Lola Lessard, Françoise Bouhour
Service
d'Électroneuromyographie
et de pathologies
neuromusculaires, Hôpital
Neurologique Pierre
Wertheimer, Hospices Civils
de Lyon, France

Céline Tard
Centre de référence des
maladies neuromusculaires
Nord/Est/Ile-de-France,
CHU Lille, Université de
Lille, Inserm U1171, Lille,
France

Emmanuelle Salort-Campana
Centre de référence des
maladies neuromusculaires,
Hôpital Timone Adultes,
Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille,
Inserm, MMG, UMR 1251,
Aix Marseille Université,
Marseille, France

Sabrina Sacconi
Université Côte d'Azur,
Peripheral Nervous System
& Muscle Department,
Pasteur 2 Hospital, Centre
Hospitalier Universitaire de
Nice, Nice, France

Pascal Laforêt
Service de Neurologie, CHU
Raymond Poincaré, APHP,
Université de Versailles Saint
Quentin en Yvelines,
Garches, France

Anthony Béhin, Guillaume Bassez
Institut de Myologie, AP-HP,
centre de référence des
maladies neuromusculaires
Nord/Est/Ile-de-France,
G-H Pitié Salpêtrière, Paris,
France

David Orlikowski
Centre d'Investigation
clinique et Innovation
technologique CIC 14.29,
INSERM, Garches, France

Philippe Merle
Service d'explorations
fonctionnelles du système
nerveux, CHU Amiens
Picardie, site sud, 80054
Amiens, France

Sylvain Nollet
Service Explorations et
Pathologies
Neuromusculaires, CHRU
Besançon, Besançon,
France

Laure Gallay
Département de médecine
interne et immunologie
clinique, Hôpital Edouard
Hermiot, Hospices Civils de
Lyon, France, INMG Inserm
U1217. Université Claude
Bernard Lyon 1, Faculté de
Médecine Lyon Est, Lyon,
France

Frédéric Bérard
Service d'Immunologie
clinique et Allergologie,
Pavillon 5F, Centre
Hospitalier Lyon-Sud,
69495 Pierre-Bénite Cedex,
France

Contact
francoise.bouhour@chu-
lyon.fr

Réactions d'hypersensibilité immédiate à l'enzymothérapie substitutive dans la maladie de Pompe : quel bilan et comment gérer la réintroduction de l'enzymothérapie substitutive en pratique clinique ?

Lola Lessard, Céline Tard, Emmanuelle Salort-Campana, Sabrina Sacconi, Pascal Laforêt, Anthony Béhin, Guillaume Bassez, David Orlikowski, Philippe Merle, Sylvain Nollet, Laure Gallay, Frédéric Bérard, Françoise Bouhour

La maladie de Pompe (MP) ou glycogénose de type II, est une maladie de surcharge lysosomale héréditaire, autosomique récessive, due à un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA, ou maltase acide). Le traitement médicamenteux repose sur une enzymothérapie substitutive (ETS) au long cours et est associé à une amélioration des fonctions motrices et respiratoires, ainsi qu'à une baisse de la mortalité chez les patients adultes traités [1,2]. En France, 115 patients adultes environ sont actuellement traités par ETS [3].

Des réactions à la perfusion (RAP), définies comme les signes et/ou symptômes survenant dans les 24 heures suivant le début de la perfusion, sont possibles sous ETS. Ce sont le plus souvent des réactions d'hypersensibilité immédiate (HI), généralement bénignes (28 % chez les adultes traités *versus* 23 % dans le groupe placebo) mais sévères voire fatales dans moins de 1 % des cas [4]. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'alternative thérapeutique à l'ETS ayant une autorisation de mise sur le marché dans la maladie de Pompe. La question de la contre-indication définitive de l'ETS après une réaction d'hypersensibilité immédiate revêt une importance capitale pour ces patients.

Rash cutané, œdème, ou dyspnée au cours d'une perfusion d'enzymothérapie substitutive : réaction allergique ou non allergique ? Doit-on contre-indiquer le traitement ?

Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont classées en deux catégories selon le mécanisme sous-jacent : allergique ou non allergique. La clinique seule ne permet pas de les différencier. Ces manifestations peuvent prendre plusieurs formes : rash

cutané, œdème cutanéomuqueux, dyspnée, tachycardie, hypotension... Les symptômes sont provoqués par le relargage de médiateurs tels que l'histamine, la tryptase ou encore les leucotriènes. L'identification du mécanisme de la réaction est une étape importante dans la décision de réintroduction ou d'arrêt définitif du médicament, et dans le choix de ses modalités [5]. Or, les mécanismes à l'origine de ces effets secondaires en lien avec l'ETS dans la maladie de Pompe sont encore peu décrits. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations consensuelles concernant la gestion de la réintroduction de l'ETS après une réaction à la perfusion. L'objectif de notre étude était donc de détailler les cas de réactions d'HI à l'ETS chez les patients adultes suivis en France, et de rapporter les expériences locales de réintroduction du traitement, et notamment celles faisant appel à des protocoles de désensibilisation.

Retour d'expérience : les réactions d'hypersensibilité immédiate chez les patients Pompe adultes traités en France par enzymothérapie

La cohorte étudiée comprenait 15 patients suivis dans sept centres de référence (Tableaux I, II, III). 80 % étaient des femmes, l'âge moyen était de 52 ans, et le délai moyen entre l'instauration de l'ETS et la première réaction d'hypersensibilité immédiate était de 23,7 mois (médiane : 15 mois, intervalle : 1 à 144 mois). Les premiers symptômes survenaient entre 20 et 240 minutes après le début de la perfusion. 53 % des patients ont présenté une réaction de grade I selon la classification de Ring et Messmer (Figure 1). Un seul patient a présenté une réaction de grade III avec choc anaphylactique. Six

patients ont présenté une réaction de grade II. Les IgG anti-GAA étaient positifs chez 14 patients, dont trois à des taux très élevés ($> 1 : 100\,000$) [6]. Cinq patients n'avaient pas bénéficié de tests allergologiques. On observait des signes en faveur d'une allergie tels qu'une positivité des IgE anti-GAA, des pricks tests et/ou de l'intradermoréaction (IDR) chez deux patients seulement. La tryptase était négative chez les neuf patients testés.

L'ETS a été réintroduite chez neuf patients ayant présenté des réactions de grade I à III. La réintroduction de l'ETS s'est faite avec succès chez tous les patients, sans effets indésirables graves

Un patient a présenté une récurrence isolée de réaction à la perfusion au cours de la désensibilisation (grade-I, rash cutané résolutif sous traitement antihistaminique et corticoïdes, patient 8), et il persistait un érythème facial modéré chaque lendemain de perfusion malgré le protocole de désensibilisation pour le patient 7. Les modalités de réintroduction variaient en fonction des centres de référence (deux patients sous prémédication et adaptation personnalisée des débits de perfusion, un patient sous prémédication seule, six patients sous prémédication et protocole de désensibilisation). Les prémédications comprenaient le plus souvent des antihistaminiques, des anti-leucotriènes voire des corticoïdes. Les protocoles de désensibilisation étaient définis localement. Trois patients ont bénéficié du protocole simplifié SWORD, "Start With One Regular Drop" [7]. Ce protocole permet l'augmentation progressive de la dose d'ETS, goutte par goutte, jusqu'à atteindre le débit standard maximal et la dose complète de médicament. Cette procédure est réalisée tous les quinze jours, au même rythme que le protocole ETS standard.

Comment prendre en charge une réaction d'hypersensibilité immédiate au décours d'une perfusion d'ETS en urgence ?

La prise en charge en urgence est commune à toutes les réactions d'HI et dépend de la sévérité de la réaction (Figure 1) [8]. Le bilan sanguin ne doit pas différer la prise en charge et comprend le dosage de la tryptase, de l'histamine et du complément. Pour les réactions de grade I, il est possible soit de diviser par deux le débit de la perfusion, soit de la stopper jusqu'à régression clinique complète. La perfusion est ensuite reprise avec un débit diminué de 50 % pendant 30 minutes, puis le débit est progressivement augmenté sous surveillance rapprochée toutes

les 15-30 minutes jusqu'à revenir au protocole standard [9].

Faut-il réaliser un bilan allergologique chez tous les patients ?

Les recommandations européennes ne préconisent pas de bilan allergologique après une réaction de grade I [10]. Concernant les patients présentant des réactions de grade I à répétition, ou de grade II ou III, on peut proposer un rapprochement avec le centre de référence local pour (i) une consultation auprès d'un allergologue (ii) la réalisation de tests allergologiques *in vivo* et *in vitro* 3 à 6 semaines après la réaction (IgE anti-GAA, pricks tests...) [11], (iii) une discussion multidisciplinaire entre neurologues/myologues, allergologues et anesthésistes-réanimateurs, sur les possibilités de réintroduction de l'ETS. Le patient doit être informé des risques liés à la réintroduction de l'ETS, de la possibilité d'échec, et de la lourdeur du protocole de désensibilisation (jusqu'à 24 heures de perfusion en fonction des patients et des équipes).

Chez quels patients peut-on réintroduire l'enzymothérapie après une réaction d'hypersensibilité immédiate ? Selon quelles modalités ?

Il n'existe pas de recommandations concernant la réintroduction de l'ETS après une réaction d'hypersensibilité immédiate. Les modalités dépendent de la sévérité de la réaction, du mécanisme allergique ou non allergique, de l'état général du patient, de ses comorbidités, des ressources humaines et techniques locales (personnel et locaux dédiés pour un protocole parfois très long, service de réanimation sur place...) et du choix éclairé du patient.

La présente étude ainsi que les données de la littérature montrent que la majorité des réactions d'HI à l'enzymothérapie substitutive sont de nature non-allergique et peu sévères (grade I), et que la réintroduction encadrée et personnalisée du traitement peut se faire de manière efficace et sans risque significatif pour le patient [6,9]. Il existe encore peu de données pour les réactions de grades II et III, mais celles-ci sont rassurantes quant à l'efficacité et la tolérance de la réintroduction, surtout si le mécanisme est de type non allergique [5-7].

Les protocoles de prémédication comprennent habituellement des antihistaminiques et des antileucotriènes. Plusieurs protocoles de désensibilisation ont été publiés et sont adaptés en fonction des possibilités et des habitudes des équipes prenant en charge localement les patients [7,12].

Figure 1

Proposition d'arbre décisionnel pour la prise en charge des réactions d'hypersensibilité immédiate (HI) sous enzymothérapie substitutive (ETS) et gestion de la réintroduction de l'ETS chez les patients adultes suivis pour une maladie de Pompe.

* Le bilan biologique allergologique réalisé ne doit pas retarder les mesures d'urgence. La tryptase est à réaliser dès que possible (<90 min) puis un second dosage est à effectuer dans les heures suivant la réaction d'HI. Le dosage du complément et de l'histamine est à effectuer dans les 90 minutes suivant la réaction d'HI. Le dosage des IgE et IgG anti-GAA est à réaliser au moins 3 jours après la réaction d'HI.

** Il n'existe pas à l'heure actuelle de données bibliographiques pour les réactions de grade IV à l'ETS (discussion au cas par cas).

Abréviations : BAT : test d'activation des basophiles (test allergologique *in vitro*). ETS : enzymothérapie substitutive. GAA : alglucosidase alfa (maltase acide). HI : hypersensibilité immédiate. MHC : masque haute concentration. VAS : voies aériennes supérieures. VVP : voie veineuse périphérique.

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8
Sexe/Âge	F/60	F/37	F/34	F/44	F/26	F/70	F/76	H/58
Nombre de RAP	36	1	1	1	1	2	>6	2
Délai introduction ETS - RAP (mois)	24	11	36	1,5	144	13	13	1,5
Délai perfusion ETS - RAP (min)	25	120	30	20	230	240	>180	>60
Atteinte cutanée	-	+	+	-	-	+	+	+
Atteinte respiratoire	+	-	+	+	+	+	-	-
Atteinte cardio-vasculaire	-	-	-	+£	-	-	-	-
Grade	I - II	I	I	III	II	I - II	I	I - II
IgE anti-GAA	-	-	-	-	-	-	-	+
IgG anti-GAA	+++	-	-	Pos.	-	+++	Pos.	+
Tryptase	-	-	-	-	-	-	-	N/A
Tests allergologiques cutanés	N/A	PT - IDR +	N/A	PT + IDR +	N/A	N/A	N/A	PT + IDR +
Réintroduction de l'ETS	-	Préméd. Protocole personnalisé	Préméd. Protocole personnalisé	SWORD	SWORD	Désensibilisation	Préméd.	SWORD
Délai de réintroduction (mois)	N/A	18	31	24	2	0	0	60
Suivi (années)	§	3,9	2,0	8,0	3,6	3,0	1,5	3,5
Motifs de l'arrêt définitif de l'ETS	RAP de sévérité croissante. Perdue de vue.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tableau I
Patients 1 à 8.

Patients	9	10	11	12	13	14	15
Sexe/Âge	F/27	H/76	H/61	F/63	F/45	F/46	F/57
Nombre de RAP	5	2	1	1	1	1	1
Délai introduction ETS - RAP (mois)	18	21	1	33	24	15	14
Délai perfusion ETS - RAP (min)	>60	>60	>60	240	<60	145	120
Atteinte cutanée	+	-	+	+	+	+	+
Atteinte respiratoire	-	-	+	-	+	+	+
Atteinte cardio-vasculaire	-	+(HTA)	-	-	-	+(HTA)	-
Grade	I	II	I	I	I	II	I
IgE anti-GAA	+	-	-	-	-	-	-
IgG anti-GAA	-	-	-	+++	++	+	-
Tryptase	-	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-
Tests allergologiques cutanés	IDR +	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	PT -
Réintroduction de l'ETS	Désensibilisation	-	-	-	-	-	Désensibilisation
Délai de réintroduction (mois)	7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	19
Suivi (années)	2,3	6,0	15,0	8,0	10,0	3,5	1,5 (Décès*)
Motifs de l'arrêt définitif de l'ETS	N/A	N/A	**	**	**	Décès***	N/A

Tableau II
Patients 9 à 15.

Résumé des résultats					
Sex ratio	4F/1H	Âge moyen	52 ans		
Nombre de RAP moyen	4,2	Nombre médian	1	Min-max	1-36
Délai moyen introduction ETS - RAP* (mois)	23,7	Délai médian	15,0	Min-max	1-144
Délai perfusion ETS - RAP (min)				Min-max	20-240
Atteinte cutanée	73 %				
Atteinte respiratoire	60 %				
Atteinte cardio-vasculaire	20 %				
Grade	53 % grade I	40 % grade II	7 % grade III		
IgE anti-GAA	13 % IgE+				
IgG anti-GAA	53 % IgG+				
Réintroduction de l'ETS	9 patients				
Délai moyen de réintroduction (mois)	17,9	Délai médian	18,0	Min-max	0-60
Suivi moyen (années)	5,1	Délai médian	3,5	Min-max	24-180

Tableau III
Récapitulatif.

Tableau I, II, III. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des 15 patients adultes, suivis pour une maladie de Pompe, ayant présenté une réaction à la perfusion (RAP).

Les patients 2 et 3 ont reçu une prémédication à base de corticoïdes (250 mg à la première perfusion, 120 mg lors de la seconde, 80 mg lors de la troisième, et 60 mg les suivantes) en association avec des antihistaminiques. Le patient 4 était prémédiqué par antihistaminiques (desloratadine 10 mg) et antileucotriènes (Montelukast 10 mg) une heure avant la perfusion et par antihistaminiques IV (dexchlorpheniramine 5 mg) 30 minutes avant la perfusion. Le patient 5 était prémédiqué par antihistaminiques per os (desloratadine 10 mg) and antileucotriènes (Montelukast 10) la veille de la perfusion puis une heure avant la perfusion, en association avec un antihistaminique IV (dexchlorpheniramine 5 mg) 30 minutes avant la perfusion. Le patient 6 était prémédiqué le jour de la perfusion par corticoïdes, antihistaminiques et antileucotriènes. Les patients 7 à 9 étaient prémédiqués par corticoïdes (entre 40 et 120 mg) and antihistaminiques. Le patient 15 recevait uniquement un antihistaminique (cetirizine 10 mg) la veille et le matin de la perfusion.

Légende :

§ : décès de cause indéterminée 3 ans après l'arrêt de l'ETS.

£ : choc anaphylactique.

* : décès secondaire à une chute.

** : condition générale du patient et choix d'une attitude prudente au vu de l'absence de recommandations.

*** : décès par insuffisance respiratoire.

Titres des anticorps : +++ : très élevés (> 1 : 100 000), ++ : élevés (≥ 1 : 31 250), + : intermédiaires (1 : 1,250-1 : 31,250) et - : faiblement positifs ou négatifs (0-1 : 1,250) (6).

Abbréviations : ETS : enzymothérapie substitutive ; HTA : hypertension artérielle (> 180 mmHg) ; N/A : non applicable, non réalisé ou données manquantes ; Préméd : prémédication ; Pos : positif mais titre exact non disponible.

Conclusion

Les réactions d'hypersensibilité immédiate sous enzymothérapie substitutive sont généralement peu sévères et peuvent être prises en charge par des mesures simples : prémédication, adaptation prudente des débits de perfusion... Cependant, les réactions récurrentes, de modérées à sévères, représentent un vrai défi pour le clinicien. Cette étude souligne l'efficacité et la tolérance des protocoles de désensibilisation chez neuf patients adultes ayant présenté des réactions de grade I à III avec poursuite sur le long terme de l'enzymothérapie substitutive. D'autres études sont nécessaires afin d'identifier les facteurs prédictifs de ces réactions d'HI et ainsi établir des recommandations nationales pour la réintroduction de l'ETS chez ces patients.

Infusion-associated hypersensitive reactions induced by Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Pompe disease: which work-up and how to handle it in clinical practice

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, *et al.* Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017 ; 264 : 621-30.
- On behalf of the Pompe Advance Study Consortium, Hahn SH, Kronn D, Leslie ND, Pena LDM, Tanpaiboon P, *et al.* Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: Advance, a phase IV, open-label, prospective study. *Genet Med* 2018 ; 20 : 1284-94.
- Solé G, Salort-Campana E, Pereon Y, Stojkovic T, Wahbi K, Cintas P, *et al.* Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Rev Neurol (Paris)* 2020 ; 176 : 507-15.
- Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1396-406.
- De las Vecillas Sánchez L, Alenazy L, Garcia-Neuer M, Castells M. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci* 2017 ; 18 : 1316.

6. De Vries JM, Kuperus E, Hoogveen-Westerveld M, Kroos MA, Wens SCA, Stok M, *et al.* Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2017 ; 19 : 90-7.
7. Gallay L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F. SWORD: a simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromusc Disord* 2016 ; 26 : 801-4.
8. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, *et al.* Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014 ; 69 : 1026-45.
9. Sanofi G. MYOZYME Summary of product characteristics [Internet]. 2009. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_en.pdf

eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_en.pdf

10. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, *et al.* The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018 ; 73 : 1393-414.
11. Demoly P, Chabane H, Fontaine JF, de Boissieu D, Ryan D, Angier E, *et al.* Development of algorithms for the diagnosis and management of acute allergy in primary practice. *World Allergy Org J* 2019 ; 12 : 100022.
12. Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Exp Rev Clin Immunol* 2012 ; 8 : 43-54.

UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR

FACULTÉ
DE MÉDECINE

Diplôme Universitaire

THÉRAPIES GÉNÉTIQUES ET CELLULAIRES POUR LES MALADIES RARES ET LES MALADIES LIÉES AU CANCER ET AU VIEILLISSEMENT

Inscriptions
Du 16 août au 8 octobre 2021

Développez de nouvelles compétences en suivant cette formation complète et interactive sur tous les aspects du développement et de l'application clinique de thérapies innovantes dans le domaine des maladies rares, du cancer et du vieillissement.

Formation transverse ouverte aux professionnels médicaux (médecins, pharmaciens) et paramédicaux hospitaliers (IDE), internes en médecine ou en pharmacie, personnels hospitaliers (Ingénieurs de Recherche, Ingénieur biomédical) exerçant au sein d'une PUJ ou d'une Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCg)

Responsable :
Pr. Sabrina SACCONI | sabrina.sacconi@univ-cotedazur.fr

Co-organisateurs : Dr. Rémy COLLOMP; Pr. Thomas CLUZEAU

Cheffe de projet (contact pré-inscriptions) :
Beatrice MONINI | beatrice.monini@univ-cotedazur.fr

<https://medecine.univ-cotedazur.fr/>

 ParMedicine
 UCASante
 OCA santé

PRIX SFM