

Réactions généralisées sévères à l'étoposide À propos d'un cas et revue de la littérature

M. BOISSAN¹, M. DUVAL², M. AROCK¹

RÉSUMÉ

De nombreux agents anticancéreux sont à l'origine, avec des fréquences variables, de réactions généralisées sévères lors de leur utilisation chez l'homme. Ceci est en particulier le cas pour l'étoposide (VP16), une molécule antineoplasique largement employée en clinique humaine. Cependant, il est difficile de déterminer avec certitude le mécanisme de déclenchement dans les accidents observés, car les études biologiques, notamment la possibilité de mettre en évidence des anticorps spécifiques dirigés contre l'étoposide dans le sérum des patients ayant présenté un accident d'hypersensibilité, ne sont pas fiables à l'heure actuelle. En outre, le mécanisme de la réaction déclenchée par cette molécule est d'autant plus difficile à déterminer, que des réactions de cytotoxicité directe peuvent mimer les signes cliniques observés au cours d'un choc anaphylactique. Nous rapportons ici un cas de réaction médicamenteuse sévère liée à l'administration d'étoposide (VP16) chez une jeune patiente exposée antérieurement à cette drogue. La présentation clinique évoque avant tout un choc toxique, bien que nous ne puissions pas totalement exclure un choc anaphylactique, voire endotoxinique. Nous profitons de l'exposé de ce cas pour faire le point sur les connaissances actuelles concernant les manifestations adverses liées à l'utilisation du VP 16, trop souvent regroupées à tort sous la terminologie : réactions d'hypersensibilité au VP 16.

MOTS-CLÉS : Étoposide. – Hypersensibilité immédiate. – IgE. – Choc toxique.

SUMMARY

Severe generalized reactions to etoposide: case report and review of the literature. – Many anticancer agents used in man are responsible, with variable frequencies, for severe generalized reactions. This is particularly the case for Etoposide (VP16), an antineoplastic molecule largely used in human clinical practice. However, it is difficult to precisely determine the mechanism of the accidents observed, because laboratory tests, especially the possibility of demonstrating specific antibodies directed against etoposide in the serum of patients who have presented a hypersensitivity reaction, are not reliable at the present time. The mechanism of the reaction triggered by this molecule is all the more difficult to determine in that direct cytotoxicity reactions can mimic clinical signs observed during anaphylactic shock. The authors report a case of severe adverse drug reaction related to the administration of Etoposide (VP16) in a young patient previously exposed to this drug. The clinical presentation was essentially suggestive of toxic shock, although anaphylactic or even endotoxin shock could not be formally excluded. In the light of this case, the authors review the current knowledge concerning adverse drug reactions related to the use of VP 16, all too frequently wrongly grouped under the term: hypersensitivity reactions to VP16.

KEY-WORDS : Etoposide. – Immediate hypersensitivity. – IgE. – Toxic shock.

1. Laboratoire de Biologie des Urgences, Pavillon Gaston-Cordier, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 PARIS Cedex 13.

2. Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Robert-Debré, 75019 PARIS.

Tirés à part : Pr M. Arock, adresse ci-dessus.

Reçu le 9 février 1998. Accepté le 26 mai 1998.

BOISSAN M., DUVAL M., AROCK M. – Réactions généralisées sévères à l'étoposide. A propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (6), 545-550.

INTRODUCTION

L'étoposide ou VP16, agent cytostatique dérivé de la podophyllotoxine, est utilisé en clinique humaine depuis environ vingt ans dans le traitement de diverses pathologies tumorales dont le cancer du poumon, du testicule, la maladie de Hodgkin, les lymphomes malins non hodgkiniens et certaines leucémies. Cette molécule peut être responsable de réactions adverses dont la fréquence est certainement sous-estimée. Le ou les mécanismes de ces réactions au VP16 ne sont pas encore parfaitement élucidés. En effet, alors que certains auteurs évoquent une cause non immunologique du fait de l'apparition des symptômes dès la première administration du VP16, d'autres auteurs émettent l'hypothèse selon laquelle la plupart des réactions au VP16 seraient à type d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante (HS type I de la classification de Gell et Coombs), ce qui est le plus souvent difficile à démontrer du fait de l'absence de tests biologiques spécifiques.

EXPOSÉ DU CAS CLINIQUE

Mademoiselle Metin N., âgée de 17 ans, pesant 60 kg, et de surface corporelle égale à 1,62 m², présente une myélodysplasie en cours d'acutisation après une autogreffe de cellules souches pratiquée suite à une leucémie aiguë myéloïde de type LAM₁ très tumorale. Une allogreffe médullaire est alors décidée en février 1997 et nécessite un conditionnement par irradiation corporelle totale (dose totale 12 Gy fractionnée en 3 à J-7, J-6, J-5), étoposide 50 mg/kg à J-4 (soit 3 000 mg perfusés sur 6 h dans 300 ml de NaCl 0,9 %) et cyclophosphamide (dose totale 120 mg/kg fractionnée en 2 à J-2 et J-1) (J0 étant le jour de l'allogreffe).

A la suite du passage de l'étoposide, l'apparition de nausées et de vomissements suscite l'administration IV de métopimazine sur 15 minutes à la dose de 20 mg. Environ 15 minutes après la fin de l'administration de ce dernier (soit 30 minutes après la fin du passage IV de l'étoposide), la patiente développe un choc de forte intensité caractérisé par de la fièvre à 40 °C, des frissons, une tachycardie (160 pulsations/min) et une hypotension (70/20 mmHg). Les extrémités sont chaudes, sans éruption cutanée. La patiente ne présentait apparemment aucun antécédent allergique connu; cependant elle avait reçu antérieurement (cinq ans auparavant) du VP 16 à doses beaucoup plus faibles (doses classiques d'une cure de chimiothérapie), mais sans aucun inci-

dent. Le sujet avait en outre reçu 20 mg 3 fois par jour de métopimazine au cours des 3 jours ayant précédé le choc. L'état de choc, d'une durée d'environ 12 heures, a requis la perfusion de plasma (500 ml sur 30 minutes), d'hémisuccinate d'hydrocortisone (100 mg), d'adrénaline (1 mg en IV lente sur 1 minute), de dopamine (10 mg/kg/min, soit 216 mg sur 6 heures en IV continue), et d'albumine à 20 % en solution (300 ml sur 1 heure).

La patiente s'est entièrement remise de ce choc, dont le mécanisme n'a pu être déterminé avec précision. Cependant, on évoque préférentiellement un choc toxique, en sachant que l'hypothèse de choc anaphylactique ne peut pas être exclue, malgré le contexte clinique et plus particulièrement la fièvre et l'absence de signes cutanés, ce qui n'est pas en faveur de ce type de mécanisme. Bien qu'extrêmement rare, l'hypothèse d'un choc endotoxinique ne peut pas non plus être complètement écartée dans ce cas.

DISCUSSION

Le terme d'allergie médicamenteuse est réservé aux effets secondaires des médicaments médiés par le système immunitaire. Ces effets ne sont pas exclusivement reliés à un mécanisme d'hypersensibilité (HS) immédiate (réaction de type I dans la classification de Gell et Coombs avec production d'IgE spécifiques anti-médicament). En effet, certaines manifestations cliniques peuvent être liées à des réactions de cytotoxicité où la destruction des cellules cibles est assurée par des IgM ou des IgG, activant la voie classique du système du complément et/ou exerçant des effets opsonisants (HS de type II), à des complexes immuns qui précipitent dans les tissus (complexes immuns à IgM ou IgG: il s'agit alors de l'HS de type III dite semi-retardée), ou enfin à une HS retardée de type IV dépendante des cytokines produites par les lymphocytes T activés et où les anticorps ne jouent aucun rôle.

La classification de Gell et Coombs sert de référence dans le classement des différentes manifestations allergiques mais, en réalité, la complexité des mécanismes immunologiques mis en jeu lors de certaines réactions adverses médicamenteuses rend difficile l'identification exclusive d'une réaction allergique à un type d'HS donné. De même, l'interprétation est souvent imprécise du fait d'un manque de corrélation entre l'aspect clinique de l'accident et un type de mécanisme immunologique donné. De plus, la découverte de nouveaux

types de réactions adverses médicamenteuses simulant une réaction allergique permet de soupçonner l'existence de mécanismes d'activation cellulaire ne passant pas par le système immunitaire. On parle dans ce dernier cas de choc anaphylactoïde d'origine non immunologique, ou choc toxique lié à l'activation directe des mastocytes et des polynucléaires basophiles par le médicament, bien que la preuve de l'existence de ce mécanisme soit très difficile à apporter en pratique.

Selon les données de la littérature, les réactions adverses au VP 16 sont observées chez 0,7 à 2 % des patients recevant cette molécule. La guérison complète de ces réactions médicamenteuses peut être obtenue, selon les cas, avec ou sans traitement symptomatique après interruption de l'administration du VP 16. Tucci et Pirtoli [24] ont rapporté à partir d'un échantillon de 21 patients, 2 cas d'HS chez des sujets traités pour une tumeur solide par polychimiothérapie à base de cisplatine et étoposide (120 mg/m^2) ; ces deux sujets n'ont pas reçu de VP 16 antérieurement. Bronchospasme et érythème apparaissent moins de dix minutes après le début de la perfusion de VP 16, avec une modification de pression artérielle à type d'hypotension chez seulement un patient. La guérison a nécessité chez l'un des deux patients une administration IV d'hydrocortisone, ce qui n'a pas été le cas pour l'autre sujet. Ces deux patients n'ont plus reçu de VP 16 lors des cycles ultérieurs de chimiothérapie. Néanmoins, il existe une possibilité de poursuite du traitement à condition d'utiliser une prémédication le plus souvent à base de corticoïdes et d'antihistaminiques. Cependant, certains auteurs [11, 15, 16] ont décrit des cas où, malgré la prémédication, des réactions médicamenteuses identiques aux précédentes se produisaient. En effet, Ogle et Kennedy [16] ont décrit l'apparition d'une gêne respiratoire et d'une légère hypotension à J1 d'un cycle de chimiothérapie de cinq jours comportant entre autres du VP 16 ($100 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ à J1 et J3). La réadministration de VP 16 à J3, malgré une prémédication (hydrocortisone-diphenhydramine) associée à un débit de perfusion et une posologie de VP 16 diminués de moitié, a provoqué la même symptomatologie qu'à J1.

Par ailleurs, O'Dwyer et Weiss [15] ont recensé, à partir d'un échantillon dont la taille n'a pas été précisée, huit cas d'HS au VP 16 utilisé à des posologies inférieures à 125 mg/m^2 , dont trois chez des patients ayant déjà eu une exposition antérieure au VP 16. Dans cette étude, on remarque la survenue de l'HS moins de 10 minutes après le

début de la perfusion de VP 16 chez 6 sujets, dès la fin de la perfusion soit 1 heure après chez un autre et enfin 12 heures après chez le dernier. Seulement 4 des 8 sujets, c'est-à-dire ceux présentant un bronchospasme, ont nécessité un traitement symptomatique : un patient est décédé des suites d'un syndrome de détresse respiratoire (c'est d'ailleurs, à ce jour, la seule étude rapportant un décès suite à une réaction au VP 16), les trois autres ont reçu de nouveau du VP 16 ; deux avec succès après une prévention par dexaméthasone et diphenhydramine, alors que le 3^e recevant de l'aminophylline a développé un bronchospasme. Dans une autre étude, Kaspereck et Black [11] ont rapporté deux cas d'HS chez des patients prémédiqués par de la dexaméthasone et traités par une même dose de VP 16 ($100 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ pour un cycle de 3 jours), mais l'un survenant au cours d'un premier cycle, l'autre lors d'un 2^e cycle. Dans les deux cas, le phénomène s'est manifesté quelques minutes après le début de la perfusion de VP 16. L'aspect très polymorphe observé dans la survenue de ces réactions nous amène à envisager l'implication d'un phénomène d'idiosyncrasie ; d'ailleurs, De Souza *et al.* [7] ont évoqué la possibilité d'une susceptibilité individuelle dans la survenue de ces réactions. En effet, la présence d'une prédisposition particulière de chaque individu serait probablement liée au métabolisme propre du médicament chez un patient donné [2, 8, 17]. De plus, ce métabolisme se modifie dans certaines pathologies et au cours de certains traitements médicamenteux ayant des répercussions sur les réactions enzymatiques de biotransformation [14]. Enfin, les caractéristiques génétiques du sujet semble également pouvoir jouer un rôle dans la prédisposition aux accidents allergiques médicamenteux. Ainsi, certains groupes d'histocompatibilité HLA sont en relation avec un risque augmenté d'HS d'origine médicamenteuse. C'est le cas par exemple pour HLA-B8 et -DR3 pour l'HS à la pénicilline et HLA-B7, -DR2 et -DR3 pour celle à l'insuline [1]. En outre, De Souza *et al.* [7] précisent que la prévalence des accidents médicamenteux varie en fonction de la nature de la tumeur, de l'âge des patients et du médicament administré. Néanmoins, l'existence d'antécédents allergiques à un médicament autre que le VP 16 ne semble pas jouer de rôle dans l'HS au VP 16 [7, 9]. En effet, dans la même étude, De Souza *et al.* [7] décrivent une HS au VP 16 chez deux sujets traités par polychimiothérapie à base de VP 16 (dose $< 150 \text{ mg/m}^2$) présentant pour l'un aucun antécédent allergique médicamenteux connu et pour l'autre un antécédent allergique à la pénicilline. Cette étude

montre par ailleurs le caractère aléatoire de l'efficacité de la prémédication, puisqu'un des deux patients a développé une HS au VP 16 au début de la perfusion de ce produit lors du quatrième cycle de chimiothérapie, bien qu'ayant reçu une prémédication (benzodiazépines, corticoïdes, neuroleptiques). L'arrêt de la perfusion dans un premier temps, puis la réadministration à un débit inférieur du VP 16 dans un second temps ont permis de boucler ce même cycle. Cependant, la réapparition, chez ce patient, des mêmes effets secondaires le premier jour du cinquième cycle a contre-indiqué définitivement l'utilisation du VP 16. Par contre, chez le deuxième patient, aucune prémédication n'a été réalisée ; ce dernier a manifesté une réaction d'HS au début de la perfusion de VP 16 lors du deuxième cycle. Dans une autre étude, Hoetelmans *et al.* [9] ont décrit une réaction d'HS attribuée au VP 16 au cours d'un quatrième cycle de chimiothérapie, à la suite de l'administration de la vingtième dose de VP 16 ($100 \text{ mg/m}^2/\text{j}$) chez un homme atteint d'un carcinome testiculaire n'ayant reçu aucune prémédication. Ce dernier cas s'oppose ainsi au premier cas rapporté par De Souza *et al.* : en effet, s'il s'agit dans les deux rapports de sujets jeunes, atteints de tumeur solide, traités par polychimiothérapie comportant du VP 16 ($100 \text{ mg/m}^2/\text{j}$) et un dérivé du platine, l'un des sujets ayant été prémédiqué et l'autre pas. Néanmoins, ces deux sujets ont développé une HS au VP 16 au 4^e cycle. Ceci remet en cause l'intérêt de la prémédication et permet d'évoquer l'importance du terrain sous-jacent du patient au cours de ce type de réaction d'hypersensibilité.

Dans une autre étude, Siderov *et al.* [21] ont montré que l'administration orale de VP 16 pouvait être une alternative thérapeutique à l'utilisation de ce composé par voie parentérale, car elle ne donne que rarement des manifestations allergiques immédiates. En effet, chez un patient traité par VP 16 administré par voie IV ($120 \text{ mg/m}^2/\text{j}$) et ayant présenté des manifestations allergiques, l'administration du même produit par voie orale (100 mg/j pendant 14 jours) a pu être effectuée sans entraîner de réaction d'HS. La voie d'administration semble donc jouer un rôle prépondérant dans l'immunogénicité des médicaments en général, et du VP 16 en particulier. Il est admis à ce propos [8] que ce sont les voies locales, percutanées et intradermiques qui sont les plus allergisantes du fait d'une pénétration accrue, d'une augmentation de perméabilité vasculaire et d'une fixation favorisée des haptènes sur des protéines porteuses. La voie parentérale est moins allergisante bien que le risque puisse

être parfois élevé. Enfin, c'est la voie orale qui présente le risque le plus faible du fait d'une dégradation digestive des antigènes et du rôle protecteur des IgA entérales.

Le mode d'administration (débit des perfusions) et la concentration de VP 16 ont également été mis en cause par Kellie *et al.* [12] dans la genèse des réactions d'HS immédiates ; une vitesse de perfusion ralentie et une plus forte dilution de la drogue ayant permis la réadministration du VP 16 chez certains patients [9]. En outre, il apparaît que les traitements par cures intermittentes et répétées, qui sont ceux le plus souvent décrits dans la littérature, sont beaucoup plus allergisants que les traitements continus : on peut citer à cet égard le travail présenté par Siderov *et al.* [21] qui souligne l'absence de réaction allergique lors de l'administration orale journalière du VP 16 pendant deux semaines consécutives.

Au vu des diverses publications sur le sujet, il apparaît que deux types de mécanismes distincts peuvent être évoqués pour expliquer la survenue de réactions adverses au VP 16 ; d'une part une cause non immune lorsque la réaction apparaît à la première administration de VP 16 [6, 9, 15] et, d'autre part, une étiologie immune quand l'HS survient lors d'une seconde exposition au produit. Dans ce second cas, les réactions sont le plus souvent de type I selon la classification de Gell et Coombs, bien que des réactions de type II, III ou IV soient parfois retrouvées.

Roitt *et al.* [18] proposent d'ailleurs une approche séquentielle pour déterminer si une réaction médicamenteuse est d'origine immunitaire ou non, et qui comporte :

- une anamnèse détaillée, qui dans le cas qui est présenté ici ne révèle aucun antécédent allergique connu, mais l'existence d'un contact antérieur avec la même molécule,
- une recherche d'indices non spécifiques d'une réaction immune, une étude par des tests spécifiques appropriés ainsi qu'une provocation contrôlée, quand elle est possible, avec évaluation par des marqueurs immunologiques.

Dans le cas de notre patiente, la dose de VP 16 reçue (3 g au total chez un patient de 60 kg) est conforme à celle préconisée par la monographie de l'étoposide dans l'indication d'intensification thérapeutique avant greffe de moelle, soit 40 à 60 mg/kg en dose unique en association à une irradiation corporelle totale, ou 40 mg/kg en dose unique ou 300 à 400 mg/m²/j pendant 3 jours consécutifs lorsque le VP 16 est associé à d'autres chimiothérapies, 3 à 8 jours avant la greffe, en perfusion sur 4 heures.

Il apparaît donc que les 50 mg/kg en dose unique sur 6 heures administrés à notre patiente restent dans les limites posologiques recommandées, tout en étant néanmoins à considérer comme une posologie élevée. Certaines publications récentes présentent des cas très proches du notre. En particulier, Horstmann *et al.* [10] ont comparé la toxicité de deux types de régimes anticancéreux lors d'un protocole d'intensification avant greffe, sur un échantillon de 25 enfants et adolescents. Un premier groupe ($n = 13$) recevait busulfan: 16 à 20 mg/kg par voie orale/cyclophosphamide: 100 à 120 mg/kg en IV/VP 16: 30 à 60 mg/kg en IV; le deuxième groupe ($n = 12$): VP 16: 45 mg/kg à J-4 sur 6 heures/cyclophosphamide: 100 mg/kg dose totale fractionnée en 2 à J-4 et J-3/irradiation corporelle totale (TBI): dose totale 12 Gy fractionnée à J-7, J-6, J-5. Les toxicités se sont révélées similaires, modérées et réversibles avec cependant une plus grande fréquence de maladie veino-occlusive dans le premier groupe. Le traitement reçu par les patients du deuxième groupe ressemble étroitement à celui de notre patiente et n'a entraîné aucune manifestation ressemblant de près ou de loin à une réaction anaphylactoïde, à la suite de la perfusion de VP 16 réalisée à un débit identique. Cette observation ne permet d'exclure en aucun cas un mécanisme toxique, car la prédisposition particulière d'un sujet à développer une réaction adverse médicamenteuse existe, que cette dernière soit d'origine toxique ou allergique. De la même façon, pour tenter de réduire le risque de rechute de LAM après allogreffe, Brown *et al.* [4] ont proposé dans une autre étude d'ajouter au régime standard (cyclophosphamide/TBI), du VP 16 à haute dose. C'est ainsi que ces auteurs ont expérimenté ce nouveau régime (VP 16 1,8 g/m² – cyclophosphamide 180 mg/kg dose totale – TBI: 10 Gy dose totale) chez 40 patients. Comme au cours de l'étude précédente, les auteurs n'ont pas recensé de réaction allergique due au VP 16 et ont souligné que la toxicité de ce nouveau régime était semblable à celle du régime standard. La même absence de toxicité a été récemment soulignée par Brown *et al.* [5] au cours d'une étude portant sur 70 patients recevant en pré-greffe VP 16 (900-1800 mg/m²), cyclophosphamide (120-180 mg/kg), et TBI (10/12 Gy). Par ailleurs, Schmid *et al.* [19] ont étudié, entre 1987 et 1992, 22 enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique avec un haut risque de rechute, recevant un conditionnement d'autogreffe à base de TBI (12 Gy divisé en 6 fractions de 2 Gy) à J-6, J-5, J-4 et VP 16 (60 mg/kg) à J-3 sur 6 heures. Ces cas diffèrent quelque peu du nôtre dans la mesure où

ces 22 sujets n'ont pas reçu de cyclophosphamide. Mais, outre les effets indésirables usuels des anticancéreux (mucite, diarrhée entre autre), un seul patient a présenté une réaction allergique sévère au cours des premières minutes de la perfusion de VP 16. En outre, Suttorp *et al.* [23] lors d'une étude menée entre 1985 et 1989 et portant sur 19 sujets de moyenne d'âge 13 ans (4 à 18 ans) ayant suivi un protocole d'intensification d'allogreffe comportant TBI (12 Gy dose totale en 6 fractions de 2 Gy) à J-7, J-6, J-5 et VP 16 (50 à 70 mg/kg) à J-3 sur 4 heures n'ont reporté que deux cas de rashes sans autre symptôme allergique. Les autres publications [3, 12, 13, 20, 22] (en particulier celle de Klump *et al.* [13] qui détaille la toxicité observée en fonction de la dose de VP 16 chez 30 sujets recevant de hautes doses de cyclophosphamide: 6000 mg/m², VP 16: 900 à 2700 mg/m² et cisplatine 150 mg/m² lors d'un conditionnement d'autogreffe ou d'une transfusion autologue de cellules souches sanguines périphériques) ne retrouvent pas de réactions de type anaphylactique ou anaphylactoïde.

Plusieurs faits, dans le cas de notre patiente nous amènent à envisager un choc d'origine toxique, en particulier:

- le délai d'apparition des symptômes après la fin de la perfusion de VP 16, environ 30 minutes, ce qui n'est pas en faveur d'un choc anaphylactique, ce dernier se manifestant habituellement en quelques secondes à quelques minutes, ceci est d'autant plus vrai que la voie d'administration utilisée ici est la voie IV;

- le tableau clinique n'évoquant pas celui d'un choc allergique du fait de l'absence de signes cutanés, de la présence d'une hyperthermie et de frissons. Seuls sont présents la tachycardie et le collapsus tensionnel, deux éléments indispensables pour parler d'état de choc;

- la sensibilisation antérieure du sujet au VP 16 ne plaide pas pour autant en faveur d'un choc allergique; en effet, le premier contact avec le VP 16 étant ancien (5 ans), les IgE spécifiques éventuellement synthétisées auraient disparues, nécessitant lors du deuxième contact avec la même molécule un délai minimal de 2-3 jours et non de 30 minutes, à l'apparition de l'anaphylaxie, après recrutement des lymphocytes mémoire. Par conséquent, cet argument réfute l'hypothèse d'une réponse anamnétique;

- enfin, la guérison d'un choc par corticoïdes, adrénaline, dopamine ne permet nullement d'affirmer qu'un choc est d'origine anaphylactique.

Cependant, un choc anaphylactique peut revêtir des aspects cliniques très variés et ne peut être réfuté sans en avoir apporté la preuve biologique, ce qui est très difficile compte tenu d'un manque de fiabilité évident des tests immunologiques disponibles actuellement pour ce type de médicament. De plus, prétendre qu'il peut s'agir d'un choc endotoxinique est envisageable en raison de la fièvre mais cette étiologie est exceptionnelle.

En conclusion, bien que le cas présenté ici ne nous permet pas de conclure avec certitude à un choc toxique développé contre le VP 16, un certain nombre d'arguments cliniques permettent de le suspecter. Ce cas nous paraît intéressant,

d'autant plus que la littérature ne relate que rarement ce type de choc toxique. Comme les réactions adverses observées lors de l'administration de VP16 ne sont finalement pas si rares qu'il n'y paraît, compte tenu des données abondantes de la littérature, la question d'une prémédication systématique avec des antihistaminiques, ainsi que l'utilisation de VP 16 en perfusion lente mérite d'être posée. Dans tous les cas, cette molécule ne doit être employée que dans un cadre médicalisé disposant de moyens de réanimation et des drogues nécessaires pour combattre les effets d'une réaction d'hypersensibilité immédiate au VP 16 ou d'une toxicité directe du produit.

RÉFÉRENCES

1. Anderson J.A. – Allergic reactions to drug and biological agents. *JAMA*, 1992, 268, 2845-2857.
2. Bach J.F. – Traité d'Immunologie. Paris, Médecine Sciences, Flammarion, 1993.
3. Blume K.G., Forman S.J., O'Donnell M.R. *et al.* – Total body irradiation and high-dose Etoposide: a new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood*, 1987, 69, 1015-1020.
4. Brown R.A., Wolff S.N., Fay J.W. *et al.* – High-dose Etoposide, cyclophosphamide, and total body irradiation with allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute myeloid leukaemia in untreated first relapse: a study by the North American Marrow Transplant Group. *Blood*, 1995, 85, 1391-1395.
5. Brown R.A., Wolff S.N., Fay J.W. *et al.* – High-dose etoposide, cyclophosphamide, and total body irradiation with allogeneic bone marrow transplantation for resistant acute myeloid leukaemia: a study by the North American Marrow Transplant Group. *Leuk Lymphoma*, 1996, 22, 271-277.
6. Cersosimo R.J., Calarese P., Karp D.D. – Acute hypotensive reaction to Etoposide with successful rechallenge: case report and review of the literature. *DICP Ann. Pharmacother.*, 1989, 23, 876-877.
7. De Souza P., Friedlander M., Wilde C., Kristen F., Ryan M. – Hypersensitivity reactions to Etoposide. A report of three cases and review of the literature. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1994, 17, 387-389.
8. Faibis D. – Les accidents d'hypersensibilité liés aux médicaments antimétaboliques. Thèse de Doctorat en Pharmacie de l'Université Paris V, 1991, 57 pp.
9. Hoetelmans R.M.W., Schornagel J.H., Bokkel Huinink W.W., Beijnen J.H. – Hypersensitivity reactions to Etoposide. *Ann. Pharmacother.*, 1996, 30, 367-371.
10. Horstmann M., Kroschke G., Stockschrader M. *et al.* – Early toxicity of intensified conditioning with Etoposide combined with total body irradiation/cyclophosphamide or Busulfan/cyclophosphamide in children undergoing autologous or allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1996, 13, 45-53.
11. Kaspereck C., Black C.D. – Two cases of suspected immunologic-based hypersensitivity reactions to etoposide therapy. *Ann. Pharmacother.*, 1992, 26, 1227-1230.
12. Kellie S.J., Crist W.M., Pui C.H. *et al.* – Hypersensitivity reactions to epipodophyllotoxins in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer*, 1991, 67, 1070-1075.
13. Klump T.R., Mangan K.F., Glenn L.D. *et al.* – Phase I/II study of high-dose cyclophosphamide, Etoposide and Cisplatin followed by autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation in patients with poor prognosis Hodgkin's disease or non Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*, 1993, 12, 337-345.
14. Leynadier F., Abuaf N. – Accidents médicamenteux d'origine immunologique: physiopathologie. *Rev. Prat. (Paris)*, 1992, 42, 1549-1556.
15. O'Dwyer P.J., Weiss R.B. – Hypersensitivity reactions induced by Etoposide. *Cancer Treat. Rep.*, 1984, 68, 959-961.
16. Ogle K.M., Kennedy B.J. – Hypersensitivity reactions to etoposide - a case report and review of the literature. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1988, 11, 663-665.
17. Revillard J.P. – Immunologie. Bruxelles, De-boeck Université, 2^e édition, 1995.
18. Roitt I. – Hypersensitivity. In: Essential immunology. Oxford, 7th Ed., Blackwell Ed., 1991.
19. Schmid H., Henze G., Schwerdtfeger R. *et al.* – Fractional total body irradiation and high-dose VP 16 with purged autologous bone marrow rescue for children with high risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplantation*, 1993, 12, 597-602.
20. Schmitz N., Gassmann W., Rister M. *et al.* – Fractionated total body irradiation and high-dose VP 16 followed by allogeneic bone marrow transplantation in advanced leukaemias. *Blood*, 1988, 72, 1567-1573.
21. Siderov J., Zalberg J. – Safe administration of oral Etoposide after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Anti Cancer Drugs*, 1994, 5, 602-603.
22. Spitzer T.R., Cottler Fox M., Torrisi J. *et al.* – Escalating doses of Etoposide with cyclophosphamide and fractionated total body irradiation or Busulfan as conditioning for bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 1989, 4, 559-565.
23. Suttorp M., Schmitz N., Leuschner S. *et al.* – Fractionated total body irradiation plus high-dose VP 16 prior to allogeneic bone marrow transplantation in children with poor risk acute leukaemias. *Bone Marrow Transplantation*, 1989, 4, 144-148.
24. Tucci E., Pirtoli L. – Etoposide induced hypersensitivity reactions: report of two cases. *Chemotherapy*, 1985, 4, 460-462.

