



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Estelle FRÉLING

Le 6 octobre 2014

**IgE anti-infliximab et tests cutanés dans les hypersensibilités immédiates à
l'infliximab dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Président

Mme le Professeur Annick BARBAUD

Juge

M. le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Juge

Mme le Docteur Claire POREAUX

Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET

Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et Vénéréologie

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre spécialité et transmis vos connaissances et votre passion pour la dermatologie.

Vous nous avez encouragés avec bienveillance tout au long de notre cursus.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Annick BARBAUD

Professeur de Dermatologie et Vénéréologie

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir fait partager votre passion, vos connaissances et votre expérience en dermatologie et en allergologie.

Merci de nous avoir donnés le goût de l'allergologie et de nous avoir aidés à forger nos connaissances dans ce domaine.

Nous vous remercions pour votre soutien tout au long de notre cursus et de votre encadrement pour les travaux que vous nous avez confiés.

Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Professeur de Gastroentérologie – Hépatologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de nous avoir accueillis dans votre service le temps d'un semestre, puis de nous avoir accompagnés tout au long de notre internat.

Merci de nous avoir fait partager votre expérience, participer à plusieurs travaux communs à nos spécialités et nous avoir guidés dans leur réalisation.

Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Claire POREAUX

Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénéréologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de nous avoir accompagnés et soutenus tout au long de notre internat, de nous avoir aidés et conseillés.

Merci d'avoir été présente et à l'écoute et de nous avoir transmis votre passion et votre engagement pour notre spécialité.

Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

A ma famille,

A Vincent, mon amour, qui m'accompagne et me soutient depuis bientôt dix ans, avec qui j'ai tant partagé, qui a cru en moi et qui m'a accompagnée dans les moments heureux et difficiles.

A mes parents qui m'ont toujours encouragée, qui m'ont épaulée tout au long de ces années et sans qui rien n'aurait été possible.

Une pensée particulière pour mon papa qui nous a quittés trop tôt et qui, je l'espère, serait fier de sa fille.

A mes frère et sœurs, Catherine, Luc et Annick, toujours là pour soutenir et encourager leur petite sœur. A Paul, Nathalie et Christophe, leurs époux et épouse respectifs.

A mes tantes, Lucienne, Gisèle et Chantal, toujours prêtes à apporter leur contribution dans cette longue marche.

A mes neveux et nièces, Pauline, Lucie, François, Léa et Marie, dont les rires et bêtises égayaient les fêtes de famille.

A mes beaux-parents, Anne et Philippe, à mon joli frère Pierre, à mes grands-parents d'adoption, Jacqueline, Fulbert, Louise et Denis, à Audrey et à Noa, qui m'ont accueillie et soutenue.

A tous mes cousins et cousines pour votre soutien.

Aux médecins qui ont participé à ma formation,

Au Dr Jean-François Cuny : merci d'avoir toujours été présent pour nous aider et nous stimuler intellectuellement. Merci de m'avoir aidée à aimer la dermatologie et de m'avoir montré l'exemple du travail accompli.

Au Dr François Truchetet : merci pour ces six mois passés à Beauregard, de nous avoir fait partager vos connaissances et votre dévouement pour les patients.

Au Dr Julie Waton : merci pour ta disponibilité et ton aide dans la gestion des problèmes allergologiques.

Au Dr Anne-Claire Bursztejn : merci de m'avoir encadrée tout au long de mon internat.

Au Dr Florence Granel : merci pour ta disponibilité et ton enseignement de la cancérologie dermatologique.

Aux Dr Anne-Lise Pinault et Fadia Doumat-Batch : merci pour votre aide au quotidien en dermatologie.

Aux Dr Teresa Créa, Pierre Cuny et Stéphanie Malvaux pour m'avoir fait découvrir les subtilités de la diabétologie.

Aux Dr Laurence Choné, Jérôme Watelet, Hélène Barraud, Hervé Hudziak, Jean-Baptiste Chevaux, Laurence Delique et au Pr Jean-Pierre Bronowicki pour avoir tenté de me garder en hépatogastroentérologie.

Aux Pr Pierre Kaminsky et au Dr Shirine Mohamed pour avoir partagé avec moi les secrets de la médecine interne.

A mes amis, mes co-internes et chefs de clinique,

A Aurélie avec qui j'ai débuté la première année de médecine et qui ne m'a jamais quittée depuis.

A Bertrand, Timothée, Tania, Mathieu, mes compagnons de médecine.

A Ghislain avec qui nous avons préparé l'internat, en salle bleue ou en sous-colles, qui est une personne entière sur qui on peut compter. Merci à Aurélie, son épouse, de nous l'avoir « prêté » aussi souvent et de nous avoir soutenus dans notre travail.

A Aude, merci pour ta gentillesse, ton sens de l'humour et ton soutien.

A mes co-internes de dermatologie : Anne-Laure, Axelle dV., Claire, Axelle B., Laurent C., Sandra, Marie L., Fanny B., Zineb, Valérie, Olivia, Tannvir, Fanny F., Delphine, Clothilde, Cécile, Amélie.

A mes anciennes chefs de clinique : Claire, Marie W., Myriam, Maud, Pauline et Caroline.

A mes futures co-chefs : Marie R et Bérangère.

Et à tous les autres : Benjamin, Caroline, Elisabeth, Virginie, Claire... et pardon pour ceux que j'aurais oubliés.

Aux équipes paramédicales,

Aux infirmières, aide-soignantes et secrétaires du service de Dermatologie du CHU : merci pour votre aide et votre soutien tout au long de ces années.

Une pensée particulière pour l'équipe d'allergologie avec qui j'ai beaucoup partagé et beaucoup appris.

A l'équipe paramédicale du service de Dermatologie du CHR Metz-Thionville : merci pour votre accueil et votre gentillesse.

A tous ceux que j'ai oubliés et qui me sont chers...

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

SOMMAIRE

IgE ANTI-INFLIXIMAB ET TESTS CUTANES DANS LES HYPERSENSIBILITES IMMEDIATES A L'INFLIXIMAB AU COURS DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Résumé	20
Introduction	22
Matériel et Méthodes	24
Population	24
Modalités d'administration de l'infliximab dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	24
Grades de sévérité des réactions d'hypersensibilité	24
Collecte des données	24
Détection des IgE anti-infliximab	25
Tests cutanés	26
Protocole de l'étude	26
Ethique	27
Résultats	28
Caractéristiques de la population	28
Description des réactions d'hypersensibilité immédiate à l'infliximab	28
Résultats du bilan allergologique	29
Modalités de traitement de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin après le bilan allergologique	30
Discussion	31
Conclusion	35

ANTI-INFLIXIMAB IgE ANTIBODIES AND SKIN TESTS IN IMMEDIATE HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO INFLIXIMAB IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Abstract	36
Introduction	37
Methods	38
Population	38
Infliximab regimen in inflammatory bowel diseases	38
Grading of acute hypersensitivity reactions	38
Data collection	38
Anti-IFX IgE antibodies detection	39
Skin testing	39
Management of IBD patients according to results of allergological tests	40
Ethics	40
Results	42
Patients' characteristics	42
Acute infusion reactions to infliximab	42
Allergological evaluation results	43
Management of IBD treatment after allergological evaluation	43
Discussion	45
Conclusion	48
Références	49
Annexes	54

IgE anti-infliximab et tests cutanés dans les hypersensibilités immédiates à l'infliximab au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Anti-infliximab IgE antibodies and skin tests in immediate hypersensitivity reactions to infliximab in inflammatory bowel diseases.

Estelle Fréling¹, Laurent Peyrin-Biroulet², Claire Poreaux¹, Alain Morali³, Jean-Luc Schmutz¹, Jean-Louis Guéant⁴, Annick Barbaud¹

¹ Département de Dermatologie et Allergologie, Université de Lorraine

² Inserm U954, Service d'Hépatogastro-Entérologie, Université de Lorraine

³ Inserm U954, Service de Médecine Infantile et Génétique Clinique, Université de Lorraine

⁴ Inserm U954, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Université de Lorraine

CHU NANCY, VANDOEUVRE-LES-NANCY, France

Correspondance :

Pr Barbaud Annick, Dermatology and Allergy Department, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Brabois Hospital, 54500 Vandoeuvre les Nancy France.

Email: a.barbaud@chu-nancy.fr

Phone number: +33383157145

Fax number: +33383157011

Mots Clés : infliximab, réaction d'hypersensibilité immédiate, IgE anti-infliximab, tests cutanés, induction de tolérance.

Key words: infliximab, acute infusion reaction, immediate hypersensitivity, anti-infliximab antibodies, IgE, skin tests, desensitization protocol.

RESUME

Prérequis : L'infliximab (IFX) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le Tumor Necrosis Factor alpha, utilisé dans le traitement des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Des réactions d'hypersensibilité (RH) immédiates sont fréquemment rapportées.

Objectifs : L'objectif principal de l'étude était d'étudier le potentiel mécanisme IgE médié des RH à l'IFX. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'intérêt du bilan allergologique dans la prise en charge thérapeutique des patients MICI ayant présenté une RH à l'IFX et d'évaluer la tolérance de la reprise de l'IFX chez ces patients.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique portant sur les patients, adultes et pédiatriques, atteints de MICI ayant présenté une RH immédiate à l'IFX. Les tests cutanés à l'IFX, comprenant prick tests et intradermoréactions (IDR), et le dosage des IgE anti-IFX ont été réalisés au moins 4 semaines après la RH. En cas de tests cutanés négatifs et en l'absence d'IgE, la ré-administration d'IFX était proposée après prémédication et avec une réduction de moitié de la vitesse de perfusion. En cas de positivité des tests ou de récurrence d'une RH lors de la ré-administration de l'IFX, un protocole d'induction de tolérance en douze étapes était proposé.

Résultats : 24 patients ont été inclus (maladie de Crohn : n = 20, rectocolite hémorragique : n = 4). Les prick tests à l'IFX étaient tous négatifs. L'IDR était positive chez un seul patient. Les anticorps IgE anti-IFX étaient négatifs chez 21 patients, positifs chez un patient et de réactivité intermédiaire pour deux patients. Il n'existait pas de relation entre les tests cutanés positifs et la présence d'IgE anti-IFX. Le relais par adalimumab était bien toléré pour 10/11 patients. La ré-administration d'IFX était bien tolérée pour 4/11 patients. Le protocole d'induction de tolérance à l'IFX était réalisé avec succès pour 3 patients sur 4.

Discussion : La vaste majorité des RH immédiates à l'IFX ne sont pas IgE médiées. Le bilan allergologique, incluant des tests cutanés et le dosage des IgE anti-IFX, a un intérêt clinique

limité. Le protocole d'induction de tolérance permet de poursuivre le traitement par IFX chez les patients atteints de MICI après la survenue d'une RH immédiate.

Introduction

L'infliximab (IFX) est efficace dans l'obtention et le maintien de la rémission dans les maladies de Crohn (MC) fistulisantes et endoluminales d'intensité modérée à sévère et dans les rectocolites hémorragiques (RC) (1). L'IFX est un anticorps (Ac) monoclonal de type immunoglobuline (Ig) G1- κ dirigée contre le TNF- α et constitué de séquences d'acides aminés d'origine humaine à 25 % et murine à 75 % : le site de reconnaissance de l'antigène est d'origine murine et la région constante est d'origine humaine (2). De nombreux effets secondaires ont été rapportés, incluant l'augmentation des risques carcinogène et infectieux, le développement de maladies auto-immunes et la survenue de réactions d'hypersensibilité (RH), aussi appelées réactions de perfusion (RP) (3).

Les réactions d'hypersensibilité sont classées en réactions immédiates et retardées. Survenant chez 10 à 40 % des patients traités par IFX (3–6), les RH immédiates font référence à toute réaction qui survient pendant ou dans les 24 heures suivant une perfusion d'IFX (7). En fonction de leur degré de sévérité, elles peuvent être classées en réactions légères, modérées ou sévères. La présentation clinique associe généralement de la fièvre, un exanthème ou une urticaire, une détresse respiratoire (bronchospasme ou œdème laryngé), une douleur thoracique et une hypotension (5–8). L'amélioration ou la résolution complète des symptômes est obtenue rapidement après l'adaptation du débit de perfusion et l'administration d'anti-histaminiques, de corticoïdes systémiques et/ou d'adrénaline (3,5–7). La physiopathologie des RH est toujours inconnue, supposée de type α (taux élevés de cytokines) ou de type γ (immune or cytokine imbalance syndrome) d'après la classification de Pichler (9). Cependant, ces réactions survenant généralement au cours ou après la deuxième administration d'IFX, une hypersensibilité de type β peut être suspectée, médiée par des immunoglobulines E (IgE) ou des immunoglobulines G (IgG) dirigées contre l'IFX (10). Des RH immédiates liées à des IgE ont été rapportées avec d'autres anticorps monoclonaux, tels que le cetuximab (11) et le rituximab (12). Des articles récents suggèrent que les IgE pourraient être impliquées dans les RH immédiates à l'IFX (13–15). La détection d'IgE anti-IFX et les tests cutanés (prick tests et intradermoréactions) pourraient avoir un intérêt pour la prise en charge des patients ayant présenté une RH immédiate à l'IFX (13,16,17). Dans les

précédentes études, la ré-administration de l'IFX après le bilan allergologique n'a pas été évaluée.

L'objectif principal de cette étude était d'identifier une hypersensibilité IgE-dépendante à l'IFX chez les patients ayant présenté une RH immédiate à l'IFX. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'intérêt du bilan allergologique dans la prise en charge des patients MICI ayant présenté une RH immédiate à l'IFX, et d'évaluer la tolérance de la réadministration de l'IFX chez ces patients, particulièrement l'intérêt des protocoles d'induction de tolérance.

Matériel et méthodes

Population

De novembre 2011 à mai 2014, tous les adultes et enfants pris en charge pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), respectivement dans les Services d'Hépatogastro-Entérologie et de Médecine Infantile du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, et ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate à l'IFX, ont été adressés au Département de Dermatologie et Allergologie et inclus dans cette étude prospective monocentrique.

Modalités d'administration de l'infliximab dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Chaque perfusion d'IFX était précédée d'une prémédication intraveineuse (IV) avec de l'hydrocortisone 200 milligrammes (mg) chez l'adulte et 50 mg chez l'enfant. Le traitement d'induction (ou traitement d'attaque) consistait en trois perfusions d'IFX administrées aux semaines 0, 2 et 6, sur une durée de deux heures (h), suivies d'une surveillance pendant 2h. Pendant le traitement d'entretien, les perfusions étaient administrées toutes les 8 semaines selon un protocole de perfusion rapide, sur une durée de 1h suivie d'une surveillance pendant 1h. Ce protocole a été instauré en 2011 (18,19) : précédemment, toutes les perfusions d'IFX étaient administrées sur une durée de 2h. La posologie standard d'IFX était de 5 mg/kg. En cas d'efficacité insuffisante ou de perte d'efficacité, des posologies plus élevées jusqu'à 10 mg/kg et/ou des intervalles plus courts entre les perfusions étaient proposés.

Grades de sévérité des réactions d'hypersensibilité

La sévérité des RH immédiates était déterminée selon la classification de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (20) présentée dans le **tableau 1**.

Collecte des données

Les données étaient recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et regroupaient les données démographiques (sexe, âge, indice de masse corporelle (IMC)), l'histoire

médicale de la MICI (type de MICI, date du diagnostic et d'instauration de l'IFX, traitements spécifiques de la MICI administrés au moment de la réaction et au moment du bilan allergologique), les antécédents personnels (atopie, allergies médicamenteuses, comorbidités), la notion d'atopie familiale, la description de la RH immédiate à l'IFX (date, nombre total de perfusions réalisées, posologie, débit de perfusion, grade et prise en charge de la réaction) et la ré-administration ou non d'IFX avant la réalisation du bilan allergologique (modalités et tolérance).

Détection des IgE anti-infliximab

Les IgE anti-IFX étaient mesurées au moins un mois après la survenue de la RH immédiate à l'IFX. L'analyse était réalisée telle que décrite par Olsewski *et al.* (21) en utilisant une technique de détection enzymo-fluorimétrique des IgE anti-IFX. Brièvement, la solution d'usage d'IFX à une concentration de 2 mg/mL était diluée dans 100 fois son volume de carbonate de sodium 0,1M pH 9,0 et secondairement fixée de manière covalente sur du Sepharose 6B activé par de l'époxy (Dutscher, Brumath, France) en mélangeant 0,65 g de gel avec 2 mg d'IFX. Un volume de 50 µL de gel en suspension était ensuite mis en incubation avec 50 µL de sérum de patient allergique pendant 3h à température ambiante. La phase solide était lavée à trois reprises avec 2 mL de tampon phosphate alcalin 0,05 M pH 7,4, de l'albumine de sérum bovin à 0,02 %, et était ensuite mise en incubation avec 50 µL d'IgE anti-humaines marquées par une galactosidase (Phadia Thermofisher Scientific, Montigny le Bretonneux, France) pendant 18h à température ambiante. La phase réactive était à nouveau lavée à trois reprises avec le même tampon et mise en incubation avec une solution de substrat fluorimétrique contenant du 4-méthylumbelliferyl galactopyranoside en tant que substrat de la β -galactosidase (Phadia Thermofisher Scientific, Montigny le Bretonneux, France). L'intensité fluorimétrique était mesurée grâce à un fluorimètre Victor (PerkinElmer, Villebon, France) avec excitation à 355 nm et détection à 460 nm. L'intensité du signal de fond était négligeable. Elle était mesurée en plaçant en incubation le gel d'IFX avec les anti-IgE et le substrat sans le sérum. L'analyse était considérée positive quand le pourcentage d'absorption des anti-IgE avec le sérum du patient (P) était deux fois plus élevé qu'avec le sérum contrôle (C).

Tests cutanés

Les prick tests et intradermoréactions (IDR) à l'IFX étaient réalisés au moins 4 semaines après la réaction afin de limiter le risque de faux négatifs. La solution commerciale d'IFX était utilisée et diluée progressivement dans du sérum physiologique (NaCl 0,9 %). La concentration d'usage de l'IFX est de 2 mg/mL. Les prick tests étaient réalisés sur la face antérieure de l'avant-bras à 0,2 mg/mL et, si négatif, à 2 mg/mL. Les lectures immédiates avaient lieu à 20 minutes (min) et les résultats étaient comparés avec ceux obtenus avec les témoins positif (histamine) et négatif (NaCl 0,9 %). Les prick tests étaient considérés comme positifs si le diamètre de la papule à 20 min était au moins 3 mm plus large que celui de la papule obtenue avec le témoin négatif (22,23).

Les IDR étaient réalisées sur la face d'extension du bras avec trois concentrations croissantes : 0,02 mg/mL, 0,2 mg/mL et 2 mg/mL. Une méthode standardisée était utilisée en injectant un volume contrôlé de 0,02 mL. La technique d'IDR, adaptée des recommandations européennes de Barbaud et Brockow, est actuellement en cours d'évaluation par le groupe ENDA (European Network for Drug Allergy) (22,23). Le diamètre moyen de la papule d'injection (Pi) était mesuré juste après l'injection. La lecture immédiate était réalisée à 20 min, et les IDR considérées comme positives si le diamètre de la papule à 20 min (P20) était au moins 3 mm plus large que Pi, avec un érythème périphérique (22). Toutes les valeurs moyennes de Pi, P20 et de l'érythème périphérique (E20) étaient reportées pour chaque concentration testée.

Les données des tests étaient colligées dans le logiciel du plateau de dermato-allergologie (Diamm-toxiderm, Société Microsix, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France).

Protocole de l'étude

Cette étude prospective suivait un protocole standardisé. Les tests cutanés à l'IFX et la détection des IgE anti-IFX étaient réalisés chez tous les patients, au moins 4 semaines après la survenue de la RH immédiate à l'IFX.

En cas de négativité des tests cutanés et/ou des IgE anti-IFX, l'IFX était ré-administré avec un doublement de la durée de perfusion, précédé d'une prémédication IV associant 5 mg de dexchlorpheniramine et 200 mg d'hydrocortisone (50 mg chez l'enfant).

En cas de tests cutanés positifs, d'IgE anti-IFX positives et/ou de récurrence d'une RH immédiate lors de la ré-administration de l'IFX, une induction de tolérance à l'IFX était proposée selon le protocole en 12 étapes publié par Hong *et al.* (24).

Chez les enfants, lorsque la reprise de l'IFX était décidée, une induction de tolérance était d'emblée proposée.

Ethique

Cette étude concernant l'évaluation des pratiques a reçu l'approbation du Président du Comité Ethique du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), l'autorité française de protection des données personnelles, était informée du recueil des données pour cette étude (n° 1404720).

Résultats

Caractéristiques de la population

Vingt-quatre patients étaient inclus, âgés de 12 à 70 ans (médiane méd : 34, moyenne moy : 38,4). Vingt patients étaient atteints de MC (83 %) et 4 de RCH (17 %). Parmi eux, 6/24 (25 %) avaient un terrain atopique personnel (symptômes cliniques et au moins un prick test positif aux pneumallergènes) et 8/24 (33 %) un antécédent familial d'atopie. Un antécédent personnel d'allergie médicamenteuse était retrouvé chez 7 patients (29 %).

Au moment de la réaction d'hypersensibilité immédiate à l'IFX, 22 patients étaient traités par IFX seul, un patient par IFX plus azathioprine (AZA), et un patient par IFX plus dérivés aminosalicylés (5-ASA). La posologie de l'IFX était 5 mg/kg pour 21 patients (87,5 %), et 10 mg/kg pour trois patients (12,5 %), avec une intercurse de 8 semaines chez 17 patients (71 %) et 6 semaines chez 2 patients (8 %). Cinq patients étaient en cours de traitement d'attaque par IFX (21 %). La durée de perfusion était de 1h pour 9 patients (37,5 %), de 2h pour 13 patients (54 %), et de 3h pour 2 patients (8,5 %).

Description des réactions d'hypersensibilité immédiate à l'infliximab

Les données concernant les RH immédiates à l'IFX sont détaillées dans le **Tableau 2**.

Les réactions d'hypersensibilité immédiate survenaient entre la 1^{ère} et la 78^{ème} perfusion (Méd 6 ; Moy 12,8 ; écart type 18) : 19 patients (79 %) avaient reçu moins de 20 cures. Dans cinq cas (patients n°3, 8, 20, 21, 11), il s'agissait d'une reprise d'IFX, respectivement 24, 18 (n = 2), 9 et 4 mois après l'arrêt. La meilleure illustration est donnée par le patient n°11 qui présentait une RH immédiate après sa troisième exposition à l'IFX: il avait déjà été traité par IFX 7 ans auparavant arrêté en raison de nausées, puis l'IFX avait été réintroduit d'octobre 2010 à mars 2013, de nouveau stoppé pour cause de chirurgie liée à la MICI et finalement repris en juillet 2013.

Les RH étaient de grade 1 dans 8 cas, grade 2 dans 11 cas et grade 3 dans 5 cas, sans réaction de grade 4. Le délai de survenue de la réaction après le début de la perfusion était connu dans 17 cas et le délai moyen était de 35 min (Méd 5 ; σ 52,6 ; valeurs extrêmes 5-210). Les réactions survenaient après la fin de la perfusion d'1h chez deux patients. Après l'arrêt de la perfusion, la prise en charge thérapeutique reposait sur l'administration IV de corticoïdes et

d'antagonistes des récepteurs de type 1 à l'histamine chez 84 % des patients. La résolution des symptômes était obtenue en quelques minutes dans tous les cas, sans qu'aucun transfert en unité de soins intensifs n'ait été nécessaire.

L'IFX était ré-administré par l'équipe de gastroentérologie dans 4 cas avant le bilan allergologique (patients n°10, 12, 13 et 20) : malgré un débit de perfusion réduit de moitié et une prémédication, cette tentative se soldait par une récurrence de réaction immédiate pour tous les patients.

Résultats du bilan allergologique

Le bilan allergologique était réalisé entre un et 58 mois après la survenue de la RH immédiate à l'IFX (Moy 8 ; Méd 2). Seize patients étaient testés dans les trois mois suivant la réaction, 4 dans les 4 à 6 mois, deux patients à 12 mois et deux autres plus de 2 ans après la réaction.

Au moment du bilan allergologique, 13/24 patients ne recevaient aucun traitement spécifique pour leur MICI. Parmi les autres, 4 patients étaient traités par adalimumab (ADA), trois par dérivés aminosalicylés, trois par corticothérapie systémique, un par azathioprine, et un par méthotrexate. Les corticoïdes systémiques et les autres traitements immunosuppresseurs ne pouvaient être interrompus avant le bilan allergologique.

Les prick tests étaient négatifs chez tous les patients. Concernant les IDR, le diamètre moyen de P_i était 5 mm (4,96) après l'injection de 0,02 mL d'IFX et 4,9 mm après l'injection de 0,02 mL de sérum physiologique. Seul un patient (patient n°7) avait une IDR positive à l'IFX à la concentration de 0,02 mg/mL (P_i = 6 mm, P_{20} = 10 mm/ E_{20} = 50 mm). Aucune concentration irritante n'était constatée pour les prick tests et les IDR. Aucun effet secondaire aux tests cutanés n'était rapporté.

La majorité des mesures d'IgE anti-IFX était réalisée au moins un mois après la réaction, juste avant les tests cutanés. Les anticorps IgE anti-IFX étaient négatifs chez 21/24 patients pour lesquels les tests cutanés étaient négatifs. Seul un patient (patient n°7), qui avait présenté une RH de grade 2, avait des IgE anti-IFX positives avec tests cutanés négatifs. Les IgE anti-IFX ont été mesurées à un niveau intermédiaire compatible avec une allergie chez 2/24 patients (patients n°10 et 22) : ils avaient respectivement présenté des RH immédiates de

grade 2 et 3 avec des tests cutanés négatifs. Pour le patient n°21, qui avait présenté une RH de grade 3 avec une IDR positive à l'IFX, les IgE anti-IFX étaient mesurées à trois reprises : les IgE anti-IFX étaient positives le jour de la RH, mais non détectables un et deux mois plus tard.

Modalités de traitement de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin après le bilan allergologique (Figure 1)

En fonction des résultats du bilan allergologique, nous proposons de réintroduire l'IFX à un débit de perfusion plus lent avec prémédication chez 16/24 patients. Un protocole d'induction de tolérance était proposé chez 8/24 patients pour les raisons suivantes : jeune âge pour deux patients (patients n°14 et 19), reprise antérieure de l'IFX non tolérée pour quatre patients (patients n°10, 12, 13 et 20) et preuve d'un mécanisme IgE-médié de la RH immédiate à l'IFX chez deux patients (présence d'IgE anti-IFX avec IDR négative chez le patient n°7, et tests cutanés positifs avec IgE anti-IFX négatives pour le patient n°21).

La décision finale était prise par l'équipe de gastroentérologie, particulièrement en fonction des traitements reçus antérieurement. Trois options thérapeutiques étaient disponibles : switch pour l'ADA (groupe 1), reprise de l'IFX avec un débit plus lent et une prémédication (groupe 2) et induction de tolérance à l'IFX (groupe 3). Le patient n°2 était perdu de vue.

Onze patients étaient switchés pour l'ADA (groupe 1) pour les motifs suivants : ré-administration d'IFX antérieurement mal tolérée (n = 4), RH de grade 3 (n = 3), IDR positive (n = 1), IgE anti-IFX positives (n = 1), faible positivité des IgE anti-IFX (n = 1), et refus d'une reprise de l'IFX par le patient (n = 1). L'ADA était inefficace pour le patient n°3, secondairement inclus dans le groupe 2 (reprise de l'IFX avec un débit plus lent et une prémédication).

Dans le groupe 2 (n = 11), la réintroduction d'IFX avec un débit de perfusion réduit de moitié était bien tolérée chez seulement 4/11 patients : ils avaient tous des tests cutanés et des IgE anti-IFX négatives ; tous sauf un avaient reçu plus de 20 cures d'IFX avant la survenue de la RH immédiate (Valeurs extrêmes 25-78). Des récurrences de RH immédiate étaient observées chez 7/11 patients avec un bilan allergologique négatif. Parmi les 7 patients n'ayant pas toléré la perfusion à débit réduit, les réactions observées n'étaient pas sévères (grade 2 : n = 6 ; grade 1 : n = 1) et tous sauf un avaient reçu moins de 10 cures avant la première réaction

(Valeurs extrêmes 1-7). Le protocole d'induction de tolérance était réalisé et bien toléré chez deux de ces 7 patients.

Enfin, dans le groupe 3 (protocole d'induction de tolérance) (n = 2), la désensibilisation à l'IFX était bien tolérée dans un cas nécessitant l'adjonction d'antihistaminiques et d'anti leucotriène ; une réaction de grade 2 récidivait dans l'autre.

Discussion

La prise en charge des réactions d'hypersensibilité immédiate à l'IFX constitue un challenge en pratique clinique, du fait de leur sévérité chez environ 5 % des patients et de l'arrêt consécutif du traitement par IFX (25). Le mécanisme des réactions d'hypersensibilité immédiate à l'IFX reste mal compris. Des études antérieures ont montré que les RH à l'IFX, de même que la perte d'efficacité de ce traitement, étaient liées à l'apparition d'anticorps anti-IFX (AAI) (26–30). L'évaluation allergologique peut comprendre des tests cutanés et la recherche d'IgE anti-IFX. La plupart des études concernant les AAI ne précisait pas quel type d'Ig était en cause.

Il s'agit de la plus large population de patients MICI ayant bénéficié d'un bilan allergologique suite à une RH immédiate à l'IFX (13,16,17,31,32). Comme observé dans les études précédentes, les prick tests étaient négatifs pour tous nos patients. Une IDR positive était observée chez 1/24 patient. Brennan *et al.* (31) rapportaient des IDR à l'IFX positives chez 4/6 patients et Matucci *et al.* (17) chez 7/23 patients. Cependant, Lelong *et al.* n'observaient aucune IDR positive sur 4 patients (32). Des techniques d'IDR différentes et des critères de positivité différents, comme le montre le **Tableau 3**, pourraient expliquer les différences de résultats entre les études et gêner leur comparaison. La concentration d'IFX de 10 mg/mL a été récemment définie comme non irritante pour les IDR à l'IFX (17,33). Nous avons utilisé une concentration plus basse de 2 mg/mL (la concentration d'usage) ce qui a pu conduire à des résultats faussement négatifs. Néanmoins, Lelong *et al.* (32) n'observaient aucune positivité à une concentration d'IDR de 10 mg/mL et, Matucci *et al.* (17) rapportaient 7/23 IDR positives à une concentration plus faible de 1 mg/mL.

Quelques études ont montré que des réactions d'hypersensibilité immédiate à l'IFX étaient liées à la présence d'IgE anti-IFX (13–16,34). Dans notre étude, les anticorps IgE anti-IFX étaient positifs chez seulement 1 patient sur 24 et faiblement positifs chez 2/24 patients. Nous n'avons trouvé aucune relation entre des tests cutanés positifs et la présence d'IgE anti-IFX. Le seul patient avec une IDR positive, 28 jours après la RH immédiate à l'IFX dans notre étude, avait des IgE anti-IFX détectables le jour de la réaction, mais indétectables un et deux mois plus tard. Un patient de notre étude avait des IgE anti-IFX détectables un an après la RH, ce qui est rarement observé. Matucci *et al.* (17) avaient trouvé une corrélation entre des tests cutanés positifs et des IgE anti-IFX détectables chez 6/7 patients. Notre bilan allergologique était réalisé dans les deux mois suivant la RH chez 14/24 patients (1 mois : n = 9, 2 mois : n = 5), ce qui est comparable au protocole de Matucci *et al.* (17). La réactivité *in vivo* et *in vitro* persiste uniquement pendant une courte période : dans l'étude de Matucci *et al.*, les tests cutanés et les IgE anti-IFX étaient tous négatifs, 8 mois après la survenue de la RH à l'IFX (17). Ces résultats sont concordants avec les études antérieures : les AAI deviennent indétectables dans les 12 mois suivant l'arrêt de l'IFX pour la majorité des patients (35). Les traitements immunosuppresseurs concomitants, tels que azathioprine et méthotrexate, préviennent le développement d'AAI (26,28,30,36–38) : dans notre étude, le traitement immunosuppresseurs suivi par 9/24 patients a pu conduire à des faux négatifs concernant les tests cutanés et la détection des IgE anti-IFX. Néanmoins, de tels traitements étaient également suivis par les patients de l'étude de Matucci *et al.* (17).

La négativité des IgE anti-IFX dans notre étude suggère que la vaste majorité des RH immédiates à l'IFX ne sont pas liées à des IgE anti-IFX mais à des IgG anti-IFX, comme l'a précédemment démontré Steenholdt *et al.* (39) : les IgE anti-IFX étaient indétectables sur tous les prélèvements sanguins obtenus dans l'heure (n = 14) jusqu'à 9 jours (n = 6) suivant les RH, contrairement aux IgG anti-IFX qui étaient observés dans tous les cas. L'impact des IgG anti-IFX sur la perte de tolérance et d'efficacité de l'IFX a été confirmé par la suite (40).

D'après nos résultats, les tests cutanés à l'IFX et la mesure d'IgE anti-IFX sont d'un apport limité dans les RH immédiates dues à l'IFX. Des études prospectives réalisées sur de plus grands effectifs sont nécessaires pour confirmer ces données. Si un bilan allergologique est décidé, les tests cutanés doivent être réalisés assez rapidement après la réaction. Nous ne

recommandons pas la réalisation de prick tests qui sont négatifs dans toutes les séries, quelle que soit la concentration d'IFX utilisée. Un protocole standardisé de réalisation des IDR est indispensable pour permettre la comparaison des résultats. Nous proposons d'utiliser les recommandations du groupe ENDA (22). Le seuil de spécificité doit être évalué avec cette méthode standardisée pour les concentrations de 2 mg/mL et 10 mg/mL.

La ré-administration d'IFX après une RH immédiate a été précédemment décrite comme bien tolérée (7,41). Nous avons évalué la possibilité de ré-administration de l'IFX dans les suites d'une RH immédiate à l'IFX, en fonction des résultats du bilan allergologique. Le switch vers l'ADA était bien toléré pour 10/11 patients dans notre étude : ceci est comparable aux données de la littérature (42–45). Néanmoins, un de nos patients, n'ayant pas toléré la reprise d'IFX, développait une RH immédiate de grade 1, 30 minutes après la seconde injection d'ADA. Aucune réactivité croisée des anticorps anti-IFX avec l'ADA n'a été démontrée à ce jour (39). Une intolérance à l'ADA est rarement décrite dans les suites d'une RH immédiate à l'IFX : il s'agit du troisième cas rapporté jusqu'à présent (15,46).

Sept sur 11 patients, ayant des tests cutanés et des IgE anti-IFX négatifs, présentaient une récurrence de RH immédiate lors de la ré-administration d'IFX, malgré un débit réduit de perfusion et une prémédication par antihistaminiques et corticoïdes. Aucune réaction sévère ne survenait. Ainsi, un bilan allergologique négatif ne permettait pas de prédire la tolérance de la ré-administration ultérieure de l'IFX. La reprise d'IFX semble être mieux tolérée chez les patients ayant reçu un plus grand nombre de perfusions antérieurement à la réaction. Selon une publication récente, la reprise de l'IFX peut être bien tolérée et efficace chez des patients atteints de MICI après une interruption d'une durée médiane de 15 mois (47). L'intérêt d'une prémédication par corticoïdes et/ou anti-histaminiques est controversé (47–51). Les traitements immunosuppresseurs (azathioprine et méthotrexate) administrés de manière concomitante à la reprise de l'IFX semblent être le seul facteur préventif d'une RH (47).

Les protocoles d'induction de tolérance ont été précédemment décrits comme étant bien tolérés chez la majorité des patients ayant présenté une RH immédiate à l'IFX (31,32,52). Des modifications du protocole sont parfois nécessaires (ajout d'antihistaminiques, de

montelukast, d'aspirine et/ou allongement ou suppression d'un pallier) en cas de récurrence d'HR au cours d'une précédente désensibilisation, mais les réactions sévères sont rares (31,32,52). Notre étude confirme ces données. Le protocole de désensibilisation en 12 étapes était bien toléré chez 3 patients sur 4 et devait être ajusté pour un patient ; aucune réaction sévère ne survenait. Ainsi, un protocole d'induction de tolérance à l'IFX permet la poursuite de l'IFX chez la majorité des patients aux antécédents de RH immédiate à l'IFX. Ce protocole devrait uniquement être réalisé en milieu hospitalier spécialisé, à proximité d'un service de réanimation. Nous proposons un algorithme décisionnel concernant la prise en charge des patients ayant présenté une RH immédiate à l'IFX (**Figure 2**).

Il s'agit de la première étude qui évaluait la possibilité de ré-administration de l'IFX chez les patients suivis pour une MICI ayant présenté une RH immédiate à l'IFX, suivant un protocole prospectif et standardisé basé sur une évaluation allergologique, comportant des tests cutanés et le dosage des IgE anti-IFX. Notre étude est limitée par le faible effectif de notre population, et un délai long entre la survenue de la RH immédiate à l'IFX et la réalisation des tests allergologiques chez 10/24 patients.

Conclusion

D'après notre étude, la majorité des réactions d'hypersensibilité immédiate à l'IFX n'est pas IgE médiée. Ainsi, la réalisation de tests cutanés et la mesure des IgE anti-IFX présente peu d'intérêt. En cas de réalisation d'un bilan allergologique, une méthode standardisée devrait être adoptée concernant les IDR pour permettre la comparaison des résultats entre études, et les tests devraient être réalisés le plus tôt possible. La prise en charge des patients suivis pour une MICI aux antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate à l'IFX peut être problématique. Les protocoles d'induction de tolérance à l'IFX offrent une intéressante opportunité de poursuivre l'IFX chez ces patients, avec efficacité et sécurité.

ABSTRACT

Background: Infliximab (IFX) is a chimeric monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha, used for the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). Immediate hypersensitivity reactions (HR) are frequently reported.

Objectives: We investigated the potential IgE-mediated mechanism underlying immediate HR to IFX. Secondary objectives were to evaluate the utility of allergological evaluation for the management of IBD patients with a history of acute HR to IFX and, to evaluate the tolerability of IFX retreatment after HR.

Methods: This was a prospective single-center study including pediatric and adult IBD patients with previous immediate HR to IFX. Skin tests to IFX, including prick tests and intradermal tests (IDT), and measurement of anti-IFX IgE antibodies were performed at least 4 weeks after HR. In case of negative skin tests and negative IgE antibodies, IFX re-administration was performed with a twice-reduced infusion rate together with premedication. In case of positive tests or recurrence of HR during IFX re-administration, a twelve-step desensitization protocol was proposed.

Results: 24 IBD patients were included (Crohn's disease: n = 20; ulcerative colitis: n = 4). Prick tests to IFX were all negative. IDT was positive in one patient. Anti-IFX IgE antibodies were negative in 21 patients, positive in one patient, and intermediate in two patients. No relationship was observed between positive skin tests and positivity of anti-IFX IgE antibodies. Switch to adalimumab was well tolerated in 10/11 patients. IFX re-administration was well tolerated in 4/11 patients. Desensitization protocol to IFX was successful in 3 out of 4 patients.

Discussion: The vast majority of immediate HR to IFX are not IgE-mediated. Allergological evaluation, including skin tests and measurement of anti-IFX IgE antibodies, is of poor clinical utility. Desensitization protocol may allow continuation of IFX therapy in IBD patients with a history of immediate HR.

Introduction

Infliximab (IFX) is effective in inducing and maintaining remission in moderate to severe luminal and fistulizing Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) (1). IFX is a chimeric immunoglobulin (Ig) G1- κ monoclonal anti-TNF- α antibody (Ab) consisting of approximately 75% human and 25% murine amino-acid sequences: the antigen binding region of the antibody is murine and the constant region is human (2). Several side effects have been reported, including malignancies, infections, autoimmunity and hypersensitivity reactions (HR), also called infusion reactions (IR) (3).

Hypersensitivity reactions are classified as acute or delayed. Occurring in 10-40% of patients treated with IFX (3–6), acute HR refer to any adverse reaction which occurs during or within 24 hours of an initial or subsequent IFX infusion (7). They can be categorized according to their severity degree as mild, moderate or severe, and symptoms commonly include fever, rash or urticaria, respiratory distress (bronchospasm or laryngeal oedema), chest pain and hypotension (5–8). Symptoms usually resolve completely after infusion rate adjustments and treatment with antihistamines, corticosteroids and/or adrenalin/epinephrine (3,5–7).

Mechanisms of HR are poorly known. Pichler proposed that HR to IFX could be of type α (high cytokine levels) or type γ (immune or cytokine imbalance syndrome) (9). However, given that these reactions generally occur during or after the second IFX infusion, type β hypersensitivity can be suspected, mediated by immunoglobulins E (IgE) or immunoglobulins G (IgG) directed towards IFX (10). Acute HR mediated by IgE have been reported with other biological agents, such as cetuximab (11) and rituximab (12). Recent reports suggested that IgE may contribute to acute HR to IFX (13–15). Anti-IFX specific IgE detection and skin tests (prick tests and intradermal tests) could also have an interest in the management of patients who have experienced IFX acute HR (13,16,17). In previous studies, retreatment with IFX was not evaluated after allergological tests.

In this study, we seek to identify IgE-mediated hypersensitivity to IFX in patients with acute infusion reactions. Secondary objectives were to evaluate the utility of allergological evaluation in the therapeutic management of IBD patients with history of acute IR to IFX, and to evaluate the tolerability of IFX retreatment after IR, especially the utility of desensitization protocols.

Material and Methods

Population

From November 2011 to May 2014, all pediatric and adult patients with IBD, hospitalized in the Department of Pediatrics or in the Department of Gastroenterology in Nancy University Hospital, who experienced an acute HR to IFX, were referred to the Dermatology and Allergology Department and then included in this prospective single-center study.

Infliximab regimen in inflammatory bowel disease

Each IFX infusion was preceded by an intravenous (IV) premedication with hydrocortisone 200 milligrams (mg) in adults and 50 mg in children, according to routine practice. Induction regimen consisted of three IFX infusions administered at weeks 0, 2 and 6, given over 2 hours (h) with a subsequent 2h monitoring period. For maintenance therapy, infusions were given every 8 weeks over 1h with a subsequent 1h monitoring period, according to a rapid infusion schedule. This rapid schedule took place in 2011 (18,19): previously, all IFX infusions were given over 2h. Standard IFX dose was 5 mg/kg; higher doses up to 10 mg/kg at shortened intervals as frequently as every 4 weeks were administered in patients with insufficient response or loss of effectiveness.

Grading of acute hypersensitivity reactions

Severity of acute HR was determined according to the classification of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care (20), as showed in **Web Table 1**.

Data collection

Data were collected from patients' medical chart and consisted of demographic data (sex, age, Body Mass Index (BMI), medical history of IBD (type of IBD: CD or UC), date of diagnosis, starting date of IFX, medications administered for IBD at time of HR and at time of allergological evaluation), personal past medical history (atopy, allergies to medications, comorbidities), history of familial atopy, description of IR to IFX (date, total number of received infusions, re-exposure to IFX, scheduled dose of IFX, infusion rate, grade of IR,

management of IR), and re-administration of IFX (protocol and tolerability) that was performed before sending the patient to our department for allergological evaluation.

Anti-IFX IgE antibodies detection

Anti-IFX IgE antibodies were measured at least one month after the acute HR to IFX. The assay was performed as described by Olsewski *et al.* (21), using an enzyme-fluorimetric detection of anti-IFX IgE. Briefly, the usage solution of IFX at a concentration of 2 mg/mL was dialyzed against 100 fold-volume of 0.1M sodium carbonate pH 9.0 and subsequently covalently bound to epoxy-activated Sepharose 6B (Dutscher, Brumath, France) by mixing 0.65 g of gel expanded in sodium carbonate with 2 mg of IFX. A volume of 50 µl of gel suspension was then incubated with 50 µl of sera from allergic patients for 3 h at room temperature. The solid phase was washed three times with 2 ml of 0.05 M phosphate buffer pH 7.4, 0.5 M NaCl, 0.02% BSA and was subsequently incubated with 50 µl of galactosidase-labelled antihuman IgE (Phadia Thermofisher Scientific, Montigny le Bretonneux, France) for 18 h at room temperature. The reactive phase was washed again three times with the same buffer and incubated with a fluorimetric substrate solution containing 4-Methylumbelliferyl galactopyranoside as β -galactosidase substrate (Phadia Thermofisher Scientific, Montigny le Bretonneux, France). Fluorimetric intensity was measured in a Victor fluorimeter (PerkinElmer, Villebon, France) with excitation at 355 nm and detection at 460nm. The intensity of background signal was negligible. It was measured by incubating the IFX-gel with anti-IgE and substrate without serum. The assay was considered positive when the percentage of uptake of labelled anti-IgE with the patient sera (P) was two-fold higher than that of control sera (C).

Skin tests

Prick tests and intradermal tests (IDT) to IFX were performed at least 4 weeks after the initial reaction to reduce false-negative results. It was carried out with the commercial IFX preparation which was diluted further in normal saline for intradermal testing. Usage concentration of IFX is 2 mg/mL. Prick tests were performed on the volar aspect of the forearm at 0.2 mg/mL, then if negative, at 2 mg/mL. Immediate readings were carried out at 20 minutes (min) and results were compared with those obtained with positive (histamine)

and negative (0.9% saline) controls. Prick tests were considered positive when a wheal with a diameter at least 3 mm larger than the wheal produced by a negative control was present 20 min later (22,23).

Intradermal tests were performed on the extensor surface of the arm with three concentrations: 0.02 mg/mL, 0.2 mg/mL and 2 mg/mL. A standardized procedure was followed by injecting a controlled volume of 0.02 mL. This method for IDT, based on the European recommendations by Barbaud (23) and Brockow (22), is now under evaluation by the ENDA group (European Network for Drug Allergy). The mean diameter of the injection wheal (W_i) was measured just after injection. Immediate reading was done at 20 min and IDT considered positive if the diameter of reaction wheal (W_{20}) was at least 3 mm larger than W_i , accompanied with a surrounding erythema (22). All mean values of W_i and W_{20} and the surrounding erythema at 20 min (E_{20}) were reported for all tested concentrations. Data were collected from a database (DIAMM-Allergo, Laboratory Microsix and University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France).

Management of IBD patients according to results of allergological tests

For this prospective study, we used a standardized study protocol. IFX skin testing and measure of anti-IFX IgE antibodies were performed for all patients who had experienced an acute hypersensitivity reaction to IFX, at least 4 weeks after reaction.

In case of negativity of skin tests and/or anti-IFX IgE antibodies measure, IFX was re-administered with a twice-reduced infusion rate, preceded by an IV premedication with dexchlorpheniramine 5 mg and hydrocortisone 200 mg (50 mg in children).

In case of positive skin tests, positive anti-IFX IgE antibodies or recurrence of acute HR during IFX re-administration, a desensitization protocol towards IFX was proposed according to the twelve-step protocol published by Hong *et al.* (24).

For children, desensitization protocol was the first option in case of IFX re-administration.

Ethics

This study concerning routine practice evaluation received the approval of the President of the ethical committee of Nancy University Hospital. Information about the Nancy IBD cohort is reported to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no. 1404720), which supervises the implementation of the act regarding data processing, data files and

individual liberties that came into effect on 6 January 1978, and was amended on 6 August 2004, to protect the personal data of individuals.

Results

Patients' characteristics

Twenty-four patients were included, aged from 12 to 70 years (median 34). Twenty patients had CD (83%) and 4 UC (17%). Among them, 6/24 (25%) of patients had a personal atopy (clinical symptoms and at least one positive prick test to aeroallergens) and 8/24 (33%) a familial history of atopy. Seven patients (29%) had a personal history of drug allergy.

At time of acute infusion reaction, 22 patients were treated with IFX alone, one patient with IFX plus azathioprine, and one with IFX plus 5-aminosalicylic derivatives. IFX regimen was 5 mg/kg in 21 patients (87.5%) and 10 mg/kg in three patients (12.5%), every 8 weeks in 17 patients (71%) and every 6 weeks in two patients (8%). Five patients were receiving IFX induction regimen (21%). Concerning infusion duration, it was 1 hour in 9 patients (37.5%), 2 hours in 13 patients (54%), and 3 hours in two patients (8.5%).

Acute infusion reactions to infliximab

Details on acute infusion reactions to IFX are described in **Table 2**.

Acute IR occurred between the 1st and 78th infusion (Median Mdn 6; Standard Deviation SD 18): 19 patients (79%) had received less than 20 infusions. In 5 cases (patients n°3, 8, 20, 21, 11), the IR occurred after re-exposure, respectively 24, 18 (n = 2), 9 and 4 months after stopping IFX. The best illustration is given by patient n°11 who underwent an IR after the third exposure. He had already received IFX 7 years earlier stopped because of nausea, then IFX was re-introduced from October 2010 to March 2013, stopped again because of a surgery related to CD and finally re-administered in July 2013. Infusion reactions were of grade 1 in 8 cases, grade 2 in 11 and grade 3 in 5 cases, without any grade 4 reaction. The delay to onset of the reactions after infusion initiation was known in 17 cases and the mean delay was 35 min (Mdn 5; SD 52.6; Range 5-210). Reactions occurred after the end of the one-hour infusion in two patients. After stopping infusion, reactions management was based on IV administration of corticosteroids and anti-histamine 1 receptor antagonists in 84% of the patients. Rapid improvement and symptoms resolution was obtained in a few minutes in all patients cases without any necessary transfer to an Intensive Care Unit. IFX was re-administered by the gastroenterological staff in 4 cases before allergological evaluation

(patients n°10, 12, 13 and 20), with a twice-reduced infusion rate associated with a premedication, but this attempt was followed by the recurrence of the HR for all of them.

Allergological evaluation results

Allergological evaluation was performed one month to 58 months after the occurrence of IFX IR (Avg 8; Mdn 2). Sixteen patients were tested within three months after reaction, 4 within 4 to 6 months, two patients at 12 months, and two more than two years after IR.

At time of allergological evaluation, 13/24 patients had no specific medication for IBD. Among the other ones, 4 patients were treated with adalimumab (ADA), three with 5-aminosalicylic derivatives, three with systemic corticosteroids, one with azathioprine, and one with methotrexate. Corticosteroids and immunosuppressive drugs could not be stopped before allergological evaluation.

Prick tests were negative in all patients. Concerning IDT, the mean diameter of Wi was 5 mm after injecting 0.02 mL of IFX and 4.9 mm after injection of 0.02 mL of saline. Only one patient (patient n°21) had a positive IDT obtained with IFX diluted at 0.02 mg/mL (Wi = 6 mm, W20 = 10 mm/E20 = 50 mm). No irritating concentration was detected for both prick tests and IDT. There was no unexpected adverse reaction to the skin testing procedure in all patients.

The majority of anti-IFX IgE measurements were performed at least one month after IR, just before skin tests. Anti-IFX IgE antibodies were negative in 21/24 patients with negative skin tests. Only one patient (patient n°7), who experienced a Grade 2 IR, had positive anti-IFX IgE with negative skin tests. Anti-IFX IgE antibodies were measured at an intermediate level compatible with allergy in 2/24 patients (patients n°10 and 22): they had respectively grade 2 and grade 3 IR and no positive skin test. Patient n°21, who experienced a grade 3 IR with positive IDT to IFX, had three consecutive measurements of anti-IFX IgE antibodies: anti-IFX IgE were positive on the date of IR, but he had negative anti-IFX IgE antibodies one month and two months after IR.

Management of IBD treatment following allergological evaluation (Figure 2)

Based on allergological results, we proposed to reintroduce IFX at a lower rate of infusion with premedication in 16/24 patients. We proposed to use a 12-step desensitization protocol in 8/24 patients for the following reasons: young age in two patients (patients n°14 and 19), prior non-tolerated IFX re-administration in four patients (patients n°10, 12, 13 and 20) and proof of IgE-mediated hypersensitivity reactions in two patients (positivity of IgE anti-IFX with negative IDR in patient n°7, and positive skin test with undetectable IgE anti-IFX in patient n°21).

The final decision was made by the gastroenterological staff, especially regarding the prior received medications. Three therapeutic options were available: switch to adalimumab (ADA) (group 1), IFX retreatment with a lower rate and a premedication (group 2), and desensitization protocol (group 3). Patient n°2 was lost to follow-up.

Switch to ADA (group 1) was chosen for 11 patients for the following reasons: prior non-tolerated IFX re-administration (n = 4), grade 3 IR (n = 3), positive IDT (n = 1), positive anti-IFX IgE antibodies (n = 1), intermediate level of anti-IFX IgE antibodies (n = 1), and patient refusal of IFX retreatment (n = 1). ADA was not efficient in one case (patient n°3), so the patient was secondly included in group 2 (IFX retreatment with a lower rate of infusion and a premedication).

In group 2 (n = 11), IFX re-administration was well tolerated in only 4/11 patients: they all had negative IDT and negative anti-IFX IgE antibodies; all but one had received more than 20 infusions prior to reaction (Range 25-78). Recurrent IR occurred in 7/11 patients with negative allergological evaluation, except a weak positivity of anti-IFX IgE antibodies in one patient. Among the 7 patients who did not tolerate the reduced speed infusion, the recurrences of IR were not severe (grade 2: n = 6; grade 1: n = 1), and all but one had received less than 10 infusions prior to IFX reaction (range 1-7). Desensitization protocol was well tolerated in two of these 7 patients.

Group 3 (desensitization protocol) included two patients: desensitization protocol was well tolerated in one case requiring the adjunction of antihistamines and antileukotriene drugs; grade 2 infusion reaction recurred in the other one.

Discussion

Management of immediate hypersensitivity reactions to IFX is a challenge in clinical practice, because of their severity in about 5% of IBD patients and the subsequent discontinuation of IFX therapy (25). Mechanisms mediating acute IR to IFX remain incompletely understood. Previous studies showed that IR to IFX, as well as loss of treatment response, are linked to development of antibodies to IFX (ATI) (26–29). Allergological evaluation may include skin tests and measurement of ATI. Most of studies concerning ATI do not specify which type of Ig is involved.

It is the largest population of IBD patients who underwent skin tests to IFX after experiencing an acute IR to IFX (13,16,17,31,32). As observed in other studies, prick tests were negative in all of our patients. Positive IDT was observed in only one patient. Brennan *et al.* (31) reported positive IDT in 4/6 patients and Matucci *et al.* (17) in 7/23 patients. However, Lelong *et al.* found no positive IDT out of 4 patients (32). Different skin tests procedures and criteria of positivity, as shown in **Table 3**, could explain discrepancies on IDT results and impair comparison between studies. Non irritating IDT concentration for IFX has recently been defined as 10 mg/mL (17,33). We used a lower concentration of 2 mg/mL (the usage concentration) which could lead to false negative results. However, Lelong *et al.* (32) observed no positive result at an IDT concentration of 10 mg/mL (32) and, Matucci *et al.* (17) reported 7/23 positive IDT at a lower concentration of 1 mg/mL (17).

Few studies have shown that acute IR to IFX were related to anti-IFX IgE antibodies (13–16,34). We found positive anti-IFX IgE antibodies in only one out of 24 patients and weakly positive anti-IFX IgE antibodies in two patients. There was no relationship between positive skin tests and positive anti-IFX IgE antibodies. The single patient with positive IDT 28 days after IR in our study had positive anti-IFX IgE antibodies on the day of the IR, but IgE were undetectable one and two months after IR. Anti-IFX IgE antibodies were detectable in a patient with negative skin tests, one year after IR, which is rarely observed. Matucci *et al.* found a correlation between positive skin tests and detection of anti-IFX IgE antibodies in 6/7 patients (17). We performed allergological evaluation within two months following IR in

14 patients (1 month: n = 9; 2 months: n = 5), which is comparable to Matucci's protocol (17). *In vitro* and *in vivo* reactivity persists only for a short duration; in Matucci *et al.*, both anti-IFX IgE antibodies and skin tests were negative, 8 months after IR to IFX (17). These results are consistent with previous studies: ATI were undetectable within 12 months of cessation of IFX in the majority of patients, but the kinetics of decline rate varied among individuals (35). Concomitant immunosuppressive drugs, such as azathioprine and methotrexate, have been proved to prevent ATI development (26,28,30,36,38): immunosuppressive drugs at time of allergological evaluation in 9/24 patients in our study could have contributed to false negative results of both skin tests and anti-IFX IgE antibodies. However, such medications were also taken by patients evaluated in the study by Matucci *et al.* (17).

Negativity of anti-IFX IgE antibodies in our study suggests that the vast majority of acute IR to IFX are not IgE-mediated but IgG-mediated, as previously demonstrated by Steenholdt *et al.* (39): no positive IgE antibody was found on blood samples obtained within one hour (n = 14) up to 9 days (n = 6) after the reactions, but positive anti-IFX IgG antibodies (39). Their impact on loss of safety and efficacy of IFX was later confirmed (40).

According to our results, skin tests with IFX and detection of anti-IFX IgE antibodies have a poor clinical utility in IR due to IFX. But, larger prospective series are necessary to confirm these data. If allergological investigations are done, skin tests have to be performed quite rapidly after IR. We do not recommend the realization of prick tests which are negative in all series, whatever the used concentration of IFX. A standardized procedure for IDT is essential to allow comparison between studies. We propose to use the recommendations of the ENDA group (22). Threshold of specificity needs to be evaluated with this standardized method for IFX concentrations of 2 mg/mL and 10 mg/mL.

IFX re-administration after an acute IR was previously described as well-tolerated (7,41). We evaluated the possibility of IFX retreatment in IBD patients after the occurrence of an acute IR to IFX, based on allergological results. Switch to ADA was well tolerated in 10/11 patients in our study: this is consistent with previous data (42–45). However, one patient, who did not tolerate the re-administration of IFX, developed an immediate HR of grade 1 after the

second injection of ADA. No cross-reactivity of anti-IFX antibodies with ADA has been previously detected (39). Intolerance to ADA is rarely described following an acute IR to IFX: this is only the third case reported up to now (15,46). Seven out of 11 patients, with negative skin tests and anti-IFX IgE antibodies, experienced a recurrence of IR during IFX retreatment despite a lower rate of infusion and a steroid and antihistaminic premedication. No severe IR occurred. Thus, negative allergological evaluation do not seem to predict the tolerability of IFX re-administration. Patients having received a greater number of infusions prior to IR seem to present a better tolerability of IFX re-administration. According to a recent publication, reinitiating IFX therapy can be safe and effective for IBD patients after a median 15-month discontinuation period (47). The value of premedication with corticosteroids and/or antihistamines is controversial (47–51). Immunosuppressive treatment concomitant to IFX re-administration, such as azathioprine or methotrexate, seems to be the only protective factor (47).

Desensitization protocols were previously described as being well tolerated in the majority of patients with a history of acute IR to IFX (31,32,52). Modifications of protocols (addition of antihistamines, montelukast and aspirin, and/or addition or lengthening of steps) are necessary in case of recurrence of IR during a prior desensitization, but severe reactions are rare (31,32,52). Our study confirms these data. The twelve-step desensitization protocol was well tolerated in three out of 4 patients and needed to be adjusted for one patient; no severe reaction occurred. Thus, desensitization protocols allow continuation of IFX in most IBD patients having experienced an IR to IFX. These protocols should only be performed in an adequate hospital setting with proximity of an Intensive Care Unit. We propose a therapeutic algorithm for management of IBD patients with history of immediate IR to IFX, as seen in **Figure 2**.

It is the first study which evaluated the possibility of IFX retreatment in IBD patients with a history of acute IR to IFX, following a prospective standardized protocol based on allergological evaluation, including skin tests and measurement of anti-IFX IgE antibodies. Our study is limited by the relative small size of our population, and the long delay between acute IR to IFX and allergological tests in 10/24 patients.

Conclusion

In conclusion, we found that the vast majority of immediate hypersensitivity reactions to IFX is not IgE-mediated, and performing skin tests to IFX and measurement of anti-IFX IgE antibodies is of poor clinical interest. If allergological evaluation is performed, a standardized procedure should be adopted for intradermal tests to allow comparison between studies and, tests should be performed as soon as possible after IR. Management of IBD patients with a history of immediate infusion reaction to IFX can be challenging. Desensitization protocol to IFX offers an interesting opportunity to pursue IFX in these patients, with efficacy and good tolerability.

Conflict of interests

- Estelle Fréling : none
- Laurent Peyrin-Biroulet : Consulting and lecture fees from MSD
- Claire Poreaux : none
- Alain Morali : none
- Jean-Luc Schmutz : none
- Jean-Louis Guéant : none
- Annick Barbaud : none

Références

1. Clark M, Colombel J-F, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21–23, 2006. *Gastroenterology*. 2007;133:312–39.
2. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol*. 1993;30:1443–53.
3. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009;58:501–8.
4. Kelsall J, Rogers P, Galindo G, De Vera MA. Safety of infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting: description and evaluation of infusion reactions. *J Rheumatol*. 2012;39:1539–45.
5. Aeschlimann FA, Hofer KD, Cannizzaro Schneider E, Schroeder S, Lauener R, Saurenmann RK. Infliximab in Pediatric Rheumatology Patients: A Retrospective Analysis of Infusion Reactions and Severe Adverse Events During 2246 Infusions over 12 Years. *J Rheumatol*. 2014;7:1409–15.
6. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, Vogelsang H, Knoflach P, Kaser A, et al. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:221–56.
7. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1315–24.
8. Hamzaoglu H, Cooper J, Alsahli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Farrell RJ. Safety of infliximab in Crohn's disease: A large single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:2109–16.
9. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61:912–20.
10. Campi P, Benucci M, Manfredi M, Demoly P. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:393.
11. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med*. 2008;358:1109–17.

12. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Petroni G, Cammelli D, et al. Drug-specific Th2 cells and IgE antibodies in a patient with anaphylaxis to rituximab. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159:321–6.
13. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Parronchi P, Rossi O, et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy*. 2010;65:657–61.
14. Candon S, Mosca A, Ruemmele F, Goulet O, Chatenoud L, Cézard J-P. Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2006;118:11–9.
15. Kato S, Kobayashi T, Kani K, Takabayashi H, Yamamoto R, Yakabi K. Elevated serum IgE prior to acute severe infusion reaction during infliximab maintenance therapy in a crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:E156–7.
16. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Maggi E. Skin testing and infliximab-specific antibodies detection as a combined strategy for preventing infusion reaction. *Intern Emerg Med*. 2012;7 Suppl 2:S77–9.
17. Matucci A, Pratesi S, Petroni G, Nencini F, Virgili G, Milla M, et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2013;43:659–64.
18. Babouri A, Buisson A, Bigard M-A, Peyrin-Biroulet L. Tolerability of one hour 10 mg/kg infliximab infusions in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:129–33.
19. Babouri A, Roblin X, Filippi J, Hébuterne X, Bigard M-A, Peyrin-Biroulet L. Tolerability of one hour 10mg/kg infliximab infusions in inflammatory bowel diseases: a prospective multicenter cohort study. *J Crohns Colitis*. 2014;8:161–5.
20. Barbaud A, Granel F, Waton J, Poreaux C. How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? *Eur J Dermatol*. 2011;21:667.
21. Olszewski A, Pons L, Moutété F, Aimone-Gastin I, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, et al. Isolation and characterization of proteic allergens in refined peanut oil. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1998;28:850–9.
22. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57:45–51.
23. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321–8.

24. Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8:43–54.
25. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23:101–12.
26. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to Infliximab and Risk of Infusion Reactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1–6.
27. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:40–7.
28. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601–8.
29. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
30. Marits P, Landucci L, Sundin U, Davidsdottir L, Nilsson J, Befrits R, et al. Trough s-infliximab and antibodies towards infliximab in a cohort of 79 IBD patients with maintenance infliximab treatment. *J Crohns Colitis*. 2014;8:881–9.
31. Brennan PJ, Bouza TR, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1259–66.
32. Lelong J, Duburque C, Fournier C, Colombel JF, Desreumaux P, Tonnel AB, et al. Accoutumance médicamenteuse à l'infliximab dans la maladie de Crohn. *Rev Mal Respir*. 2005;22:239.
33. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68:702–12.
34. Hwang SH, Yoo H-S, Yoon MK, Park H-S. Detection of IgE binding component to infliximab in a patient with infliximab-induced anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:393–4.
35. Ben-Horin S, Mazor Y, Yanai H, Ron Y, Kopylov U, Yavzori M, et al. The decline of anti-drug antibody titres after discontinuation of anti-TNFs: implications for predicting re-induction outcome in IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:714–22.

36. Wee JS, Petrof G, Jackson K, Barker J, Smith CH. Infliximab for the treatment of psoriasis in the UK: 9 years' experience of infusion reactions at a single centre. *Br J Dermatol*. 2012;167:411–6.
37. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–95.
38. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226–31.
39. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OØ, Brynskov J, Ainsworth MA. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:51–8.
40. Steenholdt C, Palarasah Y, Bendtzen K, Teisner A, Brynskov J, Teisner B, et al. Pre-existing IgG antibodies cross-reacting with the Fab region of infliximab predict efficacy and safety of infliximab therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:1172–83.
41. Uthman I, Touma Z, El-Sayyad J, Zaitoun F. Successful retreatment with infliximab in patients with prior severe infusion reactions. *Clin Rheumatol*. 2006;25:540–1.
42. Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, et al. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:333–8.
43. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV, Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1984–9.
44. Ang HTS, Helfgott S. Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor-alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 2003;30:2315–8.
45. Stallmach A, Giese T, Schmidt C, Meuer SC, Zeuzem SS. Severe anaphylactic reaction to infliximab: successful treatment with adalimumab-report of a case. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:627–30.
46. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OØ, Brynskov J, Ainsworth MA. Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6:108–11.
47. Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, et al. Early Trough Levels and Antibodies to Infliximab Predict Safety and Success of Reinitiation of Infliximab Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;pii: S1542-3565(14)00141-4.

48. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterol-Baltim THEN Phila*-. 2003;124:917–24.
49. Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen C, Trape G. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1647–9.
50. Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol*. 2004;31:1912–7.
51. Lahdenne P, Wikström AM, Aalto K, Kolho KL. Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res*. 2010;62:785–90.
52. Duburque C, Lelong J, Iacob R, Seddik M, Desreumaux P, Fournier C, et al. Successful induction of tolerance to infliximab in patients with Crohn's disease and prior severe infusion reactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:851–8.

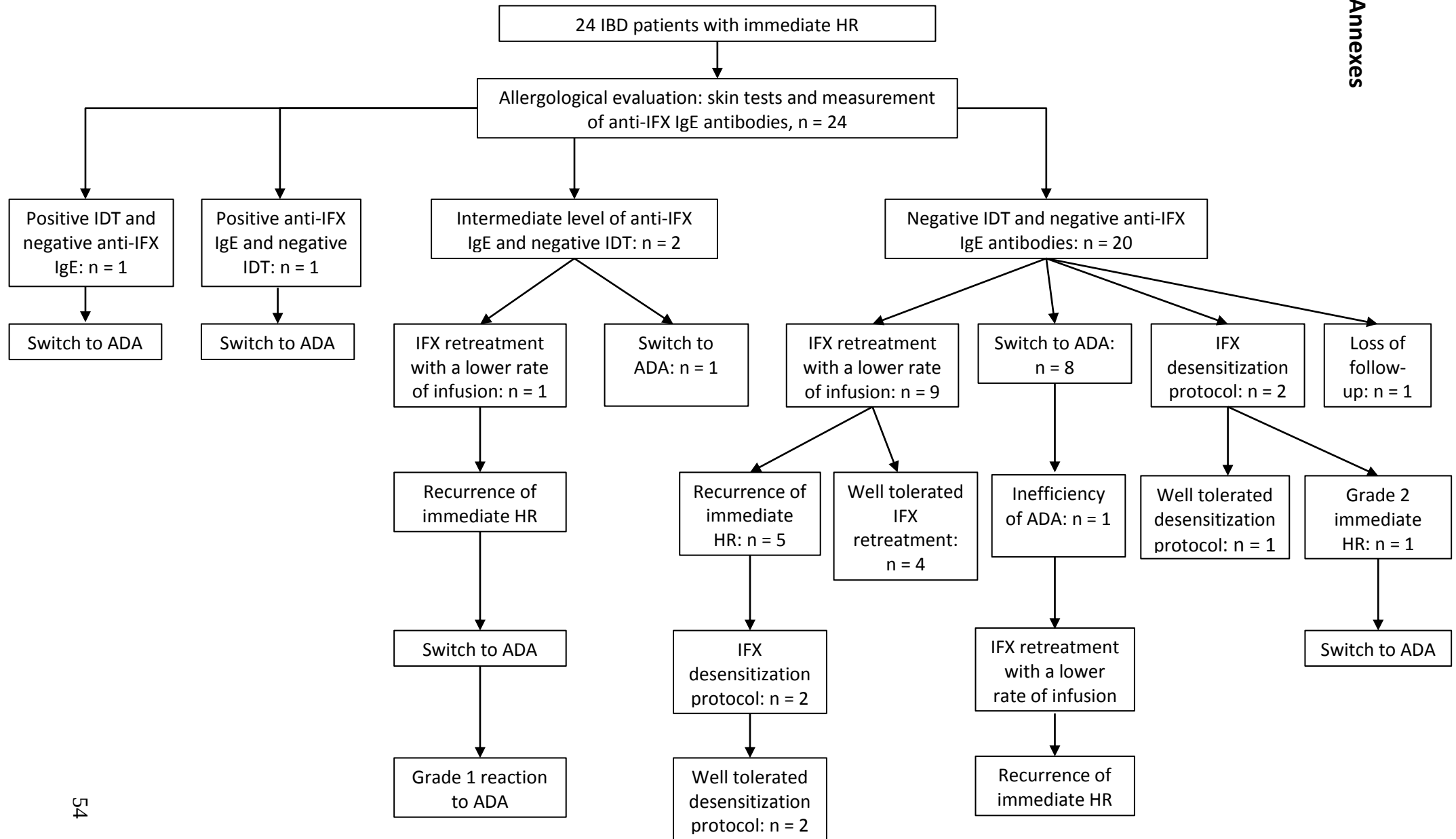


Figure 1. Diagramme présentant la prise en charge des patients MICI aux antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate à l'infliximab, en fonction des résultats allergologiques.

Figure 1. Flow chart illustrating the management of IBD patients with a history of immediate hypersensitivity reactions to infliximab, based on allergological evaluation.

ADA = adalimumab, IFX = infliximab.

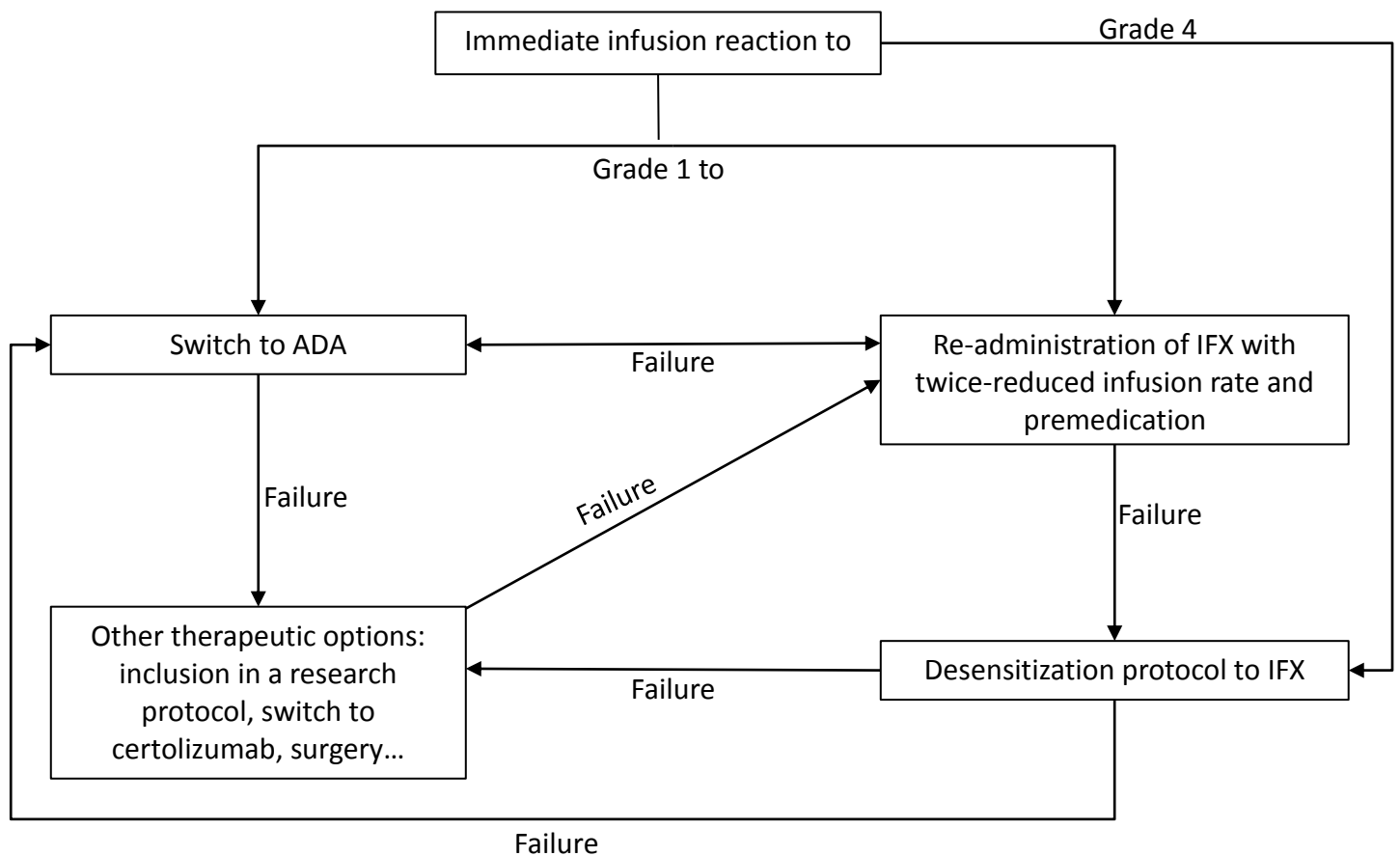


Figure 2. Proposition d’algorithme thérapeutique pour la prise en charge des patients aux antécédents de réaction d’hypersensibilité immédiate à l’infliximab.

Figure 2. Proposition of algorithm for therapeutic management of IBD patients with a history of immediate hypersensitivity reaction to infliximab.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Generalized cutaneous and mucous signs	Moderate multi-organ failure with cutaneous and mucous signs, hypotension, unusual tachycardia and bronchial hyperreactivity	Severe life-threatening multi-organ impairment necessitating parenteral medications	Anaphylactic shock	Death

Tableau 1. Grades de sévérité des réactions d'hypersensibilité

Table 1. Grading of hypersensitivity reactions

Patient IBD	Age at time of infusion reaction (years)	Infusion with reaction	Re-exposure to IFX	Grade of reaction	IBD treatment at time of allergological evaluation	Anti-IFX IgE antibodies	Prick tests	IDT	IFX re-administration after allergological evaluation	Modalities of IFX re-administration	Tolerance of IFX re-administration	Management in case of failure of IFX re-administration	Tolerance
1 CD	55	9	No	1	ADA	Neg	Neg	Neg	No Switch to ADA				
2 CD	26	18	No	2	Ø	Neg	Neg	Neg	No Loss of follow up				
3 a UC	44	7	Yes	1	ADA 5-ASA	Neg	Neg	Neg	Yes (after inefficiency of ADA)	Twice-reduced infusion rate + premedication	IR of grade 1	Research protocol	Good
4 CD	31	4	No	2	Ø	Neg	Neg	Neg	Yes	Twice-reduced infusion rate + premedication	IR of grade 2	Desensitization protocol	Good
5 a CD	19	1	No	2	Ø	Neg	Neg	Neg	Yes	Twice-reduced infusion rate + premedication	IR of grade 2	Switch to ADA	Good
6 CD	24	3	No	2	Ø	Neg	Neg	Neg	Yes	Twice-reduced infusion rate + premedication	IR of grade 2	Switch to CTZ	Good
7 CD	35	5	No	2	Ø	Pos	Neg	Neg	No Switch to ADA				
8 * UC	43	4	Yes	2	5-ASA	Neg	Neg	Neg	Yes	Twice-reduced infusion rate + premedication	IR of grade 2	Desensitization protocol	Good
9 CD	19	21	No	2	Ø	Neg	Neg	Neg	No Switch to ADA				
10 * CD	29	12	No	3	ADA	Intermed	Neg	Neg	No Switch to ADA				
11 CD	25	2	Yes	2	Ø	Neg	Neg	Neg	Yes	Twice-reduced infusion rate + premedication	IR of grade 2	Switch to ADA	Good
12 CD	54	6	No	1	Ø	Neg	Neg	Neg	No Switch to ADA				
13 UC	58	7	No	1	ADA	Neg	Neg	Neg	No Switch to ADA				
14 CD	15	2	No	2	Corticosteroids	Neg	Neg	Neg	Yes	Desensitization protocol	IR of grade 2		
15 CD	57	26	No	1	Ø	Neg	Neg	Neg	Yes	Twice-reduced infusion rate + premedication	Good		
16 * CD	59	7	No	3	Ø	Neg	Neg	Neg	No Switch to ADA				
17 CD	48	25	No	3	Ø	Neg	Neg	Neg	Yes	Twice-reduced infusion rate + premedication	Good		
18 CD	50	78	No	1	Ø	Neg	Neg	Neg	Yes	Twice-reduced infusion rate + premedication	Good		
19 CD	12	6	No	1	Ø	Neg	Neg	Neg	No Switch to ADA				
20 CD	30	2	Yes	1	MTX	Neg	Neg	Neg	Yes	Desensitization protocol	Good		
21 Δ UC	54	2	Yes	3	5-ASA	Neg	Neg	Pos (0.02 mg/mL)	No Switch to ADA				
22 CD	33	55	No	2	AZA	Intermed	Neg	Neg	Yes	Twice-reduced infusion rate + premedication	IR of grade 2	Switch to ADA + AZA	Immediate reaction of grade 1
23 CD	32	3	No	2	Corticosteroids	Neg	Neg	Neg	Yes	Twice-reduced infusion rate + premedication	Good		
24 CD	70	2	No	3	Corticosteroids	Neg	Neg	Neg	No Switch to ADA		Good		

Tableau 2. Descriptif des réactions d'hypersensibilité immédiate à l'infliximab, des résultats du bilan allergologique et de la prise en charge thérapeutique de la MICI.

Table 2. Description of infusion reactions to infliximab, results of allergological evaluation and management of IBD treatment.

ADA: adalimumab, AZA: azathioprine, CTZ: certolizumab, MTX: methotrexate, IFX: infliximab, IR: infusion reaction, Neg: negative, Pos: positive, Intermed: intermediate, 5-ASA: 5-aminosalicylic derivative. * IFX regimen 10 mg/kg. ✕ Concomitant treatment with AZA at time of reaction. Δ Concomitant treatment with 5-ASA at time of reaction.

	Injected volume	Maximal IFX concentration	Delay for reading	Criteria of positivity	Reference
Matucci A. <i>et al.</i>	0.02 mL	1 mg/mL	15 mns	Wheal > 3 mm compared to saline	(17)
Lelong J. <i>et al.</i>	Unknown	10 mg/mL	15 mns	Unknown	(32)
Brennan P. <i>et al.</i>	0.03 mL	10 mg/mL	Unknown	Wheal > 3 mm compared to diluent	(31)
Vultaggio A. <i>et al.</i>	Unknown	10 mg/mL	Unknown	Wheal > 3 mm compared to saline	(16)
Our Study	0.02 mL with a controlled method for filling the syringe	2 mg/mL	20 mns	Wi/W20 E20 : W20 > Wi + 3 mm	

Table 3. Comparative table of IDT procedures between studies

W: wheal ; P: papule

Tableau 3. Tableau comparatif des différentes techniques d'IDR à l'infliximab en fonction des études

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Prérequis : L'infliximab (IFX) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le Tumor Necrosis Factor alpha, utilisé dans le traitement des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Des réactions d'hypersensibilité (RH) immédiates sont fréquemment rapportées.

Objectifs : L'objectif principal de l'étude était d'étudier le potentiel mécanisme IgE médié des RH à l'IFX. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'intérêt du bilan allergologique dans la prise en charge thérapeutique des patients MICI ayant présenté une RH à l'IFX et d'évaluer la tolérance de la reprise de l'IFX chez ces patients.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique portant sur les patients atteints de MICI ayant présenté une RH immédiate à l'IFX. Les tests cutanés à l'IFX, comprenant prick tests et intradermoréactions (IDR), et le dosage des IgE anti-IFX ont été réalisés au moins 4 semaines après la RH. En cas de tests cutanés négatifs et en l'absence d'IgE, la ré-administration d'IFX était proposée après prémédication et avec une réduction de moitié de la vitesse de perfusion. En cas de positivité des tests ou de récurrence d'une RH lors de la ré-administration de l'IFX, un protocole d'induction de tolérance en douze étapes était proposé.

Résultats : 24 patients ont été inclus (maladie de Crohn : n = 20, rectocolite hémorragique : n = 4). Les prick tests à l'IFX étaient tous négatifs. L'IDR était positive chez un seul patient. Les anticorps IgE anti-IFX étaient négatifs chez 21 patients, positifs chez un patient et de réactivité intermédiaire pour deux patients. Il n'existait pas de relation entre les tests cutanés positifs et la présence d'IgE anti-IFX. Le relais par adalimumab était bien toléré pour 10/11 patients. La ré-administration d'IFX à un débit réduit après prémédication était bien tolérée pour 4/11 patients. Le protocole d'induction de tolérance à l'IFX était réalisé avec succès pour 3/4 des patients.

Discussion : La vaste majorité des RH immédiates à l'IFX ne sont pas IgE médiées. Le bilan allergologique, incluant des tests cutanés et le dosage des IgE anti-IFX, a un intérêt clinique limité. Le protocole d'induction de tolérance permet de poursuivre l'IFX chez les patients atteints de MICI après la survenue d'une RH immédiate.

TITRE EN ANGLAIS

Anti-infliximab IgE antibodies and skin tests in immediate hypersensitivity reactions to infliximab in inflammatory bowel diseases.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNEE 2014

MOTS CLEFS : infliximab, réaction d'hypersensibilité immédiate, IgE anti-infliximab, tests cutanés, induction de tolérance.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
