



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx-xxx

Hypersensibilité aux biothérapies

Hypersensitivity to biotherapeutics

A. Barbaud

Service de dermatologie, vénéréologie, université de Lorraine, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France

Résumé

Les biothérapies exposent à des effets indésirables dont certains relèvent d'une hypersensibilité rarement allergique. Les réactions de perfusion sont retrouvées avec des molécules d'actions très différentes. Ultérieurement les perfusions sont reprises en milieu de soins intensifs sous corticoïdes avec une vitesse de perfusion plus faible ou induction de tolérance. Les anticorps anti-galactose- α -1,3-galactose seraient en cause dans les réactions anaphylactiques au cétuximab. Les exanthèmes sont fréquents sous anti-angiogènes, vémurafénib ou inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération. L'imatinib induit très fréquemment des œdèmes palpébraux mais aussi des toxiidermies graves. Les réactions généralisées dues aux interférons utilisés pour traiter une hépatite C peuvent être traitées par topiques voire inductions de tolérance. Les réactions anaphylactoïdes sous omalizumab surviendraient dans 0,14 % des cas, surtout durant les premières cures qui doivent donc être faites avec surveillance du patient et adrénaline à disposition. Les inductions de tolérance ont été tentées dans les réactions anaphylactiques au natalizumab.
© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Infliximab ; Cétuximab ; Interféron α ; Induction de tolérance ; Imatinib

Abstract

Biotherapeutics expose us to undesirable effects, with certain agents leading, rarely, to an allergic hypersensitivity. Infusion reactions occur with molecules having very different actions. Later, infusion reactions occur in intensive care units in patients undergoing corticotherapy, with a very slow perfusion rate or with induction of tolerance. Anti-galactose- α -1,3-galactose can cause anaphylactic reactions to cetuximab. Exanthemas are frequent under treatment with anti-angiogenesis therapy, vemurafenib, and 2nd generation tyrosine kinase inhibitors. Imatinib very frequently induces eyelid edema but also severe cutaneous adverse drug reactions. Generalized reactions due to interferons used in the treatment of hepatitis C can be treated topically or by induction of tolerance. Anaphylactoid reactions due to omalizumab occur in 0.14% of the cases, especially during the early phases of treatment, which should therefore be done under surveillance of the patient, with adrenaline close at hand. Induction of tolerance has been tried after anaphylactic reactions to natalizumab.
© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Biotherapeutics; Hypersensitivity; Infliximab; Interferon α ; Imatinib; Tolerance

Les biothérapies, nouvelles molécules protéiques induisent des effets secondaires différents de ceux observés avec les xénobiotiques. Certaines manifestations sont allergiques d'autres les miment.

Pichler [1] a proposé une classification de leurs effets iatrogènes avec cinq types d' α à ϵ . Le type α est l'effet cytokinique, comme par exemple les syndromes pseudo-acnéiques des *anti-epidermal growth factor receptor* (EGFR) et le type β est une hypersensibilité. Le type γ est un

déséquilibre immunitaire cytokinique qui peut s'exprimer de trois façons : par une immunodéficience, une auto-inflammation ou une immunité ou enfin une atopie.

Il est important d'apprendre à connaître leurs effets secondaires, d'en proposer une prise en charge, certaines d'entre elles ont été résumées dans une revue récente [2].

1. Réactions anaphylactoïdes ou réactions de perfusion

Elles sont surtout observées avec les anticorps (AC) monoclonaux chimériques de souris anti-cytokine ou

Adresse e-mail : a.barbaud@chu-nancy.fr.

anti-récepteurs humains. Il existe en effet des réactions voisines avec le rituximab qui est un anti-CD20, l'infliximab qui est un anti-TNF alpha et le cétuximab inhibiteur de l'EGFR. Elles ont aussi été rapportées avec l'omalizumab, le natalizumab ou le trastuzumab [3]. Elles peuvent apparaître dès la première cure.

Quelle que soit la biothérapie en cause, on utilise le classement en grade de sévérité des réactions anaphylactiques. Une conduite à tenir générale peut être proposée [2]. Pour les grades 1 et 2, il suffit de réduire la vitesse de perfusion et de surveiller le patient. Pour les grades 3 et plus, il faut arrêter la perfusion, puis selon l'état clinique, administrer adrénaline, corticoïdes, anti-histaminiques 1 (anti-H1), oxygénothérapie et faire un dosage de tryptase. Lenz [3] a proposé une stratégie de prise en charge pour les réactions de perfusion au rituximab, cétuximab, trastuzumab, bévacizumab, alemtuzumab et panitumumab.

On peut retenir de la littérature que dans les grades 3 la reprise de la biothérapie doit se faire en milieu de soins intensifs soit avec une biothérapie ayant le même effet thérapeutique mais une structure chimique différente (exemples : anti-TNF, cétuximab remplacé par panitumumab) ou une reprise à vitesse lente sous couverture corticoïde de la biothérapie ou par induction de tolérance comme l'ont rapporté Hong et al. [4] pour l'infliximab, le rituximab ou le trastuzumab dans un protocole sur quelques heures en 12 étapes mais aussi en cinq étapes pour le cétuximab.

2. Réactions eczémateuses ou pseudo-allergiques sous anti-TNF alpha

Les anti-TNF ont un effet thérapeutique voisin mais des structures chimiques différentes. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique de souris anti-TNF alpha humain. L'adalimumab est un anticorps monoclonal recombinant, entièrement humain, de type IgG1, avec un site de liaison spécifique se liant au TNF alpha. L'éta nercept est une protéine de fusion d'une partie du récepteur de type 2 des IgG1 humaines empêchant les molécules de TNF alpha de se fixer à leurs récepteurs. Compte tenu de leurs structures très différentes, il n'existe pas de réactions croisées entre anti-TNF alpha. Les réactions psoriasiformes fréquentes (1/1000 patients-année) peuvent prendre un aspect eczémateux. Les réactions eczématiformes sont observées chez 6 à 30 % des patients traités ; chez les patients ayant une maladie de Crohn, le seul facteur de prédictif de risque d'en développer statistiquement significatif, était un antécédent personnel atopique avec un odds ratio à 3,6 (IC 95 % : 1-12,8 ; $p = 0,04$) [5]. Elles n'empêchent pas la poursuite du traitement avec un dermocorticoïde [2,5].

Dans les 24 heures qui suivent l'injection, les réactions systémiques de perfusion sous infliximab surviennent chez 4 à 5 % des patients traités pour maladie de Crohn, 50 % survenant lors des trois premières perfusions. La présence d'anticorps anti-infliximab n'est pas spécifique car retrouvée chez 61 % des patients traités mais ils pourraient favoriser la survenue de ces réactions de perfusion. La valeur des intradermoréactions (IDR) n'est pas évaluée dans ces cas. Les cas graves sont

exceptionnels, la substitution par l'adalimumab peut être bien supportée [6]. Quelques publications font état de bons résultats d'induction de tolérance par administration à doses progressivement croissantes bien supportée dans 20/22 cas publiés [4,7,8]. Quatre avaient des IDR positives avec l'infliximab dilué à 0,1 ou 1 mg/mL et bénéficièrent d'une induction de tolérance en 12 étapes [4].

L'infliximab peut déclencher des réactions généralisées faisant suspecter une hypersensibilité retardée érythémato-squameuses ou pseudo-lichéniennes apparaissant deux à quatre semaines après le début du traitement. La valeur des tests épicutanés n'est pas évaluée dans ces cas [2].

Les réactions aux points d'injection des anti-TNF alpha surviennent dans le mois qui suit l'initialisation du traitement et peuvent disparaître avec la poursuite du traitement. Elles seraient observées avec l'infliximab 40 % des cas, dans 29 % des cas sous éta nercept et 3,2 % avec l'adalimumab [2]. Benucci et al. [9] ont souligné l'intérêt des IDR avec les anti-TNF alpha pour explorer ces patients. Les IDR à 5 mg/mL avec l'éta nercept ou l'adalimumab paraissent spécifiques car négatives chez dix témoins.

3. Réactions alpha aux inhibiteurs de l'epidermal growth factor receptor

Les principales molécules commercialisées sont le cétuximab (monoclonal chimérique), et l'erlotinib (inhibiteur de la tyrosine kinase). Les réactions de type alpha sont fréquentes, par troubles de maturation des kératinocytes. Regroupées sous l'acronyme de « PRIDE », certaines d'entre-elles peuvent être prises à tort pour des réactions de type bêta. Témoins de l'efficacité du blocage de l'EGFR, les lésions papulo-pustuleuses pseudo-acnéiques prévenues par les cyclines ne sont confondues avec des allergies. La réaction « PRIDE » peut comprendre papulo-pustules, dysrégulation pileaire, prurit (*itching*), xérose (*dryness*) et eczéma craquelé à ne pas confondre avec un eczéma allergique. Des dermatoses chroniques eczématiformes sont également observées ; elles prédominent parfois sur les zones photo-exposées. Le traitement des eczémas est symptomatique par dermocorticoïdes [2].

4. Réactions anaphylactoïdes au cétuximab

Les réactions anaphylactoïdes au cétuximab ne sont pas exceptionnelles, elles surviennent chez 3 % des patients, entraînant un décès dans 0,1 % des cas. L'efficacité d'une induction de tolérance en cinq étapes a été rapportée [4,10].

Saif et al. [11] ont publié trois cas de bonne tolérance du panitumumab (IgG2 humanisé), chez trois patients ayant développé une hypersensibilité immédiate de grade 3 au cétuximab. Cerman et al. [12] ont proposé une autre approche en ré-administrant sans protocole d'induction de tolérance, le cétuximab dans les quatre heures suivant une réaction de grade 4 chez deux patients. Ces auteurs concluaient qu'il faudrait administrer le cétuximab en soins intensifs pour la première perfusion et en cas de réaction de perfusion, dès que l'état du

patient est stabilisé, reprendre la perfusion le même jour sous corticoïdes, toujours en soins intensifs.

Certaines de ces réactions sont allergiques dues à des AC anti-galactose-alpha-1,3-galactose (anti-alpha-GAL). Le cétuximab est un anticorps monoclonal qui dans sa partie variable Fab comporte une structure alpha-GAL. Cette séquence alpha-GAL peut être reconnue par des IgE spécifiques. L'alpha GAL est une séquence glycosylée retrouvée dans d'autres protéines des viandes de mammifères. Les réactions anaphylactiques au cétuximab pourraient être dues à des sensibilisations IgE médiées antérieures aux perfusions de cétuximab par l'alpha-GAL des viandes rouges. Dans les états de l'Est des États-Unis il y a une superposition géographique des régions à forte incidence de réactions anaphylactiques au cétuximab et des zones à forte infestation par les tiques. Saleh et al. [13] suggèrent un lien entre morsures de tique, sensibilisation à l'alpha-GAL puis risque accru de réaction anaphylactique au cétuximab.

5. Inhibiteurs multikinases anti-angiogènes

Ce sont le sorafénib et le sunitinib qui inhibent des récepteurs tyrosine kinases impliqués dans l'angiogenèse et la progression tumorale. Leurs effets indésirables cutanés sont très fréquents. Le sorafénib entraîne un exanthème dans 91 % des cas, une desquamation (40 % des cas) ou un prurit (19 % des cas). Des éruptions eczématiformes, un œdème facial modéré peuvent survenir sous sunitinib et imatinib [2]. Les hyperkératoses douloureuses du mamelon ne doivent pas être confondues avec une dermatite atopique. Les mécanismes de ces réactions qui pourraient être confondues avec des réactions allergiques sont inconnus.

6. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

L'imatinib est utilisé pour traiter les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), les tumeurs gastro-intestinales, mais a également certaines mastocytoses ou syndromes hyperéosinophiles. Des molécules de deuxième génération, le nilotinib et le dasatinib, sont utilisées en deuxième ligne thérapeutique des LMC.

Les toxidermies sont fréquentes sous imatinib, certaines sont graves. Elles pourraient être doses-dépendantes. Valeyrie et al. [14] observaient 89 % des toxidermies parmi 54 patients traités par imatinib : 36 exanthèmes (67 %), 35 œdèmes (65 %), 22 prurits (41 %), 18 patients avaient un des signes, 14 en avaient deux et 16 avaient les trois. L'effet secondaire le plus fréquent, est l'œdème palpébral, à ne pas confondre avec un angioœdème ou une localisation lymphomateuse palpébrale. Ces œdèmes étaient retrouvés dans 65 % des cas [14] et chez 12 patients qui avaient eu un examen ophtalmologique systématique [2]. Il s'agit d'une tuméfaction des tissus mous des orbites antérieurs qui requiert un traitement seulement quand il est volumineux. Les topiques cortisonés associés à des diurétiques peuvent être nécessaires et plus rarement la chirurgie. Sous imatinib, les exanthèmes maculopapuleux sont fréquents mais certaines éruptions peuvent être graves et l'on

retrouve plusieurs cas de toxidermies comparables à celles observées avec les xénobiotiques avec trois cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée n'ayant pas bénéficié de patch-tests, deux cas de *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) et deux syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson [2]. Dans des toxidermies résistant aux corticoïdes topiques, Ujiie et al. [15] rapportaient 8/10 cas d'efficacité d'une induction de tolérance avec disparition de l'urticaire dans quatre cas et diminution d'un exanthème permettant la poursuite du traitement associé à une brève corticothérapie générale dans quatre autres cas.

Avec le nilotinib les effets indésirables cutanés sont fréquents avec un exanthème dans 10 à 28 % des cas, un prurit dans 17 à 24 % des cas et une xérose dans 13 à 17 % des cas [16]. Avec le dasatinib un exanthème est observé dans 11 à 27 % des cas et un prurit dans 11 % des cas [16].

7. Rituximab

C'est un anticorps chimérique murin humanisé dirigé contre l'antigène CD 20 utilisé comme chimiothérapie des lymphomes mais aussi dans les maladies auto-immunes.

L'effet secondaire le plus décrit est la réaction de perfusion surtout observée lors du traitement de lymphomes par lyse brutale d'un grand nombre de lymphocytes B et activation du complément. Cette réaction surviendrait dans 7 % des cas, surtout lorsque la masse tumorale lymphomateuse est importante et pourrait conduire au décès dans 0,04 à 0,07 % des cas [2].

Le débit de perfusion avait été suspecté mais Tuthill et al. [17] ont montré que le passage à partir de la deuxième cure d'un rythme d'administration de 60 minutes au lieu de 90 minutes n'augmentait pas le risque de réaction de perfusion. Pour prévenir les réactions de perfusion certains auteurs recommandent d'administrer des anti-H1, peut-être associés à des corticoïdes dans les 12 heures qui précèdent la perfusion et de surveiller le patient durant les deux premières heures [18]. En cas de réaction de perfusion, il est conseillé ultérieurement de débiter les cures suivantes en secteur de soins intensifs avec un débit initial de 50 mg/h. Castells et al. [19] ont également rapporté l'efficacité d'un protocole d'induction de tolérance en 12 étapes. Chez sept patients, en milieu de soins intensifs quatre avaient alors une bonne tolérance du rituximab et trois des intolérances modérées, contrôlables.

Hastings et al. [20] ont rapporté l'efficacité des plasmaphérèses curatives dans un cas grave de réaction de perfusion. Enfin des cas de maladie sérique due à des AC anti-souris survenant deux semaines après le traitement ont été signalés [2].

8. Interféron et hypersensibilité retardée

Il existait quelques cas d'exploration lors de la survenue de dermatoses généralisées sous interféron (IFN). Serarslan et al. [21] rapportaient la positivité d'un prick-test à l'IFN incriminé chez une patiente ayant développé un exanthème maculopapuleux sous IFN bêta-1a.

Dans les réactions au site d'injection un traitement symptomatique par dermocorticoïdes permet la poursuite du traitement [2]. Notre équipe a rapporté une conduite à tenir avec tests cutanés et l'intérêt des inductions de tolérance dans les exanthèmes généralisés sous IFN [2,22]. Vingt-six patients (13 hommes, 13 femmes, âge moyen 54,1 ans) développaient des éruptions généralisées compromettant la poursuite du traitement dues à un IFN- α dans 21 cas et à un IFN- β dans cinq cas. Parmi eux, 21 patients eurent des tests cutanés en particulier des IDR avec lectures immédiates et retardées.

Les réactions croisées entre peg-IFN- α 2a et peg-IFN- α 2b étaient observées dans 50 % des cas.

Les dermocorticoïdes associés aux anti-H1 étaient efficaces dans quatre cas, le tacrolimus topique dans trois cas et des UVB TL01 dans deux cas. Chez trois patients souffrant d'hépatite C, tous les tests avec les IFN étant positifs, une induction de tolérance en 12 étapes était proposée avec une bonne tolérance permettant d'achever le traitement et la négativation de la charge virale.

9. Hypersensibilité et omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-IgE qui est indiqué dans le traitement des asthmes persistants allergiques IgE médiés, modérés à sévères.

Dans une analyse bibliographique sur huit essais thérapeutiques incluant 3429 cas, la fréquence des effets secondaires sous omalizumab (4 %) était identique à celle observée sous placebo (5 %). En revanche, il y avait plus de réaction au site d'injection chez les patients (20 %) que chez les témoins (13 %) [23].

L'US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System a reçu 118 déclarations de cas de réactions anaphylactiques avec l'omalizumab dont 33 cas accompagnés d'une défaillance polyviscérale avec prédominance d'atteinte respiratoire et cutanée (34), 77 mettant en jeu le pronostic vital, 32 survenaient dès la première dose. Dans 19 cas, les réactions apparaissaient dans l'heure qui suivait la perfusion.

Selon l'analyse bibliographique sur 7500 patients inclus dans des essais thérapeutiques, les réactions au site d'injection surviendraient chez 45 % des patients traités par omalizumab (43 % avec le placebo), les réactions anaphylactiques chez 0,14 % des patients (contre 0,07 % avec placebo). En post-marketing, les réactions anaphylactiques apparaissaient chez 124 (0,2 %) des 57 300 patients traités [24], 24 % des 124 cas ayant des antécédents d'anaphylaxie. L'incidence des autres hypersensibilités sont 6,9 % pour rash et prurit (témoins : 5,3 %), urticaire (1,3 % des cas, témoins : 1,3 %). Les réactions survenaient dès la première dose dans 39 % des cas, seulement 10 % des cas apparaissaient à ou après la troisième dose. L'anaphylaxie exceptionnelle après un an de traitement n'était pas liée aux AC anti-omalizumab.

Il est donc important de surveiller les patients deux heures après l'injection des trois premières doses, puis 30 minutes après les doses suivantes, de les éduquer à l'utilisation d'un stylo injecteur d'adrénaline [24,25].

10. Le natalizumab

Le natalizumab est un anticorps anti- α 4-intégrine humanisé recombinant utilisé pour traiter la sclérose en plaques. Des réactions d'hypersensibilité surviendraient dans 4 % des cas et parmi elles 1 % seraient des accidents anaphylactiques. Des anticorps anti-natalizumab sont retrouvés chez 6 % des sujets traités tolérants ou non. S'il existe une réaction anaphylactique et la présence d'anticorps anti-natalizumab, le traitement doit être interrompu. Dans les autres cas il peut être proposé de faire une corticothérapie et de réduire la vitesse de perfusion. Des pseudo-maladies sériques sont rapportées [26].

11. Les inhibiteurs de BRAF

Le vémurafénib est un inhibiteur spécifique de la mutation BRAF V600E qui a montré son efficacité en termes de survie globale pour les mélanomes métastatiques dans des essais thérapeutiques. Les effets indésirables cutanés sont fréquents avec éruptions (36 à 68 %), photosensibilité (22 à 29 %), xérose (16 %) mais aussi une alopecie et des carcinomes épidermoïdes primitifs [27]. Les éruptions cutanées comportent des exanthèmes maculopapuleux, des éruptions folliculaires diffuses et des « érythèmes toxiques like ». La survenue trois fois de suite d'un exanthème sans gravité malgré la réduction de dose ou à deux reprises d'un exanthème avec pustules impose l'arrêt du traitement.

12. Conclusion

Il faut connaître ces effets secondaires d'hypersensibilité mais surtout pseudo-allergiques liés à ces nouvelles molécules que sont les biothérapies. Il est bien sûr très important de déclarer ces effets iatrogènes auprès du centre régional de pharmacovigilance.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61:912–20.
- [2] Barbaud A, Granel F, Waton J, Poreaux C. How to manage hypersensitivity and pseudo-allergic reactions to biological agents? *Eur J Dermatol* 2011;21:667–74.
- [3] Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601–9.
- [4] 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;8:43–52.
- [5] Esmailzadeh A, Yousefi P, Farhi D, Bachmeyer C, Cosnes J, Berenbaum F, et al. Predictive factors of eczema-like eruptions among patients without cutaneous psoriasis receiving infliximab: a cohort study of 92 patients. *Dermatology* 2009;219:263–7.

- [6] 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.
- [7] Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:34–7.
- [8] Duburque C, Lelong J, Jacob 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.
- [9] Benucci M, Manfredi M, Demoly P, Campi P. Injection site reactions to TNF-alpha blocking agents with positive skin tests. *Allergy* 2008;63:138–9.
- [10] Jerath MR, Kwan M, Kannarkat M, Mirakhur B, Carey L, Valgus J, et al. A desensitization protocol for the mAb cetuximab. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:260–2.
- [11] Saif MW, Peccerillo J, Potter V. Successful re-challenge with panitumumab in patients who developed hypersensitivity reactions to cetuximab: report of three cases and review of literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:1017–22.
- [12] Cerman J, Melichar B, Cermanova M, Solichova D. Management of severe infusion reactions after cetuximab. *Acta Oncol* 2008;47:1609–11.
- [13] Saleh H, Embry S, Nauli A, Atiyia S, Krishnaswamy G. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution. *Clin Mol Allergy* 2012;10:5.
- [14] Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:201–6.
- [15] Ujiie H, Shimizu T, Shimizu H. Cutaneous reactions to imatinib mesylate treated by topical steroid. *Am J Hematol* 2005;78:246.
- [16] Amitay-Laish I, Stemmer SM, Lacouture ME. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol Ther* 2011;24:386–95.
- [17] Tuthill M, Crook T, Corbet T, King J, Webb A. Rapid infusion of rituximab over 60 min. *Eur J Haematol* 2009;82:322–5.
- [18] Dillman RO, Hendrix CS. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment. *Support Cancer Ther* 2003;1:38–48.
- [19] 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;122:574–80.
- [20] Hastings D, Patel B, Torloni AS, Mookadam F, Betcher J, Moss A, et al. Plasmapheresis therapy for rare but potentially fatal reaction to rituximab. *J Clin Apher* 2009;24:28–31.
- [21] Serarslan G, Okuyucu E, Melek I, Hakverdi S, Duman T. Widespread maculopapular rash due to intramuscular interferon beta-1a during the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:259–61.
- [22] Poreaux C, Studer M, Waton J, Schmutz JL, Bronowicki JP, Debouverie M, et al. In: Evaluation of a practice of managing drug eruptions due to pegylated interferon and effectiveness of tolerance induction. 5th Drug hypersensitivity meeting, Munich, 2012.
- [23] Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28–35.
- [24] Lin RY, Rodriguez-Baez G, Bhargava GA. Omalizumab-associated anaphylactic reactions reported between January 2007 and June 2008. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:442–5.
- [25] Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2012;6:27–40.
- [26] Hellwig K, Schimrigk S, Fischer M, Haghikia A, Müller T, Chan A, et al. Allergic and nonallergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2008;65:656–84.
- [27] Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *Br J Dermatol* 2012;167:987–94.