

Allergies aux médicaments des biothérapies : les données épidémiologiques

Allergies to biologicals: Epidemiological data

P. Demoly

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

Disponible sur Internet le 25 février 2009

Résumé

De plus en plus de médicaments des biothérapies sont disponibles sur le marché. Leurs effets secondaires ont récemment été divisés en cinq classes. Certains de ces effets, dont les réactions allergiques, engagent le pronostic vital. Les réactions d'hypersensibilité à ces produits correspondent aux effets β de cette classification. Nous analysons dans cette revue les données concernant les produits les plus utilisés, avec un focus sur les antagonistes du TNF α , médicaments qui ont transformé le pronostic des maladies inflammatoires rhumatismales et intestinales. Les cas liés à l'omalizumab et au cetuximab, relativement fréquents et publiés au plus haut niveau, sont très instructifs. La plupart des autres descriptions sont des cas cliniques. Très peu de cas allergiques sont parfaitement explorés et documentés.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie médicamenteuse ; Biothérapies ; Épidémiologie ; Hypersensibilité médicamenteuse

Abstract

More and more biological chemotherapeutic agents are available on the drug market. Adverse reactions to these agents have recently been classified into five different subtypes. Some of these adverse effects, including allergic reactions, are potentially life-threatening. Hypersensitivity reactions to these products correspond to β -type reactions in this classification. In this review, we analyse the data concerning the most frequently used biologicals, with a special focus on TNF α antagonists, as they represent a dramatic improvement in the prognosis of both rheumatic and inflammatory bowel diseases. Certain reports on patients with reactions induced by omalizumab and by cetuximab, which are relatively frequent, are very instructive. Most of the other publications on this subject are case reports with allergic reactions, very few of which were properly investigated or well-documented.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Biologicals; Chemotherapeutic agents; Adverse reactions; Drug allergy; Epidemiology

1. Introduction

Les biothérapies recouvrent les thérapies géniques ou gènothérapies (transfert de gènes, intervention sur les gènes), les thérapies cellulaires ou cytothérapies substitutives (visant cellules souches ou différenciées), les thérapies tissulaires (greffes de tissus vivant), les différents types d'immunothérapie, l'utilisation des biomatériaux, et certaines pharmacothérapies innovantes. Ces dernières, appelées médicaments des biothérapies, désignent une récente famille de médicaments dérivés de molécules biologiques naturelles. Elles regroupent

les protéines recombinantes, les anticorps monoclonaux, et les protéines de fusion. Elles peuvent mimer l'action d'une substance naturelle déficiente dans l'organisme ou inhiber l'activité de substances fabriquées en excès comme des molécules de l'inflammation par exemple. Ces médicaments ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques dans de nombreuses pathologies chroniques telles que le diabète, les cancers, l'anémie de l'insuffisance rénale chronique, l'hépatite C ou encore les pathologies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn. Leur utilisation a une croissance rapide depuis leur introduction dans les années 1980. Aujourd'hui, plus de 60 médicaments des biothérapies ont une autorisation de mise sur le marché et ils représenteront très vite la majorité des produits innovants.

Adresse e-mail : pascal.demoly@inserm.fr.

Tableau 1

Classification des effets secondaires des médicaments des biothérapies (adapté de [2]).

Type α	Libération massive de cytokines	
Type β	Hypersensibilité	Immédiate (IgE) Retardée (IgG+Complément ; lymphocytes T)
Type γ	Dérégulation immunitaire	Altération fonctionnelle (immunodéficience) Dérégulation cytokinique Auto-immunité Auto-inflammation
Type δ	Réactivité croisée	
Type ε	Effets secondaires non immunologiques	

L'insuline humaine recombinante est l'un des premiers médicaments conçus grâce aux biotechnologies, viennent ensuite les facteurs de croissance, les vaccins, les interférons, le facteur VIII recombinant, l'interleukine-2, les anti-TNF α , ou encore l'anti-IgE omalizumab. S'ils ont pour certains transformer le pronostic de certaines maladies, ils ne sont pas dénués d'effets secondaires notamment immunologiques, comme tout médicament. De plus en plus nombreux sur le marché, il convient à nous médecins d'être vigilants [1]. Ces effets secondaires ont été récemment classés par Pichler et al. [2] en cinq classes (Tableau 1). Les réactions d'hypersensibilité correspondent au type β .

2. Protéines recombinantes

2.1. Insulines recombinantes et analogues

L'insuline humaine biogénétique ou recombinante a progressivement remplacé les insulines animales (bovine et porcine). Elle est obtenue par génie génétique à partir de deux vecteurs : *Saccharomyces cerevisiae* et *Escherichia coli*. Sa structure primaire est identique à celle de l'insuline humaine et son immunogénicité est moindre [3]. Des insulines dites analogues rapides ont aussi été introduites. L'insuline Lispro (B28 Lys-B29 Pro human insulin) résulte d'une inversion de la proline et de la lysine en position 28 et 29 sur la chaîne B et se monomérise plus rapidement après injection sous-cutanée entraînant une meilleure biodisponibilité ; de même les insulines analogues Aspart (B28 Asp human insulin) et Glargine (Gly A21, Arg B31, Arg B23 human analog insulin). Les réactions systémiques allergiques, probablement IgE-dépendantes et potentiellement graves, sont devenues rares depuis leur utilisation à la place des insulines animales [3–7].

2.2. Facteurs de croissance

Indiquées dans les anémies de l'insuffisance rénale chronique et celles associées aux cancers, les érythropoïétines recombinantes sont obtenues par génie génétique à partir de cellules CHO. Des cas d'aplasies par production d'IgG bloquantes antiérythropoïétine avec réactivité croisée entre les divers produits sont décrits [8,9]. D'autres cas potentiellement de

nature allergique (Tableau 2) [10–13] sont publiés avec les érythropoïétines et les facteurs stimulant les colonies [14–16].

2.3. Interférons

L'IFN α est indiqué dans le traitement de certaines leucémies et hépatites chroniques. L'apparition d'anticorps bloquants est fréquente (jusqu'à 40 %) [17], responsable d'une baisse d'efficacité ; ils peuvent disparaître si le traitement est maintenu [18]. L'IFN β est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaque. L'apparition d'anticorps bloquant s'accompagne d'un échappement thérapeutique [19]. Des cas cliniques d'hypersensibilité sont décrits (Tableau 2) [20–26].

2.4. Divers

Interleukines (IL2, IL1-Ra), facteurs de la coagulation (facteurs VIII, IX, tissue plasminogen activator par exemple), hormone de croissance sont parfois indispensables dans la prise en charge de certains patients. L'apparition d'anticorps bloquants est de fréquence variable (15–52 % des hémophiles traités par le facteur VIII et d'autant plus et rapidement que le déficit est sévère [27], 5 % avec le facteur IX [28], 2 % pour l'IL-1Ra [29] et l'hormone de croissance [30]), responsable parfois d'une baisse d'efficacité [27,29] mais aussi d'anaphylaxies [28]. Des cas cliniques d'hypersensibilité sont aussi décrits avec ces produits (Tableau 2) [31–39].

3. Anticorps monoclonaux recombinants

3.1. Inhibiteurs du TNF α

Les réactions d'hypersensibilité aux antagonistes du TNF α ne sont pas rares. Elles peuvent être classées en réactions de type β ou de type γ mais là encore les explorations allergologiques ne sont pas systématiques [1].

3.1.1. Infliximab

Indiqué dans le traitement des polyarthrites rhumatoïde et juvénile, du rhumatisme psoriasique et de la maladie de Crohn, l'infliximab est une IgG1 anti-TNF α monoclonale chimérique de 149 kDa, dont la région variable est d'origine murine. Elle représente 25 % de l'anticorps et est antigénique.

L'apparition d'anticorps bloquants est fréquente (jusqu'à 60 %) [1], corrélée à la fréquence des réactions immédiates et retardées, et responsable d'une baisse d'efficacité [40]. L'augmentation de la dose permet parfois de diminuer le taux de ces anticorps [40] mais l'attitude la plus admise est de changer d'anti-TNF.

Trois à vingt-sept pour cent des infusions sont suivies dans les quatre heures de symptômes aigus à type d'hypotension/hypertension avec douleur thoracique, dyspnée, spasme laryngé, fièvre, urticaire, angioedème [1]. Ils surviennent surtout chez le jeune enfant, en général dès la première dose et plus par la suite si le débit de la perfusion est réduit et une prémédication mise en place [41]. Ces réactions sont considérées par de nombreux auteurs comme l'équivalent du

Tableau 2

Cas cliniques d'hypersensibilité aux protéines recombinantes.

Médicaments	Maladie	Symptômes	Délai de la réaction	Analyses immunologiques	Référence
Époétine α et β (érythropoïétine)	Hépatite C chronique traitée par peginterféron et ribavirine Insuffisance rénale chronique	Aplasie (PRCA)	Après 4 mois	IgG bloquantes antiérythropoïétine, croissant avec darbépoétine	[9]
		Réactions au point d'injection avec époétine ; urticaire avec darbépoétine ; PRCA	Après 10 mois	IgG bloquantes antiérythropoïétine, croissant avec darbépoétine	[10]
		DRESS			[11]
		Eczéma généralisé	Après 1 mois	Patch et IDR négatifs, provocation positive	[12]
Darbépoétine (érythropoïétine)	Leucémie lymphoïde chronique	Érythème généralisé, angioedème	3 ^e injection, réaction immédiate		[13]
Filgrastim (G-CSF)	Neutropénie	Urticaire, angioedème des lèvres et des mains	3 ^e dose, retardée	IDR positive ; pas d'IgE (Elisa) sérique	[14]
Sargramostim (GM-CSF)	Grefe de moelle	Urticaire-angioedème		Prick positif ; négatif avec filgrastim	[15]
Molgramostim (GM-CSF)	Neutropénie après chimiothérapie	EMP, hyperéosinophilie	1 ^{re} dose, retardée		[16]
Interféron α -2a et α -2b	Leucémie chronique	Réactions locales	2 ^e cure, retardée	Allergie de type III (biopsie)	[20]
Interféron α -2b	Hépatite chronique C	Urticaire, dyspnée	2 ^e dose, retardée	IgG spécifique sérique (Elisa)	[21]
Peginterféron α -2a	Hépatite chronique C	EMP généralisée	Après 2 mois, retardée	IDR positive à 72 h ; négative avec interféron α -2a	[22]
Peginterféron α -2a et α -2b	Hépatite B	Urticaire généralisée	Après 2 mois, 2 ^e dose		[23]
Interféron β -1a	Sclérose en plaque	Baisse d'efficacité	Après 12–18 mois	Anticorps bloquant chez 20 % des patients	[24]
Interféron β -1b	Sclérose en plaque	Baisse d'efficacité	Après 12–18 mois	Anticorps bloquant chez 60 % des patients	[24]
		Choc, dyspnée, érythème visage	Après 6 mois, immédiate		[25]
		Urticaire	Après 9 mois, immédiate	IDR positive, négative avec interféron β -1a	[26]
Facteur IX	Hémophilie B	Anaphylaxie	Après la 11 ^e injection en moyenne	Anticorps bloquant chez les 18 enfants	[28]
Aldesleukin (IL-2)	Mélanome métastatique	Œdème face et cou, érythème diffus	1 ^{re} dose, immédiate	IDR positive mais aussi chez des contrôles ; IgE sérique spécifique (Elisa)	[31]
Denileukin diftotox (toxine diphthérique et IL-2)	Lymphome	Syndrome de Lyell	1 ^{re} dose, retardée		[32]
Anakinra (IL-1 receptor antagonist)	Polyarthrite rhumatoïde	Rougeur locale + dyspnée, douleur abdominale, érythème-prurit facial et abdominal	Après 1 mois, retardée (3 h)	Biopsie cutanée	[33]
Alteplase (<i>tissue plasminogen activator</i>)	Accident vasculaire cérébral	Choc	1 ^{re} dose, immédiate	IgE spécifique sérique (Elisa)	[34]
		Choc, urticaire, œdème langue, dyspnée	1 ^{re} dose, immédiate		[35]
	Infarctus du myocarde	Urticaire, œdème langue, face et cou	1 ^{re} dose, immédiate	IDR négative	[36]
		Choc, dyspnée, douleur abdominale	1 ^{re} dose, immédiate		[37]
		<i>Shock, urticaria, facial and glottis edema, dyspnea</i>	1 ^{re} dose, immédiate	Pas d'IgE ni IgG sérique spécifique	[38]
	Thrombose veineuse profonde	Urticaire, angioedème, douleurs épigastriques	1 ^{re} cure, retardée	Prick et IDR négatifs, pas d'IgE sérique spécifique	[39]

EMP : exanthème maculopapuleux ; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; IDR : test intradermique ; PRCA : *pure red cell aplasia*.

red man syndrome de la vancomycine [42], les rares tests cutanés réalisés étant toujours négatifs [1]. Leur intensité est le plus souvent légère à modérée, les formes plus sévères pouvant bénéficier d'une réintroduction sous forme de « désensibilisation » [43].

Au-delà de la 24^e heure et jusqu'à deux semaines après l'injection sont décrits des symptômes retardés à type d'arthralgies, fièvre, malaise, prurit, urticaire, angioedème, myalgies, lymphoadénopathies, tout à fait comparables aux symptômes de la maladie sérique, type III de Gell et Coombs [44]. Leur incidence est plus faible que celles des symptômes aigus, entre 0 et 25 % [1], plus souvent chez l'adulte que chez l'enfant [45]. Leur pronostic est très souvent excellent.

3.1.2. Étanercept

Indiqué dans le traitement des polyarthrites rhumatoïde et juvénile, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante, l'étanercept n'est pas un anticorps monoclonal mais une protéine de fusion de 150 kDa, associant la portion ligande extracellulaire du récepteur de haute affinité de type 2 du TNF- α (p75) avec un fragment Fc d'une IgG1 humaine. Il fixe les TNF- α et TNF- β .

L'apparition d'anticorps bloquants est rare (maximum 6 %) [1] et n'est pas corrélée à la fréquence des réactions locales ni responsable d'une baisse d'efficacité [46].

Les réactions locales à type de d'œdème, érythème, prurit au point d'injection sont présentes dans les 24–48 heures et durent trois à cinq jours chez 20–45 % des patients [1]. Elles

apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement et disparaissent spontanément sans traitement [47]. Leur mécanisme n'est pas clair, mais hormis quelques données biopsiques, un seul article décrit deux patientes avec des tests intradermiques positifs en immédiat [48].

3.1.3. Adalimumab

Indiqué dans le traitement des polyarthrites rhumatoïde et juvénile, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante, l'adalimumab est une IgG1 monoclonale anti-TNF α de 148 kDa, empêchant le TNF α de se fixer sur son récepteur et lysant les cellules qui l'exprime à leur surface.

L'apparition d'anticorps bloquants est rare (1–12 %) [1,49] et n'est pas corrélée à la fréquence des autres réactions secondaires ni responsable d'une baisse d'efficacité [49].

Sont également rares l'induction de réactions d'hypersensibilité au point d'injection (6–15 %) [50] ou systémique telle qu'une urticaire [51]. Leur mécanisme n'est pas clair non plus, un seul article décrit deux patients avec des réactions locales immédiates avec tests intradermiques positif en retardé [48].

3.2. Autres protéines recombinantes

3.2.1. L'abciximab

L'abciximab inhibe l'agrégation plaquettaire en bloquant la glycoprotéine IIb/IIIa. Il est utilisé lors des angioplasties coronariennes. Quelques cas anaphylactiques publiés sont documentés du point de vue allergologique (Tableau 3) [52–56].

Tableau 3

Cas cliniques d'hypersensibilité aux anticorps monoclonaux recombinants.

Médicaments	Maladie	Symptômes	Délai de la réaction	Analyses immunologiques	Référence
Abciximab (<i>Fab anti-platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor</i>)	Infarctus du myocarde ; angioplastie coronarienne	Thrombocytopénie	3–6 jours après arrêt	IgG et IgM antiplaquettes-abciximab	[52]
	Stent coronarien	Choc, éruption, œdème face	1 ^{re} dose, immédiate	IDR positive	[53]
		Choc, bronchospasme	1 ^{re} dose, immédiate		[54]
		Exanthème généralisé, œdème cervicofacial, éosinophilie	1 ^{re} dose, retardée (9 ^e jour)	IDR positive à 48 h Biopsie évocatrice d'une allergie type IV	[55]
Basiliximab (<i>chimeric, murine/human, anti-CD25 – IL-2 receptor α-chain</i>)	Transplantation rénale	Choc, œdème, prurit, nausées	2 ^e cure, immédiate		[56]
		Choc	2 ^e dose, immédiate		[57]
		Dyspnée, angioedème, éruption	2 ^e dose, immédiate	IDR positive – daclizumab négative	[58]
Muromonab (<i>murine anti-ϵ chain of CD3-T cell receptor complex</i>)	Transplantation rénale	Choc, bronchospasme	2 ^e dose, immédiate	IgE sérique (Elisa) et CAST positifs	[59]
		Choc anaphylactique, bronchospasme	2 ^e dose, immédiate	IgE positives (Elisa)	[60]
		Urticaire, angioedème lèvres, paupières et glotte	2 ^e dose, immédiate		[61]
		Choc, urticaire, dyspnée	1 ^{re} dose, immédiate	IDR positive, IgE positives (Elisa)	[62]
		Choc, dyspnée, œdème facial, stridor laryngé	1 ^{re} dose, immédiate	IgE et IgG absentes	[63]
		Angioedème (1 patient), hypotension (1 patient) et maladie sérique (1 patient)	1 ^{re} dose, immédiate	IgG positives	[64]

Tableau 3 (Suite)

Médicaments	Maladie	Symptômes	Délai de la réaction	Analyses immunologiques	Référence
Natalizumab (<i>humanized anti-α4-integrin</i>)	Sclérose en plaque	Érythème, prurit, vertiges, œdème des paupières	2 ^e dose, immédiate		[65]
		Érythème diffus et urticaire, sibilances	7 ^e dose, immédiate		
		Réactions d'hypersensibilité chez 4 % patients (25/627 dont 12 urticaires et 5 anaphylaxies)	2–7 ^e dose, immédiate		[66]
Omalizumab (<i>humanized anti-IgE</i>)	Asthme allergique	Urticaire (5/225 patients)	4 ^e dose	IgE spécifiques absentes IgE et IgE anti-omalizumab négatives IDR omalizumab positive chez 1 patient IDR polysorbate chez l'autre patient	[67]
		Choc	Après 1 an		[68]
		Anaphylaxies (2 patients)			[69]
		Anaphylaxies (124 patients, prévalence estimée à 0,2 %)	1 ^{re} dose (39 %) 32 % au-delà de la 2 ^e heure		[70]
		Anaphylaxie (35/39500 patients, 0,1 %)	61 % dans les 2 1 ^{res} heures des trois 1 ^{res} injections 14 % dans les 30 min des injections suivantes		[71]
Rituximab (<i>chimeric, murine/human, anti-CD20</i>)	Polyneuropathie autoimmune	Maladie sérique	1 ^{re} cure, retardée	Serum IgG against murine Fab' fragment	[73]
	Thrombocytopénie autoimmune	Maladie sérique	1 ^{re} ou 2 ^e cure, retardée		[74]
	Cryoglobulinémie	Maladie sérique	1 ^{re} cure, retardée		[75]
	Lymphome B	Maladie sérique	1 ^{re} ou 2 ^e cure, retardée		[76]
	Thrombocytopénie autoimmune	Maladie sérique	1 ^{re} ou 2 ^e cure, retardée		[77]
	Lymphome malin non Hodgkinien	Vascularite leukocytoclasique	3 ^e dose, retardée	Biopsie cutanée	[78]
	Leucémie lymphoïde chronique	Vascularite leukocytoclasique	1 ^{re} dose, retardée	Biopsie cutanée	[79]
	Lymphome B	Pneumonie interstitielle léthale ; purpura pigmenté	5 ^e cure, retardée	Biopsie cutanée et pulmonaire, autopsie	[80]
	Lymphome B cutané	Urticaire sur les sites du lymphome	1 ^{re} dose, immédiate		[81]
	Lymphome B	Stevens-Johnson syndrome	2 ^e dose		[82]
	Leucémie lymphoïde chronique	Anémie hémolytique auto-immune	4 ^e dose		[83]
Trastuzumab (<i>humanized anti-HER2</i>)	Cancer du sein	Éruption, angioœdème, nausée, vomissement	4 ^e dose, immédiate	IDR positive	[84]
		Prurit, sensation de serrement dans la gorge	Après 9 mois, immédiate	IDR négative	
		Choc, hypoxémie, céphalées sévères, dorsalgies, fatigue	1 ^{re} dose, immédiate		[85]
Cetuximab (<i>chimeric murine/human anti-EGFR</i>)	Cancers ORL épidermoïde et cancers colorectaux	Anaphylaxie dans 22 % au Tennessee, Caroline du Nord et < 1 % au Nord-Est des États-Unis	1 ^{re} dose souvent		[86]
			1 ^{re} dose	IgE spécifiques antigalactose- α 1,3-galactose	[87]

IDR : test intradermiques.

3.2.2. Basiliximab et muromonab

Basiliximab et muromonab sont deux anticorps monoclonaux bloquant la prolifération lymphocytaire T et indiqués dans la transplantation rénale. Les cas décrits aussi bien pour le basiliximab [57–59] que pour le muromonab [60–64] sont le plus souvent anaphylactiques avec preuve allergologique (Tableau 3).

3.2.3. Natalizumab

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti- α 4 intégrine indiqué dans le traitement de la sclérose en plaque. Il est responsable d'urticaires et anaphylaxies entre la deuxième et la septième injection, chez 4 % des patients [65,66]. Aucune exploration allergologique n'a été réalisée (Tableau 3).

3.2.4. Omalizumab

L'omalizumab, anticorps anti-IgE dirigé contre le domaine Cε3 des IgE, point d'ancrage à leur récepteur de forte affinité FcεR1 est indiqué dans l'asthme allergique résistant aux autres traitements. Les cas anaphylactiques concernent 0,1–0,2 % des patients et n'ont alerté les autorités sanitaires qu'après commercialisation [67–71] (Tableau 3). La présentation clinique est très particulière avec, pour 40 % d'entre eux dès la première injection et pour un tiers au-delà de la deuxième heure qui suit l'injection (5 patients ont même réagi plus de 24 heures après) apparition de symptômes anaphylactiques d'installation lentement progressive [70]. La prévention est ainsi difficile, l'académie américaine d'allergologie recommandant de garder le patient deux heures après les trois premières injections et 30 minutes après les suivantes (couvrant ainsi 75 % des réactions colligées [71]), de les éduquer vis-à-vis des symptômes de l'anaphylaxie et de leur remettre une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline auto-injectable [71]. Le mécanisme n'est pas clair, probablement non-IgE dépendant ; le rôle du polysorbate servant à solubiliser le produit a été évoqué chez un patient [69].

3.2.5. Rituximab

Rituximab est une IgG1 chimérique anti-CD20 utilisée dans le traitement des lymphomes malins non Hodgkiniens. Il a également été utilisé dans plusieurs maladies auto-immunes [72]. Chez certains patients, les premières infusions sont suivies rapidement de symptômes aigus à type de fièvre, tremblements, nausées, vomissements et fatigue [72]. Elles disparaissent lors des injections suivantes et ne font pas évoquer une hypersensibilité [72]. Quelques cas de maladies sériques, vascularites et autres hypersensibilités sont décrits dans la littérature, sans réelle preuve allergologique (Tableau 3) [73–82].

3.2.6. Trastuzumab

Le trastuzumab est un anticorps humanisé anti-HER2/neu indiqué dans les cancers du sein HER2+. Les réactions à type de tremblements, frissons, nausées sont classiques lors des premières perfusions, disparaissant par la suite [72]. Les réactions d'hypersensibilité sont plus rares et principalement de nature anaphylactique (Tableau 3) [85,86].

3.2.7. Cetuximab

Le cetuximab est un anticorps chimérique antirécepteur de l'*epidermal growth factor*. Indiqué dans les cancers ORL et colorectaux, il est responsable d'anaphylaxies chez 3 % des patients selon le fabricant. Des différences énormes de prévalence entre des centres au Tennessee, Arkansas, Caroline du Nord (22 %) et ceux à Boston et en Californie (< 1 %) ont permis de mieux comprendre la physiopathologie (Tableau 3). C'est la préexistence d'IgE anti-galactose-α 1,3-galactose, d'origine murine dans le cetuximab, qui expliquerait ces réactions [86,87].

4. Conclusion

L'analyse fine des prévalences et des mécanismes impliqués dans les réactions d'hypersensibilité est indispensable à la

mise sur le marché en toute sécurité des médicaments des biothérapies dont l'avenir est annoncé radieux. Lorsque les études précliniques sont analysées correctement et ces effets non négligés, des mesures de prévention peuvent être mises en place ; cela évitera certains retraits inutiles et rapides après la mise sur le marché. Dans tous les cas, assurer une parfaite pharmacovigilance et mieux comprendre les effets secondaires immunologiques de ces médicaments est indispensable.

Références

- [1] Campi P, Benucci M, Manfredi M, Demoly P. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor-α antagonists. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:393–403.
- [2] Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683–93.
- [3] Messaad D, Outtas O, Demoly P. Allergie à l'insuline. *La Presse Med* 2004;33:631–8.
- [4] Gonzalo MA, De Argila D, Revenga F, Garcia JM, Diaz J, Morales F. Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. *Allergy* 1998;53:106–7.
- [5] Moriyama H, Nagata M, Fujihira K, Yamada K, Chowdhury SA, Chakrabarty S, et al. Treatment with human analog (GlyA21, ArgB31, ArgB32) insulin glargine (HOE901) resolves a generalized allergy to human insulin in type I diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:411–2.
- [6] Yasuda H, Nagata M, Moriyama H, Fujihira K, Kotani R, Yamada K, et al. Human insulin analog insulin aspart does not cause insulin allergy. *Diabetes Care* 2001;24:2008–9.
- [7] Kumar D. Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes Care* 1997;20:1357–9.
- [8] Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure Red-Cell Aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469–75.
- [9] Stravitz RT, Chung H, Sterling RK, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia due to epoetin alfa during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1415–9.
- [10] Weber G, Gross J, Kromminga A, et al. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2381–3.
- [11] Norgard N, Wall GC. Possible drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome after exposure to epoetin alfa. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:2524–6.
- [12] Hardwick N, King CM. Generalized eczematous reaction to erythropoietin. *Contact Dermatitis* 1993;28:123.
- [13] Jabr FI, Taher A. Recurrent skin reaction secondary to darbepoetin alfa for two months in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2007;82:245.
- [14] Martín Muñoz R, Gómez-Bellver MJ, Navarro Pulido AM, Orta Cuevas JC. Probable hypersensitivity reaction to filgrastim. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:1607.
- [15] Engler RJM, Weiss RB. Immediate hypersensitivity to human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with a positive prick skin test reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:531–4.
- [16] Chichmanian RM, Heudier P, Taillan B, Fuzibet JG. Absence d'allergie croisée entre molgramostime et filgrastime : à propos d'un cas. *Thérapie* 1995;50:478–9.
- [17] Ronnblom LE, Janson ET, Perers A, Oberg KE, Alm GV. Characterization of anti-interferon-α antibodies appearing during recombinant interferon-α 2a treatment. *Clin Exp Immunol* 1992;89:330–5.
- [18] Steis RG, Smith JW, Urba WJ, et al. Loss of interferon antibodies during prolonged continuous interferon-α 2a therapy in hairy cell leukemia. *Blood* 1991;77:792–8.

- [19] Kivisakk P, Alm GV, Fredrikson S, Link H. Neutralizing and binding anti-interferon- β (IFN-B2) antibodies. A comparison between IFN- β -1a and β -1b treatment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000;7:27–34.
- [20] Mautua MA, Moscinski LC, Messina J, et al. Type III hypersensitivity reaction with the use of interferon- α . *Am J Hematol* 1997;55:53–4.
- [21] Beckman DB, Mathisen TL, Harris KE, et al. Hypersensitivity to IFN- α . *Allergy* 2001;56:806–7.
- [22] Meller S, Erhardt A, Auci A, et al. Arzneimittelexanthem durch pegyliertes interferon- α 2b. *Hautarzt* 2003;54:992–3.
- [23] Milkiewicz P, Yim C, Pache I, Heathcote J. Diffuse skin reaction in a patient with hepatitis B, treated with two different formulations of pegylated interferon. *Can J Gastroenterol* 2005;19:677–8.
- [24] Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, et al. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005;65:33–9.
- [25] Corona T, Leon C, Ostrosky-Zeichner L. Severe anaphylaxis with recombinant interferon beta. *Neurology* 1999;52:425.
- [26] Brown DL, Login IS, Borish L, Powers PL. An urticarial IgE-mediated reaction to interferon beta-1b. *Neurology* 2001;56:1416–7.
- [27] Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992;339:594–8.
- [28] Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:23–7.
- [29] Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennet R. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1006–12.
- [30] Lundin K, Berger L, Blomberg F, Wilton P, Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M, et al. Development of anti-hGH antibodies during therapy with authentic human growth hormone. Five-year follow-up of growth hormone antibodies in growth hormone deficient children treated with recombinant human growth hormone. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991;372:167–8.
- [31] Abraham D, McGrath KG. Hypersensitivity to aldesleukin (interleukin-2 and proleukin) presenting as facial angioedema and erythema. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:291–4.
- [32] Polder K, Wang C, Duvic M, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with denileukin difitox (DAB389IL-2) administration in a patient with follicular large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1807–11.
- [33] Vila AT, Puig L, Fernandez-Figueras MT, et al. Adverse cutaneous reactions to anakinra in patients with rheumatoid arthritis: clinicopathological study of five patients. *Br J Dermatol* 2005;153:417–23.
- [34] Rudolf J, Grond M, Prince WS, et al. Evidence of anaphylaxis after alteplase infusion. *Stroke* 1999;30:1142–3.
- [35] Krmpotic KR, Fernandes CMB. Anaphylactoid reaction to recombinant tissue plasminogen activator. *Eur J Emerg Med* 2007;14:60–1.
- [36] Purvis JA, Booth NA, Wilson CM, et al. Anaphylactoid reaction after injection of alteplase. *Lancet* 1993;341:966–7.
- [37] Okpara AU, Egbunike IG, Jackson DM, Stewart K. Anaphylactoid reaction following infusion of tissue plasminogen activator (t-PA). *Hosp Pharm* 1994;29:588–90.
- [38] Massel D, Gill JB, Cairns JA. Anaphylactoid reaction during an infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1991;7:298–302.
- [39] Pechlaner C, Knapp E, Wiedermann CJ. Hypersensitivity reactions associated with recombinant tissue-type plasminogen activator and urokinase. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:491–4.
- [40] Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:711–5.
- [41] Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315–24.
- [42] Lobel EZ, Korelitz BI, Warman JJ. Red man syndrome and infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:186.
- [43] 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.
- [44] Kugathasan S, Levy MB, Saecian K, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1408–14.
- [45] Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962–72.
- [46] Dore RK, Mathews S, Schechtman J, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2007;25:40–6.
- [47] Werth VP, Levinson AI. Etanercept-induced injection site reactions. *Arch Dermatol* 2001;137:953–5.
- [48] Benucci M, Manfredi M, Demoly P, Campi P. Injection site reactions to TNF- α blocking agents with positive skin tests. *Allergy* 2008;63:138–9.
- [49] van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508–16.
- [50] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;48:35–45.
- [51] George SJ, Anderson HL, Hsu S. Adalimumab-induced urticaria. *Dermatol Online J* 2006;12:4.
- [52] Curtis BR, Divgi A, Garrity M, Aster RH. Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity associated with the immune response to the drug. *J Thromb Haemost* 2004;2:985–92.
- [53] Hawkins C, Gatenby P, McGill D. Severe hypotension complicating primary angioplasty: allergy to abciximab. *Allergy* 2003;58:688–9.
- [54] Guzzo JA, Nichols TC. Possible anaphylactic reaction to abciximab. *Cathet Cardiovasc Intervent* 1999;48:71–3.
- [55] Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Vignaud JM, Kanny G. T cell mediated allergy to abciximab. *Allergy* 2002;57:269–70.
- [56] Pharand C, Palisaitis DA, Hamel D. Potential anaphylactic shock with abciximab readministration. *Pharmacotherapy* 2002;22:380–3.
- [57] Barros VR, Rocha V, Garcia VD, Garcia CD. Anaphylactic shock after retreatment with basiliximab. *Transplant Proc* 2003;35:579.
- [58] Leonard PA, Woodside KJ, Gugliuzza KK, et al. Safe administration of a humanized murine antibody after anaphylaxis to a chimeric murine antibody. *Transplantation* 2002;74:1697–700.
- [59] Baudouin V, Crusiaux A, Haddad E, et al. Anaphylactic shock caused by immunoglobulin E sensitization after retreatment with the chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody basiliximab. *Transplantation* 2003;76:459–63.
- [60] Abramowicz D, Crusiaux A, Goldman M. Anaphylactic shock after retreatment with OKT3 monoclonal antibody. *N Engl J Med* 1992;327:736.
- [61] Werier J, Cheung AHS, Matas AJ. Anaphylactic hypersensitivity reaction after repeat OKT3 treatment. *Lancet* 1991;337:1351.
- [62] Georgitis JW, Browning MC, Steiner D, Lorentz WB. Anaphylaxis and desensitization to the murine monoclonal antibody used for renal graft rejection. *Ann Allergy* 1991;66:343–7.
- [63] Berkowitz RJ, Possidente CJ, McPherson BR, et al. Anaphylactoid reaction to muromonab-CD3 in a pediatric renal transplant recipient. *Pharmacotherapy* 2000;20:100–4.
- [64] Turner MC, Holman JM. Late reactions during initial OKT-3 treatment. *Clin Transplantation* 1993;7:1–3.
- [65] Phillips JT, O'Connor PW, Havrdova E, et al. Infusion-related hypersensitivity reactions during natalizumab treatment. *Neurology* 2006;67:1717–8.
- [66] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.
- [67] Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:182–8.

- [68] Chipps B. Systemic reaction to omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:267.
- [69] Price KS, Hamilton RG. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:313–9.
- [70] Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1378–81.
- [71] Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, Simons FER, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy. Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1373–7.
- [72] Purcell RT, Lockey RF. Immunologic responses to therapeutic biologic agents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:335–42.
- [73] D'Arcy CA, Mannik M. Serum sickness secondary to treatment with the murine-human chimeric antibody IDEC-C2B8 (rituximab). *Arthritis Rheum* 2001;44:1717–8.
- [74] Hellerstedt B, Ahmed A. Delayed-type hypersensitivity reaction or serum sickness after rituximab treatment. *Ann Oncol* 2003;14:1792.
- [75] Catuogno M, Rezaei S, Priori R, et al. Serum sickness associated with rituximab in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology* 2005;44:406.
- [76] Schutgens RE. Rituximab-induced serum sickness. *Br J Haematol* 2006;135:147.
- [77] Herishanu Y. Rituximab-induced serum sickness. *Am J Hematol* 2002;70:329.
- [78] Kandula P, Kouides PA. Rituximab-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report. *Arch Dermatol* 2006;142:246–7.
- [79] Dereure O. Rituximab-induced vasculitis. *Dermatology* 2001;203:83–4.
- [80] Alexadrescu DT, Dutcher JP, O'Boyle K, et al. Fatal intra-alveolar hemorrhage after rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004;45:2321–5.
- [81] Errante D, Bernardi D, Bianco A, et al. Rituximab-related urticarial reaction in a patient treated for primary cutaneous B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17:1720–1.
- [82] Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002;13:1948–50.
- [83] Jourdan E, Topart D, Richard B, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia following rituximab therapy in a patient with a lymphoproliferative disorder. *Leuk Lymphoma* 2003;44:889–90.
- [84] Melamed J, Stahlman JE. Rapid desensitization and rush immunotherapy to trastuzumab (Herceptin). *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:813–4.
- [85] Tada K, Ito Y, Hatake K, et al. Severe infusion reaction induced by trastuzumab: a case report. *Breast Cancer* 2003;10:167–9.
- [86] O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina; association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25:3644–8.
- [87] Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109–17.