



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2008) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Fait clinique

Allergie à la cyclosporine intraveineuse

Allergy to intravenous cyclosporine

N. Zankar, S. Caimmi, P. Demoly*

*Unité d'exploration des allergies, Inserm U657, maladies respiratoires, hôpital A.-de-Villeneuve,
CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France*

Reçu le 7 novembre 2007 ; accepté le 29 novembre 2007

Résumé

La cyclosporine est un immunosuppresseur puissant utilisé en transplantation. Parmi ses effets secondaires, les réactions anaphylactiques sont rares, estimées à 0,1 % des patients traités. Nous décrivons le cas d'un garçon de 13 ans qui a présenté au décours d'une greffe de rein un choc anaphylactique lors de sa première perfusion de cyclosporine intraveineuse. Le diagnostic n'ayant pas été fait immédiatement en raison d'un relais rapide par cyclosporine orale, un deuxième choc anaphylactique a eu lieu trois semaines plus tard, lors d'une hospitalisation pour suspicion d'occlusion intestinale et du passage à la cyclosporine intraveineuse. Les tests cutanés à la cyclosporine intraveineuse en prick test étaient positifs. Nous évoquons la possibilité d'une allergie IgE-dépendante au Crémophor EL, présent dans la forme galénique intraveineuse et non dans la forme orale et discutons les données de la littérature.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Cyclosporine is a powerful immunosuppressive agent utilized in transplantation. Amongst its side effects, anaphylactic reactions are rare, occurring in 0.1% of treated patients. We describe the case of a 13-year-old boy who presented an anaphylactic shock during his first intravenous cyclosporine injection. The diagnosis was not immediately made since oral cyclosporine was quickly introduced. Three weeks later, he experienced a second anaphylactic shock while intravenous cyclosporine was introduced again because of a suspicion of intestinal occlusion. Skin prick tests to intravenous cyclosporine were positive. We suggest the possibility of an IgE-dependent allergy to Cremophor EL, present in the intravenous but not the oral form of cyclosporine and discuss the literature.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Cyclosporine ; Crémophor EL

Keywords : Allergy; Cyclosporine; Cremophor EL

1. Introduction

La cyclosporine est un immunosuppresseur puissant utilisé pour prévenir le rejet des organes greffés (surtout moelle osseuse, cœur, foie et rein) [1,2]. Elle bloque l'activité des cellules T en inhibant la calcineurine phosphatase; et ainsi, elle inhibe la transcription des gènes codant pour l'interleukine 2 et son récepteur. Les effets secondaires de la cyclosporine sont multiples : néphrotoxicité, hépatotoxicité, hypertension, hirsutisme, hyperplasie de la gencive, tremblements et convulsions

[1,2]. Les réactions anaphylactiques à la cyclosporine, décrites dès 1984, sont rares – estimées à 0,1 % des patients traités – et en général dues au solvant Crémophor EL (à base d'huile de ricin polyoxyéthylénée) [3–20].

2. Observation

Bastien, 13 ans, s'est présenté à notre unité pour des réactions allergiques à la cyclosporine intraveineuse. Bastien souffre d'insuffisance rénale chronique, sous hémodialyse depuis l'âge de 11 ans est finalement greffé en juin 2007. Le geste chirurgical se déroule parfaitement, mais 24 heures après cette greffe rénale, une heure et demi après le début de la première perfusion de Sandimmun® (cyclosporine intraveineuse),

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : demoly@montp.inserm.fr (P. Demoly).

il présente un choc anaphylactique. Il était sous dopamine, Solumédrol[®], Azantac[®], morphine, paracétamol et Imuran[®]. La responsabilité de la cyclosporine n'a pas été évoquée immédiatement et ce médicament a été poursuivi, de même que le reste du traitement, en augmentant un peu la dopamine. L'enfant a parfaitement récupéré, un relais per os a été effectué avec la cyclosporine Neoral[®]. Un contact téléphonique a été pris immédiatement avec notre unité et un rendez-vous planifié de façon à tester les médicaments utilisés avant la chirurgie (basiliximab, Claforan[®]) considéré par l'équipe néphrologique comme potentiellement responsables (et donc non poursuivis), mais pour nous sans réel espoir d'être réellement responsables du fait de la chronologie (choc trop éloigné par rapport à leur injection) et surtout reprendre l'histoire clinique dans le détail. Malheureusement, un deuxième choc anaphylactique a eu lieu trois semaines après lorsque Bastien a été hospitalisé pour suspicion d'occlusion intestinale. Un jeun a été instauré et la cyclosporine orale a été arrêtée et remplacée par la cyclosporine intraveineuse. Dès les premières gouttes de Sandimmun[®], un œdème du visage et des mains est apparu avec une urticaire généralisée, sensation de malaise, la tension systolique a chuté de trois points ; le tout a régressé sous adrénaline (0,25 mg IM) et Polaramine[®] IV.

L'équipe néphrologique nous recontacte donc et nous évoquons une allergie au Crémophor EL (présent dans le Sandimmun[®] et pas dans le Neoral[®]). S'agissant de son premier contact avec le Sandimmun[®], il a été recherché des contacts antérieurs avec le Crémophor EL, présent dans plusieurs spécialités (Tableau 1). Après discussion avec la famille, nous avons appris que notre jeune Bastien a reçu dans son enfance de la vitamine D sous forme d'Uvestérol[®] contenant le Crémophor EL comme excipient. Les tests cutanés étaient positifs en prick à l'Uvestérol[®] 1500 U/ml et à la cyclosporine IV (concentration 50 mg/ml). Donc, Bastien est bien allergique au Crémophor EL et s'est probablement sensibilisé dans l'enfance via l'Uvestérol[®] (Tableau 2).

3. Discussion

La cyclosporine est un produit insoluble dans l'eau ; elle est soluble dans les lipides et les solvants organiques. Contrairement aux préparations orales, la forme intraveineuse contient l'émulsifiant et le solvant Crémophor EL (nombre CAS 61791-12-6). Le Crémophor EL ou huile de ricin polyoxyéthylénée est un surfactant non ionique obtenu par la polyéthoxylation de l'huile de ricin. Il consiste en un mélange complexe d'huile de

Tableau 1

Liste des médicaments contenant du Crémophor EL remise à la famille de Bastien et établie à partir de la Banque Claude-BernardTM

Liste^a des médicaments contenant du Crémophor EL (huile de ricin polyoxyéthylénée^b)

Pr P. Demoly et Dr S. Portales-Casamar

Exploration des allergies, maladies respiratoires, CHU de Montpellier

Algésal[®] suractive crème

Anafranil[®] 75 cpr

Norvir[®] 100 mg capsule

Norvir[®] 80 mg/ml Sol buv

Paclitaxel[®] 6 mg/ml Dakota (les 4 produits)

Paclitaxel[®] 6 mg/ml Teva (les 3 produits)

Paroex[®] bains de bouche (les 2 produits)

Paxène[®] 6 mg/ml (les 4 produits)

Pyréflor[®] lotion fl 125 ml

Pyréflor[®] lotion fl vaporisateur 100 ml

Sandimmun[®] 50 mg/ml amp IV (les 2 produits)

Taxol[®] 6 mg/ml Perf (les 4 produits)

Uvestérol[®] D 1500 UI/1 ml sol buv

Uvestérol[®] vitamine Adec[®] sol buv 20 ml

Uvestérol[®] vitamine Adec[®] sol buv 250 ml

Vitamine A Faure Collyre[®] Fl 10 ml

Vitamine E Nepalm[®] 100 mg/2 ml sol inj

Voltaire[®] 0,1 % Collyre unidose (les 2 produits)

Voltaire[®] 25 CPR

Voltaire[®] 50 CPR

^a Cette liste n'est pas exhaustive et il convient dans tous les cas de se reporter à la notice du médicament.

^b Est différent de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (synonyme de macrogol).

ricin non modifiée avec une variété de polyéthylènes glycol, glycérol polyéthoxylé, diesters et triesters de glycérol qui sont polyéthoxylés à des degrés différents [21].

La physiopathologie des réactions allergiques à la cyclosporine est bien corrélée à la présence de Crémophor EL présent dans la préparation intraveineuse [3–20] et pas dans la préparation orale. Les mécanismes d'induction d'allergie évoqués incluent les réactions suivantes :

- une réaction d'hypersensibilité de type 1, IgE-dépendante, prouvée par des tests cutanés positifs au Crémophor EL [3] ;
- l'activation du complément par l'intermédiaire de la voie alternative mise en évidence par la diminution de la fraction C3 avec fractions C1, C1q et C4 restant à des taux normaux ;
- une réaction non immunologique par libération directe d'histamine [3], suggérée par le fait d'avoir une réaction dès la première dose de cyclosporine, sans sensibilisation

Tableau 2

Différentes formes galéniques de cyclosporine

Voie d'administration	Concentration	Diluant lipidique
Intraveineuse (Sandimmun [®])	50 mg/ml cyclosporine	Crémophor EL (huile de ricin polyoxyéthylénée) 650 mg/ml
Solution orale (Sandimmun [®])	100 mg/ml cyclosporine	Huile de maïs
Capsule gélatine orale (Sandimmune [®])	25, 50, 100 mg capsules	Huile de maïs
Solution orale en microémulsion (Neoral [®])	100 mg/ml cyclosporine	Huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée (ou huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée)
Capsule gélatinée – microémulsion (Neoral [®])	10, 25, 50, 100 mg capsules	Huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée (ou huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée)

Tableau 3
Publications d'allergies à la cyclosporine

Âge/sexe	Exposition antérieure	Circonstances	Produit incriminé	Tests cyclosporine	Réaction	Référence
73/F	–	Cancer du sein	Neoral [®]	NF	Anaphylaxie	[3]
59/F	–	Transplantation cardiaque	Cyclosporine IV	TC –	Anaphylaxie	[4]
26/H	–	Leucémie myéloïde aiguë	Cyclosporine IV	IDR + à la cyclosporine IV et avec le Crémophor EL	Anaphylaxie, urticaire	[5]
38/H	–	Transplantation pulmonaire	Cyclosporine IV	NF	Anaphylaxie	[6]
16/H	–	Grefe rénale	Cyclosporine IV	TC –	Détresse respiratoire	[6]
45/F	–	Transplantation de moelle osseuse	Cyclosporine IV	NF	Urticaire	[7]
39/H	–	Grefe rénale	Cyclosporine IV	NF	Détresse respiratoire, et hypotension	[8]
40/F	–	Transplantation de moelle osseuse	Cyclosporine IV	Dosage IgE spécifique –	Détresse respiratoire, nausées, vomissements, bouffées de chaleur	[9]
20/H	+	ND	Cyclosporine IV	NF	Dyspnée, spasme laryngé, douleur thoracique, érythème maculeux	[10]
39/F	+ (au Crémophor EL)	ND	Cyclosporine IV	NF	Erythème maculo-papuleux, prurit, dyspnée et palpitations	[11]
44/H	+ (cyclosporine orale)	ND	Cyclosporine IV	NF	Dyspnée, tachycardie, bouffées de chaleur	[12]
44/H	+ (cyclosporine orale)	ND	Cyclosporine IV	NF	Brûlure au site d'injection, douleur thoracique, dyspnée, céphalées	[12]
22/F	–	ND	Cyclosporine IV	NF	Prurit, palpitations, céphalées	[12]
38/F	+ (au Crémophore EL)	ND	Cyclosporine IV	NF	Anaphylaxie	[13]
29/H	–	ND	Cyclosporine IV	TC + pour cyclosporine IV et – pour cyclosporine orale	Erythème maculo-papuleux, bronchospasme, hypotension	[14]
2/ND	–	ND	Cyclosporine IV	NF	Erythème facial, vomissement, dyspnée	[15]
2/ND	–	ND	Cyclosporine IV	NF	Détresse respiratoire, angioœdème de la face et du cou, tachypnée et hypotension	[15]
2/–	–	ND	Cyclosporine IV	TC –	Urticaire, angioœdème faciale, toux, nausées, diarrhée et tachycardie	[18]
37/F	–	ND	Cyclosporine orale	TP (oral et IV) +	Prurit, angioœdème faciale, érythème maculeux	[16]
5/F	–	ND	Cyclosporine IV	NF	Hypotension, tachypnée, érythème maculeux	[17]
5/–	–	ND	Cyclosporine IV	NF	Nausée, stridor, cyanose, urticaire, angioœdème de la face et du cou	[15]
13/–	–	ND	Cyclosporine IV	NF	Nausée, tachycardie, œdème périorbitaire, dyspnée	[15]
2/–	–	ND	Cyclosporine IV	NF	Toux, dyspnée, bronchospasme, angioœdème facial, vomissement, tachycardie	[15]
24/H	–	ND	Cyclosporine orale	Patch – (forme orale et IV) tests SC + pour forme orale et douteux pour forme IV TP + pour forme IV	Céphalées, érythème, tachycardie, œdème périorbitaire	[19]
13/H	–	Grefe rénale	Cyclosporine IV	TC –	Détresse respiratoire, bronchospasme et hypotension	[20]
16/F	–	Grefe rénale	Cyclosporine IV	TC –	Détresse respiratoire et hypotension	[20]
14/H	–	Grefe rénale	Cyclosporine IV	TC –	Détresse respiratoire, œdème aigu du poumon	[20]

ND : non défini dans l'article ; NF : non fait ; TC : test cutané ; TP : test de provocation.

antérieure, comme avec la vancomycine et parfois les produits de contraste iodés. Un mixage inapproprié de la solution de cyclosporine intraveineuse provoquant une concentration plasmatique élevée de Crémophor EL durant la phase initiale de l'infusion peut être un facteur aggravant. En effet, le solvant lourd se précipite au fond de la solution et passe en premier lors de l'infusion [4] d'une solution insuffisamment mixée. Une étude faite récemment a d'ailleurs montré que la concentration de Crémophor EL dans la cyclosporine IV peut être neuf fois plus élevée que celle attendue durant les dix premières minutes d'infusion [6] ;

- le rôle des immunoglobulines G spécifiques a été évoqué [4].

Le Crémophor EL a été, ou est dans la composition de nombreux produits (Tableau 1) et a ainsi été incriminé dans des réactions allergiques dues au propofol, au diazepam, à la vitamine K, aux cocktails multivitaminés et certains produits antinéoplasiques tel que le paclitaxel. Vingt-sept cas de réactions allergiques à la cyclosporine ont été décrits depuis dans la littérature (Tableau 3). Les tests cutanés réalisés chez neuf patients étaient positifs chez deux seulement. Un test de provocation a été nécessaire dans deux cas. Le diagnostic était probabiliste dans les autres cas. Les patients qui réagissaient à la cyclosporine intraveineuse ont bien toléré la cyclosporine orale [5,7,10] comme dans notre cas. Il y a un cas publié d'anaphylaxie après ingestion de Néoral® [1].

Il n'y a pas de cas décrit d'anaphylaxie au Sandimmun® oral. Un diagnostic de certitude est toujours nécessaire car, chez les patients allergiques au Crémophor EL, des accidents peuvent survenir au contact de produits divers peuvent contenir du Crémophor EL et une cyclosporine (orale) est possible.

Références

- [1] Snell GI, Westall GP. Immunosuppression for lung transplantation: evidence to date. *Drugs* 2007;67:1531–9.
- [2] Filler G. Calcineurin inhibitors in pediatric renal transplant recipients. *Paediatr Drugs* 2007;9:165–74.
- [3] Kuiper RA, Malingré MM, Beijnen JH, Schellens JH. Cyclosporine-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother* 2000;34:858–61.
- [4] Ebo DG, Piel GC, Conraads V, Stevens WJ. IgE-mediated anaphylaxis after first intravenous infusion of cyclosporine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:243–5.
- [5] Volcheck GW, Van Dellen RG. Anaphylaxis to intravenous cyclosporine and tolerance to oral cyclosporine: case report and review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:159–63.
- [6] Dalibon N, Stern M, Bonnette P, Dreyfus G, Fischler M. Probable allergic reaction to cyclosporin and early formation of thrombi on a pulmonary artery catheter: two unusual complications during bilateral lung transplantation. *Br J Anaesth* 2002;89:930–3.
- [7] Takamatsu Y, Ishizu M, Ichinose I, Ogata K, Onoue M, Kumagawa M, Suzumiya J, Tamura K. Intravenous cyclosporine and tacrolimus caused anaphylaxis but oral cyclosporine capsules were tolerated in an allogeneic bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:421–3.
- [8] Kahan BD, Wideman CA, Fleshner S, Van Buren CT. Anaphylactic reaction to intravenous cyclosporin. *Lancet* 1984;1:52.
- [9] Riegiert-Johnson DL, Kumar S, Volcheck GW. A patient with anaphylactoid hypersensitivity to intravenous cyclosporin and subcutaneous phytonadione (vitamin K1). *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1176–7.
- [10] Van Hoof JP, Bessems P, Beuman GH, Leunissen KM. Absence of allergic reaction to cyclosporin capsules in patient allergic to standard oral and intravenous solution of cyclosporin. *Lancet* 1987;2:1456.
- [11] Magalini SC, Nanni G, Agnes S, Citterio F, Castagneto M. Anaphylactic reaction to first exposure to cyclosporin. *Transplantation* 1986;42:443–4.
- [12] Howrie DL, Ptachcinski RJ, Griffith BP, Hardesty RJ, Rosenthal JT, Burckart GJ, Venkataramanan R. Anaphylactoid reactions associated with parenteral cyclosporin use/possible role of Cremophor EL. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:425–7.
- [13] Friedman LS, Dienstag JL, Nelson PW, Russel PS, Cosimi AB. Anaphylactic reaction and cardiopulmonary arrest following intravenous cyclosporine. *Am J Med* 1985;78:343–5.
- [14] Chapuis B, Helg C, Jeannet M, Zulian G, Huber P, Gumovski P. Anaphylactic reaction to intravenous cyclosporin. *N Engl J Med* 1985;312:1259.
- [15] Theis JG, Liao-Chu M, Chan HS, Doyle J, Greenberg ML, Koren G. Anaphylactoid reactions in children receiving high dose of intravenous cyclosporin for reversal of tumor resistance: the causative role of improper dissolution of Cremophor EL. *J Clin Oncol* 1995;13:2508–16.
- [16] Cooney GF, Alpern JB, Narins BE, Goetz LK, Cavarocchi NC. Tolerance of cyclosporin oral capsules in a patient hypersensitive to standard oral and intravenous solutions of the drug. *Transplantation* 1990;49:823–4.
- [17] Habboush HW, Hann IM. Anaphylactic reaction to cyclosporin in a bone marrow transplant recipient. *Br J Haematol* 1986;62:195–6.
- [18] Rakhmanina N, Barnes C, Dowing P, et al. Anaphylactoid reaction to intravenous cyclosporin in a child. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S433.
- [19] Leunissen KM, Waterval PWG, Van Hoof JP. Anaphylactic reaction to intravenous cyclosporin. *Lancet* 1985;1:636.
- [20] Mackie FE, Umetsu D, Salvatierra O, Sarwal MM. Pulmonary capillary leak syndrome with intravenous cyclosporin A in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2000;4:35–8.
- [21] <http://www.makeni.com.br/Portals/Makeni/prod/boletim/Cremophor%20EL.pdf>.