



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx-xxx

Allergies aux anti-cancéreux

Hypersensitivity to antineoplastic agents

M. Benhayoun^a, L. Bouhlel^a, M. Levraut^b, M. Muzzone^a, S. Leroy^{a,*}

^a Fédération hospitalière universitaire Onco-Age, service de pneumologie, hôpital Pasteur, CHU de Nice, 06001 Nice, France

^b Service de médecine interne, hôpital l'Archet, CHU de Nice, Nice, 06001 France

Reçu le 22 février 2018 ; accepté le 23 février 2018

Mots clés : Allergie ; Biothérapie ; Chimiothérapie ; Induction de tolérance

Keywords : Hypersensitivity ; Biotherapy ; Chemotherapy ; Desensitisation

Les réactions d'hypersensibilités allergiques aux produits de chimiothérapies (CT) concernent à la fois les CT traditionnelles et les biothérapies anti-cancéreuses. Les nouveautés dans ce domaine nécessitent une réactualisation constante des connaissances. Traditionnellement, une hypersensibilité démontrée à un médicament impose une éviction stricte de ce traitement et des molécules responsables de réactions croisées. Dans le cas de pathologies cancéreuses, les traitements alternatifs peuvent être moins efficaces, voire inexistantes.

La première étape face à une suspicion d'allergie aux anticancéreux est de reprendre en détail la chronologie de la séquence thérapeutique précédant la réaction clinique. Les explorations ne devront négliger ni les prémédications (antihistaminiques, corticoïdes, antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques) ni les traitements concomitants dont certains sont aussi des biothérapies (érythropoïétine, facteurs de croissance GM-CSF).

1. Allergies aux chimiothérapies

Les réactions d'hypersensibilité (RHS) aux sels de platine augmentent du fait d'une indication plus large dans le traitement des cancers et d'expositions répétées chez des patients ayant une espérance de vie accrue. Ces agents sont très souvent impliqués dans des RHS allergiques de type I. Les délais d'apparition des manifestations varient entre la quatrième et la

Tableau 1
Dilutions proposées pour les tests cutanés aux anti-cancéreux.

Anticancéreux	Dilution maximale des tests cutanés en prick et IDR
Doxorubicine	Irritatif
Cisplatine	1 mg/ml
Carboplatine	10 mg/ml
Oxaliplatine	5 mg/ml
Docétaxel	10 mg/ml
Paclitaxel	6 mg/ml
Gemcitabine	Irritatif
Méthotrexate	10 mg/ml
Rituximab	10 mg/ml
Infliximab	10 mg/ml
Cétuximab	5 mg/ml

dixième exposition avec comme facteurs de risque un intervalle libre sans chimiothérapie de plus d'un an ainsi que la présence de mutations BRCA 1/2 pour le carboplatine [1]. La prévalence des RHS est de 9 % à 27 % pour le carboplatine, 5 % à 20 % pour le cisplatine et 10 % à 19 % pour l'oxaliplatine [2]. Les réactions croisées sont décrites entre cisplatine et carboplatine et plus rarement avec l'oxaliplatine. Les signes cliniques sont ceux attendus dans des RHS de type I. Cependant une fièvre, des frissons et une hypersudation sont des signes compatibles avec une RHS et souvent interprétés comme un syndrome de perfusion [3]. Les tests cutanés (TC) constituent un outil diagnostique très sensible et spécifique (Se : 66 % pour cisplatine et atteignant 100 % pour carboplatine et oxaliplatine avec une VPP de plus de 94 %) (Tableau 1). La mesure d'IgE spécifiques aux platines (IgE oxaliplatine : Se 54 %, Sp 100 %) et le test d'activation des basophiles (TAB) apparaissent utiles en combinaison avec des

* Auteur correspondant. Service de pneumologie, hôpital Pasteur, CHU de Nice, 30, avenue de la voie Romaine, CS51069, 06001 Nice, France.

Adresse e-mail : leroy.s2@chu-nice.fr (S. Leroy).

TC pour valider le diagnostic et la réactivité croisée entre ces trois médicaments [4].

Les RHS aux taxanes sont immédiates et le plus souvent liées à des mécanismes non allergiques (résolutives avec la prémédication). Leur incidence varie selon les molécules de 10 % pour le paclitaxel à moins de 1 % pour le cabazitaxel. Deux mécanismes expliqueraient les réactions immédiates aux taxanes : l'activation du complément causée par des excipients utilisés dans leur formulation (Cremophor EL, polysorbate 80 dérivés de l'huile de ricin) [5] ; et des réactions IgE médiées. Les RHS sont moins fréquentes pour le Nab-paclitaxel qui est dépourvu de ces solvants. L'incidence des RHS allergiques aux taxanes varient de 10 à 70 % des réactions selon les études. Les tableaux cliniques sont compatibles avec un tableau IgE médié mais les diarrhées et vomissements sont parfois mésinterprétés comme des effets secondaires [6]. Les tests cutanés sont un outil d'aide au diagnostic. Ils doivent être réalisés de préférence deux semaines ou plus après la réaction suspecte (Tableau 1). Les réactions croisées sont décrites à hauteur de 50 % entre paclitaxel et docétaxel. En fonction de la RHS initiale et des résultats des TC, ces molécules pourront être réintroduites selon une induction de tolérance (IDT) ou une provocation graduée (1/1000^e, 1/100^e, 1/10^e et dose pleine). Le risque de réaction récurrente diminuant avec des expositions répétées, les IDT peuvent être progressivement raccourcies dans le but de reprendre des perfusions régulières [7].

D'autres chimiothérapies peuvent être impliquées dans des RHS. La validité des TC reste à démontrer avec des propositions faites par certaines équipes pour le cyclophosphamide et le méthotrexate. D'autres agents tels que la doxorubicine et la gemcitabine, responsables d'effets irritatifs et toxiques, ne sont pas recommandés en TC.

2. Allergies aux biothérapies anticancéreuses

Les biothérapies sont classables en trois groupes : les cytokines, qui agissent directement sur la réponse immunitaire ; les anticorps monoclonaux, qui peuvent être dirigés contre les cytokines, les IgE, les molécules de surface ou les récepteurs ; et les protéines de fusion. Ces biothérapies ont des particularités intrinsèques qui expliquent les réactions d'hypersensibilité qu'elles peuvent induire : leur poids moléculaire, souvent élevé > 1kDA, leurs origines non purement synthétique mais provenant en partie de techniques de modifications génétiques ; leur administration intraveineuse préférentielle et enfin leur faible métabolisme avant efficacité thérapeutique.

Les effets secondaires des biothérapies peuvent être classées en cinq catégories selon qu'il s'agissent (α) de libération massive de cytokines ; (β) d'hypersensibilité allergique immédiate (IgE) ou retardée (IgG + complément ; lymphocytes T) ; (χ) de dérégulation immunitaire (altération fonctionnelle, dérégulation cytokinique, auto-immunité, auto-inflammation) ; (δ) de réactivités croisées et (ϵ) d'effets secondaires non immunologiques [8]. Les réactions de type β sont des réactions d'hypersensibilités immédiates ou retardées et sont dirigées contre la protéine elle-même. Les facteurs expliquant ces types de réactions comprennent le type de réponse immunoglobulinique induite,

la présence éventuelle d'une activation du complément, le degré d'humanisation de l'anticorps monoclonal, la présence d'adjuvants ou d'excipients, la voie d'administration et les cofacteurs.

Le complément jouerait ainsi un rôle dans les réactions retardées par la formation de complexes immuns et de réactions sériques semblables à celles de la maladie. La conséquence de la production de ces anticorps anti-médicament de type IgG est généralement retardée et impliquerait l'inactivation du médicament. Cependant, ces réactions n'engendrent généralement que peu de symptômes. Le rôle des co-traitements immunosuppresseurs s'illustre, par exemple, par la moindre sensibilisation et formation d'anticorps contre l'inflximab par la co-médication avec le méthotrexate [9].

Dans l'ensemble, les RHS à médiation IgE ne sont pas considérées comme des causes fréquentes de réactions. Les syndromes de perfusions représentent en effet la majorité des réactions aux anticorps monoclonaux. Ces réactions sont prévisibles et communes, survenant dès la première dose. Les symptômes en passent pour de l'anaphylaxie car ils incluent fièvre, frissons, dorsalgies, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, dyspnées, bouffées vasomotrices, prurit, hyper/bradycardie ou hyper/hypotension artérielle. Le mécanisme est mal compris, l'activation du complément jouerait un rôle dans ces réactions d'hypersensibilité immédiate par stimulation directe des mastocytes indépendante des IgE.

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 qui se lie au récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR). Il est approuvé pour le traitement du cancer colo-rectal métastatique et les cancers ORL. Les réactions sévères associées à son utilisation varient entre 1,1 % et 5 % et ont tendance à se produire pendant la première administration. L'allergie au cetuximab est associée à des anticorps IgE dirigés contre le galactose-1, 3-galactose présents parfois avant l'initiation du médicament. Il a été ainsi démontré une forte relation avec les piqûres de tiques pour la production d'IgE à l' α -Gal, l'allergie à la viande rouge et les personnes de groupes sanguins B-négatifs. Les groupes sanguins B et AB protégeraient ainsi de l'allergie à α -Gal [10]. Les tests cutanés sous forme d'IDR sont possibles ainsi que le dosage des IgE spécifiques α -Gal [11].

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 utilisé dans les lymphomes et certaines maladies auto-immunes. Les réactions aiguës liées aux perfusions sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés et difficiles à distinguer des RHS allergiques. Les réactions correspondant à une RHS immédiate, médiée par les IgE, sont estimées entre 5 % et 10 %. Un cas mortel de syndrome de chevauchement de nécrolyse épidermique toxique et de Stevens-Johnson a été rapporté avec l'association de rituximab, d'allopurinol et de bendamustine. Enfin, des réactions retardées ont également été observées à type de réactions sériques. Les TC peuvent être réalisés même si l'efficacité de l'IDT au rituximab est indépendante des résultats de ces tests.

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD20 induisant une lyse des lymphocytes B et approuvé dans la leucémie lymphoïde chronique. La plupart des réactions sont liées à des syndromes de perfusion pour les premières perfusions

avec un tableau similaire au rituximab. L'incidence des RHS allergiques est évaluée à 2 %.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 de souris dirigée contre le domaine extracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (HER-2), indiqué pour le traitement du cancer du sein et de l'adénocarcinome gastro-œsophagien. Les syndromes de perfusion surviennent chez environ 40 % des patients. Les RHS allergiques sont évaluées de 0,6 à 5 %.

Le brentuximab est un anticorps monoclonal anti-CD30 lié par un dipeptide clivable par protéase à la monométhyl auristatine E. Il a été approuvé pour le traitement de lymphomes de Hodgkin et de lymphomes anaplasiques systémiques à grandes cellules. Les réactions liées à la perfusion ont tendance à survenir chez environ 12 % des patients. Des cas d'anaphylaxie associés au brentuximab ont été rapportés et des désensibilisations ont été réalisées avec succès.

3. Induction de tolérance aux anticancéreux

Les inductions de tolérances médicamenteuses aux anticancéreux ne doivent être effectuées que lorsque l'agent est nécessaire en tant que traitement de première intention. Les réactions retardées que sont le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, les éruptions médicamenteuses éosinophiliques avec symptômes systémiques, la pustulose exanthématique aiguë généralisée, et la maladie sérique restent des contre-indications. Des protocoles sont disponibles dans la littérature pour les sels de platines, les taxanes, le rituximab, le trastuzumab, le cétuximab, le bévacizumab, l'ofatumumab et le brentuximab. Le coût représenté par ces procédures d'IDT ne serait pas supérieur aux procédures habituelles dans le cas des anticancéreux [12].

Plusieurs équipes ont montré qu'avec une bonne sélection des patients, les IDT sont une alternative sûre et réalisable pour garder une ligne de traitement efficace. Au fil du temps, certaines équipes proposent un raccourcissement de ces procédures. En cas de mauvaise tolérance, l'introduction de paliers supplémentaires au protocole sont utiles ainsi qu'une prémédication par aspirine 325 mg, montelukast 10 mg, benadryl 25 mg et famotidine 40 mg peut être ajoutée.

La place de l'allergologue aux côtés des équipes de cancérologie est déterminante pour confirmer un diagnostic, proposer

une alternative ou mettre en place une induction de tolérance. Ces situations cliniques complexes illustrent parfaitement la transversalité de cette expertise et le besoin de collaborations entre les praticiens cancérologues, allergologues et de pharmacovigilance.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Moon DH, Lee J-M, Noonan AM, Annunziata CM, Minasian L, Houston N, et al. Deleterious BRCA1/2 mutation is an independent risk factor for carboplatin hypersensitivity reactions. *Br J Cancer* 2013;109(4):1072–8.
- [2] Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):574–80.
- [3] Caiado J, Castells M. Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15(4):15.
- [4] Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreira-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68(7):853–61.
- [5] Weiszhar Z, Czucz J, Révész C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. *Eur J Pharm Sci* 2012;45(4):492–8.
- [6] Picard M, Castells MC. Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49(2):177–91.
- [7] Picard M. Management of hypersensitivity reactions to taxanes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37(4):679–93.
- [8] Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61(8):912–20.
- [9] 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(7):601–8.
- [10] Hamsten C, Tran TAT, Starkhammar M, Brauner A, Commins SP, Platts-Mills TAE, et al. Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1431–4.
- [11] Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71(8):1103–34.
- [12] Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(3):497–504.