



Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

CIRI
Centre International de
Recherche en *Infectiologie*

CENTRE
DE LUTTE
CONTRE LE CANCER
**LEON
BERARD**

Induction de tolérance dans l'hypersensibilité au médicament

Frédéric Bérard, MD, PhD

Service d'Immunologie Clinique et Allergologie - CHU Lyon Sud - Hospices Civils de Lyon
Consultation « EI immunologiques des médicaments » - Centre Léon Bérard - Lyon
UFR de Médecine Lyon Sud – Charles Merieux – Université Claude Bernard Lyon I
Inserm U1111 – CIRI / UMS3444/US8

frederic.berard@chu-lyon.fr

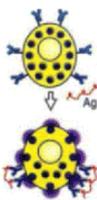
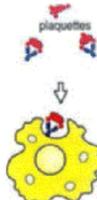
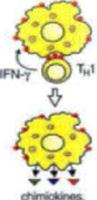
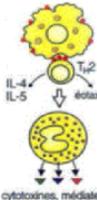
Réaction Immédiate	HS Non allergique = HSNA (>90%)	Allergie = (HSA) (<10%)
Sévérité clinique	Rare (éruption isolée)	Fréquente (éruption non isolée)
Délai prise / éruption	> 1 h	< 1 h (qq minutes)
Dose-dépendance	Oui	Non
Nombre de médicaments	Plusieurs	Un seul
Urticaire chronique	Oui	Non
Atopie	Oui	Non / oui
Réintroduction	Oui +/- IDT	Non ou IDT

Induction de tolérance dans l'Hypersensibilité au médicament

- HSI (A ou NA) > HSR
- Principe = redonner le médicament selon un protocole de « désensibilisation » (dose infime et augmentation progressive pour administration dose totale – le plus souvent en quelques heures)
- Nombreux protocoles efficaces
- L'idée est de choisir les plus simples à réaliser

Indications de l'IDT

- HSNA immédiate ou retardée
- HSA de type I (IgE), grades < 4
- HSA de type IV (LT) sans signe de gravité (EMP)

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune factor in question	Ig E	IgG	IgG	Cells T _H 1	Cells T _H 2	CTL
Antigen	Soluble Antigen	Antigen associated with the cell or matrix	Soluble Antigen	Soluble Antigen	Soluble Antigen	Cell Antigen
Effector mechanism	Activation of mast cells 	Activation of FcR ⁺ cells (phagocytosis, NK cells) 	Activation of FcR ⁺ cells, Complement 	Activation of macrophages 	Activation of eosinophils 	Cytotoxicity 
Example of the hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Allergy to some drugs (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, rhinitis, Chronic allergic	Contact dermatitis

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

CI de l'IDT

- **Absolues :**
 - HS de type III (CIC)
 - HS de type IV avec signes de gravité (toxidermie sévères)
- **BSP :**
 - Médicament remplaçable sans problème
- **La discussion concernera :**
 - CRS (Cytokine Release Syndrome) (50% d'échec)
 - Réaction d'HSIA avec malade fragile

Avant l'IDT il faut

- Confirmer l'HS au médicament (anamnèse, explorations allergologiques / TC)
- Eventuellement réaliser un **test de provocation** pour ne pas démarrer (si TP négatif) un protocole parfois complexe à poursuivre (niveau d'expérience des équipes)

En pratique

HSNA immédiate

AINS, aspirine, médicaments
stimulant le MRGPRX2

AINS et aspirine

- Urticaire = HSNA chez 65 patients
 - TPO : 59 (90%) bonne tolérance
 - Pour les 6 patients (10%) restants :
 - prémédication anti H1 efficace chez 2
 - prémédication anti H1 + montelukast efficace chez 3
 - 1 échec
- Au total : on peut redonner aspirine / AINS sans aucun EI chez 98,5% des patients

Dans l'HS aspirine associant des signes respiratoires +/- polypes sinus

Table 4. An example of aspirin desensitization protocol proposed by Silberman et al. and the EAACI guidelines (target dose: 100 and 325 mg)

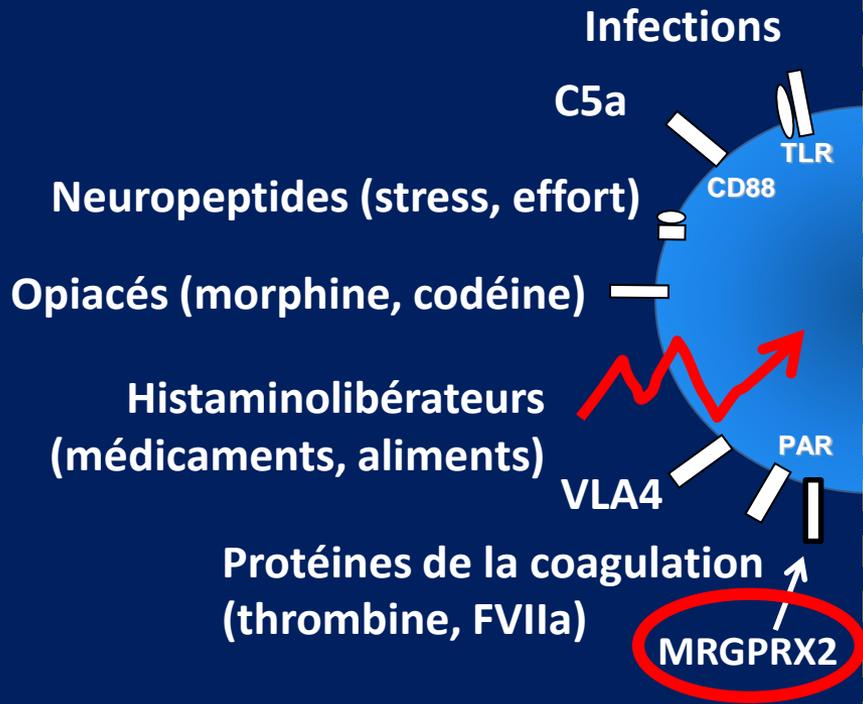
		Dose of aspirin, mg		
Cardiovascular or musculoskeletal diseases		Aspirin-exacerbated respiratory disease or chronic sinusitis with or without nasal polyps		
Dosing interval, min	Day 1	Dosing interval, hr	Day 1	Day 2
	1 mg		20–40 mg	100–160 mg
30	2 mg			
30	4 mg			
30	8 mg	2	40–60 mg	160–325 mg
30	16 mg			
30	32 mg			
30	64 mg	2	60–100 mg	325 mg
30	100 mg			

EAACI, the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

Intérêt uniquement théorique au-delà d'une dose de 100 mg

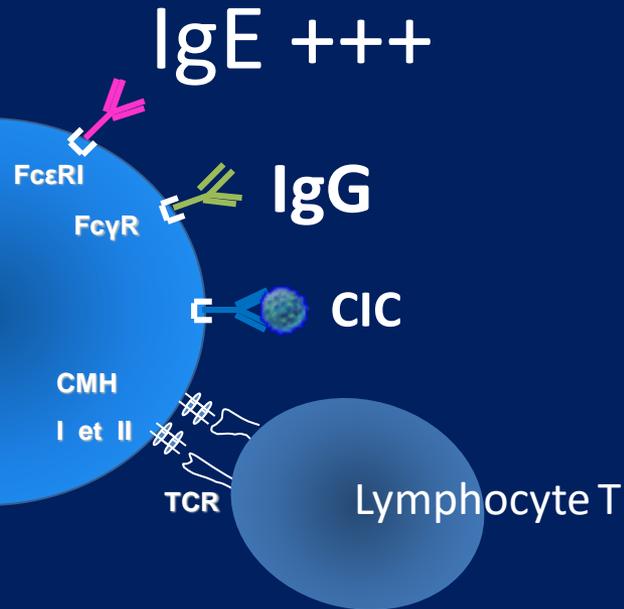
Activation Mastocytaire via MRGPRX2

Activation non Allergique



HS = HSNA, fréquente
(de l'ordre du %)

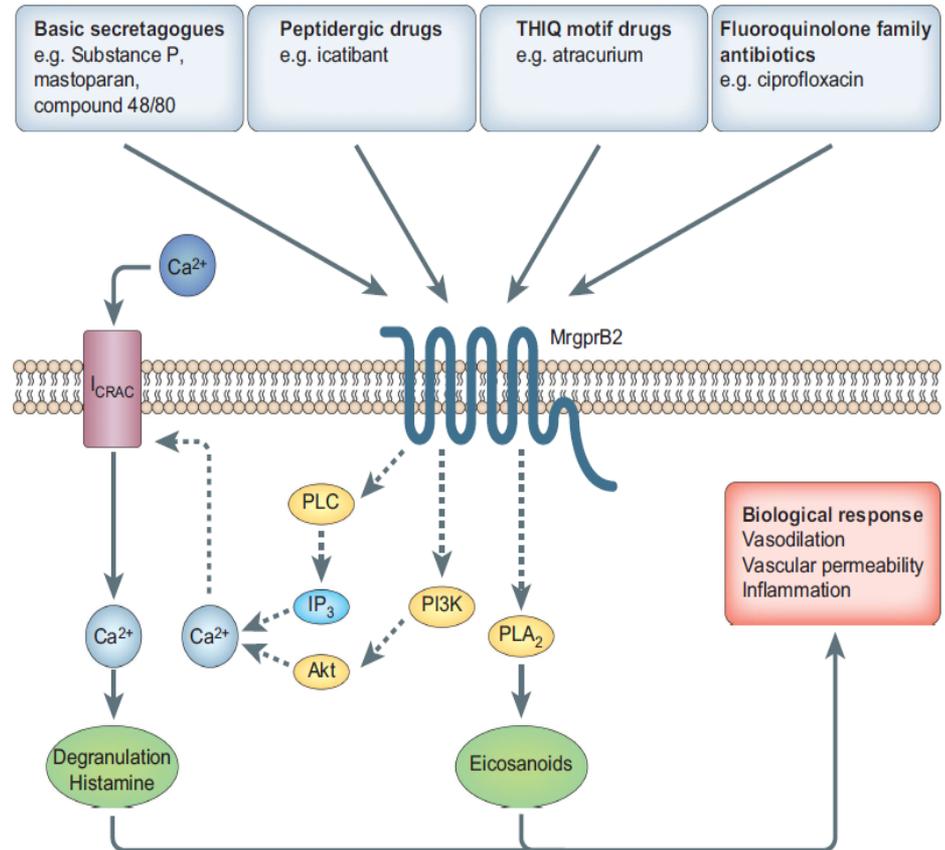
Activation Allergique



HS = HSA, rare
(de l'ordre du 1/100 000^e)

HS / MRGPRX2

- MRGPRX2 = récepteur essentiel dans défense anti microbienne ¹
- Impliqué aussi dans cicatrisation, douleur, prurit, maladies inflammatoires chroniques...
- En particulier surexprimé dans UCS sévère ²



1- Roy S. et al. Multifaceted MRGPRX2: New insight into the role of mast cells in health and disease. J Allergy Clin Immunol 2021;148:293-308.

2- Fujisawa D, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2014;134: 622-33.e9.

HS / MRGPRX2

- Fluoroquinolones, curares, morphine, vancomycine (Red man syndrome).
 - anti H1
 - pour vancomycine ralentissement débit de perfusion par 2.
- Réactions parfois sévères si terrain sous jacent (Mastocytose, HAT) :
- **TRYPTASEMIE BASALE CHEZ 100% DES MALADES AVEC GRADE 2 OU PLUS**

TABLE 1 | Calculated EC50 values for selected MRGPRX2 agonists.

Name	EC ₅₀
Vancomycin	~ 60 micrograms/ml
Atracurium	28.6 micrograms/ml
Mivacurium	39 micrograms/ml
Cisatracurium	103 micrograms/ml
Rocuronium	261 micrograms/ml
Morphine	4.5 - 7 micromolar (1.3 – 2.0 micrograms/ml)
Ciprofloxacin	6.8 micrograms/ml
Levofloxacin	22.7 micrograms/ml
Moxifloxacin	9.9 micrograms/ml

McNeil BD (2021) MRGPRX2 and Adverse Drug Reactions. *Front. Immunol.* 12:676354. doi: 10.3389/fimmu.2021.676354

L'induction de tolérance dans l'HSIA en pratique

Il existe une foultitude de protocoles :
nous choisissons les deux plus simples
à réaliser

Induction de tolérance avec des protocoles simples dans l'HSIA

- **Forme sous cutanée**

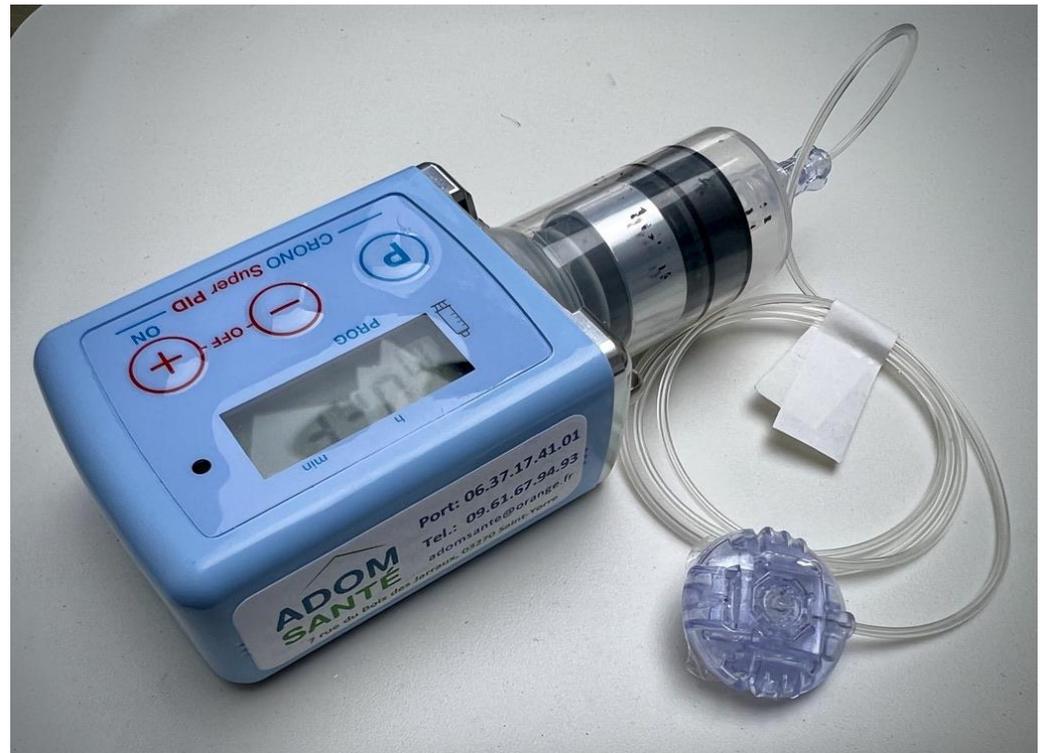
Castells M et col. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015

- **Forme IV : SWORD (Start With One Regular Drop)**

Bérard F et col. Neuromuscul Disord. 2016, Dig Dis 2018

IDT par voie sous cutanée (pompe)

- Pour les médicaments administrés par voie sous cutanée (insuline, MABs,...)
- Très efficace pour les HSI
- Diminue l'intensité des HSRs « locales »
- Pas de recul pour les HSR « à distance »



Voie IV : différents protocoles d'induction de tolérance sont validés

Step no.	Solution no.	Rate (mL/h)	Time (min)
1	1	2.0	15
2	1	5.0	15
3	1	10.0	15
4	1	20.0	15
5	2	5.0	15
6	2	10.0	15
7	2	20.0	15
8	2	40.0	15
9	3	10.0	15
10	3	20.0	15
11	3	40.0	15
12	3	75.0	186

Step	Conc (mg/mL)	Rate (mL/hr)	Time (min)	Volume per step (mL)
1	0.8	0.1	15	0.03
2	0.8	0.2	15	0.05
3	0.8	0.4	15	0.1
4	0.8	0.8	15	0.2
5	0.8	1.5	15	0.38
6	0.8	3	15	0.8
7	0.8	6	15	1.5
8	0.8	12.5	15	3.1
9	0.8	25	15	6.3
10	0.8	50	15	12.5
11	0.8	100	15	25
12	0.8	200	15	50
13	0.8	350	25.7	150.1

Castells MC, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol. sept 2008;122(3):574-80.

Lee J-H et al. A One-Bag Rapid Desensitization Protocol for Paclitaxel Hypersensitivity: A Noninferior Alternative to a Multi-Bag Rapid Desensitization Protocol. J Allergy Clin Immunol Pract. 1 févr 2020;8(2):696-703.

**SWORD est bien toléré et efficace
chez plus de 95% des patients
allergiques aux sels de platine**

Thèse V. Bourdenet

SWORD = Induction de tolérance en 9 étapes

	HORAIRES	MEDICAMENTS	POSOLOGIE	VOIE ADM	DILUTION	DUREE	SURVEILLANCE
PREMEDICATION	La veille au soir Date	AERIUS 5mg SINGULAIR10mg	1 comprimé 1 comprimé	Per os Per os			
	H0 – 1h00.....	AERIUS 5mg SINGULAIR10mg	1 comprimé 1 comprimé	Per os Per os			
	H0 – 1h00.....	Sur prescription si accident initial avec fièvre SOLUMEDROL	120 mg	IV	Na Cl 0,9 % 50ml	20 minutes	
	H0 – 0h30.....	POLARAMINE	5 mg	IVD			

POUR L'ADMINISTRATION DE LA CHIMIOThERAPIE/BIOThERAPIE

CHIMIOThERAPIE/ BIOThERAPIE	H0		1 (une) goutte	IV	Glucose 5% 500ml		Pouls :
	H0 + 0h15		3 (trois) gouttes	IV			TA :
	H0 + 0h30		10 (dix) gouttes	IV			
	H0 + 0h45		1 (un) ml	IV		Sur pompe vitesse 125ml/H	
	H0 + 1h00		2 (deux) ml	IV		Sur pompe vitesse 125ml/H	
	H0 + 1h15		3 (trois) ml	IV		Sur pompe vitesse 125ml/H	
	H0 + 1h30		4 (quatre) ml	IV		Sur pompe vitesse 125ml/H	
	H0 + 1h45		5 (cinq) ml			Sur pompe vitesse 125ml/H	
	H0+ 2h00		485 (quatre cent quatre vingt dix) ml	IV		4 H sur pompe vitesse 125ml/H	Pouls :
						TA :	

SWORD = Induction de tolérance en 9 étapes

	HORAIRES	MEDICAMENTS	POSOLOGIE	VOIE ADM	DILUTION	DUREE	SURVEILLANCE
PREMEDICATION	La veille au soir Date	AERIUS 5mg SINGULAIR10mg	1 comprimé 1 comprimé	Per os Per os			
	H0 – 1h00.....	AERIUS 5mg SINGULAIR10mg	1 comprimé 1 comprimé	Per os Per os			
	H0 – 1h00.....	Sur prescription si accident initial avec fièvre SOLUMEDROL	120 mg	IV	Na Cl 0,9 % 50ml	20 minutes	
	H0 – 0h30.....	POLARAMINE	5 mg	IVD			

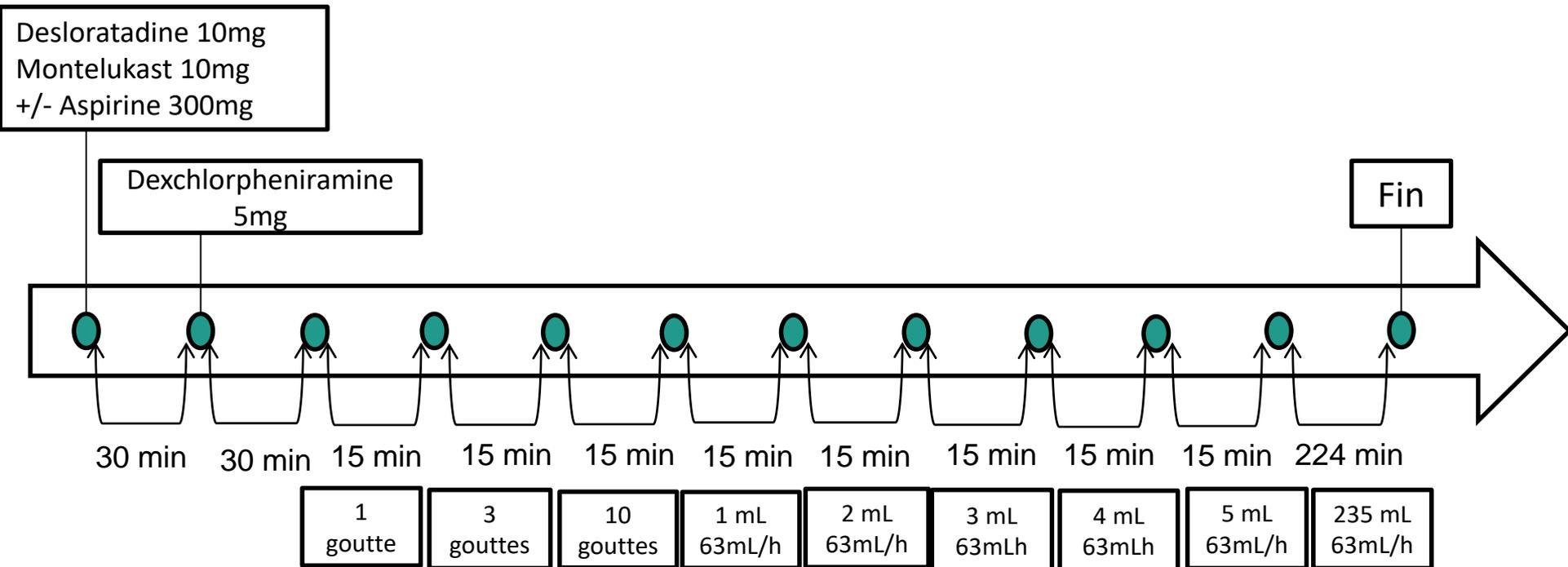
POUR L'ADMINISTRATION DE LA CHIMIOTHERAPIE/BIOThERAPIE

CHIMIOTHERAPIE/ BIOThERAPIE	H0		1 (une) goutte	IV	Glucose 5% 500ml		Pouls :
	H0 + 0h15		3 (trois) gouttes	IV			TA :
	H0 + 0h30		10 (dix) gouttes	IV			
	H0 + 0h45		1 (un) ml	IV		Sur pompe vitesse 125ml/H	
	H0 + 1h00		2 (deux) ml	IV		Sur pompe vitesse 125ml/H	
	H0 + 1h15		3 (trois) ml	IV		Sur pompe vitesse 125ml/H	
	H0 + 1h30		4 (quatre) ml	IV		Sur pompe vitesse 125ml/H	
	H0 + 1h45		5 (cinq) ml			Sur pompe vitesse 125ml/H	
	H0+ 2h00		485 (quatre cent quatre vingt dix) ml	IV		4 H sur pompe vitesse 125ml/H	Pouls :
						TA :	

Concentration de la chimiothérapie:

- Identique à celle utilisée habituellement
- 1 seule poche de perfusion : Pas de dilutions différentes à préparer

Start With One Regular Drop (SWORD) : ALLERGIQUES



Classification

Risque Faible
Considérés comme
NON ALLERGIQUES

- Réaction de grade 1-2
+ Test Cutané négatif
+ TAB négatif

Simple
ralentissement de
la perfusion

Risque Modéré
Considérés comme
ALLERGIQUES

- Réaction de grade 2
+ Test Cutané négatif
+ TAB $\leq 5\%$
Mais **comorbidité**

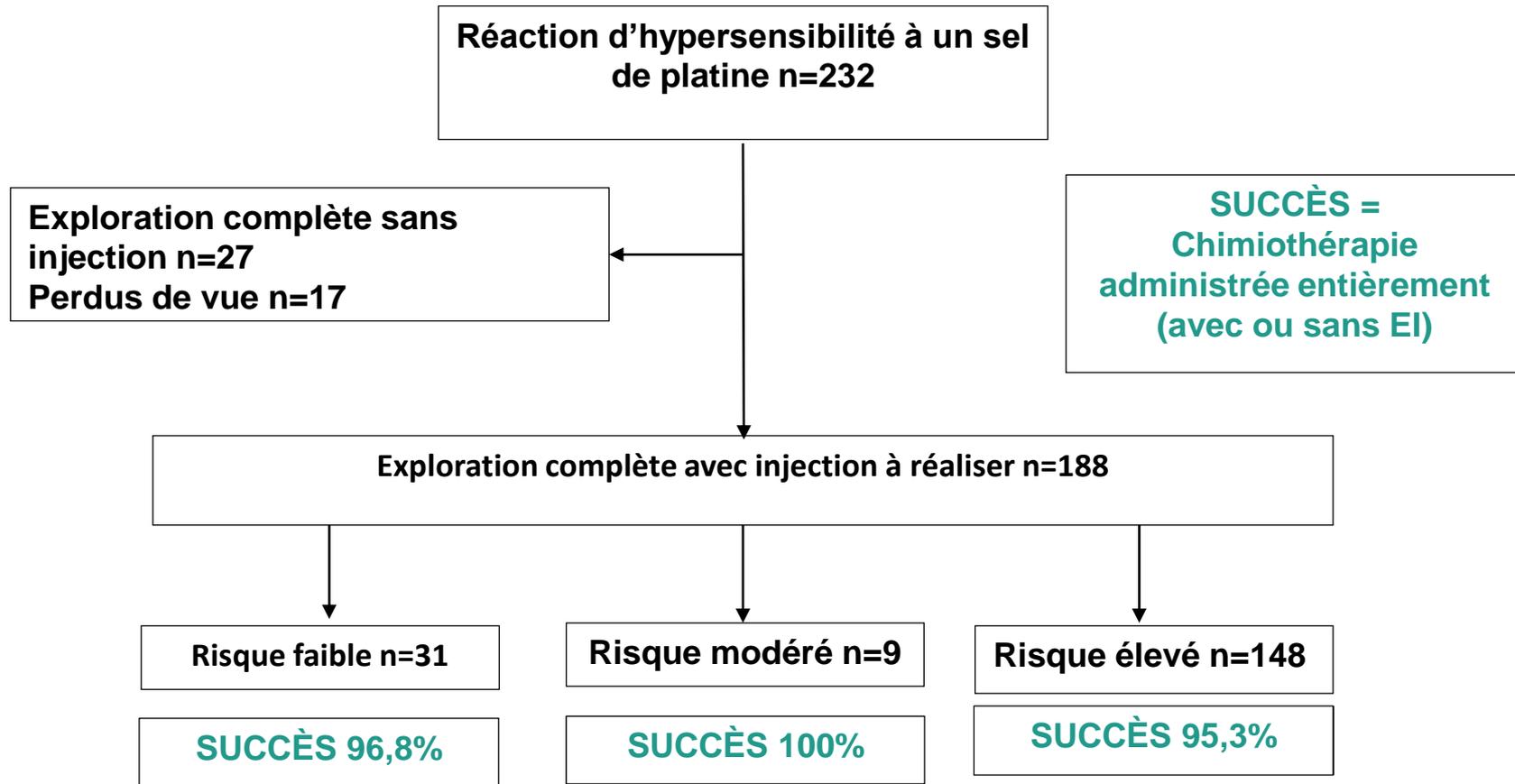
SWORD

Risque Elevé
ALLERGIQUES

- Réaction de grade 3
 - RRCou encore :
- Réaction de grade 1-2
+ Test Cutané positif
et/ou TAB $>5\%$

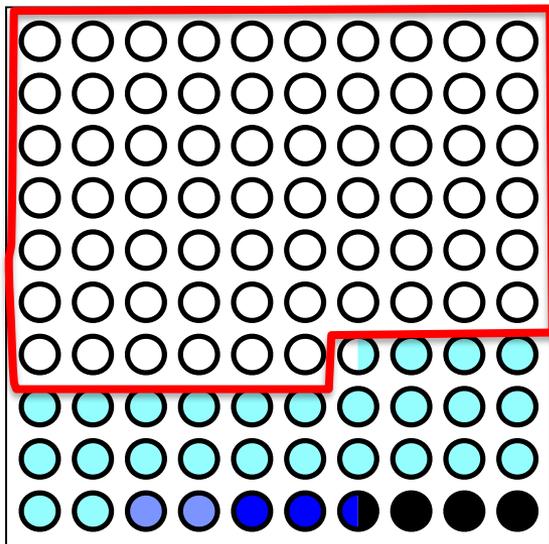
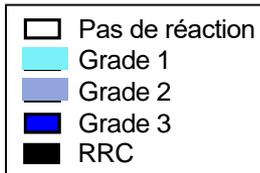
SWORD

Cohorte historique (2008-2018)

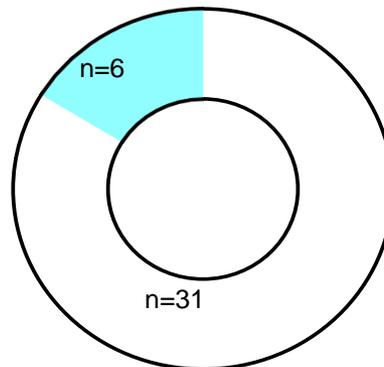


67% de patients à risque élevé de récurrence de l'HSI ne présentent aucune réaction lors de SWORD

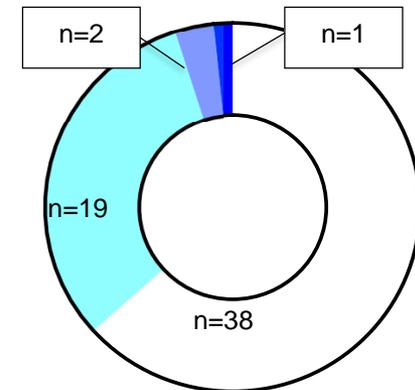
Tolérance de SWORD



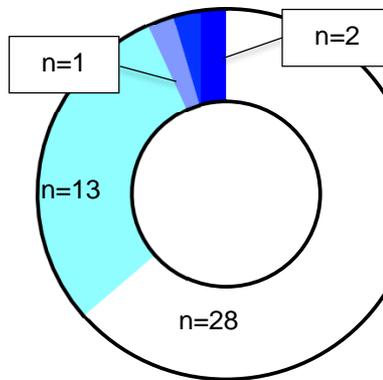
Grade 1 Initial



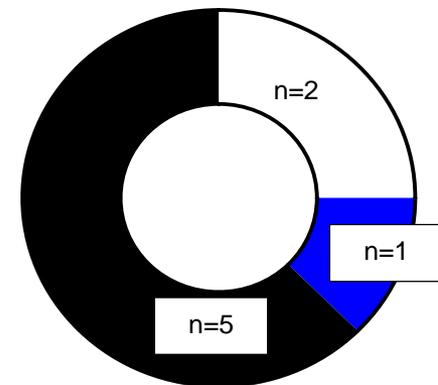
Grade 2 Initial



Grade 3 initial



RRC initiale



7 patients à risque élevé sont en échec de réintroduction SWORD

- Grade 1 initial (n=37) : Aucun échec
- Grade 2 initial (n=60) : 4,5% d'échec (1 seul grade 3 sur 22 réactions)
- Grade 3 initial (n=44) : 20% d'échec (3 sur 15 réactions soit 1 grade 2 et 2 grades 3)
- RRC initiale (n=8) : 50% d'échec (3 sur 6 réactions)

Echec = chimio non administrée en totalité à cause d'un EI
Succès = chimio administrée en totalité (malgré éventuel EI)

Que peut on discuter pour augmenter la tolérance de SWORD ou IDT dans HSI en général ?

- Si bronchospasme initial, alors récurrence fréquente du bronchospasme :
 - Aspirine 300 mg IVL à administrer 1h avant début de SWORD ¹
- Si récurrence de l'accident anaphylactique (voire aggravation) : omalizumab
 - 300 mg sc toutes les deux semaines jusqu'à fin des cycles de chimiothérapie, en démarrant 1 semaine avant la première IDT (HSI oxaliplatine grade 3 lors d'un équivalent de sword ²)
 - 300 mg sc toutes les deux semaines jusqu'à fin des cycles de chimiothérapie, en démarrant 2 semaines avant la première IDT (HSI carboplatine grade 3 lors d'un équivalent de sword ³)

1- Labella M. et col. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*: **2018**; 18 : 190-197 doi: 10.1097/ACI.0000000000000435

2- Prieto-Garcia et col. *J Investig Allergol Clin Immunol* **2019**; 29: 53-55 doi: 10.18176/jiaci.0326

3- Hanneke N. et col. *Clin Transl Allergy* **2020**; 10:5. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-0309-0>

Peut on anticiper les incidents lors de l'IDT ? Résultat des tests cutanés

- Prédicatifs d'une réaction lors de l'IDT ¹
- Non prédictifs ²⁻⁴

1- Madrigal-Burgaleta R, et col. A large single hospital experience using drug provocation testing and rapid drug desensitization in hypersensitivity to antineoplastic and biologicals. *J Allergy Clin Immunol Pract.* **2019**;7(2):618-632.

2- Bavbek S et col. Rapid drug desensitization with biologics: a single-center experience with four biologics. *Int Arch Allergy Immunol.* **2016**;171:227-233.

3- Wong JT, Long A. Rituximab hypersensitivity: evaluation, desensitization, and potential mechanisms. *J Allergy Clin Immunol Pract.* **2017**;5(6):1564-1571.

4- Görgülü B et col. Rapid drug desensitization with rituximab in 24 cases: a single-center experience. *J Investig Allergol Clin Immunol.* **2019**;29(6):468-470.

Conclusion IDT dans HSI aux platines

- La stratification du risque de réaction permet l'administration de la chimiothérapie chez la majorité des patients allergiques aux sels de platine
- SWORD est un protocole très simple de réalisation et permet l'administration des sels de platine chez plus de 95% des allergiques

Mécanismes de l'IDT au médicament : HSIA

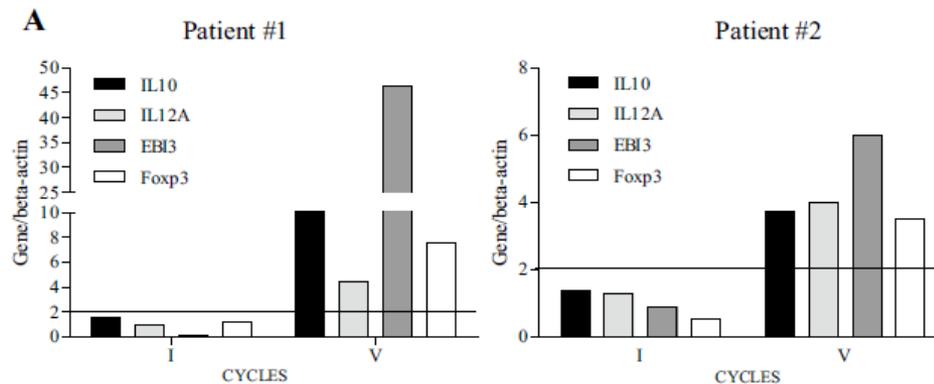
L'induction de tolérance est associée à un « rééquilibrage effecteurs / régulateurs »



Avant



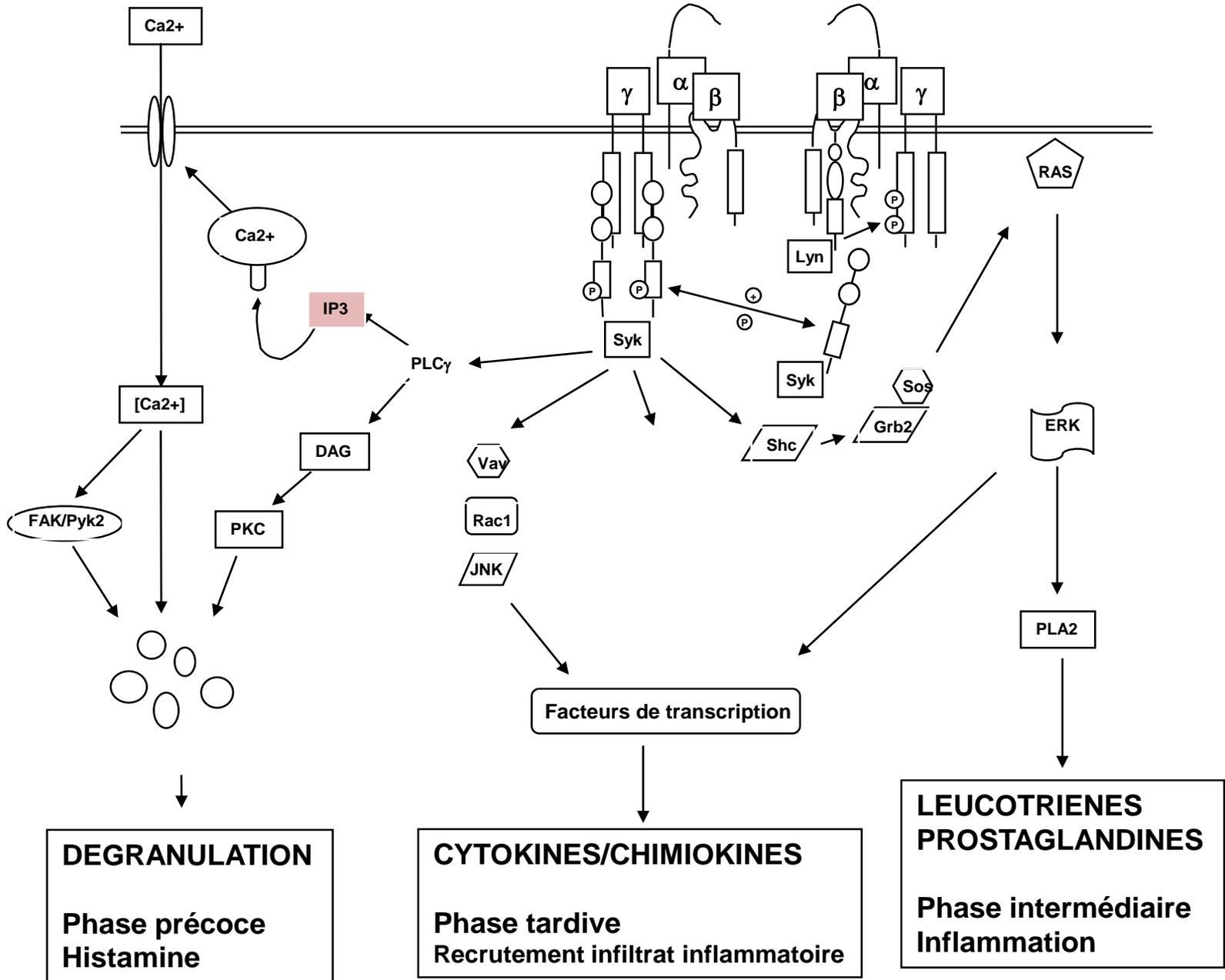
Après



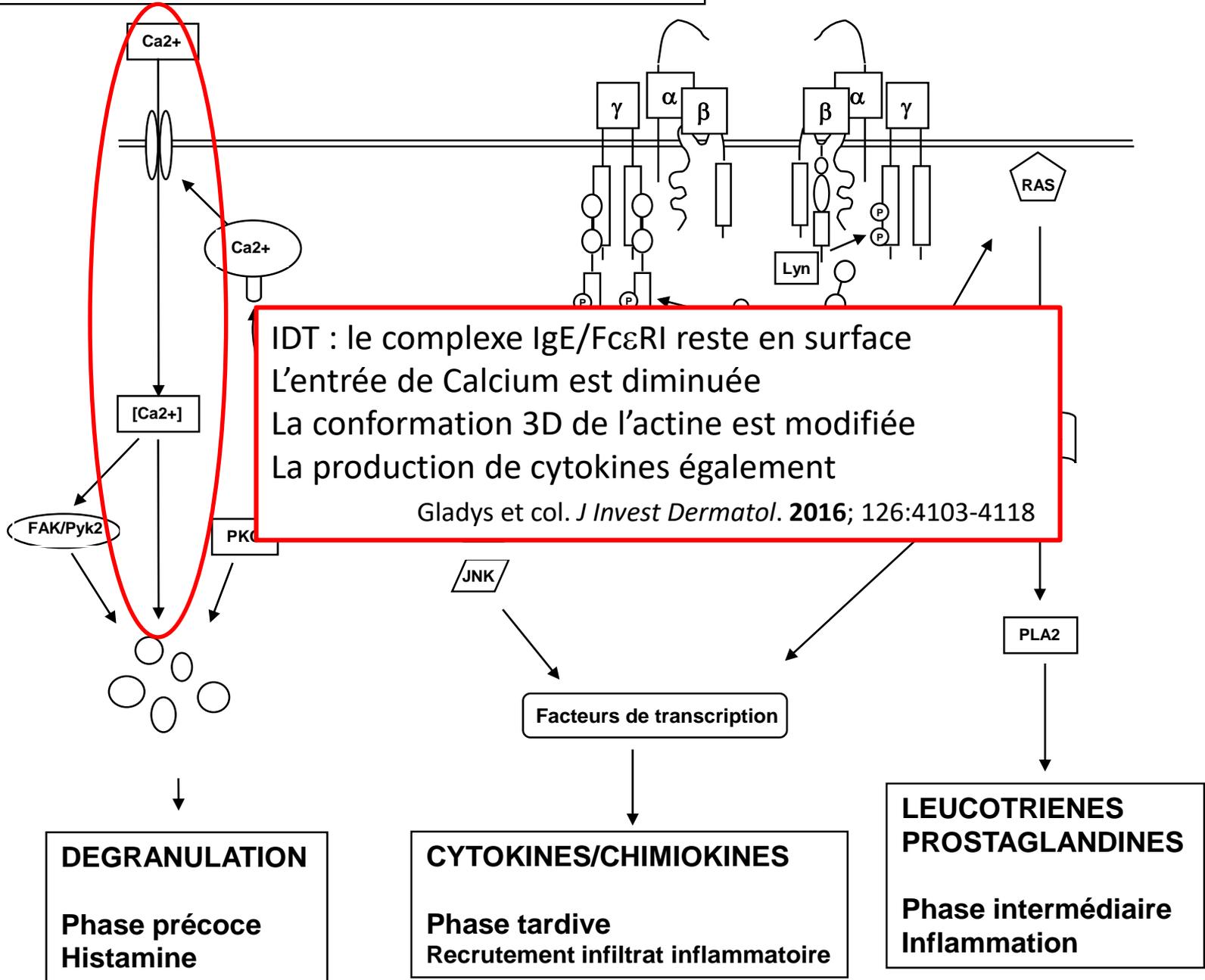
Vultaggio A. et col. Drug-specific Treg cells are induced during desensitization procedure for rituximab and tocilizumab in patients with anaphylaxis. *PLoS one*. 2021 11:12558

Action directe sur le mastocyte

Voie d'activation du Mastocyte via le FcεRI:



Voie d'activation du Mastocyte via le FcεRI:



IDT dans l'HSR au médicament

HSR non allergique

SIDA et HSR au médicament

- RR de **toxidermies au Bactrim = 10 à 20 chez patient SIDA** vs sujet non infecté par le VIH
- Erythème maculo-papuleux, survenue entre J8-J12
 - 2/3 résolution spontanée malgré poursuite du traitement
 - 1/3 toxidermies allergiques, bénignes ou sévères
 - DRESS (DIHS)
 - Lyell (TEN)

TABLE I. Protocols of oral graded challenge for TMP-SMX–hypersensitive HIV-infected patients published in peer-reviewed journals and enrolling at least 10 patients

References	No of patients	Starting dose TMP-SMX	Increments (time/dose)	No of doses	Total duration
Absar (1994) ⁴	28	0.4/2 mg	24 hrs	10	10 days
Bachmeyer (1995) ⁵	12	0.2/1 mg	3 hrs	?	2 days
Bissuel (1995) ⁶	20	9 cHx2/day, 15 cHx2/day	—	40	10 days, 10 days
Gluckstein (1995) ⁷	22	4/20 µg	1 hr/10×	6	4 hrs
Nguyen (1995) ⁸	45	10 ng	15 min at start	40	36 hrs
Picketty (1995) ⁹	21	0.4/2 mg	24 hrs/2×	5	5 days
Belchi-Hernandez (1996) ¹⁰	33	0.2/1 mg	12 hrs/2×	10	10 days
Kalanadhabhatta (1996) ¹¹	13	4/20 ng	15-120 min/2×	37	24 hrs
Rich (1997) ¹³	22	44/220 ng	24 hrs/10×	8	8 days
Caumes (1997) ¹⁴	48	0.8 mg/4 mg	2-4 hrs	7	2 days

TABLE I. Protocols of oral graded challenge for TMP-SMX–hypersensitive HIV-infected patients published in peer-reviewed journals and enrolling at least 10 patients

References	No of patients	Starting dose TMP-SMX	Increments (time/dose)	No of doses	Total duration
Absar (1994) ⁴	28	0.4/2 mg	24 hrs	10	10 days
Bachmeyer (1995) ⁵	12	0.2/1 mg	3 hrs	?	2 days
Bissuel (1995) ⁶	20	9 cHx2/day, 15 cHx2/day	—	40	10 days, 10 days
Gluckstein (1995) ⁷	22	4/20 µg	1 hr/10×	6	4 hrs
Nguyen (1995) ⁸	45	10 ng	15 min at start	40	36 hrs
Picketty (1995) ⁹	21	0.4/2 mg	24 hrs/2×	5	5 days
Belchi-Hernandez (1996) ¹⁰	33	0.2/1 mg	12 hrs/2×	10	10 days
Kalanadhabhatta (1996) ¹¹	13	4/20 ng	15-120 min/2×	37	24 hrs
Rich (1997) ¹³	22	44/220 ng	24 hrs/10×	8	8 days
Caumes (1997) ¹⁴	48	0.8 mg/4 mg	2-4 hrs	7	2 days
Our protocol (1998)	44	0.2/1 µg	30 min/3×	12	5 hrs 30 min

*An *early event* is defined as a hypersensitivity reaction during the challenge procedure. It is defined as severe when the protocol was stopped because of this event.
cH, Centesimal Hahnemannian; ×2, twice daily

TABLE II. One-day TMP-SMX–graded challenge*

Dose	TMP-SMX (μg)	Dose	TMP-SMX (mg)
1	1/0.2	7	1/0.2
2	3/0.6	8	3/0.6
3	9/1.8	9	9/1.8
4	30/6	10	30/6
5	90/18	11	90/18
6	300/60	12	300/60

*Twelve doses were prepared from the pediatric solution and given orally at half-hour intervals.

IDT dans HSR

- PO ou ss cutanée (pompe)
- Résultats aléatoires si TC retardés positifs
- Résultats équivalents à HSNA immédiate si explorations allergologiques négatives

Conclusion

- 90% des hypersensibilités au médicament sont non allergiques
- L'IDT est efficace chez plus de 95% des patients, y compris dans les HSI allergiques, en particulier :
 - AINS et aspirine
 - Chimiothérapie (platines, taxanes)
 - MABs
 - Insuline
- On ne réalise pas d'IDT si le bénéfice attendu n'est pas clair (médicament substituable) et en cas de doute on réalise un test de provocation avant l'IDT



URCI - LS



Inserm U1111 – CIRI

