

# Réaction d'hypersensibilité à l'oxaliplatine : une réintroduction est-elle possible ?

*Hypersensitivity reaction to oxaliplatin: Is reintroduction possible?*

Florence Le Roy<sup>1,2</sup>  
Cristina Smolenschi<sup>1</sup>  
Michel Ducreux<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Gustave Roussy Cancer Campus, Service d'oncologie digestive, Département de médecine, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif

<sup>2</sup> Service de Gastroentérologie, Groupe Hospitalier Bretagne Sud, Hôpital du Scorff, Lorient

<sup>3</sup> Faculté de Médecine Paris-Sud, Université Paris-Saclay

@ Correspondance : F. Le Roy  
f.leroy@ghbs.bzh

## ▼ Résumé

Les réactions d'hypersensibilité à l'oxaliplatine sont observées chez environ 15 % des patients. Ces réactions sont d'autant plus fréquentes que le patient a été longtemps exposé à la molécule, elles apparaissent entre le 6<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> cycle. Le plus souvent, elles s'intensifient avec la répétition des cycles aboutissant à un arrêt de l'oxaliplatine et empêchant surtout sa réintroduction en cas de besoin. La conséquence pour certains patients est donc l'arrêt d'une molécule à laquelle leur maladie reste sensible. Il n'existe pas de données permettant de chiffrer la perte potentielle de survie en phase métastasée mais compte tenu du nombre limité d'agents cytotoxiques actifs en cancérologie digestive, l'impact sur la survie d'un arrêt définitif précoce apparaît probable. Le mécanisme principal est une allergie de type I avec dégranulation des mastocytes qui peut être combattue par un protocole de désensibilisation. Bien que la désensibilisation aux agents cytotoxiques soit ancienne et particulièrement en ce qui concerne les sels de platine, elle n'est pas répandue en pratique clinique. C'est d'autant plus dommage que l'oxaliplatine fait partie des molécules pour lesquelles la désensibilisation est très souvent efficace : plus de 70 % de patients traités à nouveau sans incident dans notre expérience. Un protocole simple présenté dans cette mini-revue doit donc être utilisé systématiquement en cas d'hypersensibilisation à l'oxaliplatine, que les patients reçoivent l'oxaliplatine par voie intraveineuse ou intra-artérielle.

• **Mots clés** : oxaliplatine, hypersensibilité, allergie, désensibilisation

## ▼ Abstract

*Hypersensitivity reactions to oxaliplatin are observed in approximately 15% of patients. These reactions are more frequent when the patient has been exposed for a long time to the molecule; they appear between the 6th and 9th cycle. Most often they intensify with the repetition of cycles leading to a stop of oxaliplatin and especially preventing its reintroduction. The consequence for some patients is therefore the stopping of a molecule to which their disease remains sensitive. There are no data to quantify the potential loss of survival in the metastatic phase, but given the limited number of cytotoxic agents active in digestive cancer, the impact on survival of early permanent discontinuation appears likely. The main mechanism is a type I allergy with mast cell degranulation that can be controlled by a desensitization protocol. Although desensitization to cytotoxic agents is old and particularly with regard to platinum salts, it is not commonly used in clinical practice. This is unfortunate as oxaliplatin is one of the molecules for which desensitization is very often effective: more than 70% of patients treated again without incident in our experience. A simple protocol presented in this mini-review*

Pour citer cet article : Le Roy F, Smolenschi C, Ducreux M. Réaction d'hypersensibilité à l'oxaliplatine : une réintroduction est-elle possible ? Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 1039-1043. doi : 10.1684/hpg.2019.1876

*should therefore be used systematically in cases of oxaliplatin hypersensitization, whether patients receive oxaliplatin intravenously or intra-arterially.*

• **Key words:** oxaliplatin, hypersensitivity, allergy, desensitization

## Introduction

L'oxaliplatine est une molécule majeure utilisée en oncologie digestive, mais la fréquence des réactions d'hypersensibilité en limite parfois l'usage. Elles sont imprévisibles et fréquentes, puisque leur incidence varie de 10 à 25 % selon les études [1, 2], et conduisent souvent à l'arrêt définitif du traitement. Cet arrêt définitif peut avoir des conséquences dans le contexte des cancers digestifs imposant à tort d'arrêter une molécule potentiellement active alors que les alternatives thérapeutiques ne sont pas si nombreuses. Les mécanismes de survenue de ces allergies, leur fréquence et les moyens de les outrepasser afin de poursuivre le traitement seront décrits dans cette mini-revue.

## Généralités sur les réactions d'hypersensibilité à l'oxaliplatine

Comme toutes les hypersensibilités, les réactions d'hypersensibilités médicamenteuses à l'oxaliplatine sont classées selon la terminologie de l'Institut national du Cancer, du grade 1 correspondant à un rash transitoire avec hyperthermie < 38 °C au grade 4, le choc anaphylactique (tableau 1). Les facteurs de risque prédisposant à la survenue d'une réaction d'hypersensibilité à l'oxaliplatine, suggérés dans deux études sur 247 et 191 patients, sont le sexe féminin, l'âge jeune, et l'exposition préalable aux sels de platine [3, 4]. Une étude plus récente ne portant cependant que sur 11 patients ayant une hypersensibilité à l'oxaliplatine a suggéré qu'une albumine normale à plus de 41 g/L pourrait être un facteur de prédisposition à ce type d'événements [5]. Le délai de survenue de ces réactions d'hypersensibilité est assez clairement établi, en général après la sixième perfusion [3], mais pouvant survenir au-delà de la douzième [5]. Selon les études, l'incidence (dépendant du nombre de cures administrées) varie entre 8 % [5] et 18 % [6], s'établissant en moyenne à 12 % [3] avec 2 à 5 % d'événements sévères [3, 5]. Il pourrait y avoir un peu plus d'événements de ce type au Japon. Nous nous limiterons dans cette mini-revue aux manifestations cliniques qui peuvent être potentiellement traitées, les réactions de type thrombocytopenie immuno-allergique étant beaucoup plus rares : 0,24 % des manifestations allergiques et 2,6 % de tous les accidents

allergiques sévères dans l'expérience grecque portant sur 1 224 patients traités par oxaliplatine [7].

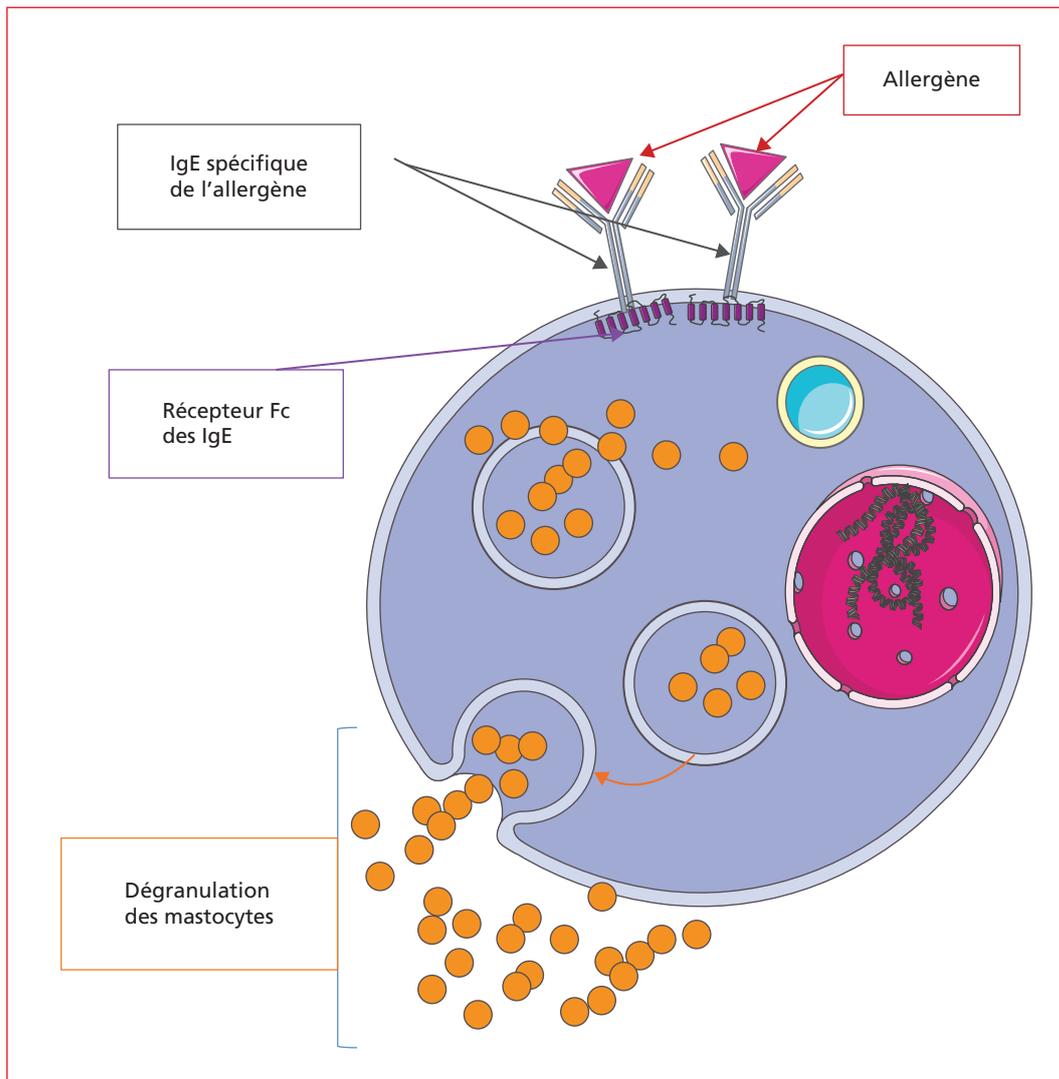
**/// Les réactions d'hypersensibilité à l'oxaliplatine surviennent généralement après la 6<sup>e</sup> perfusion. Leur incidence varie entre 8 et 18 % ///**

## Physiopathologie des réactions d'hypersensibilité à l'oxaliplatine

La physiopathologie de ces manifestations allergiques reste partiellement incomprise. Dans la mesure où la plupart des patients développent une réaction après plusieurs perfusions, il a été suggéré qu'une « sensibilisation » préalable surviendrait au cours des cycles précédents [8]. Les symptômes apparaissent alors rapidement après le début de la perfusion et seraient attribués à une réaction d'hypersensibilité de type I, médiée par les IgE, selon la classification de Gell et Coombs (figure 1). Il en résulterait une dégranulation des mastocytes et la libération de médiateurs (histamine, tryptase, cytokines, prostaglandines, leucotriènes, etc.), responsables, entre autres, d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et d'une bronchoconstriction, à l'origine des symptômes généraux (hyperthermie), cutanés (érythème, urticaire), vasculaires (hypotension artérielle) et respiratoires (dyspnée). Il existe également des réactions allergiques retardées, attribuées à d'autres mécanismes comme l'activation de la cascade du complément, mais qui ne seront pas abordés ici. En effet, les protocoles de désensibilisation à l'oxaliplatine sont utilisés dans les réactions d'hypersensibilité immédiate : en cas d'échec, la réaction allergique est développée en cours d'hospitalisation et non retardée après la sortie du patient. Il a été proposé diverses mesures préventives afin de diminuer l'incidence de ces phénomènes également observés avec le carboplatine et le cisplatine. Une de ces méthodes consiste à associer systématiquement de la dexaméthasone à l'administration d'oxaliplatine. Dans une expérience japonaise cette attitude a permis de réduire le taux d'hypersensibilité à 4,1 % [9]. Les corticoïdes étant déjà systématiquement utilisés dans les protocoles d'administration de l'oxaliplatine en combinaison avec les sétrons à titre de traitement anti-émétiques,

TABLEAU 1 • Grades de réactions d'hypersensibilités, selon la terminologie de l'institut national du cancer.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Flush, rash transitoire, T<38°C. Pas d'intervention nécessaire	Intervention médicamenteuse, arrêt perfusion. Réponse rapide au traitement symptomatique	Prolongation des symptômes, Récidive après amélioration initiale. Hospitalisation	Choc anaphylactique. Intervention urgente nécessaire



**Figure 1** • Réaction d'hypersensibilité de type I méditée par les IgE selon la classification de Gell et Coombs.

cette proposition n'a pas d'intérêt en pratique courante. De même, la réalisation de tests cutanés systématiques qui a été proposée avec le carboplatine est inadaptée à la pratique clinique, ce d'autant que l'allergie survient après plusieurs cycles ce qui nécessiterait un test cutané préalable à chaque administration [8].

**/// Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type I, méditée par les IgE, responsable d'une dégranulation des mastocytes avec libération de médiateurs ///**

## Désensibilisation : objectif et mécanisme d'action

L'objectif des protocoles de désensibilisation est d'induire une tolérance de la dose thérapeutique, en débutant à

dose minimale et en augmentant progressivement les doses et le temps de perfusion. Différents protocoles de désensibilisation ont été rapportés [4, 8, 10-14]. Celui de Castells [8], en douze étapes, est celui disposant des données les plus probantes. Il reste cependant rarement utilisé en pratique courante.

L'équipe du service d'allergologie et d'immunologie clinique du Centre Hospitalier Lyon-Sud a rapporté que la désensibilisation permettait d'augmenter, par divers mécanismes, le seuil d'activation des mastocytes, les empêchant de dégranuler et donc d'initier une réaction d'hypersensibilité [15]. Elle agirait également en induisant des IgG4 spécifiques se liant à l'allergène et l'empêchant d'interagir avec les mastocytes, ou encore en augmentant les lymphocytes T régulateurs, producteurs d'IL-10, cytokines anti-inflammatoires.

**/// La désensibilisation a pour objectif d'induire une tolérance de la dose thérapeutique, en débutant à dose minimale avec augmentation progressive ///**

## Mise en pratique de cette attitude systématique de désensibilisation

Inspiré des différentes publications rapportées et simplifié, le protocole de désensibilisation, détaillé dans le **tableau 2**, a été utilisé dans notre expérience monocentrique par voie intraveineuse ou par voie intrartérielle hépatique selon le contexte clinique.

En cas de réaction d'hypersensibilité en cours de protocole, la perfusion était immédiatement arrêtée, et un traitement antihistaminique (dexchlorphéniramine 5 mg IV) et éventuellement corticoïde (prednisolone 1 mg/kg) étaient administrés. En cas de disparition des

**TABLEAU 2** • Proposition de protocole de désensibilisation. Le protocole de désensibilisation doit être administré en premier lorsqu'il est associé avec d'autres molécules de chimiothérapie.

<b>Prémédication :</b>
J-1 20h : 1 cp lévocetirizine 5 mg per os
J0 9h : demi-cp alprazolam 0,5 mg per os + prémédication anti-émétique habituelle (ex : 1 cp ondansétron 8 mg per os)
<b>Surveillance infirmière :</b>
J0 9h : Pouls, TA, température, poids
J0 9h50 : 1 cp lévocetirizine 5 mg
J0 9h55 : 120 mg méthylprednisolone, voie IV : seringue dans 20 mL de chlorure de sodium 0,9 %
Rincer la voie d'abord
J0 10h00 : 1 ampoule dexchlorphéniramine 5 mg, voie I.V. : seringue dans 20 mL de chlorure de sodium 0,9 %
J0 11h
H0 Débuter la perfusion à 1 mL/h pendant 30 minutes, soit 0,09 %
H 30 minutes Puis augmenter à 3 mL/h pendant 30 minutes, soit 0,28 %
H 1h Puis augmenter à 8 mL/h pendant 30 minutes, soit 0,75 %
H 1h30 Puis augmenter à 20 mL/h pendant 30 minutes, soit 1,85 %
H 2h Puis augmenter à 50 mL/h pendant 30 minutes, soit 4,6 %
H 2h30 Puis augmenter à 100 mL/h pendant 30 minutes, soit 9,26 %
H 3h Augmenter à max 150 mL/h pendant 180 min soit 83,2 %
Fin du protocole
Rincer abondamment la voie d'abord

symptômes, la perfusion pouvait être reprise au palier précédent, et le débit réaugmenté selon le protocole.

Au total, 54 patients avaient reçu 305 perfusions d'oxaliplatine en désensibilisation, après avoir présenté une réaction d'hypersensibilité de grade 1-2 pour 33 patients (60 %) et de grade 3-4 pour 21 patients (40 %).

Aucune récurrence de réaction d'hypersensibilité n'était survenue dans 76 % des cas (41 patients). Parmi les 13 patients (24 %) ayant récidivé, 9 patients (17 %) avaient présenté une réaction de grade 2, et 4 patients (7 %) une réaction de grade 3, après une médiane de 2 cycles (extrêmes : 1-10). Toutes les réactions présentées avaient été rapidement réversibles à l'arrêt de l'oxaliplatine, et résolues par un traitement antihistaminique. Aucun choc anaphylactique ni aucun cas de décès induit par une réaction allergique n'était survenu [16]. Parmi les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité sévère (grade 3 et 4), la désensibilisation avait été efficace dans 79 % des cas (16 patients).

**/// Dans notre expérience basée sur 305 perfusions d'oxaliplatine en désensibilisation, aucune récurrence n'a été observée dans 76 % des cas ///**

## Désensibilisation : pour quels patients ?

Tous les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate à l'oxaliplatine pourraient être candidats à un protocole de désensibilisation. Certaines équipes préconisent l'utilisation des tests cutanés pour guider les indications de désensibilisation (par exemple, en cas de tests cutanés négatifs et de réaction peu sévère, traitement habituel avec prémédication ; en cas de test positif ou de réaction sévère, protocole de désensibilisation).

Il est important de noter que l'induction d'une tolérance est limitée dans le temps, et qu'il est donc indispensable de renouveler le protocole à chaque perfusion, l'administration dans des conditions non contrôlées d'une cure ultérieure pouvant aboutir à une réaction grave voire un choc anaphylactique. Afin d'éviter de surcharger les unités d'hospitalisation, il a été proposé de réaliser ce protocole de désensibilisation en hôpital de jour [17].

**/// En cas d'efficacité, le protocole de désensibilisation doit être renouvelé à chaque perfusion ///**

## Conclusion

La reprise de l'oxaliplatine en désensibilisation s'effectue chez 3 patients sur 4 sans récurrence de réaction d'hypersensibilité. L'absence de choc anaphylactique ou de décès rapporté conforte l'utilisation d'un protocole de ce type qui peut même, en fonction des modalités d'organisation de chaque établissement, être utilisé en ambulatoire.

**TAKE HOME MESSAGES**

- L'hypersensibilité à l'oxaliplatine apparaît au cours du traitement chez 15 % environ des patients traités.
- Ces manifestations cliniques apparaissent après le sixième cycle.
- L'hypersensibilité à l'oxaliplatine s'aggrave à chaque cycle amenant à l'arrêt de l'oxaliplatine.
- Il s'agit d'une réaction allergique de type I en rapport avec une dégranulation des mastocytes.
- Un protocole adapté de désensibilisation permet de réintroduire l'oxaliplatine sans danger chez trois patients sur quatre.

La sûreté d'utilisation incite à diffuser cette proposition de protocole, afin d'homogénéiser nos pratiques, et de permettre aux patients ayant présenté une réaction allergique de poursuivre un traitement efficace, souvent arrêté avant progression ou toxicité limitante comme la neuropathie.

**Liens d'intérêts :**

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

**Références**

Les références importantes apparaissent en gras.

**1** • Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, *et al.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2343-51.

**2** • Syrigou EI, Karapanagiotou EM, Alamara CV, *et al.* Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: A retrospective study and the development of a desensitization protocol. *Clin Colorectal Cancer* 2009 ; 8 : 106-9.

**3** • Kim BH, Bradley T, Tai J, Budman DR. Hypersensitivity to oxaliplatin: An investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology* 2009 ; 76 : 231-238.

**4** • Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, *et al.* Hypersensitivity to oxaliplatin: Clinical features and risk factors. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014 ; 15 : 1.

**5** • Nishihara M, Nishikura K, Morikawa N, Yokoyama S. Factors influencing the appearance of oxaliplatin-induced allergy. *Biol Pharm Bull* 2017 ; 40 : 2105-9.

**6** • Honda S, Yoshimura M, Ohno K, *et al.* A retrospective survey on allergic reactions by oxaliplatin. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010 ; 37 : 2101-4.

**7** • Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, *et al.* Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin : a 10-year experience. *Oncology* 2009 ; 76 : 36-41.

**8** • Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, *et al.* Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122 : 574-580.

**9** • Yoshida Y, Hirata K, Matsuoka H, *et al.* A single-arm Phase II validation study of preventing oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions by dexamethasone : the AVOID trial. *Drug Des Devel Ther* 2015 ; 9 : 6067-73.

**10** • Wong JT, Ling M, Patil S, *et al.* Oxaliplatin hypersensitivity: Evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 ; 2 : 40-5.

**11** • Pagani M, Bonadonna P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Anticancer Res* 2014 ; 34 : 537-40.

**12** • Meyer L, Zuberbier T, Worm M, *et al.* Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: Cross-reactivity to carboplatin and the introduction of a desensitization schedule. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1146-7.

**13** • Nozawa H, Muto Y, Yamada Y. Desensitization to oxaliplatin with two stages of premedication in a patient with metastatic rectal cancer. *Clin Ther* 2008 ; 30 : 1160-5.

**14** • Park HJ, Lee JH, Kim SR, *et al.* A new practical desensitization protocol for oxaliplatin-induced immediate hypersensitivity reactions: A necessary and useful approach. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016 ; 26 : 168-76.

**15** • Hacard F, Berard F. Drugs Desensitization. *Rev Prat* 2015 ; 65 : 986-9.

**16** • Le Roy F, Regnault E, Hubert D, *et al.* On peut réutiliser l'oxaliplatine chez des patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité : expérience monocentrique sur plus de 300 procédures. JFHOD 2018. <https://www.snfge.org/resumes-2018/000865>.

**17** • Botsen D, Lepoix E, Mazza C, *et al.* Oxaliplatin-desensitization procedure is safe and feasible in an outpatient cancer unit in France. *Support Care Cancer* 2019. doi. 10.1007/s00520-019-r04863-5.