

Prise en charge de l'allergie aux BIOTHERAPIES

Catherine Neukirch

CHU BICHAT

23/02/2017

Biothérapies : définition

- **Médicaments obtenus par biotechnologie, ayant une action sur le système immunitaire**
 - AC monoclonaux
 - Proteines de fusion
 - Cytokines
- Prescriptions en forte augmentation depuis une dizaine d'années, et donc aussi les réactions adverses
- **Incidence réactions immédiates variable :**
- **Cétuximab 1,1-5% (14-27% Sud USA); Omalizumab 0,09-0,2%, Trastuzumab 0,6-5%, Rituximab 5-10%; Adalimumab 1%**

Liu. Clin Exp All 2011; Khan. Ann Allergy Asthma 2016;

Galvao. JACI Pract 2015 ; Corominas. J Investig Allergol Immun 2014

Biothérapies

Corominas. J Investig Allergol Clin Immunol 2014

AC monoclonaux mAbs IgG murin

- **Ximab**: chimérique 25% fraction murine Fab IgG
- **Zumab**: humanisé 2-5% fraction murine Fab IgG
- **Mumab**: mAb humaine

Proteines de fusion : CEPT Récepteur/ligand Fc IgG1

Cytokines: Interferons, IL 2, CFS (Colony Stimulating Factor)

– ORIGINE

- lignée cellulaire murine/ Hamster Chinois / E. Coli

– EXCIPIENTS / ALLERGENES

- Mannitol / Albumine / Polysorbate 80 / latex / Papaine

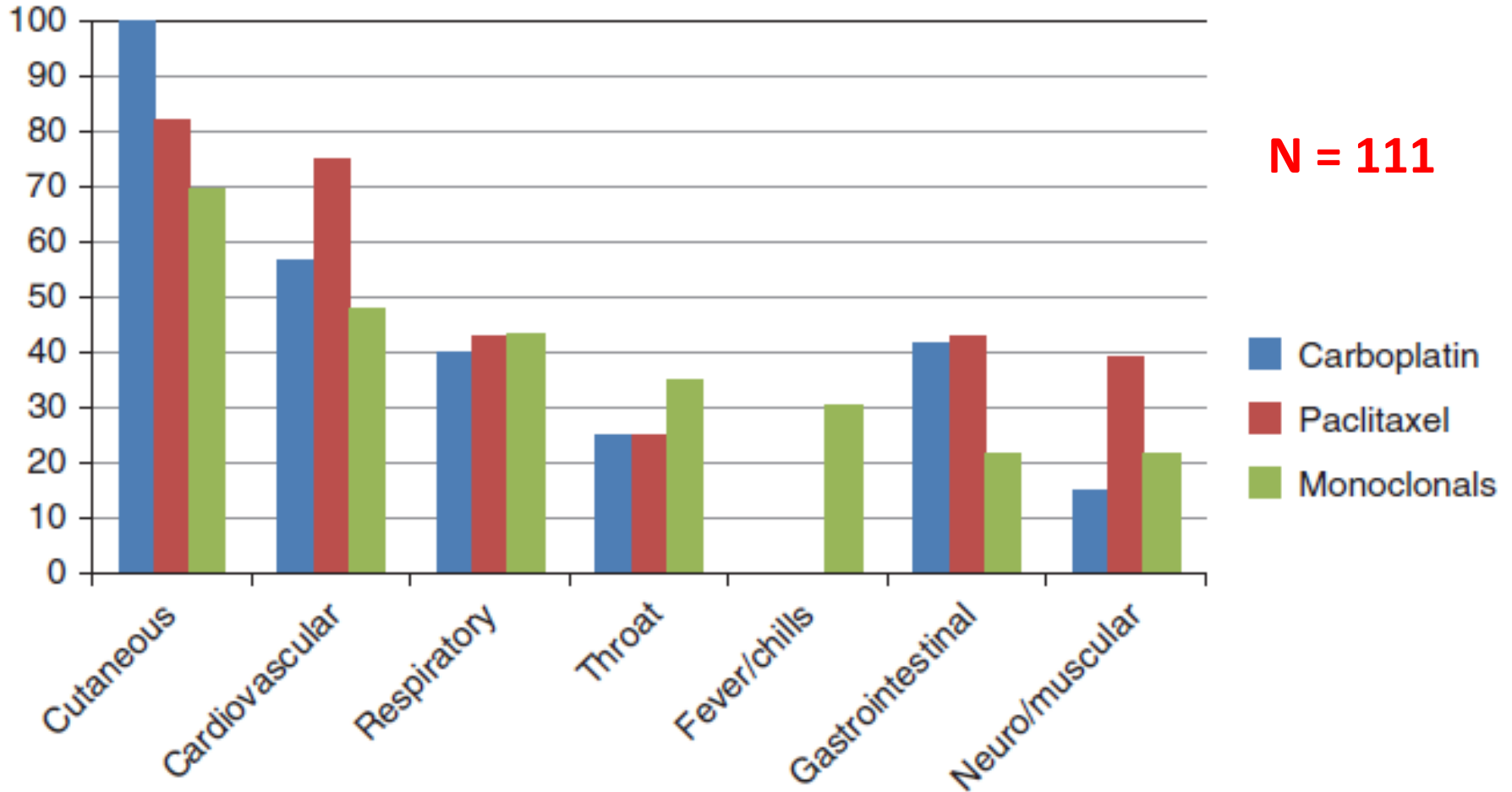
Réactions d'hypersensibilité

- **HSI : dans l'heure**
- Urticaire, angioedème, dyspnée, hypo-TA, nausées
 - **IgE** (symptômes 1ère perfusion existe Cétuximab...)
 - **Non-IgE** : IgG, FcγRIII, Basophiles (tryptase), macrophages, PAF
 - **Activation Complément** par IgG spé : anaphylatoxines, médiateur mast
- **HSR : entre 1-2 h et 14 jours**
- « Maladie sérique-like », rash, vascularite, SSJ, nécrose épidermique toxique, érythème polymorphe,
- **Réaction locale point d'injection : dans les 24-48h**
- TC sont parfois positifs; Incidence variable (2,4 % -71 %)

Corominas. J Investig Allergol Clin Immunol 2014

Réactions d'hypersensibilité

Brennan JACI 2009; Castells JACI 2008; Liu. Clin Exp All 2011



Délai d'apparition de l'hypersensibilité

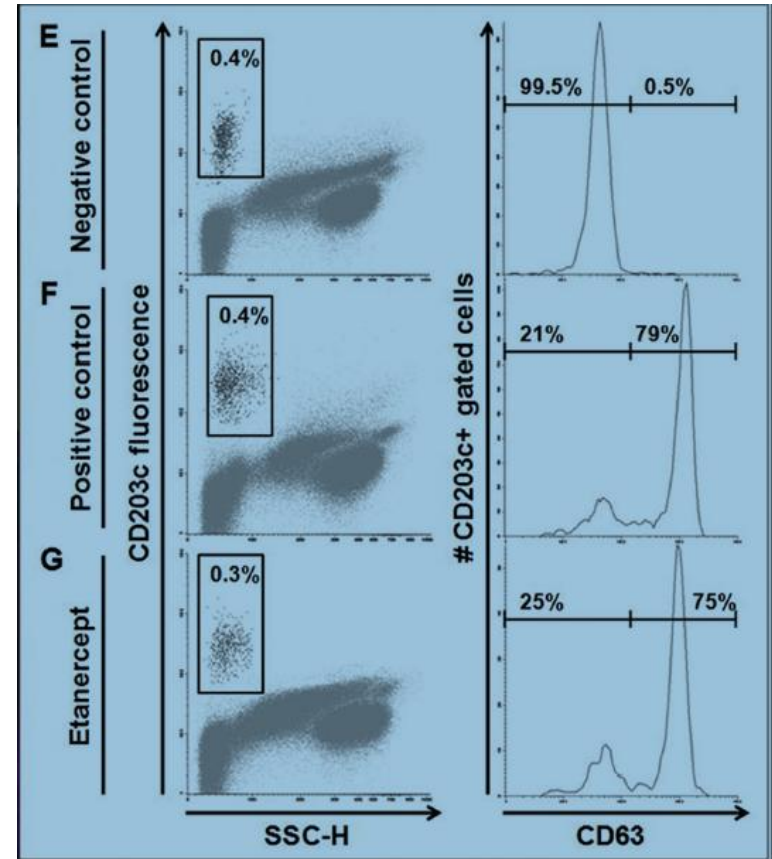
Castells. J Investig Allergol Clin Immunol 2014

Agents	Number of Infusions Prior to First Reaction	Clinical Manifestations of Hypersensitivity
Platins	6 to 8	Rash, pruritus, flushing, respiratory, cardiovascular
Taxanes	1 to 2	Cutaneous, pain (back, chest, low back)
Biological agents	1 to 2 or multiple	Fever, chills, rash, respiratory, cardiovascular

Diagnostic : tests in vivo - in vitro

- **Tests cutanés**
- prick-tests /IDR /patch-tests
- **IgE spécifiques**
 - *Cétuximab, Infliximab*
- **IgG, IgM**
- *IgE/IgM Infliximab corréle réactions sévères 38% vs 24 % taux négatifs*
- **TAB** CD63, CD203c ; sensible
 - *Etanercept (TC négatifs)*
 - *Pertuzumab*

deOlano. JACI Pract 2016; Corominas 2014; Martinez Allergy Intern 2016



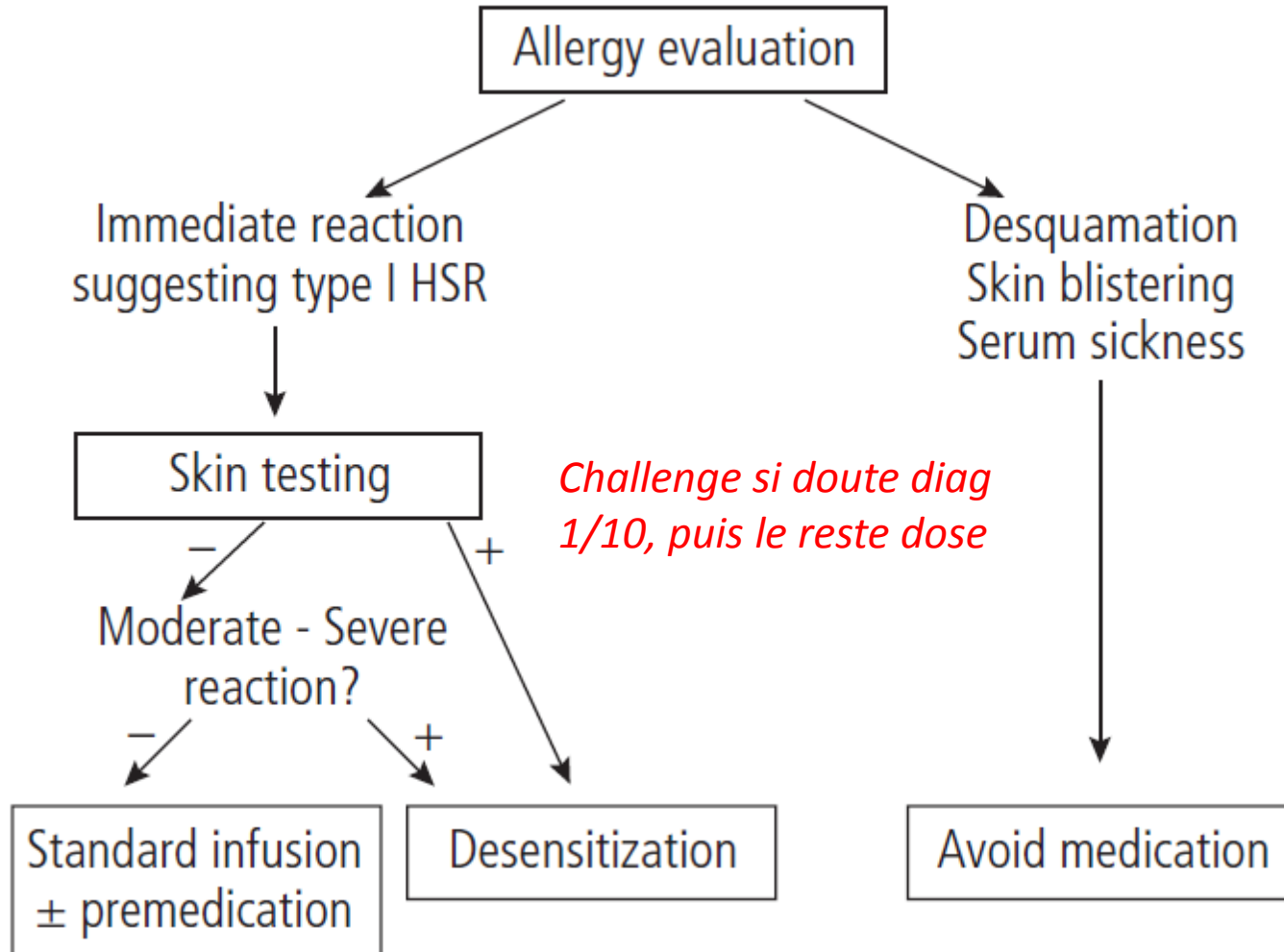
Tests cutanés biothérapies

Corominas. J Invest Allergol Clin Immunol 2014

Drug	Prick Test	Intradermal Test	Reference
Abciximab	0.2-2 mg/mL	0.2-2 mg/mL	17
Basiliximab	4 mg/mL	0.4-400 µg/mL	18
Cetuximab	500 µg/mL	5-50-500 µg/mL	24
Natalizumab	20 mg/mL	2 mg/mL	36, personal experience
Omalizumab	12.5-125 mg/mL	1.25 µg/mL	43
Rituximab	10 mg/mL	0.10-1 mg/mL	32
Tocilizumab	20 mg/mL	0.2 mg/mL	P Gaig, personal communication
Trastuzumab	21 mg/mL	0.21-2.1 mg/mL	30
Adalimumab	50 mg/mL	5-50 mg/mL	13
Etanercept	25 mg/mL	5 mg/mL	13
Infliximab	10 mg/mL	0.1-1 mg/mL	30
Anakinra	As is		45
Filgrastim	300 µg/mL	As is	98, 112
Lenograstim		As is	98
Sargramostim	100-250 µg/mL		112

Algorithme de prise en charge

Brennan. JACI 2009. Liu. Clin Exp All 2011; Galvao. JACI Pract 2015



Traitement : accoutumance

- **Induction d'un état de tolérance temporaire** à un médicament ayant entraîné une HS
« désensitization (IgE) » pour les anglo-saxons
- De mécanisme IgE-médié ou non IgE-médié
- Si arrêt, retour état antérieur qq h à qq jours

- **A proposer seulement :**
- si ttt indispensable
- s'il n'existe pas d'alternative aussi efficace
- Réaction non sévère
- Evaluation de balance bénéfice-risque

Technique d'accoutumance

Cernadas. Allergy 2010

Table 1 Drug provocation test vs desensitization

	Drug provocation test	Desensitization
Hypersensitivity	Unproven	Proven
Purpose	Confirm or disprove hypersensitivity	Produce temporary tolerance
Effect on immune system	None	Tolerance
Risk of allergic reactions	Present	Present
Initial dose	1/100–1/10 of therapeutic dose	1/1000 000–1/10 000 of therapeutic dose
Number of steps	Normally 3–5	Normally > 10
Time interval between doses	According to reaction	15 min to 2 h
Action after an objective reaction	Discontinue test, treat patient	Stop administration, treat when needed, continue procedure after symptoms resolve, consider modification of protocol

Précautions : patient à l'état stable, examen peau, muqueuses, auscultation

TA, pouls, DEP, température,

Biologie : NFS, CRP, bilan hépatique et rénal

Contre-indications accoutumance

Scherer. Allergy 2013. Demoly Allergy 2014

Contraindications

Absolute

- Severe or life-threatening drug-induced diseases like SJS/TEN, DHS/DIHS/DRESS, cutaneous or systemic vasculitis, severe mucosal ulcerations
- Drug-induced autoimmune disorders
- Drug-induced severe general symptoms, such as drug fever, arthritis, generalized lymphadenopathy
- Drug-induced organ involvement, such as hepatitis, nephritis, pneumonitis, or cytopenias, or severe eosinophilia

Relative (only after careful consideration)

- AGEP
- Underlying autoimmune disorders
- Pre-existing severe renal or hepatic impairment
- Severe cardiac disease/hemodynamically unstable patient
- Simultaneous treatment with potentially interfering drugs

Accoutumance pour les HSR

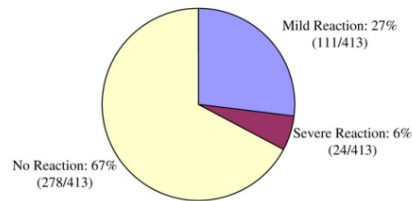
- Exanthèmes non compliqués
- Éruption pigmentée fixe

Contre-indiqué :
Asthme incontrôlé
VEMS < 70 %

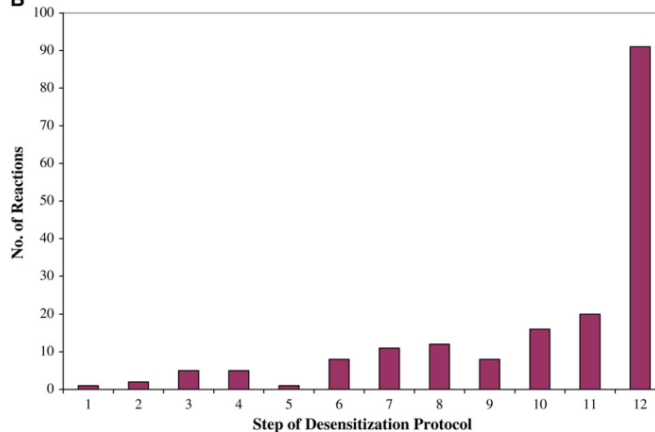
Réactions pendant accoutumance

Castells. JACI 2008; Breslow. Ann Allergy 2009

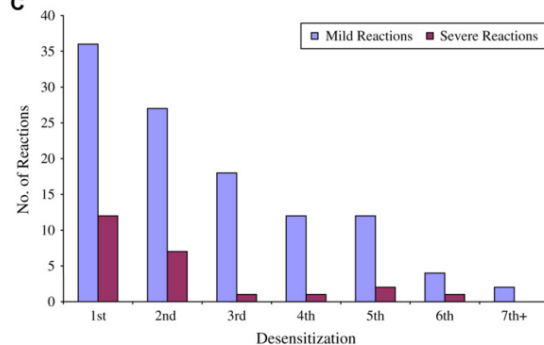
A



B



C



- Réactions cutanées +++

- Plus souvent solution 3

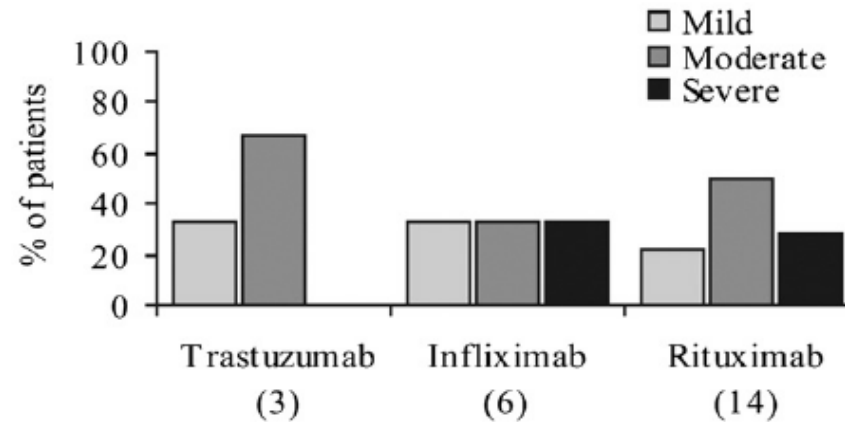
- Plus souvent palier 12

- Fréquence des réactions diminue avec répétition des accoutumances

Réactions pendant l'accoutumance

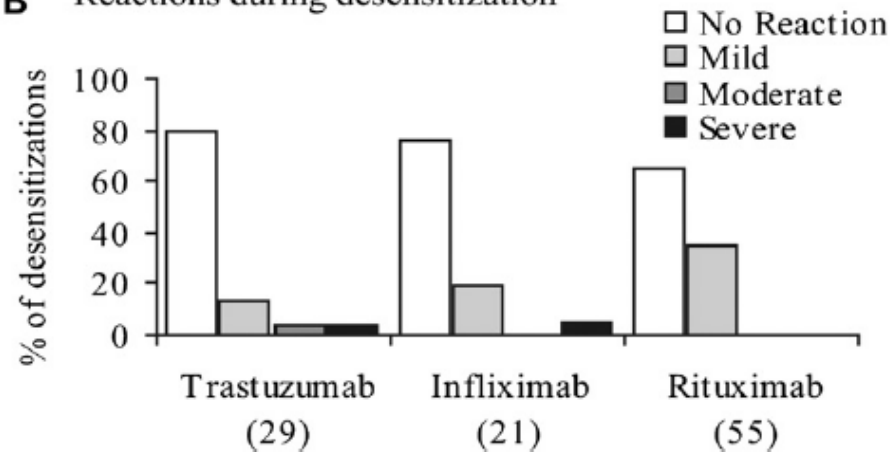
Brennan. JACI 2009

A Initial reactions



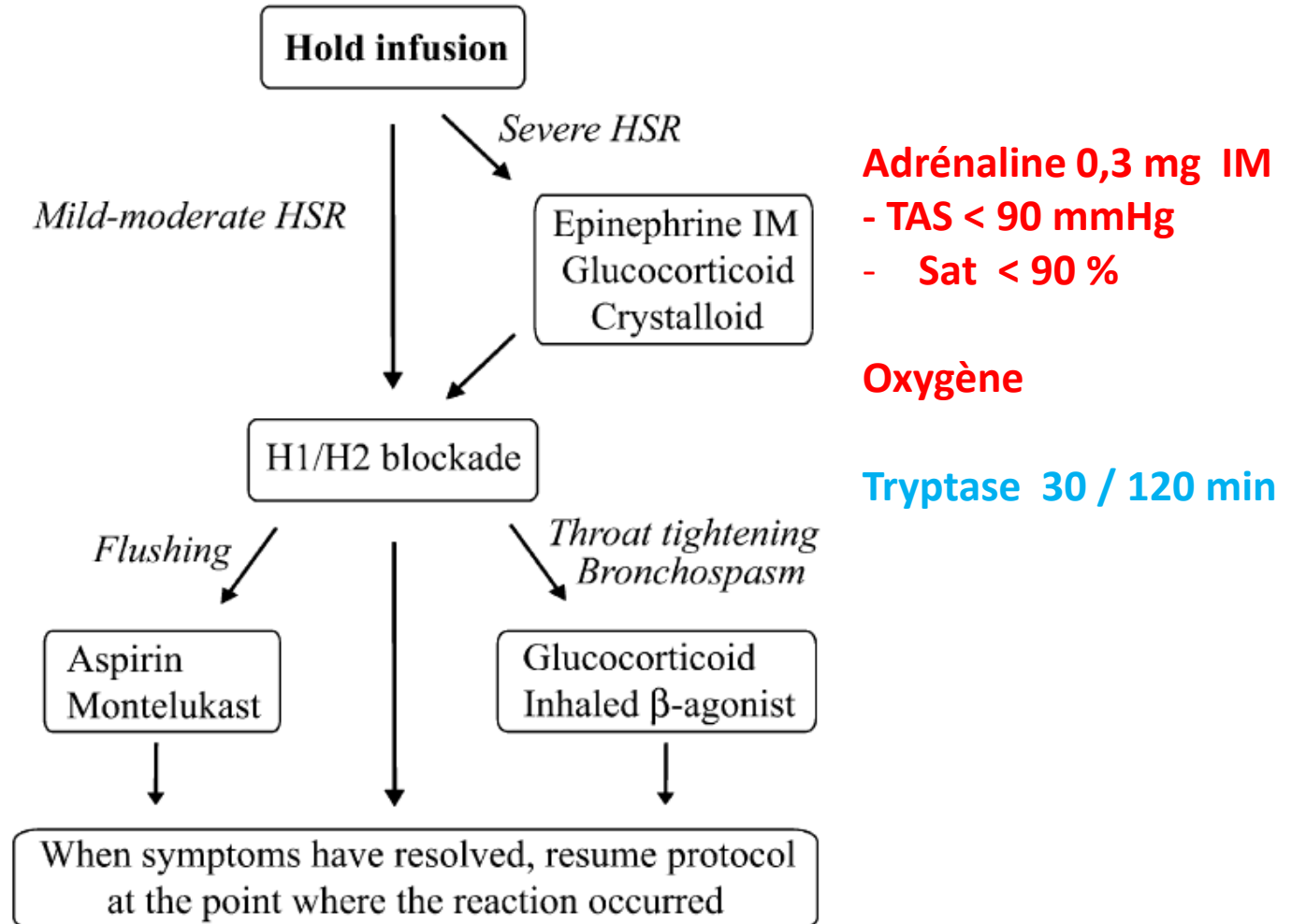
N = 105
23 patients

B Reactions during desensitization



Traitement des réactions

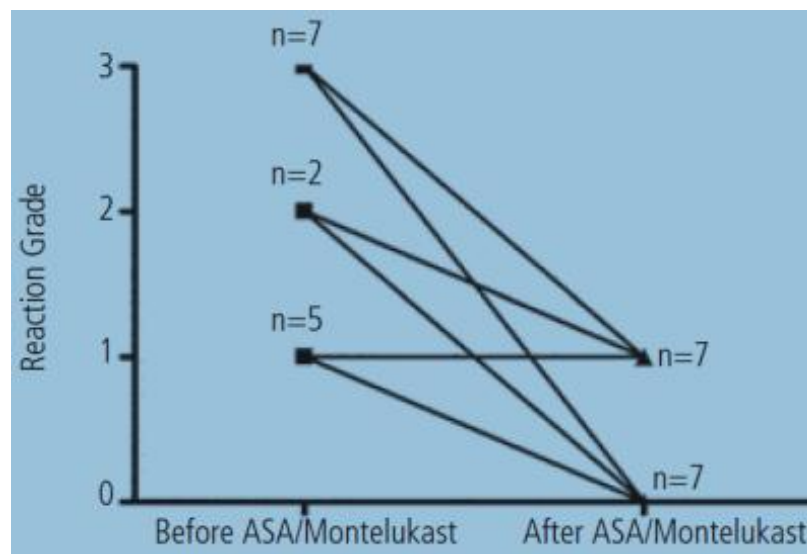
Brennan. JACI 2009



Prémédication supplémentaire

Breslow. Ann Allergy Asthma Immunol 2009

- Si réaction lors RDD malgré
 - modifications de protocole,
 - fortes doses d'anti-H1 / Corticoïdes
- **N= 78 accoutumances** sels de platine chez **14 patients** : réaction cutanée et systémique durant RDD
- **Aspirine 325 mg**
- **Montelukast 10**
 - 48h avant RDD et jour Jour J**
 - = **86 % tolérance RDD** et si réaction : moins sévère
 - = **62 % groupe contrôle**



PROTOCOLE ACCOUTUMANCE INFLIXIMAB / REMICADE 800 mg

Liu. Clin Exp Allergy 2011

Dose cible : 800 mg**Solution 1 : 0,032 mg/ml** dans 250 ml G5%**Solution 2 : 0,320 mg/ml** dans 250 ml G5%**Solution 3 : 3,175 mg/ml** dans 250 ml G5%**Prémédication : 20 min avant accoutumance**

Hydroxyzine 25 mg per os ou IV

Ranitidine 50 mg IV

Corticoides non systématiques (cf protocoles chimio)

Arrêt Béta-bloquants 24 h avant accoutumance

Step	Solution	Débit (ml/h)	Durée (mn)	Volume (ml)	Dose administrée (mg)	Dose cumulée (mg)
1	1	2,00	15	0,50	0,016	0,016
2	1	5,00	15	1,25	0,040	0,056
3	1	10,00	15	2,50	0,080	0,136
4	1	20,00	15	5,00	0,160	0,296
5	2	5,00	15	1,25	0,400	0,696
6	2	10,00	15	2,50	0,800	1,496
7	2	20,00	15	5,00	1,600	3,096
8	2	40,00	15	10,00	3,200	6,296
9	3	10,00	15	2,50	7,937	14,233
10	3	20,00	15	5,00	15,874	30,107
11	3	40,00	15	10,00	31,748	61,855
12	3	80,00	174,38	232,50	738,144	800,000

PROTOCOLE ACCOUTUMANCE RITUXIMAB /MABTHERA

Castells. JACI 2008

Dose cible : 851 mg

Solution 1 : 0,034 mg/ml dans 250 ml G5%

Solution 2 : 0,340 mg/ml dans 250 ml G5%

Solution 3 : 3,377 mg/ml dans 250 ml G5%

Prémédication : 20 min avant accoutumance

Hydroxyzine 25 mg per os ou IV

Ranitidine 50 mg IV

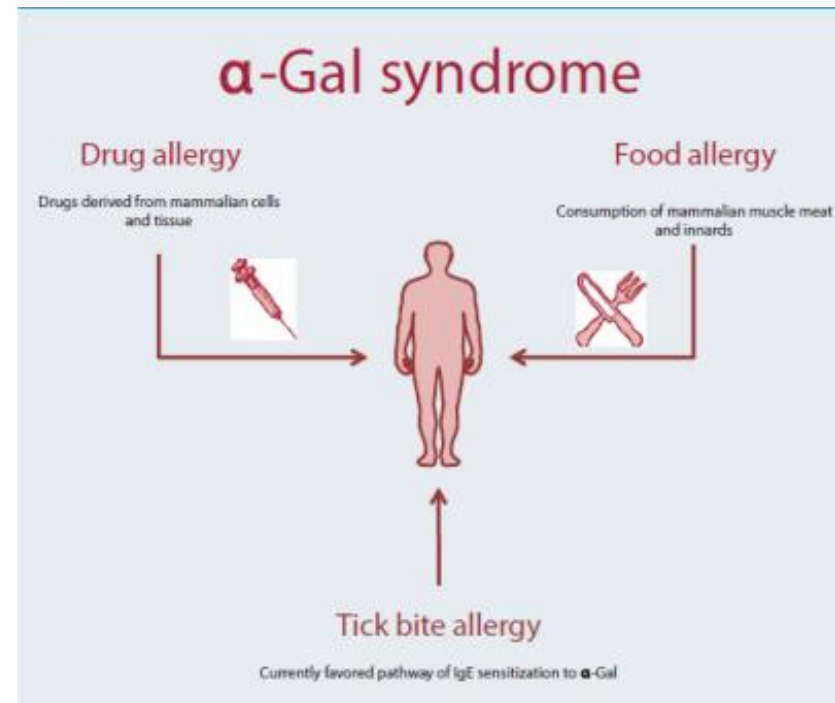
Corticoides non systématiques (cf protocoles chimio)

Arrêt Béta-bloquants 24 h avant accoutumance

Step	Solution	Débit ml/h	Durée mn	Volume ml	Dose mg	Dose cumulée mg
1	1	2,00	15	0,50	0,017	0,017
2	1	5,00	15	1,25	0,042	0,059
3	1	10,00	15	2,50	0,085	0,144
4	1	20,00	15	5,00	0,170	0,314
5	2	5,00	15	1,25	0,425	0,740
6	2	10,00	15	2,50	0,851	1,591
7	2	20,00	15	5,00	1,702	3,293

CETUXIMAB

- Indiqué pour K (colorectal MT)
- **AC chimérique lignée murine**, exprimant alpha1-3GALactosyltransférase
- **Europe : réactions : 1,2%**
- **USA : 0,5 % sauf Tennessee**
- **Et Caroline Nord : 22%**
- IgE anti-cétuximab spécifiques de antigène alpha-Gal contenu dans **chaîne lourde de Fab cétuximab**
- **Relation entre la présence de IgE alpha-Gal et tiques, et anaphylaxie retardée à la viande rouge**



Accoutumance CETUXIMAB

H 50 ans, K sinus pyriforme, échec (chir, chimio, Rxttt) : MT pulm

Choc 1^{ère} perfusion Cétuximab

IgE alpha Gal 1,14 kU/l; IDR Cétuximab + 1/1000.

Cétuximab pendant 9 S ; IgE deviennent négatifs

Garcia-Menaya. J Investig Allergo 2016

*Accoutumance possible Panitumumab (anti-EGFR) – cétuximab
si réaction sévère et vice versa Corominas. 2014*

Table. 10-Step Cetuximab Desensitization Protocol Modified From Madrigal-Burgaleta et al [7]^a

Total Dose	440 mg	Solution Concentration	Total Dose in Each Solution, mg
Solution A	250 mL	0.03520 mg/mL	8.8000
Solution B	250 mL	0.35200 mg/mL	88.0000
Solution C	250 mL	1.48896 mg/mL	372.2400

Step	Solution	Rate, mL/h	Administered Volume, mL	Time, min	Administered Dose, mg	Cumulative Dose Infused, mg
1	A	88	22	15	0.0	0.0
2	A	100	25	15	0.88000	0.88000
3	A	200	50	15	1.76000	2.64000
4	A	400	100	15	3.52000	6.16000
5	B	88	22	15	0.0	6.16000
6	B	100	25	15	8.80000	14.96000
7	B	200	50	15	17.60000	32.56000
8	B	400	100	15	35.20000	67.76000
9	C	88	22	15	0.0	67.76000
10	C	125	250	120	372.24000	440.00000

Accoutumance ETANERCEPT

2 adultes Rhumatisme Psoriasique

-RLR 2 h après

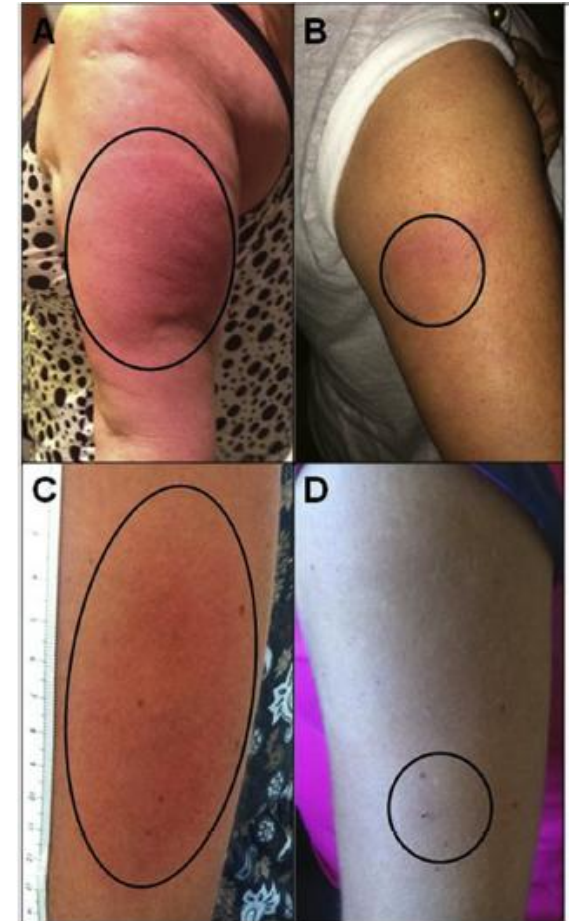
- RLR et urticaire 12 h après

TC négatifs, BAT positif

Accoutumance 1h45 voie SC

Martinez. Allergology International 2016

Dose	Time (min)	Dose administered (mg)	Dilution	Volume administered (mL)
1	0	0.005	1:10000 (0.005 mg/mL)	1
2	15	0.05	1:1000 (0.05 mg/mL)	1
3	15	0.5	1:100 (0.5 mg/mL)	1
4	15	1	1:10 (5 mg/mL)	0.2
5	15	3	1:10 (5 mg/mL)	0.6
6	15	8	1:1 (50 mg/mL)	0.16
7	15	16	1:1 (50 mg/mL)	0.32
8	15	22	1:1 (50 mg/mL)	0.44
Total time = 105 min (1 h 45 min)				



Accoutumance ADAMILUMAB

pour une SPA

Prick-test 1/1 positif

Accoutumance 6 h par **voie SC**

intervalle de 60 min entre chaque dose

puis poursuite / semaine

Demirel. Drug Saf 2015



Order	Concentration	Volume (mL ^a)	Current dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	1/100	1	0.5	0.5
2	1/10	0.25	1.25	1.75
3	1/10	0.5	2.5	4.25
4	1/1	0.1	5	9.25
5	1/1	0.2	10	19.25
6	1/1	0.5	25	44.25

Accoutumance DENOSUMAB

F 65 ans, urticaire et AO bilat

2h à un **jour après 1ère perfusion.**

TC négatifs : prick / IDR / Patch

3 accoutumances SC tolérées

Test réintroduction 6 mois après : récurrence

Reprise accoutumance : tolérée avec anti-H1

Gutierrez-Fernandez. Allergy Asthma 2015



Table 1 Desensitization protocol for denosumab

Dose (mg)	Cumulative dose (mg)	Time (min)	Blood pressure (mmHg)
0.005	–	0	166/77
0.05	–	15	152/65
0.5	–	30	147/73
1.5	1.5	45	145/73
3	4.5	60	150/72
7.5	12	75	166/82
15	27	90	149/81
33	60	105	144/73

Accoutumance RITUXIMAB et maladie sérique ?

- Maladie sérique : HS type III retardée
- Femme 37 ans
 - Syndrome de Sjogren,
 - carcinome de la thyroïde, et
 - syndrome de MALT :
- Apparition maladie sérique 72 h après Rituximab
- Progression du MALT après arrêt Rituximab.
- ***Accoutumance 12 steps bien tolérée !***

Autres accoutumance biothérapies...

- **Brentuximab** Hodgkin's. 12 steps *Arora. Eur J Haematol 2015*
- **Pertuzumab** *de-Olano. JACI Pract 2016*
- **Etanercept, adalimumab** N=12 *Bavbek. JACI Pract 2015*

- **PEDIATRIE**

- **Rituximab** N = 3 **17 accoutumances** adaptées poids
- **Adolescent 14 ans** : Sd lymphoprolifératif X **protocole adulte**
- **Enfant de 23 mois** (syndrome myoclonique)
- **Enfant 7 ans** (lymphoprolifération après transplantation hépatique 16 steps) : 12 steps, puis 16 puis 13 perf lente fin

Dilley. Pédiatric Allergy Immunol 2016

CONCLUSION

Rapport Coût-efficacité favorable

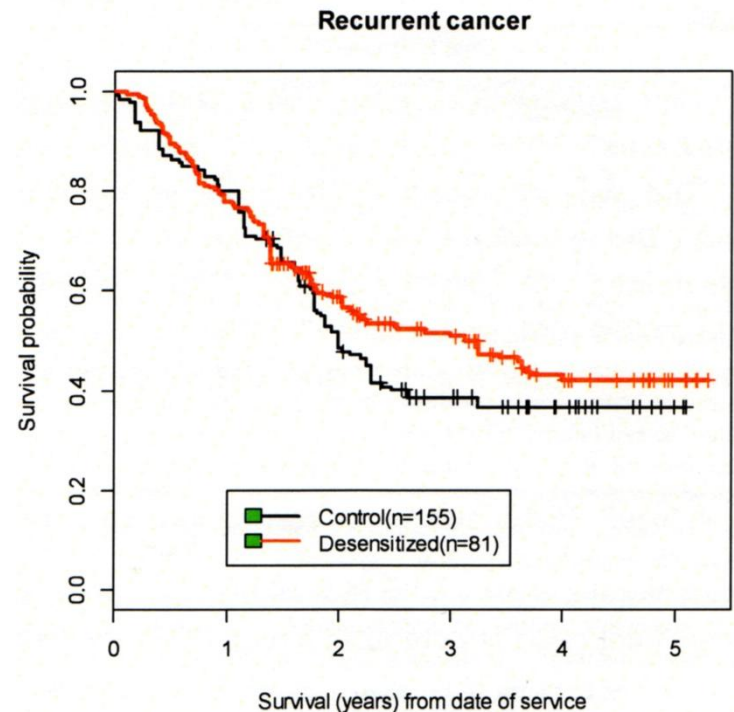
- **2177 procédures** N = 370
chimiothérapies/biothérapies
- **K, vascularites, hémopathies**
- 93 % réaction 0 / légère
- 7% modérée / sévère
- Décès = 0
- **Technique d'accoutumance est indiquée en première ligne thérapeutique au regard de la bonne tolérance**

Sloane. JACI Pract 2016

Courbe survie à 5 ans K ovaire

- 155 accoutumances

- 81 contrôles



Modèle Neukirch. GT TRAM SFA

PROTOCOLE ACCOUTUMANCE

Dose cible :	4000	mg		
Solution 1 :	0,5	mg/ml	dans 250 ml G5%	
Solution 2 :	5	mg/ml	dans 250 ml G5%	
Solution 3 :	8	mg/ml	dans 250 ml G5%	

Prémédication : 20 min avant accoutumance

Hydroxyzine 25 mg per os ou IV

Ranitidine 50 mg IV

Corticoides non systématiques (cf protocoles chimio)

Arrêt Béta-bloquants 24 h avant accoutumance

Step	Solution	Débit (ml/h)	Durée (mn)	Volume (ml)	Dose administrée (mg)	Dose cumulée (mg)
1	1	2,00	15	0,50	0,250	0,250
2	1	5,00	15	1,25	0,625	0,875
3	1	10,00	15	2,50	1,250	2,125
4	1	20,00	15	5,00	2,500	4,625
5	2	5,00	15	1,25	6,250	10,875
6	2	10,00	15	2,50	12,500	23,375
7	2	20,00	15	5,00	25,000	48,375
8	2	40,00	15	10,00	50,000	98,375
9	3	10,00	15	2,50	20,000	118,375
10	3	20,00	15	5,00	40,000	158,375
11	3	40,00	15	10,00	80,000	238,375
12	3	75,00	376,163	470,20	3761,625	4000,000