



Fait clinique

L'allergie à la triptoréline : revue et commentaires à propos d'un cas pédiatrique

Allergy to triptoreline: literature review and comments on a pediatric case

M. Pétrus*, A. Vigouroux, C. Dumas, O. Tricoire

Service d'hospitalisation de jour de pédiatrie, centre hospitalier de Bigorre, boulevard de-Lattre-de-Tassigny, BP1330, 65013 Tarbes cedex, France

Reçu le 9 décembre 2006 ; accepté le 21 décembre 2006

Résumé

Les auteurs rapportent le cas d'une jeune fille traitée par triptoréline (Décapeptyl®) pour puberté précoce, et ayant présenté, après la dixième injection, une urticaire généralisée associée à un œdème de Quincke. L'origine allergique de la réaction paraît hautement probable sur la positivité des tests cutanés, dès la dilution du 1×10^{-8} , en prick-test. Une allergie croisée avec la leuproréline est également très probable, compte tenu de la positivité des tests cutanés à cette substance de structure proche de celle de la triptoréline. Chez les filles présentant une puberté précoce et allergiques aux analogues de la gonadotropin-releasing hormone, deux alternatives sont possibles : un traitement par l'acétate de cyprotérone ou un traitement par la médroxyprogestérone.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The authors present and discuss the case of a young girl treated with triptoreline for precocious puberty. The patient had a generalized urticarial reaction with angioedema immediately after the tenth injection of triptoreline. An immediate response to a prick test with 1×10^{-8} triptoreline strongly suggested immediate type hypersensitivity to this drug. Immediate responses were also observed in prick-tests with leuporelin, suggesting cross-reactivity with triptoreline. If necessary, young girls with precocious puberty and immediate type hypersensitivity to triptoreline and leuporelin may be treated with an alternative drug, such as cyproterone acetate or medroxyprogesterone.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Puberté précoce ; Triptoréline ; Œdème de Quincke ; Urticaire

Keywords : Precocious puberty; Triptoreline; Drug allergy; Urticaria; Angioedema

1. Introduction

Les analogues de la GnRH (gonadotropin-releasing hormone), apparus au début des années 1980, ont résolu deux des grands problèmes posés par l'apparition d'une puberté précoce : d'une part, la mauvaise tolérance psychologique et, d'autre part, le déficit de taille, tous deux engendrés par un pic pubertaire trop rapide. Les données de la littérature indiquent que les effets secondaires des analogues de la GnRH

sont peu fréquents et, pour l'essentiel, limités à des réactions au site d'injection ou des urticaires et/ou œdèmes de Quincke sans gravité. Nous rapportons ici un cas de réaction allergique chez une jeune fille traitée pour puberté précoce par triptoréline, et discutons les modalités et l'intérêt du bilan allergologique, ainsi que les alternatives possibles au traitement par les analogues de la GnRH.

2. Observation

Olivia D. consulte, à l'âge de 9 ans, pour un problème de précocité pubertaire. Elle est née au terme d'une grossesse normale, avec une taille de 47 cm et un poids de 2 kg 780 g. Sa

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mpetrus@ch-tarbes-vic.fr (M. Pétrus).

croissance a toujours été parallèle au couloir des 0,75 DS, sans accélération récente. La pilosité et les seins sont apparus dans le courant de sa huitième année. À l'examen, la taille est de 142 cm (+1,5 DS), pour un poids de 30 kg 700 g (+1 DS). Le développement pubertaire est au stade S2-P2-A2, d'après les abaques de Tanner, reflétant ainsi une puberté ayant plus d'un an d'évolution. Le reste de l'examen somatique est sans particularité. Au plan familial, le père et la mère mesurent respectivement 176 cm et 160 cm. Elle a été réglée à l'âge de 13 ans. La sœur aînée d'Olivia, âgée de 15 ans et demi, mesure 155 cm. Elle a été réglée à l'âge de 11 ans, avec une perte de taille liée à une puberté un peu trop rapide.

Les examens suivants sont alors réalisés :

- un âge osseux, qui est de 11 ans ;
- une échographie pelvienne, qui montre un ovaire droit de 3,3 cm³ et un ovaire gauche de 4,11 cm³, la longueur utérine étant de 29 mm ;
- un dosage de FSH (follicular-stimulating hormone) qui, de 2,9 mUI/ml, passe à 10,7 mUI/ml sous LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone), et un dosage de LH (luteinizing hormone) qui, après injection de LH-RH, passe de 0,5 à 2,8 mUI/ml.

Le pronostic de taille, selon la technique de Bayley, est de 160 cm, pour une taille-cible de 169,5 cm. La mauvaise tolérance psychologique de cette puberté et la taille médiocre chez la sœur aînée font prescrire un traitement par triptoréline (Décapeptyl® retard 3 mg), tous les 28 jours. Celui-ci est débuté en janvier 2005. À l'âge de 9 ans et 7 mois, Olivia mesure 147,3 cm pour 32 kg 900 g. La puberté a régressé au stade S1-S2-P2-A2, et l'âge osseux est de 11 ans et demi. La progression est donc très modeste.

En novembre 2005, l'enfant présente, dans les minutes qui suivent la dixième injection, une urticaire généralisée associée à un œdème de Quincke, qui régressent en quelques heures sous prednisolone et cétirizine administrés par voie orale. Un bilan allergologique est alors effectué selon les modalités déjà rapportées par Letterie et al. [7] et Mandelbaum et al. [13]. Les témoins codéine et histamine sont franchement positifs. Les prick-tests, réalisés à la dilution de 10⁻⁸ pour la triptoréline (0,1 mg/ml), la triptoréline longue action (3 mg), et la leuproréline (3,75 mg), sont positifs (5/15 mm) pour les trois médicaments, et les intradermoréactions (IDR) ne sont donc pas réalisées.

Le traitement par la triptoréline est donc interrompu, sans que soit effectué un relais par un traitement alternatif, compte tenu de la progression modeste de la maturation osseuse et de la taille, correcte après neuf mois de traitement.

L'enfant est revue le 5 juillet 2006, à l'âge de 10 ans et trois mois. Elle mesure alors 152,2 cm pour 37 kg 700 g. La puberté a progressé normalement au stade S2-S3-P2-P3-A2-R0. L'âge osseux n'est que de 12 ans et demi, ce qui témoigne toujours d'une bonne réserve de croissance.

Au total, Olivia a donc présenté une urticaire avec œdème de Quincke, fort probablement liés à une allergie immédiate à la triptoréline, associée à une allergie croisée à la leuproréline.

3. Discussion

Des réactions modérées, présumées liées à une hypersensibilité aux analogues de la LH-RH, ont été rapportées, mais les réactions graves à ces substances sont exceptionnelles. Certains auteurs [1] rapportent jusqu'à 10% de réactions locales au site d'injection. Ces réactions locales ont, par ailleurs, été rapportées pour la leuproréline utilisée dans le traitement des pubertés précoces [2,3], ainsi que pour la buséline [4]. Des urticaires ont également été rapportées avec la goséline [5] et avec la buséline en spray [6], chez des patientes traitées pour endométriose. Des réactions anaphylactiques graves ont été rapportées avec la leuproréline, chez un patient traité pour cancer de la prostate [7,8], et avec la gonadoreline, dans le traitement inducteur de l'ovulation par pompe à LH-RH [9], et dans un traitement d'infertilité [10]. Enfin, Letterie et al. [7] ont rapporté trois réactions anaphylactiques chez une patiente de 27 ans traitée pour endométriose par la leuproréline : la première réaction est survenue six heures après l'injection, la seconde dix jours, et la troisième six semaines plus tard, chacune de ces réactions nécessitant une hospitalisation et un traitement associant adrénaline, corticoïdes et antihistaminiques. Dans notre observation, il s'est agi d'une urticaire avec œdème de Quincke, de chronologie immédiate, mais sans gravité, ayant régressé rapidement sous prednisolone et antihistaminiques administrés par voie orale. Bien que la durée d'action de la triptoréline soit de 28 jours, aucune récurrence n'a été observée pendant le mois suivant, contrairement à ce qui avait été rapporté dans l'observation de Letterie et al. [7].

Les mécanismes des réactions de type anaphylactique aux analogues de la GnRH sont discutés. Une origine immunologique a été suspectée. Des anticorps anti-LH-RH ont été détectés par certains auteurs [11], mais ils n'ont pas été retrouvés par tous [8]. Selon certains auteurs, l'apparition d'anticorps anti-LH-RH serait aussi associée à une perte d'efficacité du traitement [12]. Cette perte d'efficacité est également rapportée chez des jeunes filles traitées par la leuproréline pour puberté précoce, et présentant des réactions cutanées au point d'injection [2]. Dans l'observation de Letterie et al. [7], la positivité des tests cutanés (TC) pour le GnRH-analogue retard, le GnRH-analogue injectable et la GnRH suggère que la GnRH endogène pourrait être en cause. Toutefois, la concentration plasmatique de la GnRH étant extrêmement faible, cette hypothèse paraît peu vraisemblable. L'auteur propose donc le mécanisme suivant : une sensibilisation initiale au GnRH-analogue au moment de l'injection, entretenue par les injections répétées du médicament et par son absorption prolongée, à l'origine de réactions récurrentes à la GnRH d'origine endogène, sécrétée en quantités importantes au moment des réactions anaphylactiques. Un autre mécanisme, lié à une histaminolibération non spécifique, est suggéré par Bousquet et al. [4], pour la buséline. Certains auteurs ont aussi évoqué la possibilité d'une réaction non spécifique à un excipient. Dans notre observation, la positivité des TC aux différentes formes d'analogues et, notamment, à la forme immédiate, permettent d'évoquer plutôt un mécanisme

immunoallergique, ce que suggèrent aussi la majorité des observations de formes graves [8,9,13,14]. Dans notre cas, l'analogue de la GnRH est bien en cause, les différents excipients associés à l'effet retard (polymère DL lactide-coglycolide, mannitol, carmellose sodique, polysorbate 80) n'étant pas présents dans la triptoréline 0,1 mg/ml, qui ne contient que du mannitol.

Le diagnostic repose donc sur deux types d'examen : d'une part, la recherche d'anticorps anti-LH-RH [11], qui peut être informative, comme indiqué plus haut, mais être aussi négative dans d'autres cas, et, d'autre part, les TC, comme dans notre observation, ainsi que dans certaines autres [7,13]. Les TC ont été réalisés à des dilutions de 0,01 à 1 µg/ml [7] et de 0,1 à 1 µg/ml [14] et considérés comme spécifiques d'une allergie. Dans notre observation, il n'a pas été réalisé de TC chez des témoins ni de test au mannitol. En effet, le risque de faux positif lié à une histaminolibération non spécifique est faible à cette dilution. Par ailleurs, les réactions anaphylactiques au mannitol sont exceptionnelles [15,16].

Le dernier point de discussion concerne le traitement. Deux questions sont en suspens : tout d'abord, le risque théorique d'une réaction en plusieurs temps, comme dans l'observation de Letterie et al. [7], qui est rendu possible par la durée d'action du médicament, qui peut aller jusqu'à trois mois. Chez les patients ayant présenté une première réaction, cette possibilité devrait rendre obligatoire une information sur le risque de récurrence et la prescription d'une trousse de secours. Une vigilance accrue est aussi recommandée en cas de réactions inflammatoires au site d'injection. Ces réactions, d'aspect banal, sont, le plus souvent, négligées par les patients, car sans conséquence et d'évolution spontanément favorable. Toutefois, l'observation de Hieronimus et al. [9] doit attirer notre attention. Dans cette observation, la patiente, traitée pour insuffisance gonadotrope, a présenté, lors des trois premières injections, une sensation de chaleur et de prurit au site d'injection, le choc anaphylactique n'étant survenu qu'à la quatrième injection. Ensuite, comme dans toute allergie médicamenteuse, se pose le problème des alternatives thérapeutiques. Dans notre observation, les analogues de la LH-RH ont été prescrits d'une part pour limiter les conséquences psychologiques d'une puberté précoce et, d'autre part, améliorer le pronostic de taille en retardant la puberté. Lorsque la prescription d'un autre analogue n'est pas possible, compte tenu des homologies de structure entre les divers analogues de la LH-RH et d'un risque élevé d'allergénicité croisée entre ces substances, deux solutions alternatives peuvent être envisagées : un traitement par la méthoxyprogesterone ou un traitement par l'acétate de cyprotérone. La méthoxyprogesterone est prescrite à la posologie de deux à six comprimés de 10 mg par 24 heures. Il s'agit d'un progestatif de synthèse dont l'effet sur les caractères sexuels est de bonne qualité, mais dont les effets sur la croissance et la maturation osseuse sont moins satisfaisants. L'acétate de cyprotérone, quant à lui, exerce à la fois une action freinatrice sur la sécrétion gonadotrope hypophysaire et une action antiandrogène au niveau des tissus cibles, par compétition avec la dihydrotestostérone pour la fixation sur la protéine réceptrice. Les doses

employées varient selon les auteurs entre 70 et 100 mg/m². L'effet est presque toujours satisfaisant sur les caractères sexuels secondaires, mais décevant sur la croissance [17].

4. Conclusion

Bien qu'exceptionnelle, l'allergie aux analogues de la LH-RH n'en existe pas moins. Le mécanisme en cause est le plus souvent immunoallergique. La particularité des réactions à ces substances est liée à la forme galénique retard, avec la possibilité de survenue de réactions récurrentes. En pédiatrie, il existe deux alternatives thérapeutiques : un traitement par la méthoxyprogesterone ou un traitement par l'acétate de cyprotérone.

Références

- [1] Styne DM, Harris DA, Egli CA, Conte FA, Kaplan SL, Rivier J, et al. Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone releasing factor agonist: effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography and the hypothalamic-pituitary gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:142–51.
- [2] Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-collin M, Roger M, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuporeline. French leuporeline trial group. *Eur J Endocrinol* 1995;132:699–704.
- [3] Manasco PK, Pescovitz OH, Blizzard RM. Local reactions to depot leuprolide therapy for central precocious puberty. *J Pediatr* 1993;123:334–5.
- [4] Bousquet J, Hedon B, Hejjoui A, Chanal I, Michel FB. Non specific histamine release activity of busereline, LH-releasing hormone. *Allergy* 1988;43:540–1.
- [5] Raj SG, Karadsheh AJ, Guillot RJ, Raj MH, Kumar P. Case report: systemic hypersensitivity reaction to goseriline acetate. *Am J Med Sci* 1996;312:187–90.
- [6] Crijns MB, Jansen FW, van Praag MC, van der Schroeff JG. Immediate-type reaction to buserelin acetate in a nasal spray. *Contact Dermatitis* 1991;25:189.
- [7] Letterie GS, Stevenson D, Shah A. Recurrent anaphylaxis to a depot form of GnRH analogue. *Obstet Gynecol* 1991;78:943–6.
- [8] Taylor JD. Anaphylactic reaction to LHRH analogue, leuporeline. *Med J Aust* 1994;161:455.
- [9] Hieronimus S, Fenichel P, Greck-Chassain T, Adjovi de Souza M, Harter M. Choc anaphylactique lors d'un traitement inducteur de l'ovulation par infusion pulsatile de LHRH. *Presse Méd* 1993;22:552.
- [10] MacLeod TL, Eisen A, Sussman GL. Anaphylactic reaction to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* 1987;48:500–2.
- [11] Cousin F, Catelain A, Philips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. *Ann Dermatol Vénéréol* 2003;130:321–4.
- [12] Claman P, Elkind-Hirsch K, Oskowitz SP, Seibel MM. Urticaria associated with antgonadotropin-releasing hormone antibody in a female Kallman's syndrome patient being treated with long-term pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol* 1997;69:503–5.
- [13] Mandelbaum J, Gayral MN, Piette F. Immunisation contre la LHRH de synthèse utilisée à titre thérapeutique en administration prolongée. *Nouv Presse Med* 1976;5:2256.
- [14] Potashnik G, Lunenfeld E, Spitz E, Gezerman M. Anaphylactic reaction to gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1993;328:815.
- [15] Hegde VL, Venkatesh YP. Anaphylaxis to excipient mannitol: evidence for an immunoglobulin E-mediated mechanism. *Clin Exp Allergy* 2004;34(10):1602–9.
- [16] Schmid P, Wuthrich B. Perianaesthetic anaphylactoid shock due to mannitol. *Allergy* 1992;47(1):61–2.
- [17] Job JC, Canlorbe P. Glandes sexuelles. In: « Endocrinologie pédiatrique et croissance ». Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1981. p. 253–345.