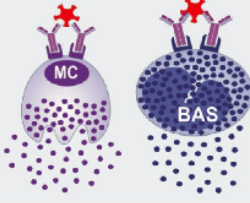
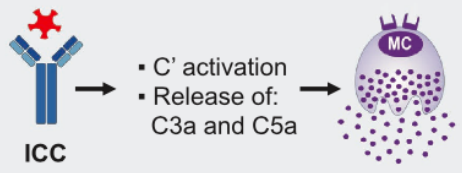
- IgE médiée
- Non IgE médiée
 - ADA non IgE
 - Réaction à l'injection
 - Syndrome de relargage cytokinique

■ 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
IgE ADA 	IgE-mediated MC and BAS activation 	▪ Immediate reactions ▪ Urticaria /anaphylaxis
IgG ADA 	 ▪ C' activation ▪ Release of: C3a and C5a	▪ Immediate reactions ▪ Urticaria /anaphylaxis
IgG ADA 	IgG-mediated BAS activation 	▪ Immediate reactions ▪ Urticaria /anaphylaxis

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

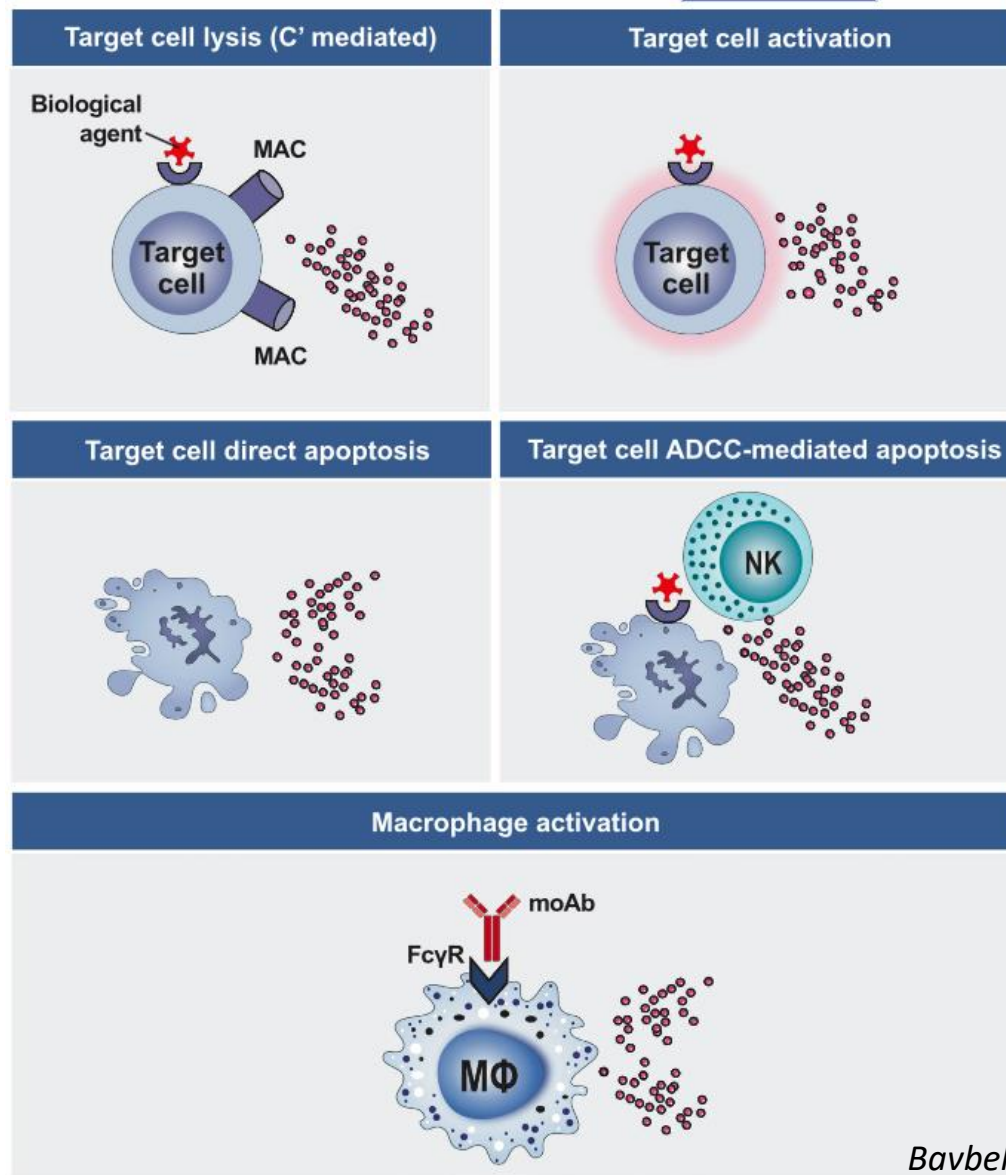
Immédiate - non IgE médié

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

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



Relargage cytokinique - physiopathologie



Classification proposée

■ IMMEDIATE

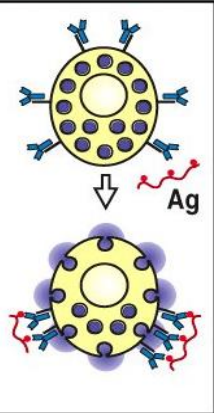
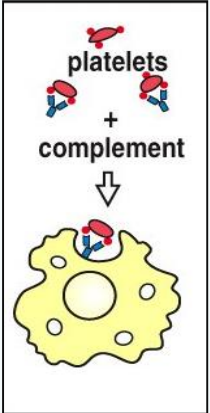
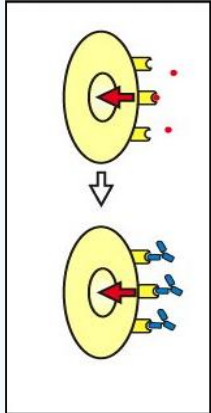
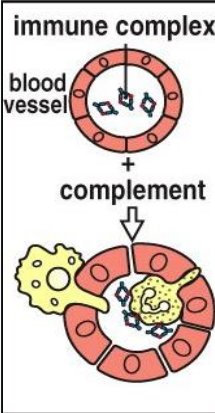
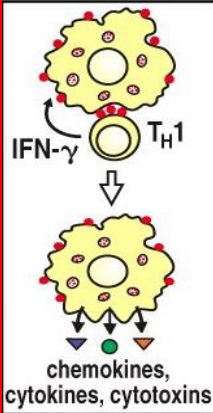
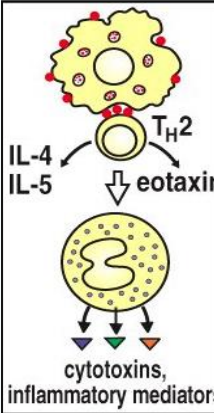
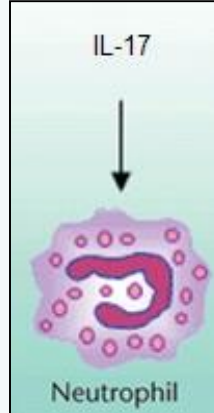
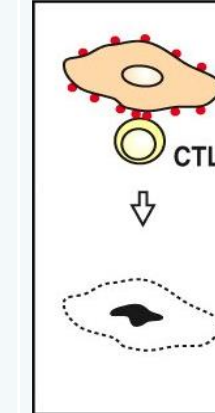
- IgE médiée
- Non IgE médiée
 - ADA non IgE
 - Réaction à l'injection
 - Syndrome de relargage cytokinique

■ 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, érythème, urticaire, purpura, érythème 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

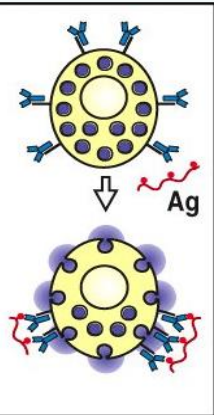
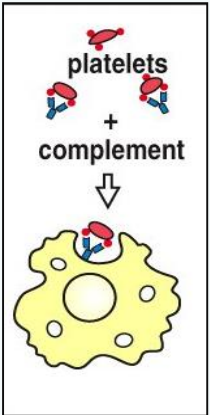
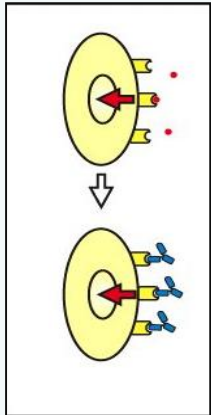
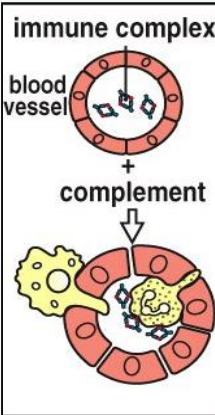
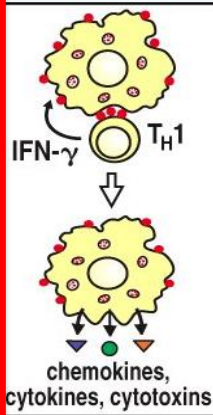
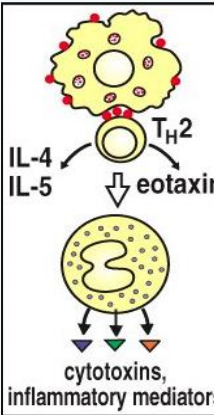
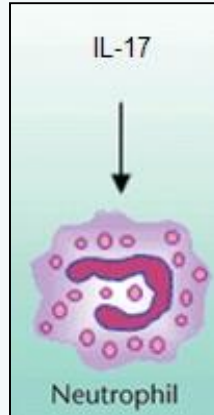
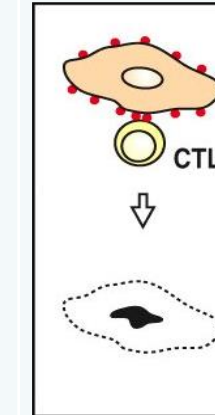
- IgE médiée
- Non IgE médiée
 - ADA non IgE
 - Réaction à l'injection
 - Syndrome de relargage cytokinique

■ 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	- 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

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)

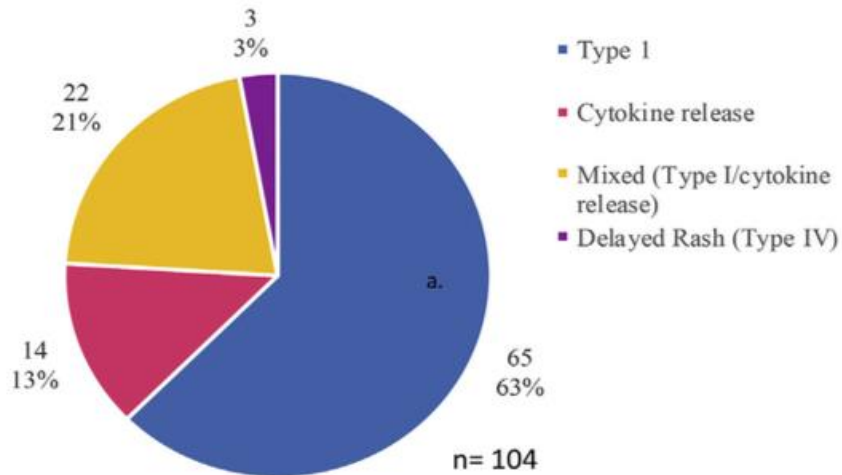
Conduite à tenir devant une suspicion de toxidermie

- 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 allergologue 6 semaines à 3 mois plus tard
- Contre-indication de la classe en attendant



Phénotypes rencontrés en pratique

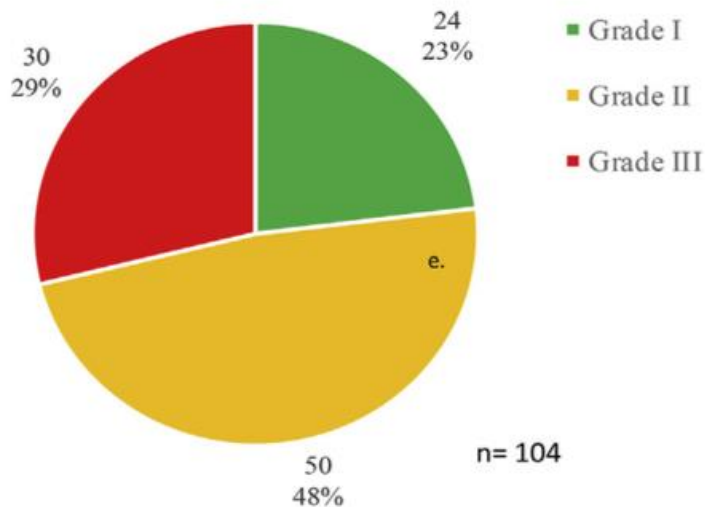
A



104 patients

16 biothérapies différentes

C



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 »



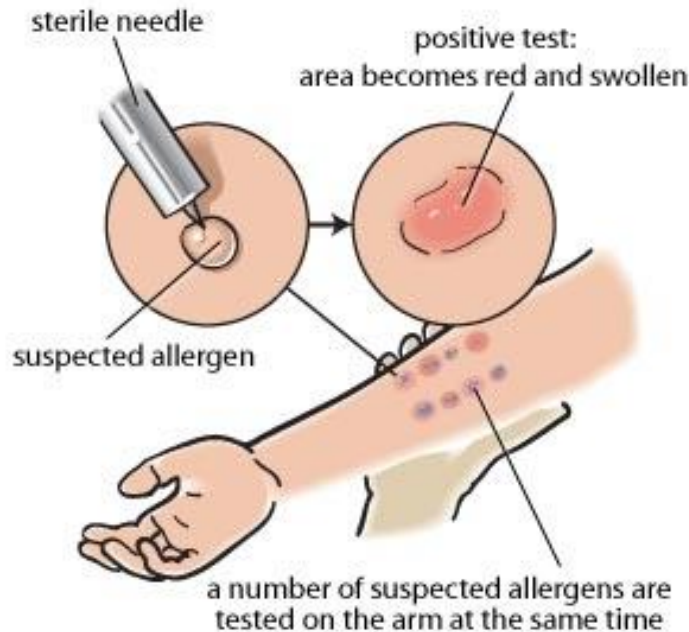
■ Tests cutanés et biologiques :

- But: mise en évidence d'IgE spécifique du médicament
- Entre deux cures
- Pricks et IDR
 - 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



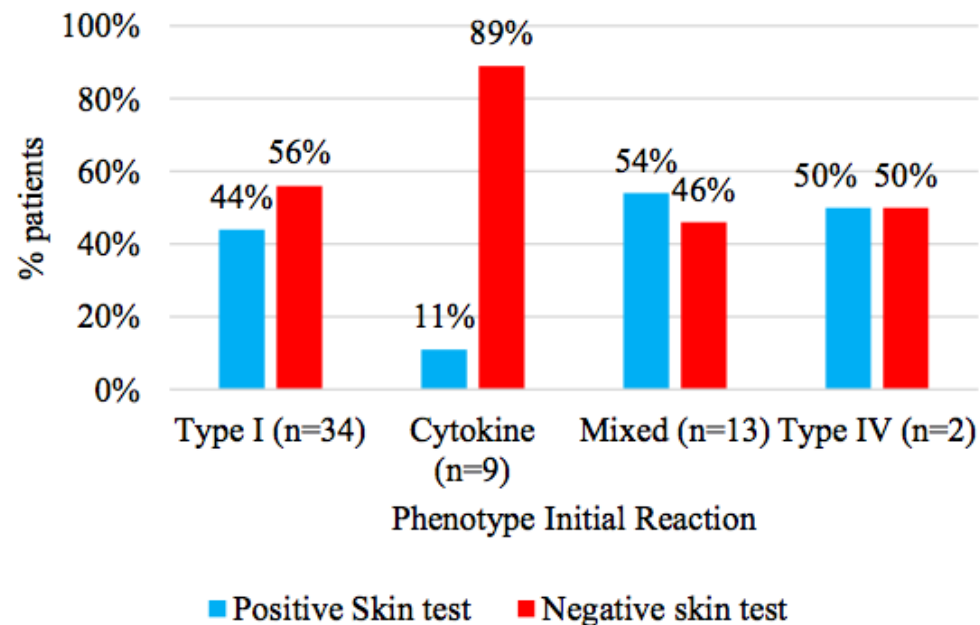
IDR dupilumab (chez contrôle)

**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
- Attention à la valeur predictive negative des tests qui n'est pas toujours fiable

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

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



Concentration des tests

Authors (year), Ref (.)	Drug concentration	Dilution for Prick test	Dilution for IDT	No. cases
Infliximab				
Vultaggio (2010) ³⁸	10 mg/ml	1:1000–1:1	1:10000–1:10	11
Matucci (2013) ³⁰	10 mg/ml	1:1000–1:1	1:1000–1:1	23
Freling (2015) ⁷⁷	2 mg/ml	1:10–1:1	1:100–1:1	24
Brennan (2009) ⁵⁰	10 mg /ml	1:1	1:100–1:10	6
Bavbek (2016) ¹⁸	10 mg/ml	1:1	1:1000–1:10	1
Madrigal-Burgaleta (2019) ¹⁷	10 mg/ml	1:1	1:10–1:1	10
Adalimumab				
Benucci (2008) ⁷⁴	50 mg/ml	1:1	1:10–1:1	2
Bavbek (2015) ⁷⁵	40 mg/ml	1:1000–1:1	1:1000–1:1	5
Madrigal-Burgaleta (2019) ¹⁷	40 mg/ml	1:1	1:10–1:1	4
Etanercept				
Bavbek (2015) ⁷⁵	50 mg/ml	1:1	1:1000–1:10	7
de la Varga Martinez ⁷⁶	25 mg/ml	1:1	1:100–1:10	2
Benucci (2008) ⁷⁴	25 mg/ml	1:1	1:5–1:250	2
Madrigal-Burgaleta (2019) ¹⁷	25 mg/ml	1:1	1:10–1:1	1



Concentration 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

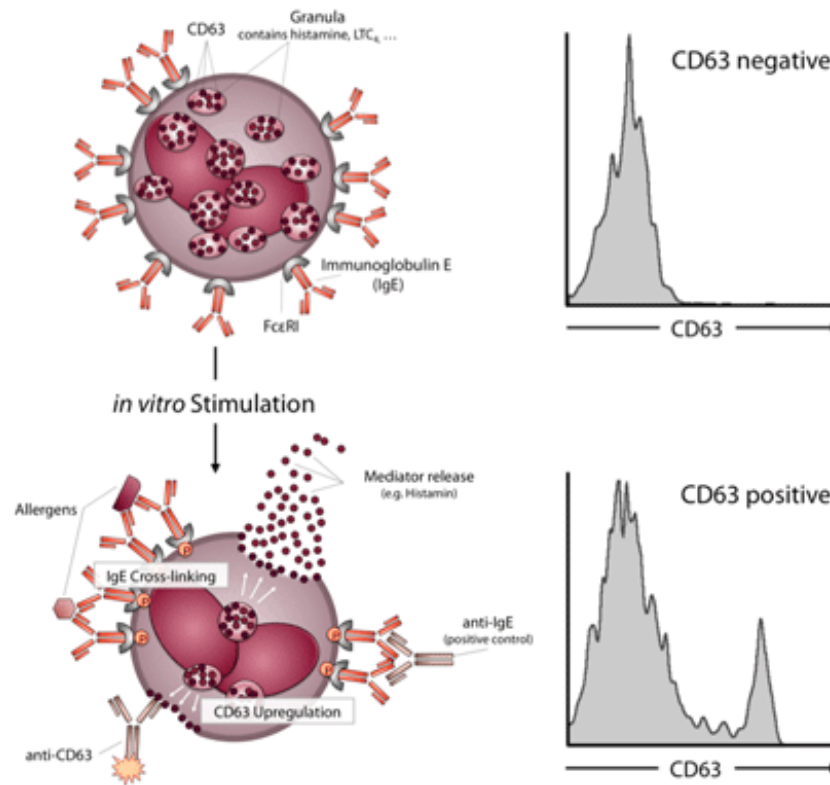


Figure 1. Principle of the basophil activation test. Upon cross-linking of membrane-bound IgE, basophils upregulate the expression of specific activation markers such as CD63. These phenotypic alterations can be acquired by flow cytometry using monoclonal staining antibodies.

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 des biothérapies (trop grosses molécules)
- 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 dupilumab

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

Lecture retardée (72h)

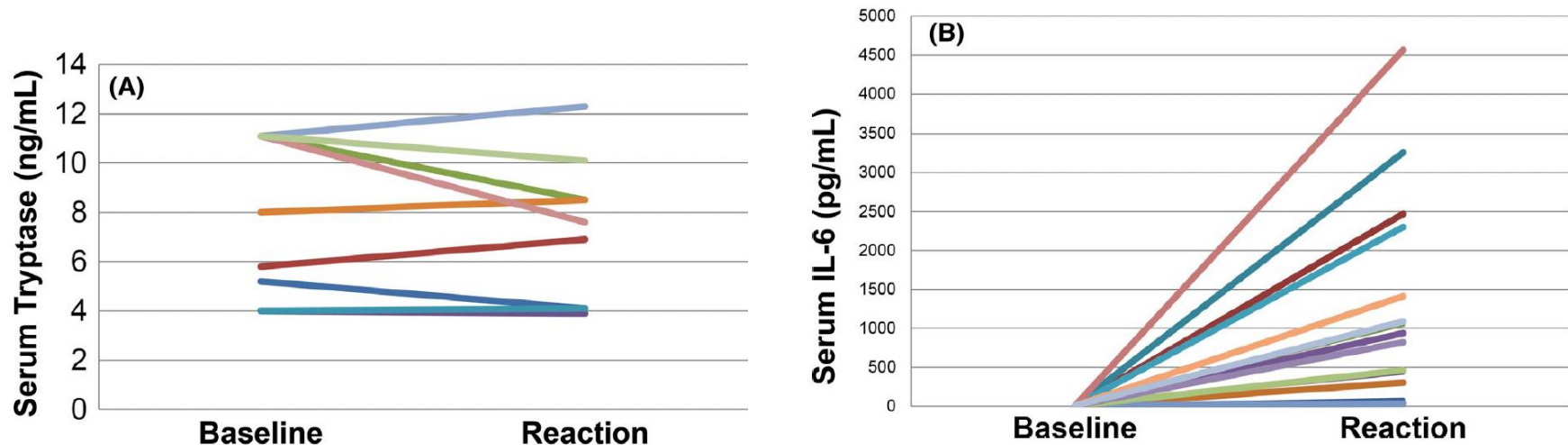


Photos Dr P. Pralong (dupilumab SC – 24 et 72h)

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, ou de réaction grave quels que soient les résultats des test :
 - 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?

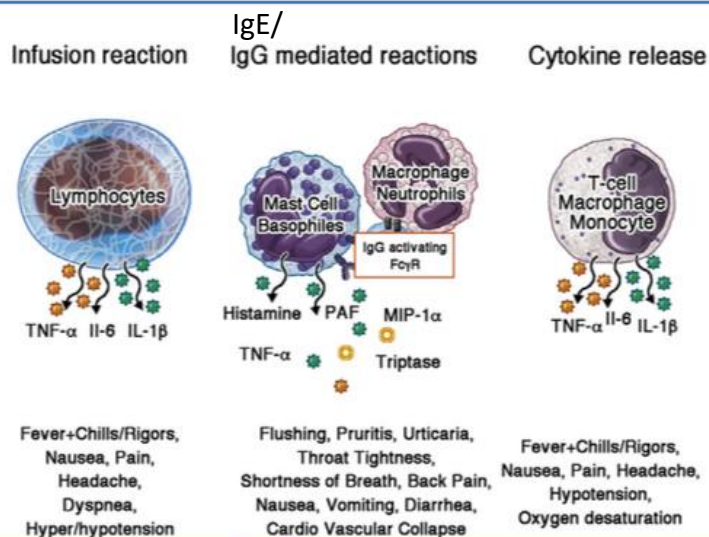
PARTIE 4 – Prise en charge et indication à la désensibilisation.



Prise en charge des HS aux biothérapies

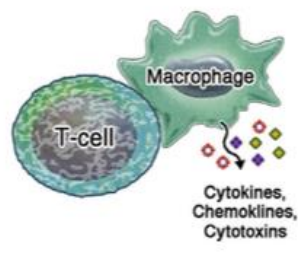
- Dépend du phénotype clinique
- Et des tests cutanés et in vitro

Immediate reactions

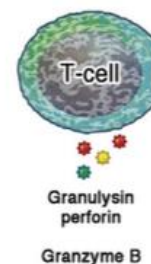


Delayed reactions

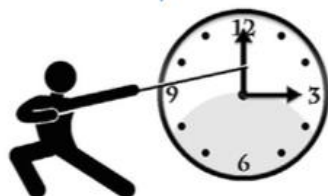
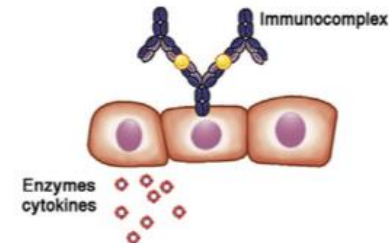
Macupapular rash



SCARs



Serum sickness-like



Protocole de désensibilisation

- Prémédication :
 - La veille au soir : desloratadine 5mg + montelukast 10mg
 - 1 heure 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

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	1/100	2
2	100	0.2	1/10	20
3	100	1.96063	pur	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 : hyperhydratation :
NaCl 100cc/h durant les premières 11 étapes puis 250cc/h
à la dernière étape



Protocoles de désensibilisation IV

SWORD

1 - PREMEDICATION

JOUR	HORAIRE	MEDICAMENT	POSOLOGIE	SOLVANT DILUTION	VOLUME DILUTION	VOIE ADM	DUREE	ADMINISTRATION
La veille au soir/..../....		DES Loratadine 5mg cp	10 mg			ORALE		Nom IDE : Heure : Signature :
		Montelukast 10mg cp	10 mg			ORALE		Nom IDE : Heure : Signature :
J1/..../....	à H0:00	Glucose 5% solution injectable	500 ml			IV	6h	Nom IDE : Heure : Signature :
		Aprepitant 125mg gélule	125 mg			ORALE		Nom IDE : Heure : Signature :
		ondansetron 2mg/ml Solution injectable	8 mg	Sodium chlorure 0.9% solution injectable	50 ml	IV	15 min	Nom IDE : Heure : Signature :
		Methylprednisolone 40mg poudre pour solution injectable	 mg	Sodium chlorure 0.9% solution injectable	50 ml	IV	5 min	Nom IDE : Heure : Signature :



Protocoles de désensibilisation IV

SWORD

1 - PREMEDICATION

		DES Loratadine 5mg cp	10 mg			ORALE		Nom IDE : Heure : Signature :
		Montelukast 10mg cp	10 mg			ORALE		Nom IDE : Heure : Signature :
		Aspirine 300mg sachet (si réaction avec atteinte respiratoire)	300mg			ORALE		Nom IDE : Heure : Signature :
	à H0:30	DEXchlorpheniramine 5 mg/1 ml solution injectable	5 mg			IV		Nom IDE : Heure : Signature :
	à H1:00		 mg /m ² soit : Chiffres :mg Lettres : mg	Sodium chlorure 0.9% solution injectable Glucose 5% solution injectable	250 ml	SWORD		Nom IDE : Heure : Signature :

Pour l'administration de suivre le protocole SWORD

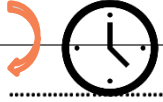
!! ATTENTION !!: Il est très important de bien préparer avant le début d'administration de la perfusion :

- 2 seringues d'ADRENALINE IM (0.01mg/kg sans dépasser 0.5mg)
- Masque oxygène
- Brancher le PAC relié à un robinet deux voies (une pour la chimiothérapie, une pour l'hydratation)
- VVP

Protocoles de désensibilisation IV

SWORD

2 - PERFUSION

PROTOCOLE SWORD								
J1 / /	à H1:00		1 (une) goutte	Sodium chlorure 0.9% solution injectable Glucose 5% solution injectable	250 ml	SWORD		Pouls : TA :/..... Nom IDE : Heure : Signature :
	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 :/..... Nom IDE : Heure : Signature :

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

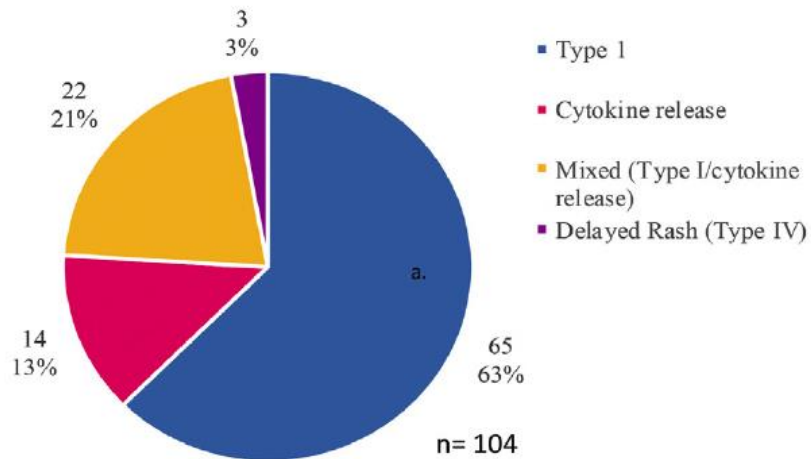
- En cas de réaction :
 - modérée lors de l'injection : arrêt de la perfusion, ttt symptomatique et reprise à la même étape dès résolution des symptômes.
 - sévère lors de l'injection : arrêt complet de la désensibilisation.



Réactions et sévérité pendant la désensibilisation

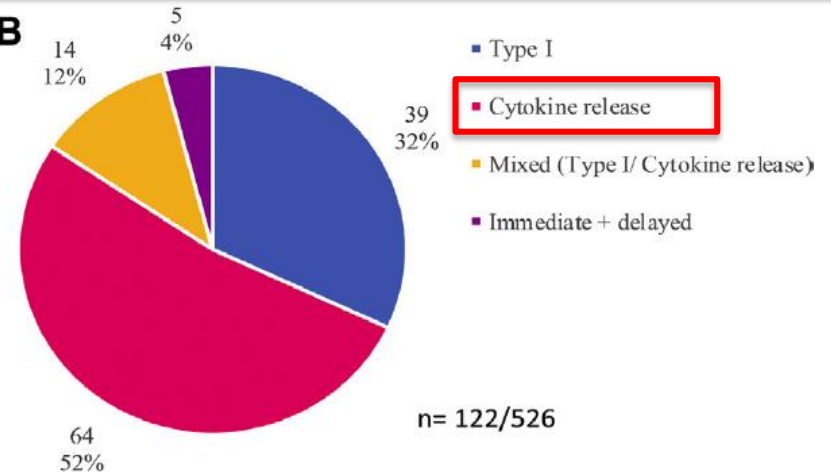
Réaction initiale

A

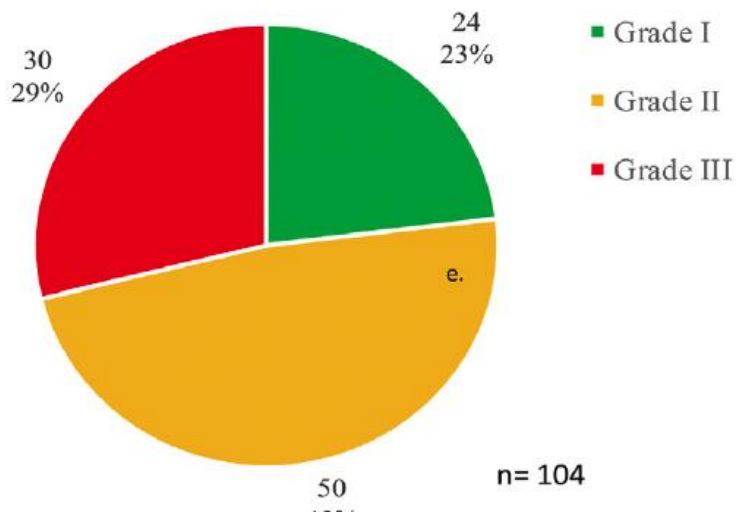


Désensibilisation

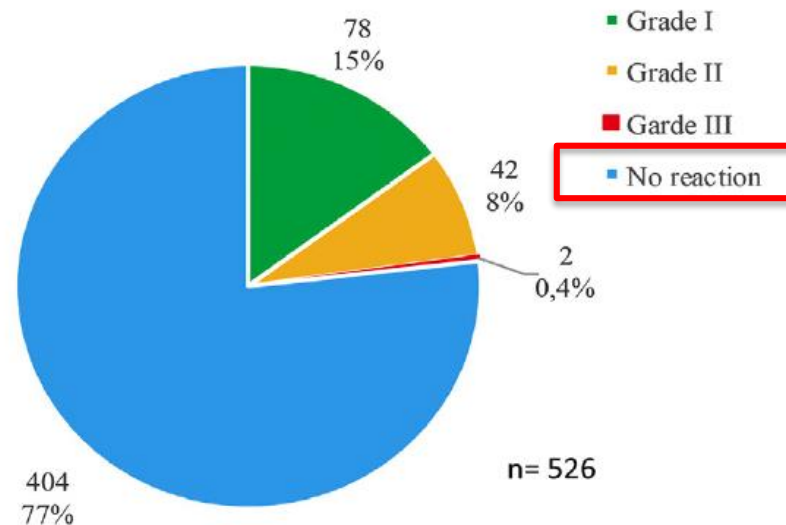
B



C



D



Symptômes lors de la désensibilisation

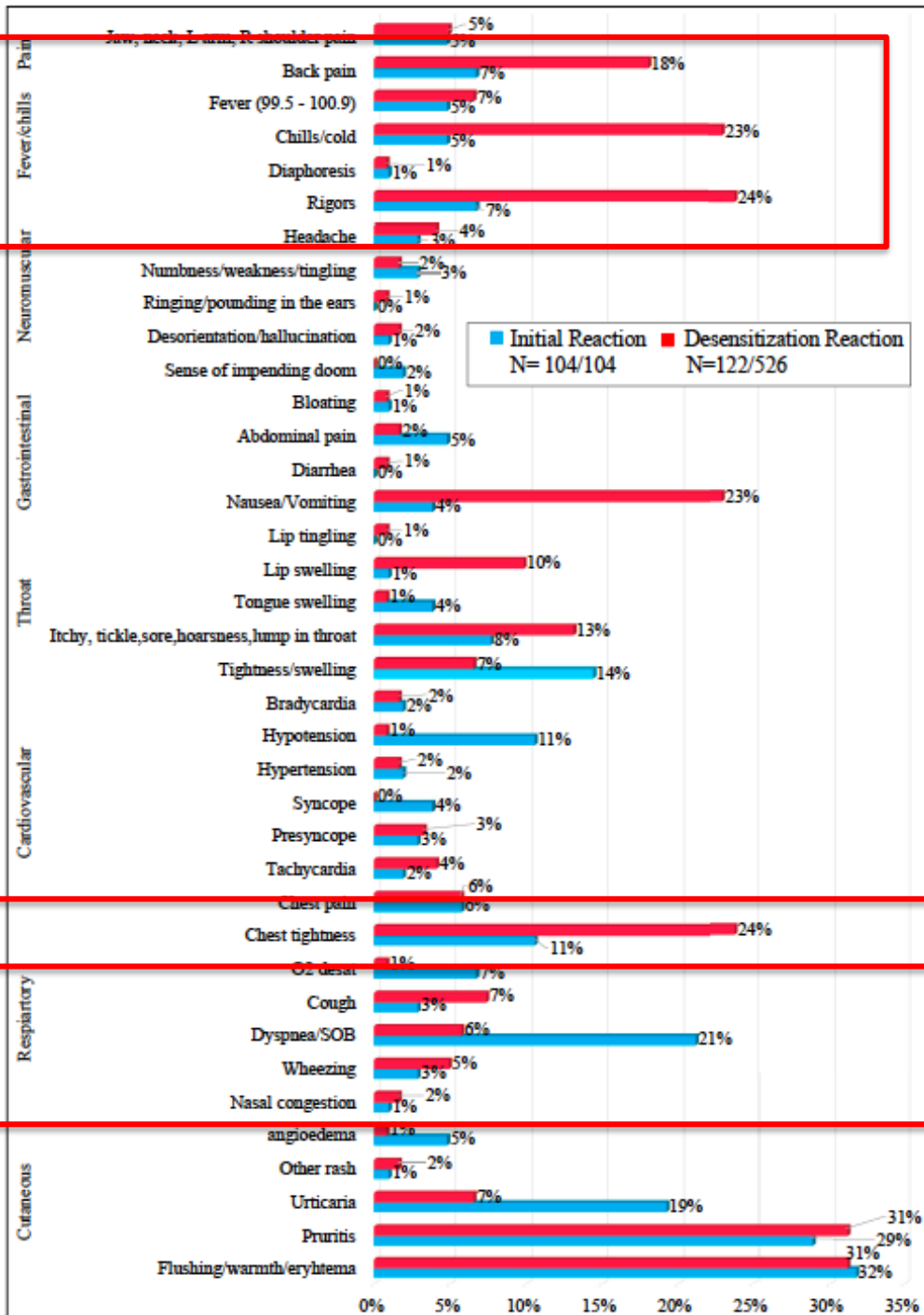
Fièvre/frissons

Modifications des symptômes

Plutôt évocateur de relargage cytokinique

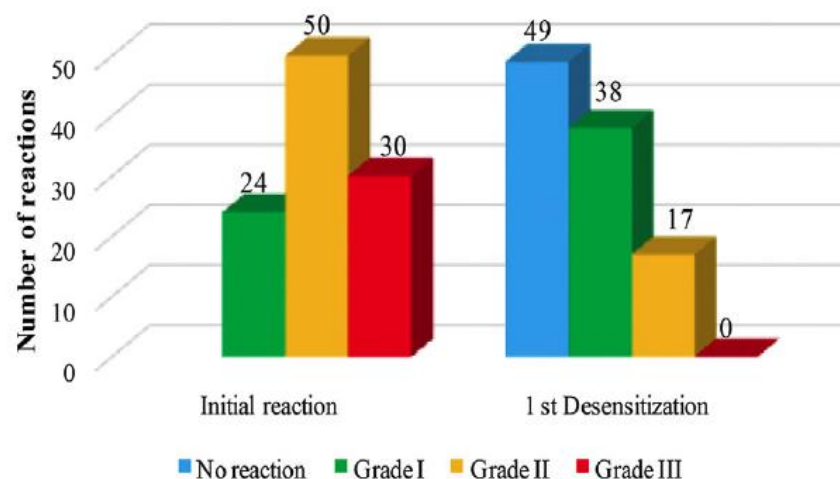
Oppression thoracique

Symptômes cutanés

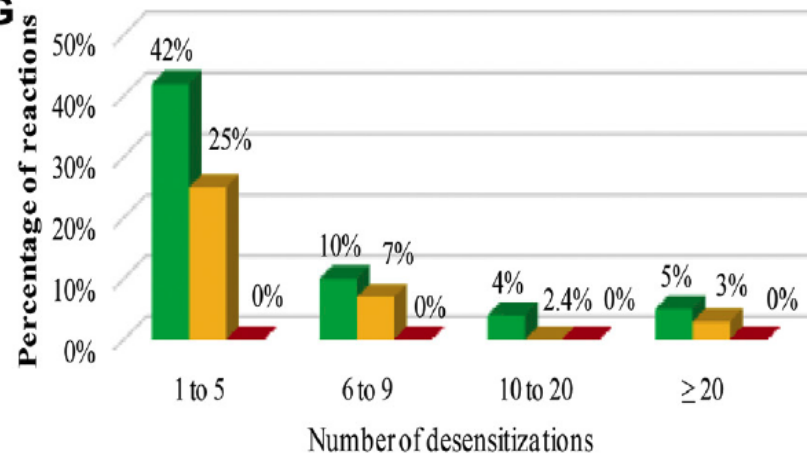


Réactions lors de la désensibilisation

E



G



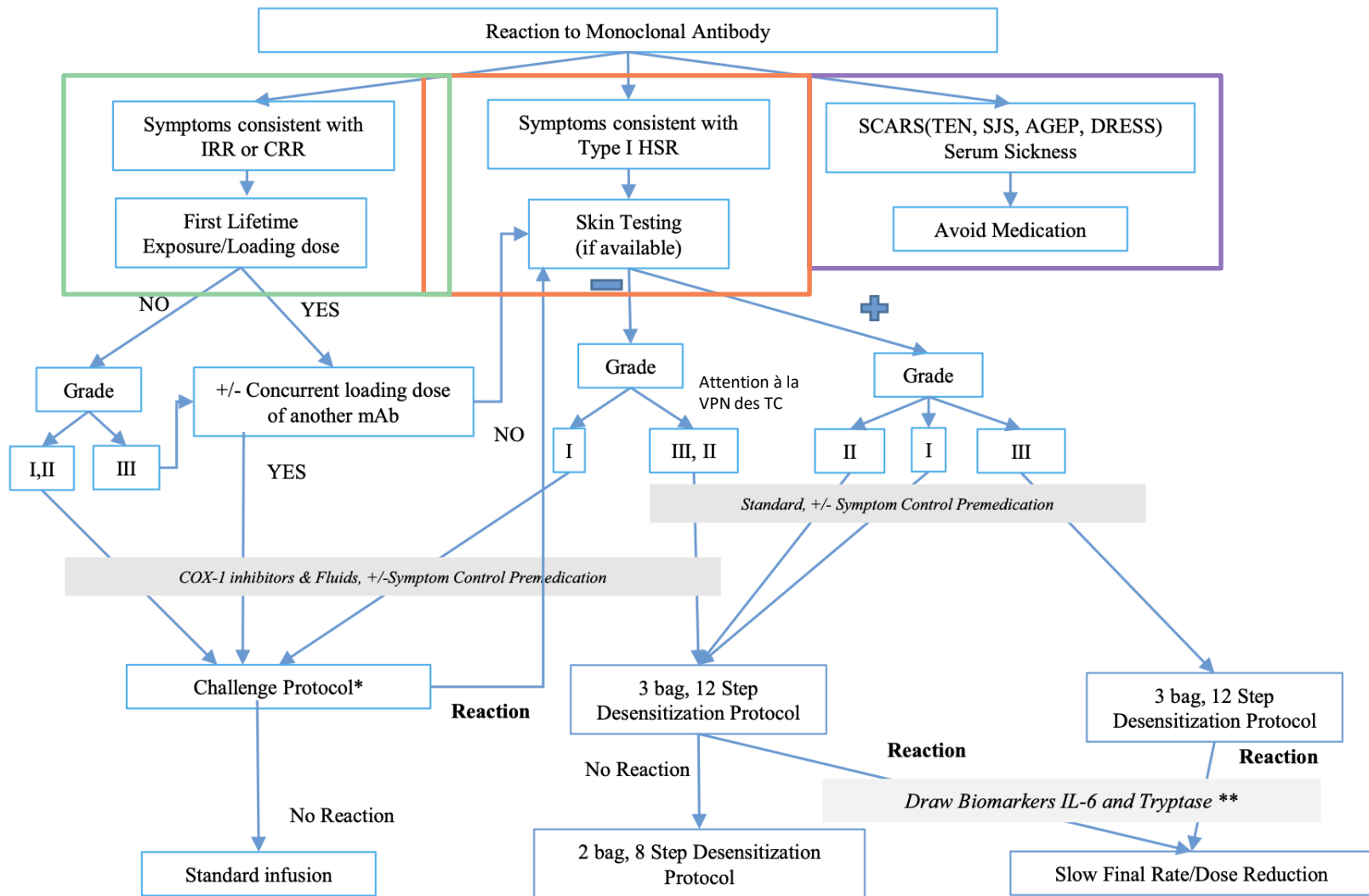
Réactions moins importantes dès la 1ere DS

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

La DS reste temporaire+++



Algorithme de prise en charge



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

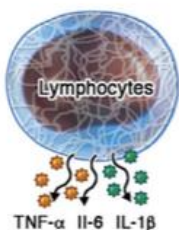
■ ***A distance :***

- 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

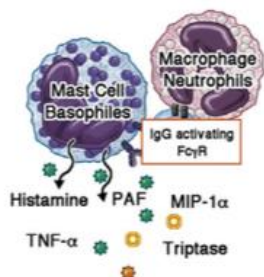
Immediate reactions

Infusion reaction



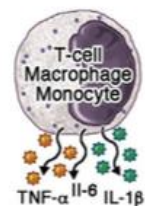
Fever+Chills/Rigors,
Nausea, Pain,
Headache,
Dyspnea,
Hyper/hypotension

IgG mediated reactions



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

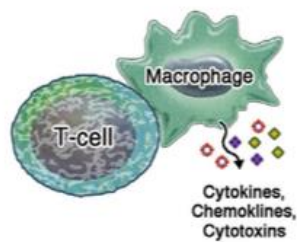
Cytokine release



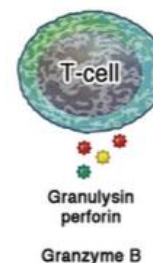
Fever+Chills/Rigors,
Nausea, Pain, Headache,
Hypotension,
Oxygen desaturation

Delayed reactions

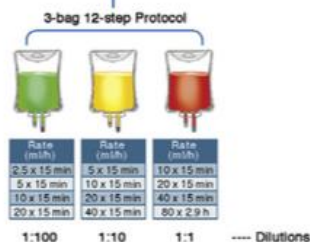
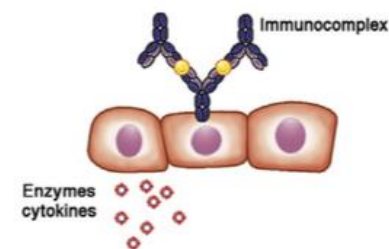
Macupapular rash



SCARs



Serum sickness-like



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