



# Hypersensibilité aux produits utilisés en cancérologie

Pr Frédéric Bérard

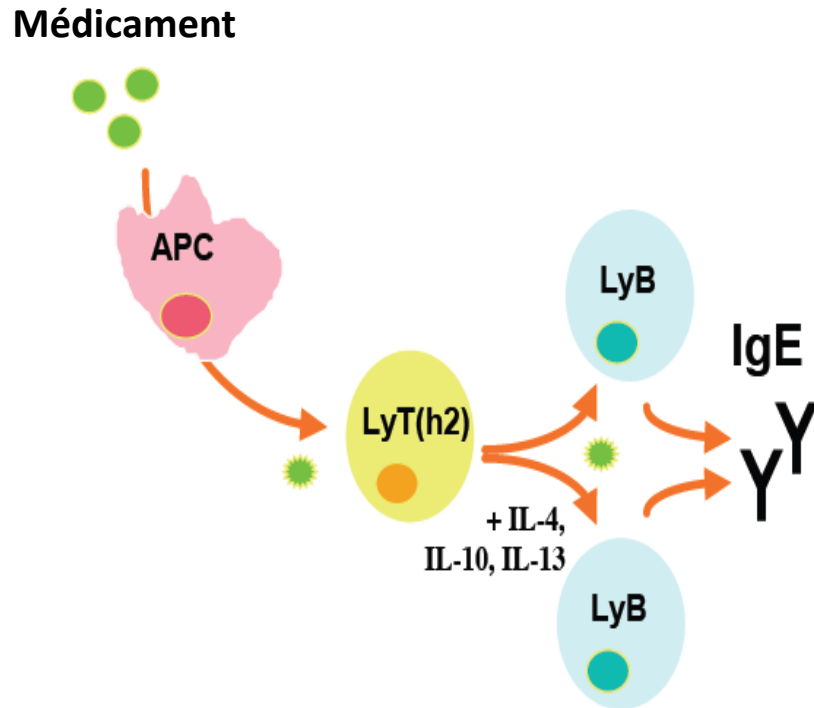
Service d'Immunologie Clinique et Allergologie - CHU Lyon Sud

[frederic.berard@chu-lyon.fr](mailto:frederic.berard@chu-lyon.fr)

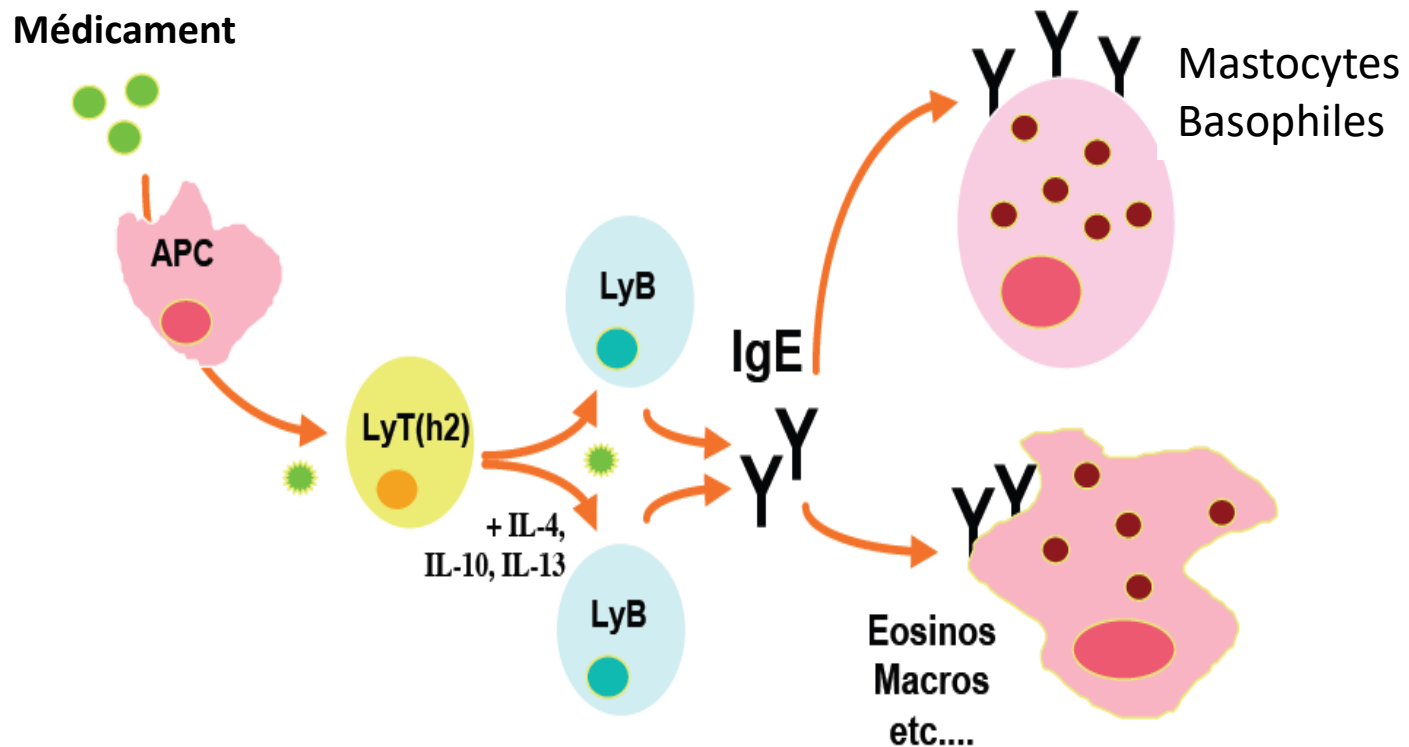
Les réactions d'hypersensibilités  
aux agents anti cancéreux sont  
**le plus souvent des réactions**  
**immédiates** ou « semi  
retardées » (quelques heures  
après le contact mais d'allure  
mastocytaires)

- En cas de réaction retardée (toxidermies allergiques ou non allergiques, avec ou sans signes de gravité) : pas de particularités des médicaments anti cancéreux

# L'allergie au médicament nécessite un contact préalable (phase d'immunisation)



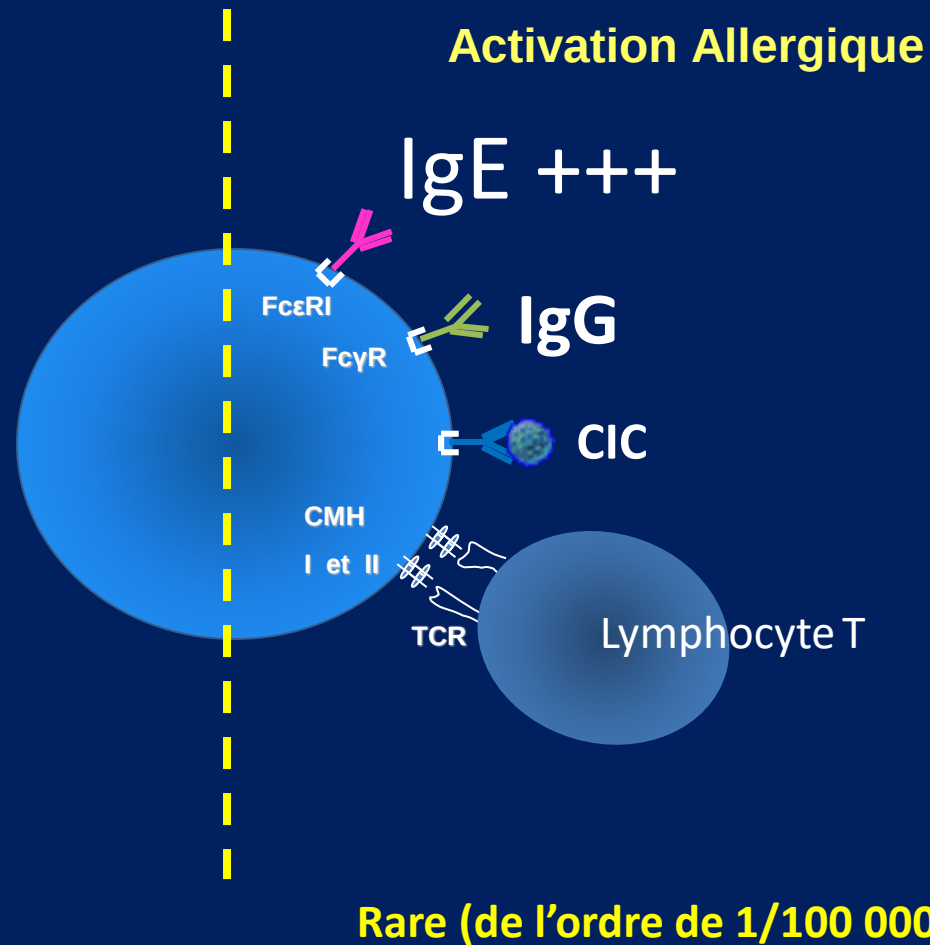
# L'allergie au médicament nécessite un contact préalable (phase d'immunisation)



Mais

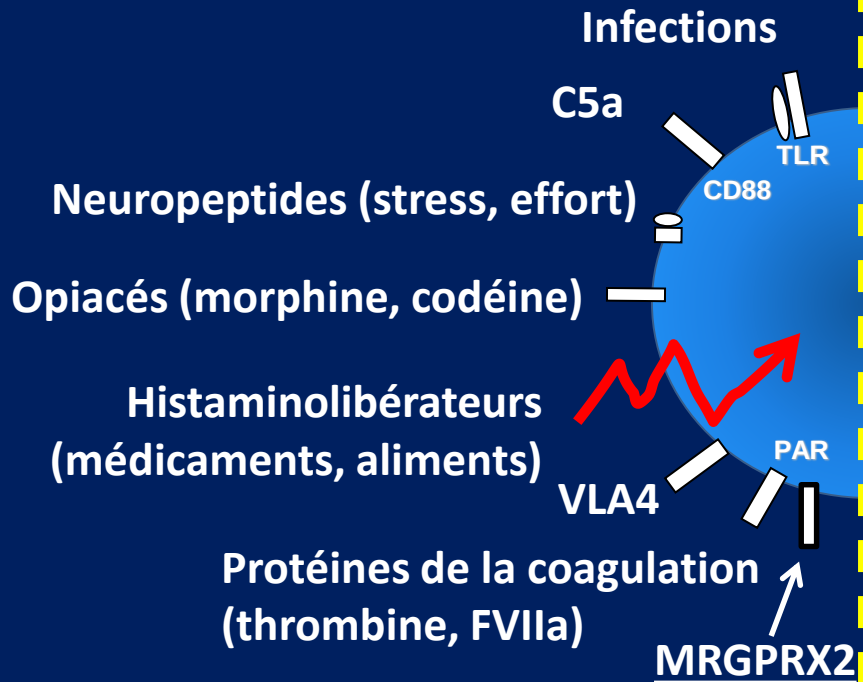
On peut activer le mastocyte sans  
passer par les IgE

# Activation Mastocytaire



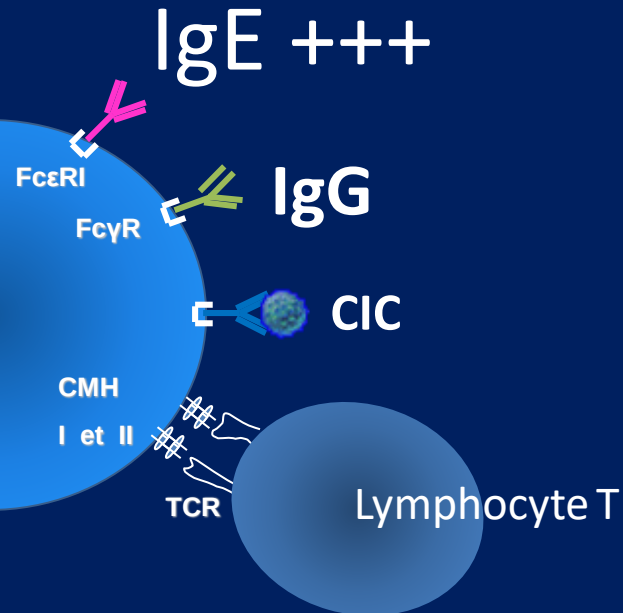
# Activation Mastocytaire

## Activation non Allergique



Fréquente (de l'ordre de 1/100)

## Activation Allergique

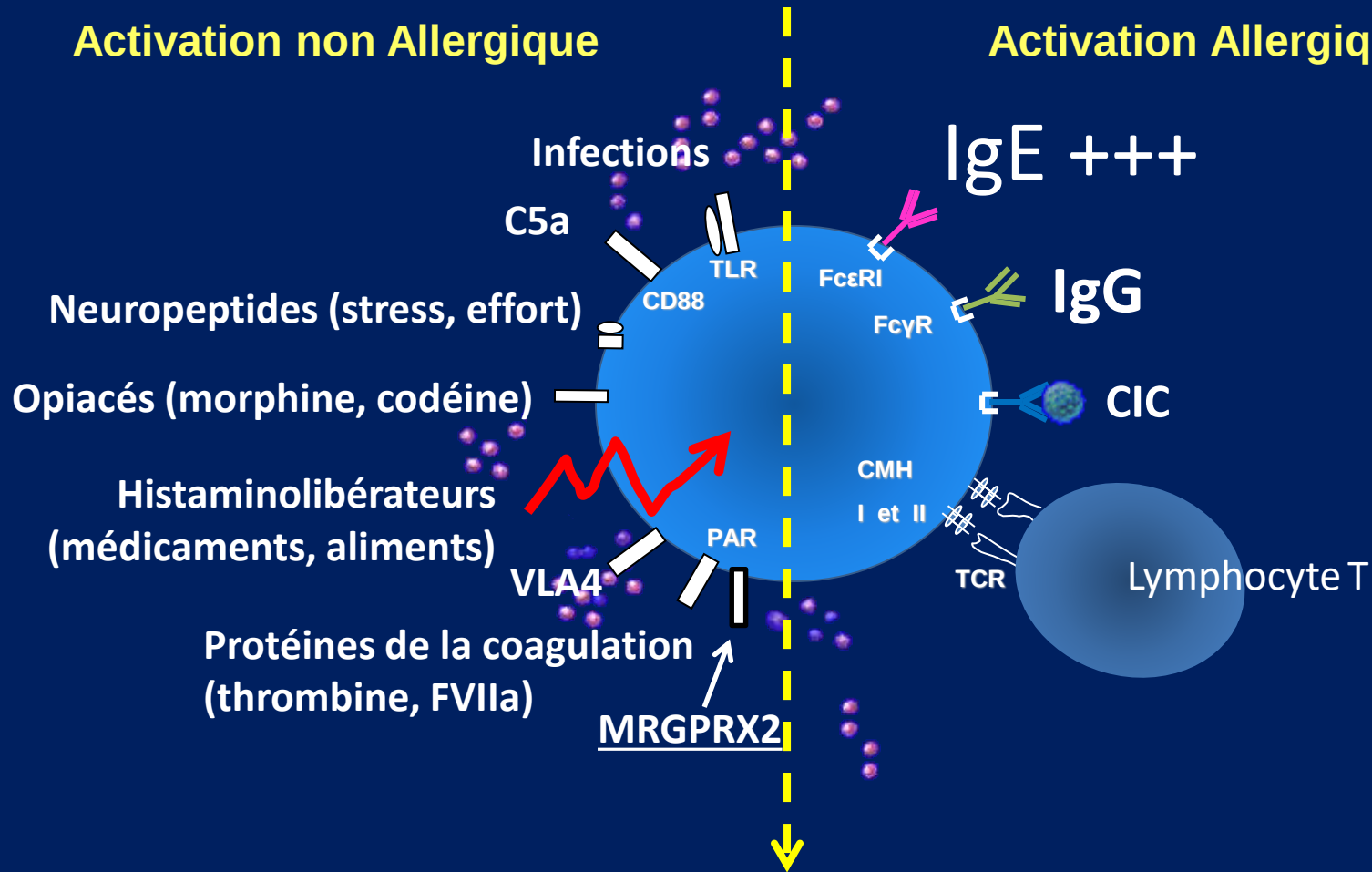


Rare (de l'ordre de 1/100 000)

# Activation Mastocytaire

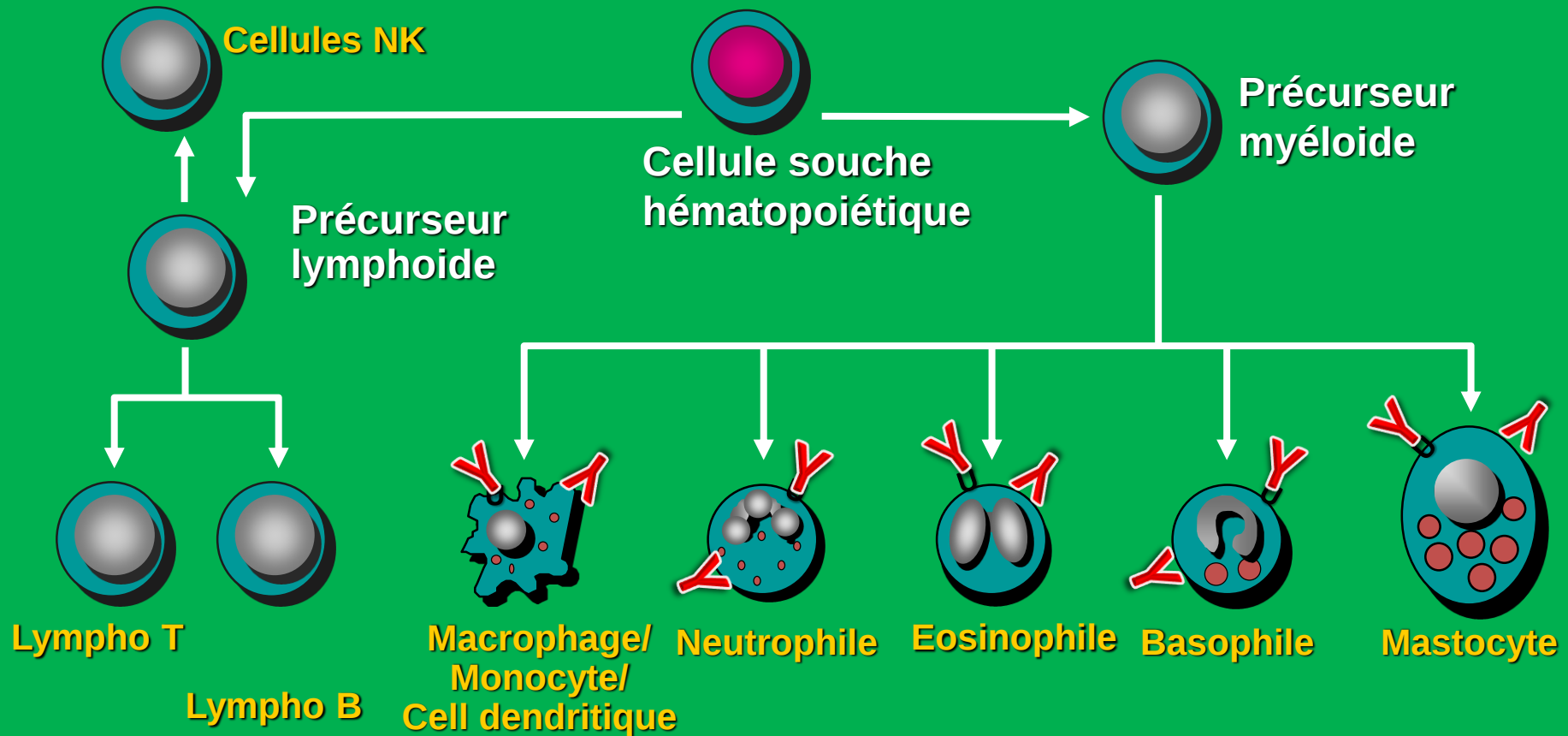
## Activation non Allergique

## Activation Allergique



**Libération de médiateurs inflammatoires : symptômes cliniques « d'HSI »**  
**HISTAMINE, CYTOKINES, et TRYPTASE +++**

## Cellules du système immunitaire



**Car particulier de certains biomédicaments : activation directe de l'immunité innée et production de médiateurs de l'inflammation (ciblage spécifique mais réactions en général bénignes)**

# HSNA (non allergique) au médicament



**Urticaire superficielle**



**Urticaire profonde  
= angioedème**

# Symptômes « d'allergie » au 1<sup>er</sup> contact

- 1- Non allergiques +++++++
  - a) Par relargage cytokinique (ex anti CD20)
  - b) MRGPRX2 (quinolones, curares, vancomycine,...)

# Symptômes « d'allergie » au 1<sup>er</sup> contact

- **1- Non allergiques ++++++**
  - a) Par relargage cytokinique (ex : anti CD20)
  - b) MRGPRX2 (quinolones, curares, vancomycine,...)
  - c) Par activation du complément (C3a, C5a) via Fc du biomédicament (voie classique) : IgG1 (ex : anti CD20,...) mais pas IgG4 (ex : natalizumab,...), liposomes, PCI, Taxol-Taxotere,...

# Activation du complément / pseudo allergie (CARPA) avec médicaments utilisés en cancérologie

**Table 3**

Complement activating drugs, drug carriers and pathway of activation.

| Drug                             | Model | Pathway | References                                                          |
|----------------------------------|-------|---------|---------------------------------------------------------------------|
| Taxol (ou cremophor EL)          | Human | AP > CP | Szebeni et al. (2007b)                                              |
| Doxil (doxorubicine liposomale)  | Dog   |         | Poirier et al. (2004), Chanan-Khan et al. (2003)                    |
|                                  | Human | CP > AP | Szebeni et al. (2012a,b,c)                                          |
|                                  | Pig   |         | Szebeni et al. (2007b), Dézsi et al. (2014)                         |
| Taxotere (Polysorbate 80)        | Rat   |         | Szebeni et al. (1998a,b)                                            |
| AmBisome                         | Human | AP      | Meunier et al. (1991), Schneider et al. (1998), Walsh et al. (2001) |
|                                  | Human | AP      | Szebeni (2012)                                                      |
|                                  | Pig   |         | Dézsi et al. (2014)                                                 |
| Rituximab                        | Rat   |         | van der Kolk et al. (2001), Szebeni (2012)                          |
|                                  | Human | CP      | Hamad et al. (2008a,b,c), Moghimi et al. (2010)                     |
| Carbon nanotubes                 | Human | AP, LP  | Niiya et al. (2010)                                                 |
| Intralipid                       | Pig   |         | Greenberger (1984)                                                  |
| Radiocontrast media*             | Human |         | Lasser et al. (1979), Greenberger (1984)                            |
| ...                              | Dog   |         | Napolovlu (1997), Napolovlu et al. (1998)                           |
|                                  | Rat   | AP      | Merkel et al. (2011)                                                |
| PEI-polymers with or without PEG | Human |         |                                                                     |
|                                  | Pig   |         |                                                                     |

\* Radiocontrast media: metrizamide, iothalamate, diatrizoate, acetrizoate, iodipamide, iopanoat, triombrast, hexabric, ultravist, melitrast, omnipac.

Agents anti cancéreux

# HS au Trastuzumab (Herceptine)

Anticorps monoclonal humanisé IgG1 de souris

Dirigé contre le domaine extracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (HER-2),

- cancer du sein +++

CARPA / Syndrome de relargage cytokininique à la première perfusion = 40%

HSI allergique rare (0,5 à 5% du total des réactions)

IDT souvent efficace

# HS au Brentuximab – vedotin (Adcetris)

Anticorps monoclonal IgG1 anti-CD30 couplé à une molécule de chimiothérapie

- lymphomes de Hodgkin

- lymphomes anaplasiques systémiques à grandes cellules.

CARPA / Syndrome de relargage cytokininique à la première perfusion = 12%

HSI allergique rare

IDT souvent efficace

# HS Etoposide (VP16)

- Jusqu'à 3% des malades présentent des symptômes compatibles avec HSI (érythème / flush, dyspnée +/- désaturation, tachycardie, mais souvent plutôt HTA qu'hypo TA)
  - 40% = 1ere cure = non allergiques
  - 60% = après au moins 1 cure, et réintroduction avec bonne prémédication = bonne tolérance dans la majorité des cas (très rares cas de récurrence des symptômes)

# HSI aux Taxanes

- Situation beaucoup plus fréquente avec Paclitaxel (TAXOL, 10% des patient(e)s ) qu'avec les autres Taxanes
- Dès la première perfusion +++
- Deux situations :
  - CARPA +++ (TC immédiats négatifs)
  - HS allergique (TC immédiats positifs)
    - CREMOPHOR EL, polysorbate 80 : CARPA +++ ou HSI IgE
    - La molécule de paclitaxel elle-même : dans ce cas 50% de réactions croisées avec DOCETAXEL

# HSI Cremophor EL (huile de ricin)

- Permet la solubilisation du paclitaxel dans l'eau (pas besoin pour le docetaxel – mais contient PS80)
- HSI allergique au premier contact taxol car sensibilisation antérieure :

<https://www.lequotidiendumedecin.fr/bcb/composant/283/nom/Cr%C3%A9mophor>

- Ciclosporine
- Diclofenac sandoz 50 mg cp
- Voltarene cp 25 et 50 mg
- Vitamine E, cocktails polyvitaminiques
- ...

# Symptômes « d'allergie » au 1<sup>er</sup> contact

- 2- Allergiques : très rares
  - DOCETAXEL
  - CETUXIMAB

# Cetuximab (Erbix)

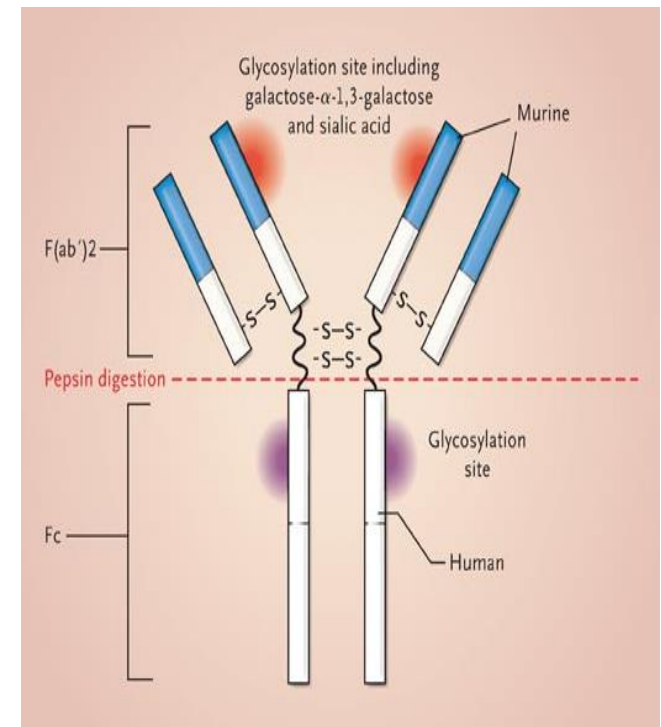
- **Cetuximab = IgG1 monoclonale chimérique (souris/homme) anti-EGF-R (Kc colo-rectaux et ORL)**
- **2008 : HSI au 1<sup>er</sup> contact cetuximab (jusqu'à 25% dans certaines régions des USA)**
  - **< 1% d'HSI sévère dès la 1<sup>ère</sup> administration**
  - **Pour les accidents allergiques à partir de la 2<sup>o</sup> administration, fréquence de la sensibilisation à peu près comparable aux autres biomédicaments**
  - **Egalement HS non allergiques (HSNA) au cetuximab (CARPA / IgG1)**

*C.H. Chung et al. N Engl J Med. 2008;358(11):1109-1117.*

*S.P. Commins et al. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:426-33*

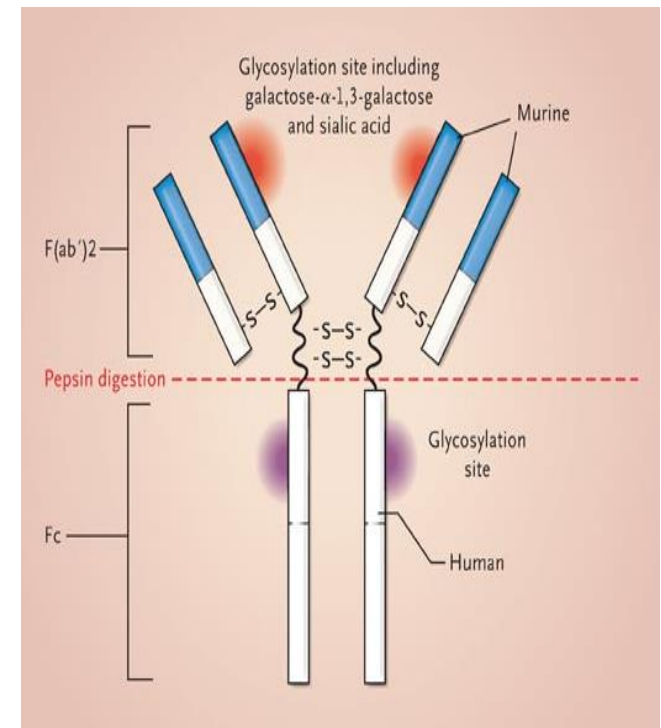
# Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose- $\beta$ -1,4-N acétylglucosamine

- Appelé aussi «  $\alpha$ Gal 1,3 » ou «  $\alpha$ 3Gal » ou «  $\alpha$ Gal »
- Présent chez mammifères non primates (vache, porc, mouton, gibier) et chez certains pathogènes : Plasmodium, Pneumococque, Leishmania, Trypanosoma, M. Tuberculosis, E. Coli, Klebsiella, Serratia, Salmonella et certains virus enveloppés.
- Absent chez oiseaux, poissons et grands primates dont homme (gain de survie / pathogènes ?)
- Présent sur le cetuximab



# Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose- $\beta$ -1,4-N acétylglucosamine

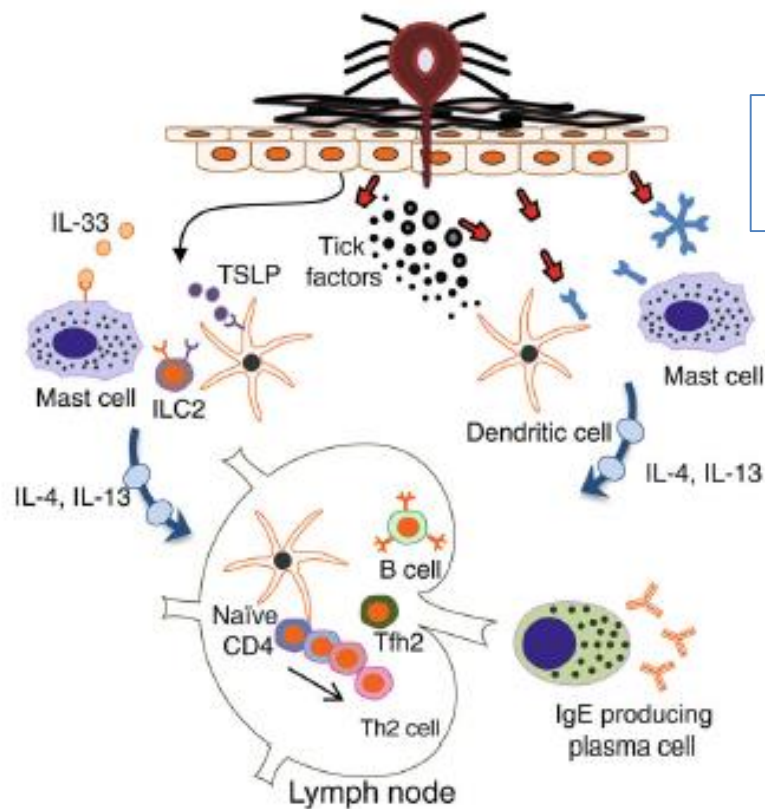
- Appelé aussi «  $\alpha$ Gal 1,3 » ou «  $\alpha$ 3Gal » ou «  $\alpha$ Gal »
- Présent chez mammifères non primates (vache, porc, mouton, gibier) et chez certains pathogènes : Plasmodium, Pneumococque, Leishmania, Trypanosoma, M. Tuberculosis, E. Coli, Klebsiella, Serratia, Salmonella et certains virus enveloppés.
- Absent chez oiseaux, poissons et grands primates dont homme (gain de survie / pathogènes ?)
- **Présent sur le cetuximab**
  - $\alpha$ Gal = proche de l'antigène du groupe sanguin B qui est protecteur de la survenue d'une allergie au cetuximab (Hamsten C. JACI 2013).  
Mais incidence paludisme et tuberculose augmentée en zones d'endémie si expression B



# Pourquoi l'épitope $\alpha$ Gal sur le cetuximab ?

- 2 éléments importants :
  - 1–  **$\alpha$ 3GT** ou  $\alpha(1,3)$  Galactosyltransferase = N-Glycosylation de résidus glycosylés -  $\alpha$ Gal sur certains acides aminés (asparagine)
- Enzyme absente chez poissons, oiseaux et homme.
- Production des anticorps monoclonaux thérapeutiques par différents types de cellules présentant ou pas  $\alpha$ 3GT
- Ex :
  - CHO : hamster,  **$\alpha$ 3GT(-)** : production trastuzumab, rituximab,...
  - SP2/0 : souris,  **$\alpha$ 3GT(+)** : production cetuximab qui possède également (contrairement à d'autres IgG) deux sites supplémentaires contenant une asparagine permettant une N-Glycosylation (un par domaine VH) : ajout de nombreux  $\alpha$ 3Gal sur le cetuximab
  - ...

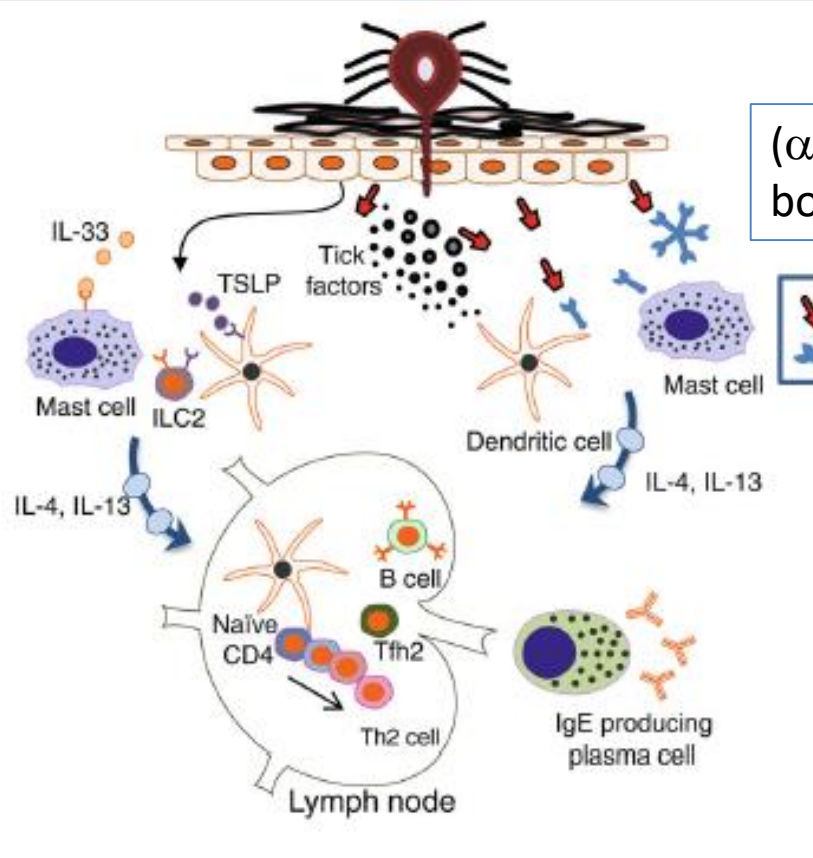
# Injection d' $\alpha$ Gal dans la peau lors d'une morsure de tiques



( $\alpha$ Gal dans la salive après avoir mordu un animal : bœuf, porc, agneau, mouton, cheval et gibier)

glycoprotein with  $\alpha$ -gal  
 $\alpha$ -gal recognizing lectin

# Injection d' $\alpha$ Gal dans la peau lors d'une morsure de tiques



( $\alpha$ Gal dans la salive après avoir mordu un animal : bœuf, porc, agneau, mouton, cheval et gibier)

glycoprotein with  $\alpha$ -gal  
 $\alpha$ -gal recognizing lectin

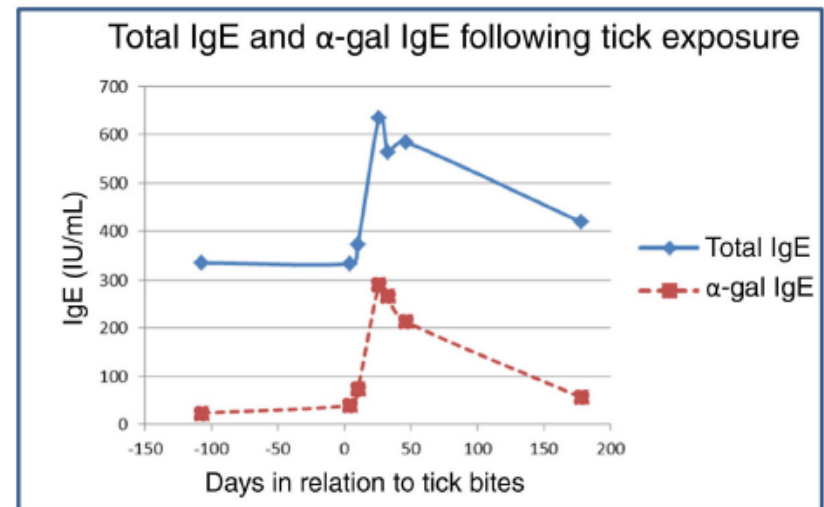
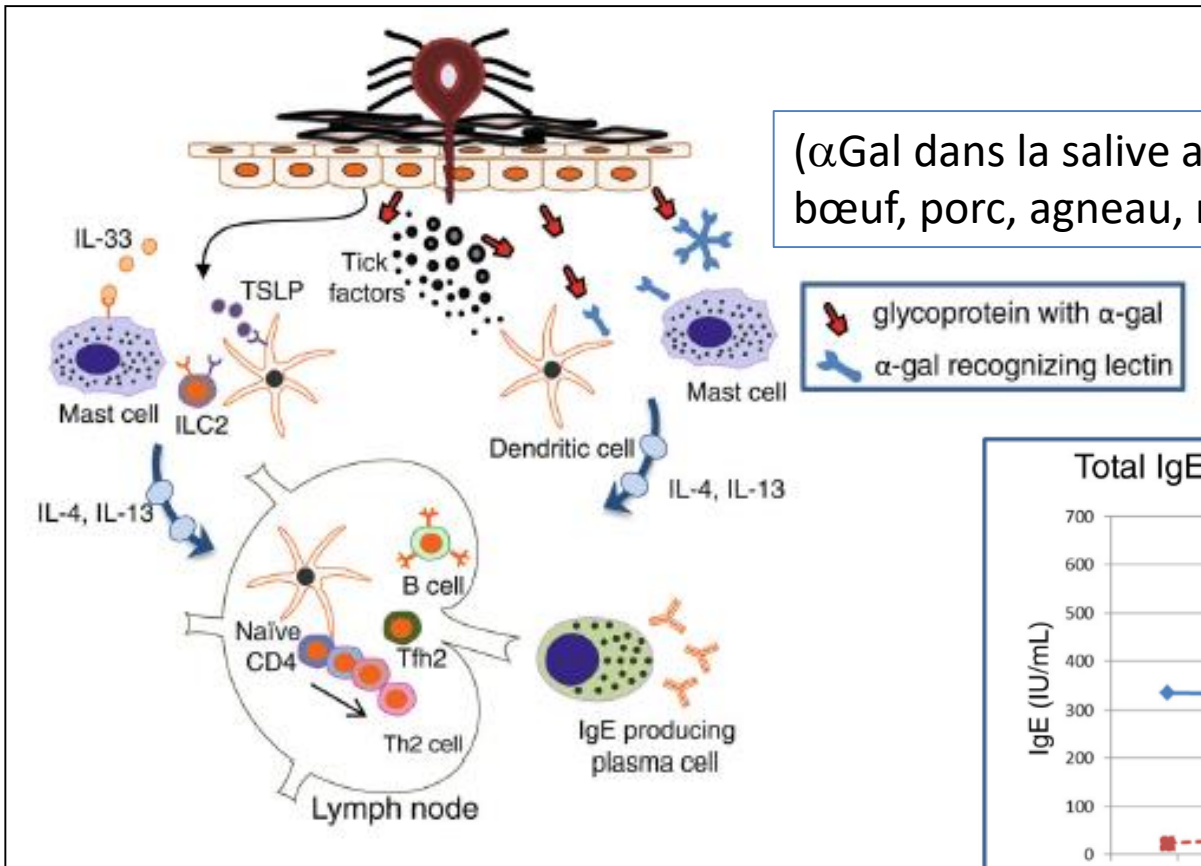


Fig. 1.

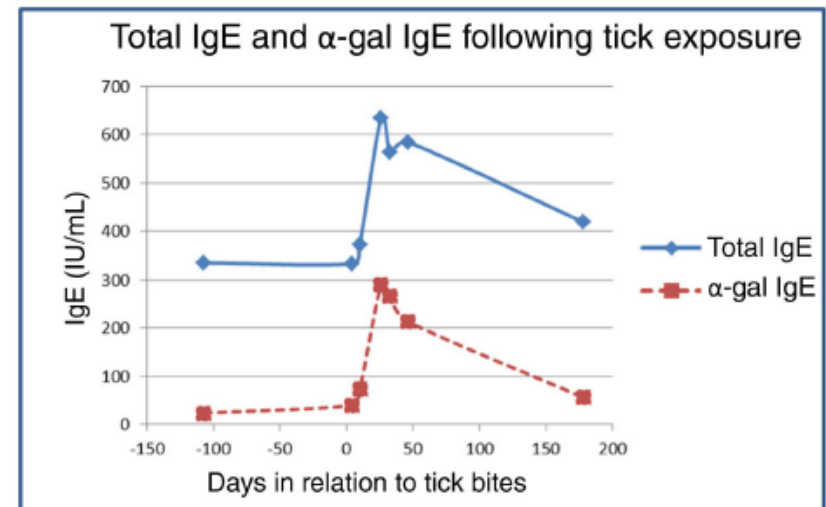
Serum IgE in a patient pre and post natural tick exposure. The subject was bitten in 2013 by about 30 nymphs, presumably *A. americanum*, and total and  $\alpha$ -gal-specific IgE were followed. Interestingly, while the  $\alpha$ -gal IgE titers rose over tenfold to a peak in about 1 month, they also decreased over a period of months in the absence of ongoing exposure

**Re-ascension rapide des IgE anti  $\alpha$ Gal après chaque morsure de tique**

# Injection d' $\alpha$ Gal dans la peau lors d'une morsure de tiques



( $\alpha$ Gal dans la salive après avoir mordu un animal : bœuf, porc, agneau, mouton, cheval et gibier)



> 90% des patients allergiques au cetuximab dès la première perfusion ont des atcd de morsure de tiques

Fig. 1.

Serum IgE in a patient pre and post natural tick exposure. The subject was bitten in 2013 by about 30 nymphs, presumably *A. americanum*, and total and  $\alpha$ -gal-specific IgE were followed. Interestingly, while the  $\alpha$ -gal IgE titers rose over tenfold to a peak in about 1 month, they also decreased over a period of months in the absence of ongoing exposure

Re-ascension rapide des IgE anti  $\alpha$ Gal après chaque morsure de tique

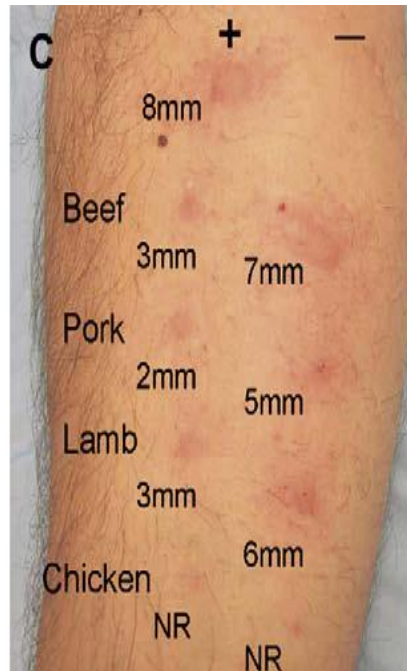
# A côté des morsures de tiques (dont le patient ne se souvient pas toujours) : allergie à la viande rouge

- 2009 : Nouvelle forme d'allergie alimentaire : urticaire ou anaphylaxie **3 à 6 heures** après l'ingestion de **viande rouge** (porc, bœuf, agneau : viandes de mammifères).
- Chez des adultes qui toléraient parfaitement la viande rouge auparavant.
  - Pas de réaction aux volailles et poissons.
  - Antécédents de **morsure de tique retrouvé dans plus de 90 % des cas.**
  - **Facteurs associés** (Alcool, effort physique, AINS...) : viande rouge parfois tolérée en l'absence de ces co-facteurs.
  - En revanche abats quasiment jamais tolérés
  - **IgE spécifiques anti- alpha-gal**

# Tests cutanés

## SPT viandes

extraits    frais



## IDR viandes

extraits



## IDR cetuximab



Les tests cutanés aux viandes sont peu sensibles

Sensible et spécifique

# Anaphylaxie par sensibilisation à l' $\alpha$ Gal

- **Aliments**

- Viande rouge (p. ex., bœuf, porc, agneau)
- Viscères animaux (p. ex., reins, foie, cœur, intestin)
- Boyau à saucisse
- Produits laitiers (p. ex., lait, fromage, yogourt, beurre)
- Graisse alimentaire d'origine animale (p. ex., saindoux, suif)
- Collations contenant de la gélatine (p. ex., guimauves, oursons en gélatine, collations aux fruits)

- **Suppléments**

- Collagène

- **Vaccins**

- Vaccins contenant de la gélatine (p. ex., vaccin à virus vivant contre le zona; vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons; vaccin contre la fièvre jaune)

- **Médicament**

- Remplacement des enzymes pancréatiques
- Anticorps monoclonaux (p. ex., cétuximab)
- Héparine (provenant de l'intestin de porc)

- **Produits médicaux**

- Substitut colloïdal du plasma à base de gélatine (p. ex., gelafundin)
- Valvules cardiaques d'origine bovine et porcine

# Prévention des réactions au CETUXIMAB

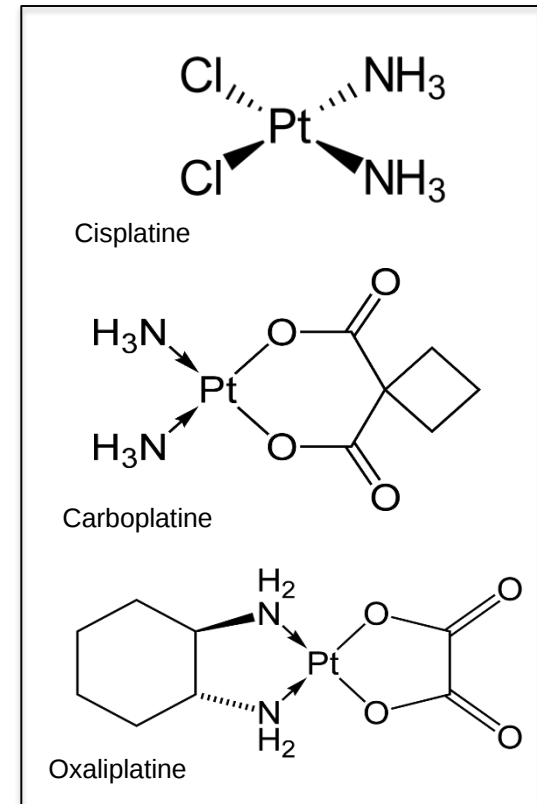
- Identifier les patients à risque
  - Piqures de **tiques** répétées
  - Allergie **viande rouge** (rare mais à rechercher)
  - Consommateurs **d'abats** (très riches en  $\alpha$ Gal)
  - Profil type « **chasseur-pêcheur** +++ ou **promeneur** régulier dans campagne à forte infestation de tiques »
- **Doser IgE anti  $\alpha$ -gal** au moins dans ces populations à risque.  
(en pratique doser IgE anti  $\alpha$ -gal chez 100% des patients avant cure 1 de cetuximab).
- +/- protocole d'induction de tolérance ?

# Symptômes d'allergie après au moins 1 contact potentiellement sensibilisant

- **Sels de platine +++**

Pouvoir sensibilisant connu depuis l'antiquité  
En gros 1 patient sur 6 devient allergique aux sels de platine

- Carboplatine : sur-risque si mutation BRCA 1/2 (Moon, Br J Cancer 2013)
- Cisplatine : réaction croisée plus fréquente avec carboplatine et vice versa
- Oxaliplatine : situation la plus fréquente aujourd'hui. Peu de réactions croisées avec les deux autres. Peu d'alternatives dans le cancer du colon



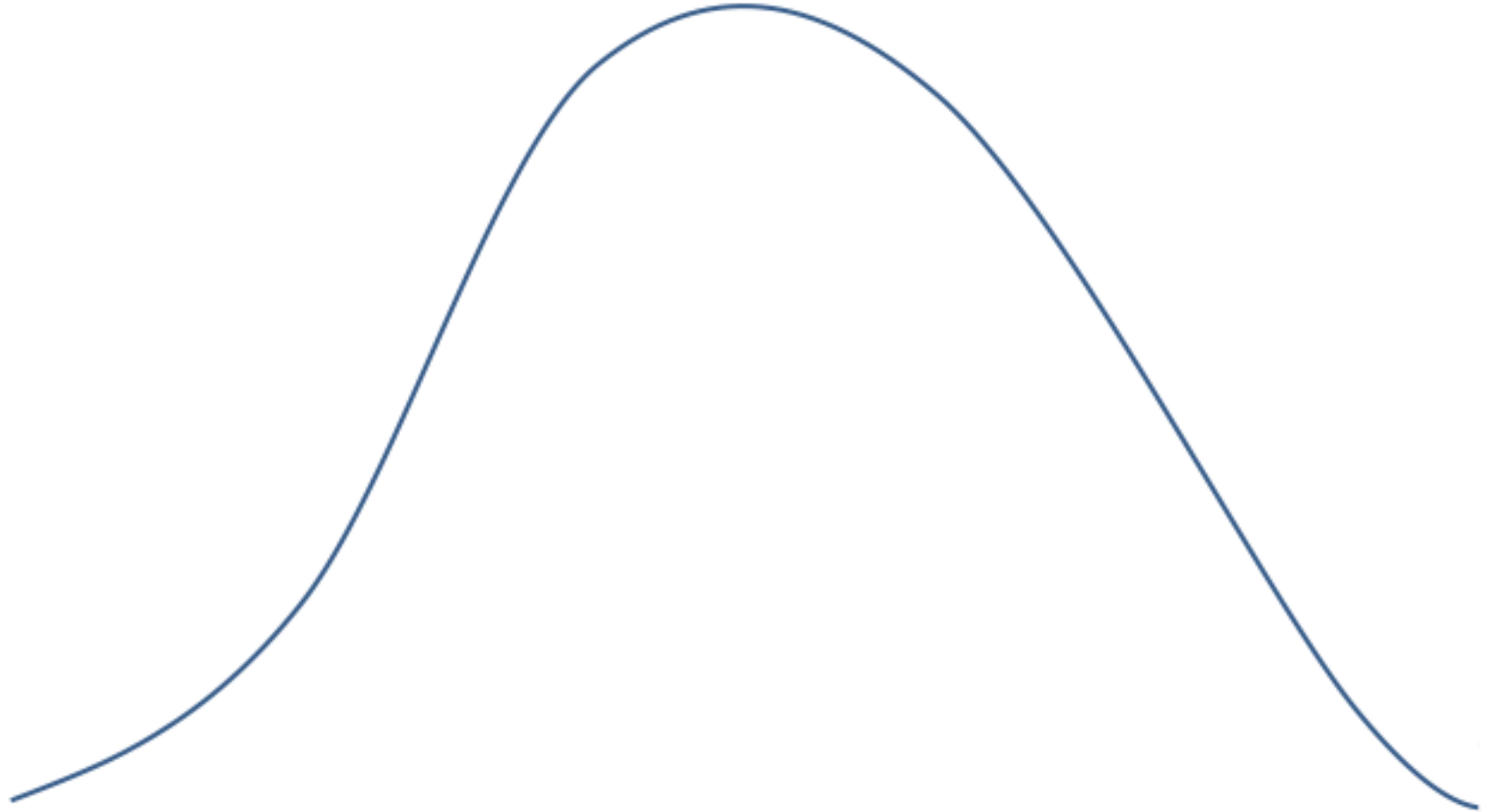
Dans le cas des sels de platine on a ainsi un « cocktail » idéal pour induire une réaction allergique :

- 1- Des molécules historiquement réputées pour leur immunogénicité
- 2- Un schéma d'administration idéal pour sensibiliser les patients

Génétique de l'individu (et maladie)  
Facteurs environnementaux, voie, taille molécule



I  
M  
M  
U  
N  
O  
G  
E  
N  
I  
C  
I  
T  
E



CONCENTRATION RESIDUELLE  
DU MEDICAMENT

I  
M  
M  
U  
N  
O  
G  
E  
N  
I  
C  
I  
T  
E

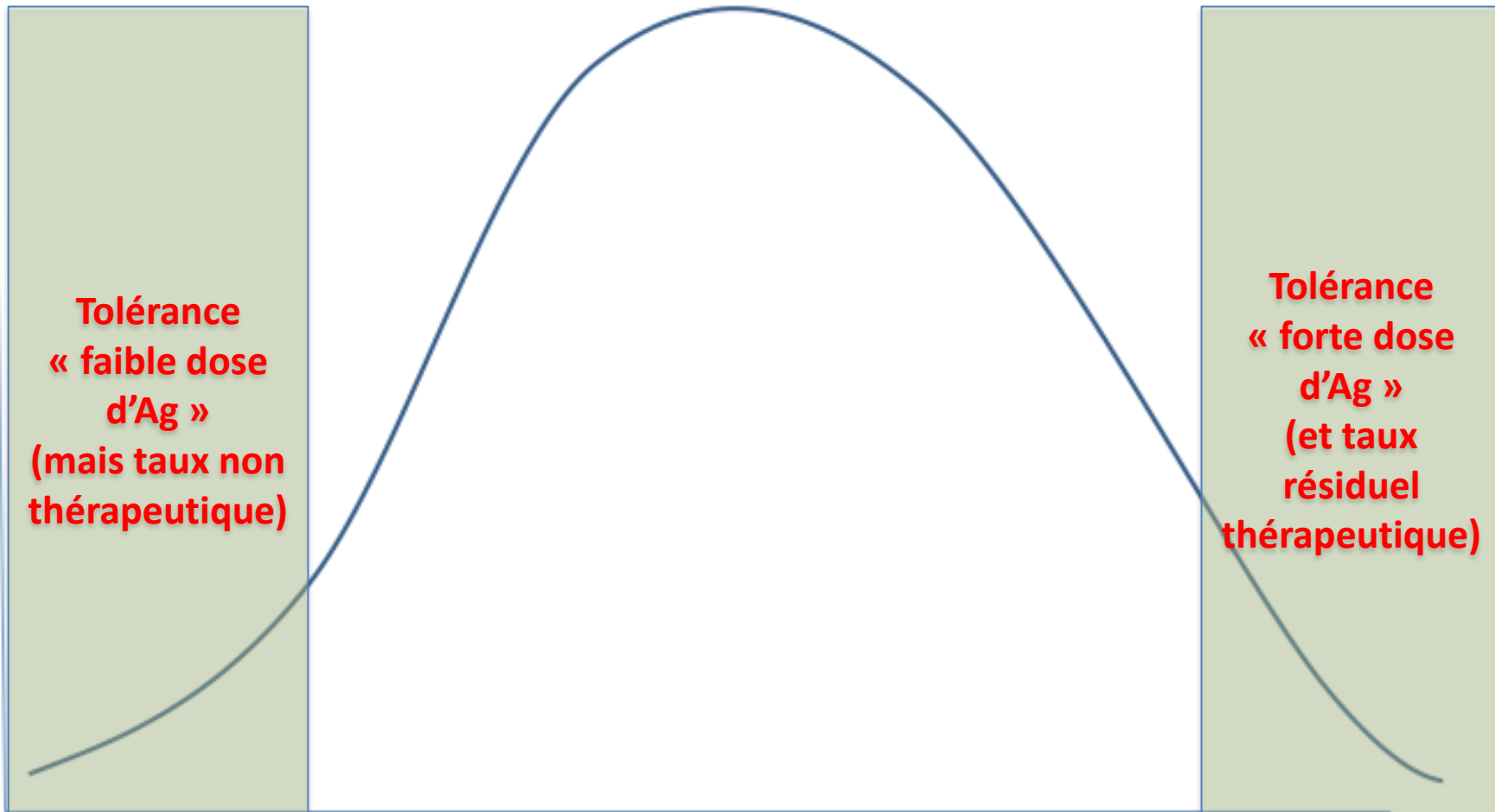
Génétique de l'individu (et maladie)  
Facteurs environnementaux, voie, taille molécule



**Tolérance  
« faible dose  
d'Ag »  
(mais taux non  
thérapeutique)**

**Tolérance  
« forte dose  
d'Ag »  
(et taux  
résiduel  
thérapeutique)**

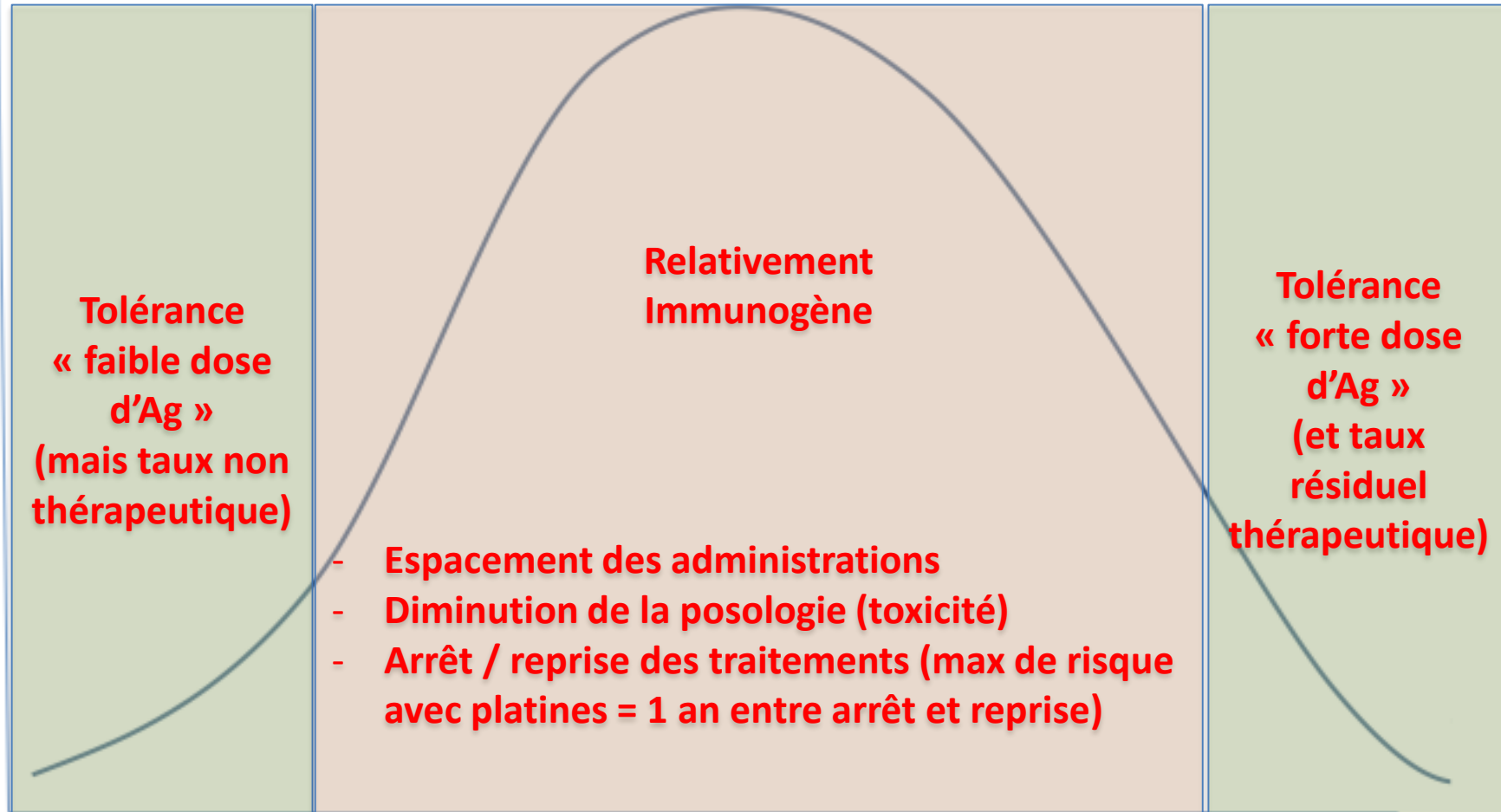
**CONCENTRATION RESIDUELLE  
DU MEDICAMENT**



Génétique de l'individu (et maladie)  
Facteurs environnementaux, voie, taille molécule



I  
M  
M  
U  
N  
O  
G  
E  
N  
I  
C  
I  
T  
E



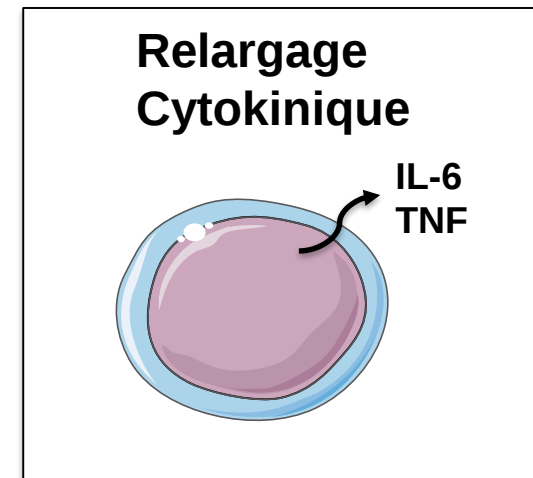
**CONCENTRATION RESIDUELLE  
DU MEDICAMENT**

# Explorer réaction à un sel de platine

- Pricks et IDR (bonne sensibilités et spécificité, VPP 95%)
- TAB +++ (CD203c) (Iwamoto T. 2012)
- IgE (non disponibles en pratique courante)
- Triomphe des protocoles d'induction de tolérance

# Particularité des HSI aux sels de platine

- Tableaux de pseudo maladie sérique (plus fréquent lors d'une reprise après espacement)
  - Fièvre, frissons, arthralgies (lombalgies +++)
    - HSI allergique « maladie sérique »
    - Syndrome de relargage cytokinique (syndrome inflammatoire aigu biologique)
  - TC immédiats négatifs, TAB ininterprétable ou négatif, tryptasémie per critique normale
  - Echechs fréquents des IDT dans cette situation (mais à tenter une fois, en particulier pour oxaliplatine)



# Manifestations cutanées avec les anti CTLA-4 / anti PD1/PD-L1

- 50% des patients = signes cutanés sous ICP
- Pas pendant la perfusion (rares cas d'HSI allergique sans spécificité en comparaison des HSI à d'autres biomédicaments IV)
- Donc à distance de l'administratton :
  - Prurit +++
  - Eruptions diverses = souvent réactivation d'anciennes dermatoses (DA, pso, lichen)
  - Parfois éruptions de novo sans signes de gravité : lichen, EMP = non allergiques
  - Quelques cas exceptionnels de toxidermies sévères

En conclusion

# CAT quand réaction à la première administration IV d'un agent anti cancéreux

- Urticaire isolée :
  - Ne pas tester le malade (IgE  $\alpha$ Gal)
  - Renforcer la prémédication anti H1 ultérieure et diminuer la vitesse d'administration par 2.
- Grade 2 ou supérieur :
  - Vérifier la tryptasémie basale (désordre mastocytaire, alphasérum tryptasémie héréditaire = 5% de la population générale)
  - Tester le malade
  - Discuter une IDT

# CAT quand réaction après au moins une administration IV d'un agent anti cancéreux

- Urticaire isolée après volume d'administration significatif (pas aux premières gouttes) :
  - Tester le malade mais sans urgence
  - Donner le feu vert avant les tests pour la poursuite de la chimio (respecter l'intensité de dose).
  - Renforcer la prémédication anti H1 ultérieure et diminuer la vitesse d'administration par 2.
- Urticaire isolée aux premières gouttes, ou Grade 2 ou supérieur :
  - Tester le malade
  - Discuter une IDT