
DIRECTION
QUÉBÉCOISE
DE CANCÉROLOGIE

**Prise en charge de l'hypersensibilité
associée aux chimiothérapies à base
de sels de platines et de taxanes**

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)

Juillet 2013

Le présent rapport ne lie pas le ministère de la Santé et des Services sociaux et ne constitue pas ses orientations. Il représente l'opinion des membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse suivante :
www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2013

Bibliothèque et Archives Canada, 2013

ISBN 978-2-550-68145-8 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2013

Le guide *Prise en charge de l'hypersensibilité associée aux chimiothérapies à base de sels de platines et de taxanes* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

Madame Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

Monsieur Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, INESSS

Docteur Jean-Nicolas Boursiquot, immunologue et allergologue, CHUL (CHU de Québec)

Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

Madame Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

Docteure Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec)

Docteure Marie-Soleil Masse, immunologue et allergologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Révision externe

Docteur Paul Bessette, gynéco-oncologue, Hôpital Fleurimont (CHUS)

Docteur Jean-Luc Dionne, hématologue et oncologue médical, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Docteur Andrew David Moore, immunologue et allergologue, Hôpital Charles-LeMoyne

Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

Docteure Fanny Silviu-Dan, immunologue et allergologue, Hôpital général de Montréal (CUSM)

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

| | |
|-----------------|--|
| Exécutif | <p>D^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)</p> <p>D^r Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)</p> <p>M^{me} Mélanie Kavanagh, coordonnatrice jusqu'au 6 mai 2013, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)</p> <p>M^{me} Stéphanie Goulet, membre jusqu'au 6 mai 2013 et coordonnatrice depuis le 7 mai 2013, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)</p> |
| Membres | <p>M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)</p> <p>M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, INESSS</p> <p>M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont</p> <p>M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, INESSS</p> <p>D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)</p> <p>M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif</p> <p>D^{re} Rahima Jamal, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)</p> <p>D^{re} Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec)</p> <p>D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ</p> <p>M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM</p> <p>M^{me} Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)</p> <p>D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)</p> <p>D^r Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS</p> <p>D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)</p> <p>D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)</p> <p>D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-LeMoyne</p> <p>D^r Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont</p> <p>D^r François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)</p> |

RÉSUMÉ

Les agents antinéoplasiques sont au cœur du traitement du cancer mais peuvent causer des réactions d'hypersensibilité pouvant avoir un impact certain sur l'issue du traitement. En présence d'une telle réaction, le clinicien a le choix de continuer le traitement au risque de causer une réaction sévère et potentiellement un choc anaphylactique fatal ou d'arrêter le traitement qui est, bien souvent, le seul disponible.

L'objectif du présent guide est de faire état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et d'évaluer l'efficacité des méthodes en lien avec la prévention et le traitement de l'hypersensibilité à la suite de l'utilisation de chimiothérapie à base de sels de platines ou de taxanes. Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant l'outil de recherche PubMed. La période couverte s'est étendue du début de l'existence de la banque jusqu'au mois de mars 2013 inclusivement.

L'analyse de la documentation scientifique permet de conclure que la prémédication à base d'antihistaminiques, de bloqueurs H2 et de corticostéroïdes n'est pas efficace pour prévenir les réactions d'hypersensibilité lors de l'utilisation des sels de platines. Au contraire, la prémédication lors de l'utilisation des taxanes permet de diminuer de manière considérable l'incidence des réactions d'hypersensibilité.

Le test cutané permet en général de cibler les patients qui sont à risque de développer une réaction sévère dans le cas de l'utilisation des sels de platines en présence d'une réaction de grade 1 ou 2. Par contre, il ne semble pas efficace dans le cas de l'utilisation des taxanes. Finalement, l'utilisation d'un protocole de désensibilisation permet d'administrer à nouveau le traitement (sels de platines ou taxanes) à certains patients en évitant des réactions d'hypersensibilité sévères.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a émis les recommandations suivantes. Dans le cas de l'utilisation des :

Sels de platines (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)

- 1) Une prémédication usuelle à base d'antihistaminiques et de stéroïdes contre les réactions d'hypersensibilité n'est pas recommandée (recommandation de grade B).
- 2) Lorsque possible, le test cutané (piqûre et intradermique) doit être considéré chez les patients pour lesquels on suspecte une réaction d'hypersensibilité aux sels de platines (recommandation de grade B). Le test cutané doit être fait au moins deux à quatre semaines à la suite d'une réaction d'hypersensibilité.
- 3) En présence d'un test cutané positif, un protocole de désensibilisation peut être envisagé lorsque le traitement ne peut être substitué ou interrompu (recommandation de grade B).
- 4) En présence d'un test cutané négatif, le risque de réaction n'est pas éliminé et le jugement clinique est de mise pour déterminer la marche à suivre (continuer le traitement ou effectuer un protocole de désensibilisation) (recommandation de grade D). Il est important de rappeler qu'un résultat faussement négatif est toujours possible.
- 5) Le test cutané doit être fait par une équipe multidisciplinaire ayant une formation spécifique à la technique, à l'interprétation des résultats et à la gestion des réactions allergiques rares qui peuvent se produire en réponse à l'essai même (recommandation de grade D).

Taxanes (paclitaxel et docétaxel)

- 6) Une prémédication usuelle à base de glucocorticoïdes, d'anti-H1 et d'anti-H2 doit être utilisée pour réduire les risques de réactions d'hypersensibilité (recommandation de grade A).

- 7) Le test cutané n'est pas recommandé pour identifier les réactions d'hypersensibilité lors de l'utilisation des taxanes (recommandation de grade B).

Désensibilisation

- 8) Un protocole de désensibilisation en plusieurs étapes peut être utilisé en présence d'un test cutané positif pour les sels de platines ou d'une réaction d'hypersensibilité de type I si le traitement ne peut être substitué et si l'arrêt du traitement peut avoir un impact sur la survie du patient (recommandation de grade B). Le protocole en douze étapes de Castells est le protocole qui dispose de la meilleure évidence.
- 9) Le protocole de désensibilisation doit être fait sous supervision adéquate et en présence de l'équipement nécessaire (recommandation de grade D) :
- le personnel médical présent doit avoir été formé et être disponible pour reconnaître les réactions d'hypersensibilité et pour y répondre immédiatement;
 - les médicaments d'urgence (épinéphrine, antihistaminiques H1 et H2, bronchodilatateurs et oxygène) doivent être au chevet du patient afin d'en assurer rapidement l'administration en cas de besoin.
- 10) Les patients doivent être éduqués pour reconnaître les premiers symptômes d'hypersensibilité et pour en informer immédiatement le personnel (recommandation de grade D).
- 11) Une prémédication doit être administrée avant tout protocole de désensibilisation (recommandation de grade D).
- 12) À la suite d'une réaction d'hypersensibilité en cours de protocole (recommandation de grade D) :
- la perfusion doit être interrompue et les symptômes doivent être contrôlés par une médication appropriée;
 - le protocole doit être ajusté pour en terminer son administration si possible;
 - le protocole doit être modifié lors de désensibilisations subséquentes (dilution de la solution, ajout d'une étape, augmentation du temps d'infusion);
 - un protocole de désensibilisation doit être effectué chaque fois que le patient recevra le traitement par la suite.

1. QUESTION CLINIQUE

Évaluer la prise en charge de l'hypersensibilité chez les patients atteints de cancer à la suite de l'utilisation de chimiothérapie à base de sels de platines ou de taxanes.

2. MISE EN CONTEXTE

Les agents antinéoplasiques sont au cœur du traitement du cancer, mais ils peuvent causer des réactions d'hypersensibilité pouvant avoir un impact certain sur l'issue du traitement [1]. Même si dans certains cas l'incidence peut augmenter en fonction du nombre de traitements, ces réactions ne sont pas prévisibles et ne sont pas toujours en lien avec le mécanisme pharmacologique du traitement [2]. Dans le cas des réactions aux agents antinéoplasiques, les réactions d'hypersensibilité sont définies comme étant des réactions imprévues à un médicament normalement toléré, avec des symptômes semblables à ceux d'une réaction allergique [3, 4]. En présence d'une telle réaction, le clinicien a le choix de continuer le traitement au risque de causer une réaction sévère et potentiellement un choc anaphylactique fatal ou d'arrêter le traitement qui est, bien souvent, le seul disponible [5, 6]. Le choix d'une chimiothérapie alternative pour le traitement de certains cancers est souvent limité. Le nombre croissant de patients traités avec des médicaments d'une même classe peut augmenter la susceptibilité à développer de l'hypersensibilité. Le diagnostic de la réaction d'hypersensibilité aux chimiothérapies antinéoplasiques est alors essentiel pour permettre au patient d'obtenir le meilleur traitement disponible.

Les mécanismes moléculaires de l'hypersensibilité aux agents anticancéreux ne sont pas encore bien définis. En analogie avec d'autres réactions à des médicaments et basé sur les résultats obtenus à partir des tests cutanés (*skin test*), les réactions immédiates semblent parfois impliquer les immunoglobulines (Ig) E. Les réactions retardées pourraient être causées par d'autres mécanismes comme l'activation de la cascade du complément (Tableau 1) [7, 8].

Tableau 1. Mécanismes liés aux réactions d'hypersensibilité

| Types de réaction d'hypersensibilité | Mécanismes immuno-pathogéniques | Symptômes | Exemples de traitements responsables |
|--------------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| I | Médié par les IgE | Urticaire, angio-cedème, bronchospasme, anaphylaxie | L-Asparaginase Sels de platines |
| II | Anticorps cytolytique (IgG ou IgM) Activation du complément | Anémie hémolytique | Oxaliplatine |
| III | Complexe antigène-anticorps (IgG) | Vasculite | Méthotrexate |
| IV | Médié par les lymphocytes T | Dermite de contact | Anthracyclines |

Adapté de [8].

Le diagnostic de l'hypersensibilité est basé sur l'histoire médicale et, si possible, sur les résultats obtenus à l'aide de tests diagnostiques (test cutané, test de provocation) [9]. L'histoire clinique peut parfois être difficile, puisque le patient est bien souvent traité avec de multiples médicaments (p. ex. : analgésiques et antiémétiques) pouvant aussi provoquer de l'hypersensibilité [10]. De plus, la chimiothérapie utilisée peut entraîner des réactions immunitaires non médiées par les IgE [4]. Enfin, le cancer lui-même peut aussi provoquer des manifestations cliniques semblables à une réaction d'hypersensibilité par l'activation des mastocytes. Des études épidémiologiques ont montré que certains cancers sont associés à une augmentation du risque d'hypersensibilité (cancer de la prostate, cancer du sein, cancer lymphatique et hématologique) [8, 11, 12].

Le *National Cancer Institute* (NCI) a classifié la sévérité des réactions d'hypersensibilité en cinq grades (Tableau 2) [13].

Tableau 2. Classification des réactions d'hypersensibilité selon le *National Cancer Institute* (versions 3.0 et 4.03)

| Toxicité | Grades | Réactions d'hypersensibilité | |
|-----------------------------|--------|--|--|
| | | Version 3.0 | Version 4.03 |
| Réaction d'hypersensibilité | 1 | Rougeur ou éruption cutanée transitoire, fièvre < 38°C (< 100,4°F) | |
| | 2 | Rougeur, éruption cutanée, urticaire, dyspnée, fièvre causée par le traitement ($\geq 38^\circ\text{C}$ ou $\geq 100,4^\circ\text{F}$) | Intervention ou interruption indiquée, réponse rapide aux traitements (antihistaminique, anti-inflammatoire non stéroïdien, narcotique), médication prophylactique indiquée pour ≤ 24 heures |
| | 3 | Bronchospasme symptomatique accompagné ou non d'urticaire, allergie reliée à un œdème ou à un angio-œdème, hypotension | Réponse lente à la médication symptomatique ou à une brève interruption de l'infusion, récurrence des symptômes, nécessite une hospitalisation pour le traitement de certains symptômes (troubles rénaux, infiltration pulmonaire) |
| | 4 | Anaphylaxie* | Menace le pronostic vital, urgence d'intervenir |
| | 5 | Mort | Mort |

Définition : désordre caractérisé par une toxicité locale ou générale ressemblant à une allergie en réponse à l'exposition à un agent anticancéreux.

*Anaphylaxie : trouble caractérisé par une réaction inflammatoire aiguë provoquant une réponse immunitaire d'hypersensibilité. Les signes cliniques sont la présence de difficultés respiratoires, de vertiges, d'hypotension, de cyanose et la perte de conscience pouvant entraîner la mort.

Adapté de [13, 14].

Certains patients peuvent être à risque de développer une réaction d'hypersensibilité. Les facteurs généraux identifiés incluent le type d'agent thérapeutique, une exposition préalable au traitement, un antécédent personnel ou familial de réaction allergique, la voie d'administration, certains additifs ajoutés dans la préparation de la chimiothérapie et la présence d'une maladie auto-immune [4].

L'incidence d'hypersensibilité est considérable pour certains agents incluant les sels de platines (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine), les taxanes (paclitaxel, docétaxel), la L-asparaginase, les épipodophyllotoxines (teniposide, étoposide), les anticorps monoclonaux, la procarbazine et, à une moindre échelle, le 6-mercaptopurine [4, 9, 15-17]. Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer l'efficacité des méthodes en lien avec la prévention et le traitement de l'hypersensibilité à la suite de l'utilisation de chimiothérapie à base de sels de platines ou de taxanes.

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *desensitization, skin test, platine salt, cisplatine, carboplatine, oxaliplatine, taxane, paclitaxel, docetaxel* et *hypersensitivity* dans l'outil de recherche Pubmed. La période couverte s'est étendue du début de l'existence de la banque à avril 2013 inclusivement. Les études à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication présentés lors des congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), en 2011 et 2012, ont été consultés.

Les revues systématiques ainsi que les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et par les agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), l'ESMO, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, *Cancer Care Ontario* (CCO) et la *National Guideline Clearinghouse*. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seules les publications en anglais et en français ont été consultées.

Les niveaux de données probantes et les grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et pour la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe I). En ce qui concerne les abrégés de communication, le niveau des données probantes ne peut être déterminé, puisque certaines des informations requises pour juger de la qualité de l'étude ne sont pas disponibles. Conséquemment, aucun grade n'est attribué aux recommandations découlant d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a, par la suite, effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse ainsi que les recommandations du présent document.

4. LES SELS DE PLATINES

Les sels de platines ont été synthétisés au 19^e siècle, mais leur usage en clinique pour le traitement du cancer a débuté dans les années soixante [8]. Ils sont à la base de nombreux protocoles de chimiothérapie pour le traitement des cancers des testicules, de l'endomètre, de l'ovaire, de l'œsophage, du poumon, de la vessie, de l'estomac, du côlon, du rectum et du mésothéliome [8, 18-29]. Ils sont aussi utilisés dans le traitement des tumeurs pédiatriques [30, 31]. Les sels de platines appartiennent à la classe des agents alkylants formant des liaisons intrabins ou interbins au niveau de l'ADN et causant l'inhibition de la réplication et l'apoptose des cellules [32, 33].

L'hypersensibilité aux sels de platines a été décrite pour la première fois en 1945 chez des employés travaillant dans une raffinerie [34]. En 1970, le premier rapport d'hypersensibilité a été rapporté chez des patients traités avec le cisplatine [1].

4.1. Incidence

L'importante utilisation des sels de platines a entraîné une augmentation de l'incidence des réactions d'hypersensibilité (Tableau 3). L'hypersensibilité est rarement observée durant les premiers cycles du traitement. Une caractéristique majeure de l'hypersensibilité aux sels de platines, comparativement à l'hypersensibilité à d'autres types d'agents, est l'apparition de la réaction allergique rapportée après un nombre considérable d'infusions en l'absence de manifestations cliniques préalables [35-39].

Tableau 3. Incidence et sévérité de l'hypersensibilité causée par les sels de platines

| Sels de platines | Incidence (%) | Temps d'apparition initiale | Caractéristiques/sévérité |
|------------------|---------------|--|---|
| Cisplatine | 5 - 20 | Dans les minutes ou les jours suivant le début de la perfusion, entre le 4 ^e et le 8 ^e cycle, généralement après le 6 ^e cycle | - Augmente avec une radiothérapie concomitante |
| Carboplatine | 1 - 44 | Dans les minutes ou les jours suivant la perfusion, généralement après le 7 ^e cycle | - < 1 % durant les cycles 1 à 5 - 6,5 % lors du cycle 6 - 27 % lors du cycle 7 et les suivants - 44 % en troisième ligne de traitement - La moitié des réactions observées sont de modérées à sévères |
| Oxaliplatine | 10 - 19 | Dans les minutes ou les jours suivant la perfusion, généralement après le 6 ^e cycle | - 1,6 % de grades 3 et 4 - Anaphylaxie sévère dans quelques cas |

Adapté de [40, 41].

L'hypersensibilité au cisplatine se développe habituellement après 6 cycles de traitement ou plus [8]. De plus, la proportion de patients affectés par l'hypersensibilité peut augmenter avec une radiothérapie concomitante [42].

L'incidence de l'hypersensibilité au carboplatine est de moins de 1 %, 6,5 %, 7 % et 19,5 % après 5, 6, 7 et 8 cycles de chimiothérapie, respectivement [38, 43, 44]. Cette réaction a généralement été observée après un nombre médian de huit infusions [38, 44, 45]. Un traitement à base de carboplatine étant habituellement de six cycles, les réactions d'hypersensibilité sont souvent notées lors de la reprise du traitement, après une période de rémission. Gadducci et coll. ont montré la présence d'un risque accru d'hypersensibilité lorsque l'intervalle entre la fin et la reprise du traitement est de plus de deux ans [46].

L'hypersensibilité en lien avec l'oxaliplatine est généralement considérée comme étant moins commune, même si l'utilisation grandissante de la molécule dans les dernières années a permis d'observer une incidence d'environ 19 % tel que rapporté dans certains rapports de cas [47, 48]. Des réactions sévères de grade 3 ou 4 peuvent survenir chez 1,6 % des patients. L'hypersensibilité peut apparaître n'importe quand au cours des traitements, mais elle se développe particulièrement entre six et huit infusions [49]. De rares cas d'anaphylaxie et de mortalité ont été rapportés [40, 50].

L'incidence réelle de l'hypersensibilité croisée entre les différents sels de platines n'a pas encore été bien étudiée [51]. Une réaction croisée entre le cisplatine et le carboplatine a déjà été rapportée, mais le nombre de cas est insuffisant pour établir l'incidence exacte [52].

4.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de développer de l'hypersensibilité aux sels de platines n'ont pas encore été bien identifiés, principalement pour le cisplatine et l'oxaliplatine. L'hypersensibilité à certains médicaments et facteurs environnementaux a été associée au risque de développer des symptômes [46, 53]. Chez les patients recevant du carboplatine, le nombre de traitement et la quantité totale d'expositions aux sels de platines ont été associés à un risque possible d'hypersensibilité [38, 39, 46, 54-56].

L'intervalle entre le dernier cycle de la première série de traitement et le début du premier cycle de la deuxième série de traitement est un facteur prédictif variable [46]. À cet égard, Schwartz et coll. ont montré que le risque de réaction sévère lors d'un traitement au carboplatine a été de 47 % si l'intervalle sans traitement était plus long que 24 mois, comparativement à 6,5 % quand l'intervalle était de moins de 12 mois (n = 36) [56]. De plus, Navo et coll. ont noté que l'hypersensibilité semble plus fréquente chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, réaction attribuée par les auteurs à une exposition prolongée au carboplatine [55].

L'incidence d'hypersensibilité au carboplatine semble être associée avec le type d'antinéoplasique auquel il est combiné lorsqu'il n'est pas administré en monothérapie. L'étude CALYPSO a montré que l'hypersensibilité était plus fréquente chez les patients recevant une combinaison carboplatine-paclitaxel en comparaison avec une combinaison carboplatine-doxorubicine liposomale pégylée (18,8 % contre 5,6 %) [57]. Markman et coll. ont conclu que l'administration de la doxorubicine liposomale pégylée avec le carboplatine diminue l'incidence d'une réaction d'hypersensibilité [58].

Dans le cas de l'oxaliplatine, une étude unicentrique (n = 247) a montré qu'un plus jeune âge (54,9 contre 60,4 ans; $p = 0,02$) et le sexe féminin ($p = 0,01$) pouvaient être des facteurs de risque potentiels, alors que le type de cancer et le stade de la maladie ne l'étaient pas [59].

Une réaction d'hypersensibilité a été observée pour toutes les voies d'administration incluant les voies intraveineuses, intrapéritonéales et intravésicales [16, 60].

4.3. Pathophysiologie et symptômes

Le cisplatine peut causer d'importantes réactions d'hypersensibilité. Les réactions observées incluent l'éruption cutanée, le prurit, la fièvre, la dyspnée, le bronchospasme et l'hypotension [41]. Les réactions varient de modérées (grade 1 ou 2) à sévères (grade 3 ou 4) et peuvent parfois être létales.

Les réactions d'hypersensibilité au carboplatine sont variables. Entre 60 % et 70 % des réactions sont de grade 1 ou 2 et peuvent apparaître jusqu'à trois jours après la fin du traitement [8]. Les réactions observées incluent l'urticaire, des démangeaisons et l'érythème surtout dans les paumes des mains et sur les plantes des pieds. Les réactions de grade 3 ou 4 sont moins fréquentes (entre 30 % et 40 %). Elles se développent environ trente minutes après le début du traitement et impliquent des réactions

cutanées (gonflement du visage, érythème diffus) ainsi que des problèmes du système digestif (crampe abdominale, diarrhée), du système respiratoire (dyspnée, bronchospasme) et du système cardiovasculaire (angine de poitrine, tachycardie, hypotension, hypertension) [38].

Dans le cas de l'oxaliplatine, les réactions sont souvent de grade 1 ou 2 et causent des démangeaisons et de l'érythème surtout dans les paumes des mains et sur les plantes des pieds. Les réactions de grade 3 sont caractérisées généralement par de l'urticaire, le gonflement du visage, l'érythrodermie diffuse et des bronchospasmes évoluant en un choc anaphylactique dans 1 % des cas [61]. Les événements de grade 3 ou 4 ont lieu chez seulement 1,6 % des patients [59]. Une anaphylaxie sévère a rarement été observée [62, 63]. Les symptômes apparaissent durant l'infusion ou les heures qui suivent [43]. Chez plusieurs patients, la première réaction est modérée et elle devient sévère lors de l'administration suivante.

Les mécanismes exacts de la réaction allergique ne sont pas encore bien définis. Il a été montré que les réactions au cisplatine et au carboplatine sont de type I ou IV (Tableau 1) et qu'elles se développent à la suite de plusieurs administrations [40, 43]. Le rôle des IgE dans le développement de l'hypersensibilité à l'oxaliplatine est bien documenté [8, 64, 65]. L'apparition des symptômes après plusieurs traitements à l'oxaliplatine suggère que le développement de la sensibilité au médicament est nécessaire. Des réactions d'hypersensibilité de type II ont aussi été décrites avec l'oxaliplatine [8, 66-68]. L'urticaire, la douleur articulaire et la protéinurie ont été attribuées à une réaction de type III [40, 69].

5. LES TAXANES

Les taxanes ont eu un impact majeur dans le traitement des cancers. Elles ont été isolées dans les années soixante dans le cadre d'un programme cherchant à identifier des produits naturels antinéoplasiques [70]. Le paclitaxel, isolé de *Taxus Brevifolia* en 1964, a été décrit par l'équipe de Wall et Wani en 1971 [70]. La même année, des données ont démontré que le produit avait un effet cytotoxique sur les tumeurs solides [70, 71]. Le docétaxel est un produit semi-synthétique synthétisé à partir du 10-désacétylbaccatine extrait de *Taxus Baccata* [72]. Les taxanes sont à la base de nombreux protocoles de chimiothérapie utilisés pour le traitement de différents types de cancer (cancer du sein, de l'ovaire, du poumon non à petites cellules, de la prostate, de l'estomac, de la tête et du cou) [73].

5.1. Incidence

Les symptômes d'hypersensibilité se développent généralement dans les 10 à 15 premières minutes suivant l'infusion (78 % dans les 10 premières minutes) [74]. Dans 95 % des cas, la réaction a lieu durant la première ou la seconde infusion [75, 76]. Par contre, une réaction peut avoir lieu lors d'infusions subséquentes (3 %) [74, 76]. Le développement de réactions cutanées a aussi été observé de quelques jours jusqu'à une semaine après l'infusion chez certains patients. L'incidence de l'hypersensibilité au paclitaxel et au docétaxel est variable selon les études rapportées (Tableau 4) [77].

Tableau 4. Incidence et sévérité des réactions d'hypersensibilité causées par les taxanes

| Taxanes | Incidence (%) | Temps d'apparition initiale | Caractéristiques/sévérité |
|------------|---------------|--|--|
| Paclitaxel | 8 - 45 | Premières minutes de l'infusion, 1 ^{er} ou 2 ^e cycle | - Réactions mineures chez 40 % des patients - Réactions sévères chez 1,3 % des patients |
| Docétaxel | 25 - 50 | Premières minutes de l'infusion, 1 ^{er} ou 2 ^e cycle | - Réactions anaphylactiques sévères chez 2 % des patients |

Adapté de [41].

En raison de l'administration concomitante du paclitaxel et du carboplatine, la distinction entre une réaction d'hypersensibilité à l'un des deux médicaments peut être difficile. Le diagnostic sera facilité par la présentation clinique et par le temps d'apparition de la réaction spécifique à chacun des agents antinéoplasiques (Tableau 5).

Tableau 5. Comparaison des réactions d'hypersensibilité spécifiques au paclitaxel et au carboplatine en administration concomitante

| Antinéoplasiques | Début des symptômes (cycles de traitement) | Début des symptômes (durant l'infusion) | Durée de la réaction | Effets de la prémédication |
|------------------|--|---|-------------------------------|----------------------------|
| Carboplatine | Après quelques cycles | De quelques minutes à 48 heures | Quelques heures | Inefficace |
| Paclitaxel | 1 ^{er} ou 2 ^e cycle | Quelques minutes | Avec l'arrêt de la médication | Efficace |

Adapté de [8].

5.2. Facteurs de risque

Dans le cas du paclitaxel, les réactions d'hypersensibilité ont lieu le plus souvent chez les patients ayant un antécédent d'atopie [4]. Pour le docétaxel, tout comme le paclitaxel, un antécédent de légères réactions cutanées telles que des rougeurs au visage ou de l'urticaire au cours des derniers traitements,

la présence de dysfonction respiratoire, le surpoids et l'obésité (indice de masse corporelle > à 25) ainsi que l'état de ménopause ou de postménopause ont aussi été rapportés [78-80].

5.3. Pathophysiologie et symptômes

Les mécanismes d'action impliqués dans la réaction d'hypersensibilité pour le paclitaxel ne sont pas complètement compris et peuvent être multifactoriels. Certaines études impliquent l'activation du complément, des mastocytes et des basophiles ainsi qu'une anaphylaxie médiée par les IgE [81]. Il est peu probable que l'apparition des symptômes soit le résultat de l'activation des IgE en raison de l'apparition des symptômes après seulement une ou deux doses [8]. Les mécanismes concernant les réactions aiguës au docétaxel sont moins bien connus [82]. Les réactions ne seraient pas médiées par l'histamine ni par la tryptase [82].

Il n'a pas encore été établi si la réaction d'hypersensibilité provient des taxanes elles-mêmes ou du véhicule du traitement [83-85]. Le véhicule du paclitaxel est une solution d'éthanol et de Cremophor EL qui est aussi utilisée avec d'autres molécules connues comme pouvant causer une réaction d'hypersensibilité (cyclosporine, teniposide, diazepam, propofol et vitamine K) [84, 86]. Par contre, le Cremophor en absence de paclitaxel et de prémédication ne provoque pas de réactions d'hypersensibilité dans des études de phase I, II et III [87]. L'utilisation du paclitaxel devrait être évitée chez les patients ayant eu des réactions sévères à l'un des médicaments mentionnés précédemment.

La réaction au docétaxel a été attribuée au véhicule, soit le polysorbate 80, la même solution utilisée pour l'étoposide [88]. Par contre, des données ont montré que le médicament lui-même pouvait être responsable de l'initiation de réactions d'hypersensibilité [89, 90].

Les principaux symptômes cliniques observés lors d'une réaction aiguë avec les taxanes sont la dyspnée (avec ou sans bronchospasme), l'urticaire, l'hypotension (ou parfois l'hypertension) et une éruption érythémateuse pouvant débuter après le retour du patient à la maison [7, 91]. Des douleurs au dos, à la poitrine et des douleurs abdominales ou pelviennes ont aussi été rapportées avec le paclitaxel. Le docétaxel, contrairement au paclitaxel, a été associé à un syndrome de rétention de fluide qui est attribué à la fuite capillaire [92-94]. La rétention hydrique est cumulative et peut être prévenue à l'aide d'une prémédication à base de dexaméthasone.

6. ÉVALUATION ET PRÉVENTION DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ

Le principal dilemme à la suite d'une réaction d'hypersensibilité à une platine ou à une taxane consiste à évaluer si l'usage de l'agent causal doit être complètement cessé ou non. Dans les cas de réactions d'hypersensibilité légères à modérées ou lorsque le médicament utilisé ne peut être substitué, différentes stratégies ont été étudiées pour prévenir et évaluer les réactions allergiques.

6.1. Test cutané

Le test cutané a été développé dans le but de prédire la réaction allergique médiée par les IgE [95]. Certaines précautions à prendre lors de l'utilisation du test sont rapportées dans la littérature. Ainsi, les patients ayant une maladie cardiovasculaire (maladie coronarienne artérielle ou arythmie cardiaque) ainsi que les patients âgés peuvent représenter un groupe à risque de complications. La médication prise pour contrôler ces pathologies et l'état du patient doivent être pris en considération si des complications surviennent et nécessitent une prise en charge [95]. De plus, les patients présentant du dermatographisme, de l'urticaire, de l'eczéma ou une mastocytose cutanée peuvent avoir des tests cutanés faussement positifs [95]. Les patients dont l'asthme n'est pas bien contrôlé et qui ont une fonction pulmonaire réduite ainsi que ceux qui ont un antécédent de réactions sévères d'hypersensibilité lors d'une exposition à de faibles doses d'antigènes peuvent être à risque de développer une réaction anaphylactique en réaction au test cutané.

La prise d'une médication peut aussi affecter le résultat. Selon le médicament utilisé, un délai doit être respecté entre la fin de la prise de la médication et l'exécution du test cutané (Tableau 6) [96]. L'utilisation d'antihistaminique H1 supprime généralement la réaction cutanée (antihistaminique de première génération tel que diphenhydramine et hydroxyzine : 1 à 3 jours et antihistaminique de deuxième génération tel que cetirizine et loratadine : jusqu'à 7 jours) [97]. Les antagonistes des récepteurs H2 doivent être arrêtés au moins 48 heures avant le test [98]. L'utilisation de relaxants musculaires et d'antiémétiques ayant des propriétés antihistaminiques peut également réduire la réponse du test cutané tout comme l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques et de phénothiazines [95]. Ces derniers peuvent bloquer la réaction cutanée pour une période allant jusqu'à deux semaines après avoir cessé leur administration. Comme plusieurs de ces médicaments ne peuvent être interrompus ou ont une longue demi-vie, le test cutané est souvent fait malgré leur présence. Une interférence peut alors être considérée lorsqu'une réaction faible ou négative est obtenue. L'utilisation de décongestionnants, de β -agonistes en inhalation (montelukast) et d'une préparation de cromolyn n'ont pas d'effet sur le résultat du test cutané [95].

Deux étapes peuvent être utilisées pour effectuer le test cutané : le test par piqûre et l'injection intradermique. Le test par piqûre, même s'il est sensible et plus sécuritaire, est moins spécifique que l'injection intradermique. L'injection intradermique est beaucoup plus sensible, mais la présence de faux positif demeure élevée. Cette méthode est habituellement utilisée une fois que le test par piqûre a été confirmé comme étant négatif.

Le test cutané par piqûre implique l'application de gouttelettes d'une solution en piquant dans l'épiderme de la peau de l'avant-bras ou du haut du dos du patient [95, 96]. Un contrôle positif (dichlorure d'histamine, 10 mg/ml) et un contrôle négatif (diluant) sont également administrés. Les tailles de la papule et de l'érythème sont mesurées. Le test est considéré comme positif en présence d'une papule de taille supérieure à celle observée au niveau du contrôle négatif (généralement d'un diamètre de 3 mm et plus) [99, 100]. La mesure est prise immédiatement et entre 15 et 20 minutes après la piqûre [95, 96]. Un résultat positif suggère la possibilité de réaction allergique. Par contre, un résultat négatif n'exclut pas nécessairement la possibilité de réaction allergique.

Tableau 6. Délai entre la fin de la prise d'une médication et l'exécution du test cutané

| Médicaments | Délais |
|---|--|
| Antihistaminique H1 | |
| ○ 1 ^{re} génération | 1 à 3 jours |
| ○ 2 ^e génération | 7 jours |
| Antihistaminique H2 | 2 jours |
| Imipramines, phénothiazines | 5 jours |
| Inhibiteurs β-adrénergiques (β-bloqueurs) | 48 heures ou selon le temps de demi-vie de la molécule |
| Glucocorticoïdes | |
| Long terme, équivalent à ≤ 10 mg de prednisolone | Aucun |
| Long terme, équivalent à > 10 mg de prednisolone | 3 semaines |
| Court terme, équivalent à ≤ 50 mg de prednisolone | 3 jours |
| Court terme, équivalent à > 50 mg de prednisolone | 7 jours |

Adapté de [96].

En présence de résultats négatifs à la suite du test par piqûre, le test par injection intradermique sera effectué. Cette méthode implique l'injection de 0,02 à 0,05 ml d'une solution d'allergène [95, 96]. Une aiguille de calibre 26 ou de calibre 27, positionnée selon un angle de 45°, est utilisée. Comme ce test est de 100 à 1 000 fois plus sensible que le test par piqûre, l'utilisation de différentes dilutions de l'antigène peut être considérée. Des contrôles négatif et positif (dichlorure d'histamine, 10 mg/ml) sont utilisés [95]. Une papule de plus de 5 mm est considérée comme positive [101]. La mesure est prise immédiatement et entre 15 et 20 minutes après l'injection [96].

6.1.1. Sels de platines

L'utilisation du test cutané pour le cisplatine a été évaluée par quelques groupes. Par contre, l'expérience semble limitée [102-104]. Une concentration de 0,1 mg/ml (intradermique) ou de 1 mg/ml (intradermique et test par piqûre) pour un volume entre 0,02 et 0,04 ml (entre 200 et 400 µg total) peut être utilisée [102].

Le rôle du test cutané a été évalué pour le diagnostic et la prévention de l'hypersensibilité au carboplatine [61]. Plusieurs études ont montré que l'usage de 0,02 ml d'une solution 1 mg/ml par piqûre ou de 0,02 ml d'une solution de carboplatine non diluée (100 à 240 µg de carboplatine) intradermique 30 minutes avant la chimiothérapie permet d'identifier les patients pouvant recevoir le carboplatine de manière sécuritaire jusqu'à 98,5 % [34, 53, 105, 106]. Certains auteurs recommandent que le test soit effectué chez tous les patients, et ce, à chaque traitement après le sixième traitement avec le carboplatine [7, 8]. Chez les patients ayant présenté des symptômes d'hypersensibilité et un résultat positif au test cutané, un protocole de désensibilisation devrait être effectué. Markman et coll. ont rapporté que six patients sur sept ayant obtenu des résultats positifs à un test cutané avec le carboplatine ont développé une réaction anaphylactique lors du retraitement avec le carboplatine [53]. Zanotti et coll. ont noté une valeur négative prédictive de 99 % à l'aide du même test [34]. Les résultats observés montrent que plus de 80 % des patients ayant une réaction d'hypersensibilité ont eu des résultats positifs pour le test. Le risque de réaction est diminué d'environ sept fois en présence d'un résultat négatif faisant passer le risque de réaction de 27 % à 4 % [34, 83, 107].

Le rôle du test cutané pour la prévention de réaction d'hypersensibilité à l'oxaliplatine a été peu évalué. Selon Meyer et coll. et Garufi et coll., les résultats semblent précis entre 75 % et 80 % [108, 109]. Pour le test cutané par injection intradermique, une concentration de 0,5 mg/ml ou de 5 mg/ml peut être utilisée (injection de 0,03 ml) [102].

Le test cutané peut être utilisé pour évaluer la possibilité de réactions croisées entre deux sels de platines [104, 110, 111]. Si cela est indiqué, les patients ayant un résultat négatif pour une platine sont aptes à poursuivre leur traitement avec un autre sel de platines en absence de prémédication [75]. Des données ont démontré que les patients ayant un résultat positif au test cutané ont plus de chance de présenter une hypersensibilité croisée entre platines que les patients ayant un résultat négatif [112].

Une possible réaction croisée à un autre sel de platines à la suite d'un traitement avec l'oxaliplatine a été rapportée. À cet égard, Leguy-Seguin et coll. ont observé un résultat positif au test cutané pour l'oxaliplatine et le carboplatine chez trois patients allergiques à l'oxaliplatine n'ayant jamais été exposés au carboplatine [104].

Bien que le test soit utilisé pour identifier une réaction allergique potentielle, le test cutané peut être utilisé chez les patients ayant démontré des symptômes d'anaphylaxie [8, 34, 53, 64, 104, 105]. Par contre, le test cutané ne devrait pas être réalisé avant une période de deux à six semaines suivant la réaction d'anaphylaxie pour éviter une réponse faussement négative en raison de l'hyporéactivité des mastocytes [102, 104]. Le test peut quand même être fait plus tôt, un résultat positif étant toujours significatif.

Le *patch test*¹ n'est pas recommandé pour évaluer l'hypersensibilité aux sels de platines [34, 65, 104].

6.1.2. Taxanes

Les tests cutanés sont négatifs chez la majorité des patients qui présentent une réaction après l'infusion aux taxanes. Aucun protocole pour l'utilisation du test cutané pour le paclitaxel n'a été identifié. Une étude a rapporté l'utilisation du test cutané pour le paclitaxel [90]. Les concentrations utilisées ont été de 1 mg/ml pour un test par piqûre. Si le résultat était négatif, il devait être suivi par l'utilisation d'une concentration de 0,001 mg/ml, puis de 0,01 mg/ml administré par voie intradermique (entre 1 et 10 µg). Les auteurs conseillent que les patients reçoivent un protocole de désensibilisation si les résultats des tests cutanés à n'importe quelle étape sont positifs.

6.2. Temps d'infusion et prémédication

6.2.1. Temps d'infusion

L'infusion de carboplatine sur une période de trois heures au lieu de trente minutes associée à une prémédication pourrait réduire les risques d'hypersensibilité [39]. Aucune donnée n'est disponible sur la modification des temps d'infusion pour le cisplatine et l'oxaliplatine.

Giacchetti et coll. ont montré une seule réaction d'hypersensibilité tous grades confondus sur 100 patients lors de l'administration de l'oxaliplatine sur une période de six heures (ajout de l'oxaliplatine au 5-FU-acide folinique) [113]. Par contre, seulement dix patients avaient reçu une chimiothérapie au préalable et ceux-ci n'avaient pas réagi. La prolongation du temps d'infusion à la suite de réactions d'hypersensibilité en absence de l'utilisation d'un protocole de désensibilisation a échoué chez cinq patients. Ils ont réagi au traitement à un niveau de sévérité semblable ou supérieur à la réaction initiale après la nouvelle exposition [114].

¹ Méthode utilisée en dermatologie pour déterminer si une substance spécifique est capable de provoquer une réaction inflammatoire de la peau. Les substances répertoriées comme étant allergènes sont déposées en très faible quantité sur des carrés de plastique ou des cupules rondes en aluminium, puis appliquées sur la partie supérieure du dos ou sur l'avant-bras pour une période de 18 heures.

Une méta-analyse a évalué l'impact du temps d'infusion du paclitaxel [115]. Les résultats de la méta-analyse incluant deux études (n = 948) n'ont montré aucune différence sur le risque de développer une réaction d'hypersensibilité, et ce, que le traitement soit donné sur une période de 3 heures ou de 24 heures (rapport de risque = 1,86 [IC 95 % : 0,63-5,52]) [77, 116]. De même, l'étude de Greco et coll. n'a pas noté de différence entre un traitement d'une ou de trois journées [117, 118].

6.2.2. Prémédication

La prémédication usuelle avec les antihistaminiques et les stéroïdes n'est pas recommandée d'emblée avant un traitement avec le cisplatine [41]. Certaines études ont suggéré qu'une médication préventive soit administrée chez les patients qui n'avaient pas manifesté de réactions d'hypersensibilité après un total de huit infusions de carboplatine [39]. Toutefois, le prétraitement avec les antihistaminiques et les stéroïdes semble insuffisant pour supprimer la réaction [43, 52]. La prémédication utilisée pour prévenir l'hypersensibilité à l'oxaliplatine ne semble pas très efficace [119-121]. Brandi et coll. ont montré que l'utilisation d'une dose élevée de stéroïdes et d'antihistaminiques quelques jours avant le traitement n'a pas réussi à prévenir les réactions d'hypersensibilité à l'oxaliplatine chez des patients ayant eu une réaction au préalable [121]. Lors de la réexposition, cinq patients sur six ont eu une réaction d'hypersensibilité semblable à la réaction précédente. Une étude rétrospective de Kidera et coll. a montré que le traitement des patients durant cinq cycles, avec une prémédication composée de diphénhydramine (50 mg, oral), de dexaméthasone (20 mg, i.v.), de granisétron (3 mg, i.v.) et de famotidine (20 mg, i.v.), a diminué le nombre de patients présentant une hypersensibilité à un traitement de FOLFOX (5-fluorouracil, acide folinique et oxaliplatine) en comparaison avec une prémédication de dexaméthasone (8 mg, i.v.) et de granisétron (3 mg, i.v.) (7 [7 %] contre 16 patients [20 %]; p = 0,00153; n = 181)[122]. Le nombre médian de cycles de traitement a augmenté de 9 à 12 cycles avec l'utilisation de la prémédication modifiée (p < 0,0001). Lorsqu'il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de grade 1 ou 2, il a été montré qu'il est possible de continuer l'administration de l'oxaliplatine, sans réduction de la vitesse d'infusion, en utilisant une prémédication à base de dexaméthasone (20 mg, i.v., 45 minutes avant le traitement), de diphénhydramine (50 mg, i.v., 30 minutes avant le traitement) et de ranitidine (50 mg, i.v., 30 minutes avant le traitement) [123]. L'administration d'une prémédication avec des corticostéroïdes et un antagoniste des récepteurs à l'histamine ont permis la réadministration des sels de platines sans désensibilisation chez certains patients [40]. Par contre, le risque de récurrence est toujours présent.

La prémédication usuelle lors d'un traitement avec le paclitaxel ou le docétaxel avec des glucocorticoïdes peut réduire, mais n'élimine pas le risque d'avoir une réaction d'hypersensibilité. La prémédication peut entraîner une diminution de l'incidence de réactions d'hypersensibilité de 30 % à environ 3 % [76, 94, 124, 125].

En présence de prémédication, l'incidence de réactions d'hypersensibilité au paclitaxel est entre 1 % et 3 %, et ce, peu importe le temps d'administration du médicament (1, 3 ou 24 heures). Kintzel et coll. ont utilisé un protocole commun pour l'administration de la prémédication usuelle qui inclut l'administration orale de dexaméthasone ou un équivalent (20 mg) 12 et 6 heures avant la chimiothérapie plus de la diphénhydramine (50 mg) et de la ranitidine (50 mg) intraveineux 30 à 60 minutes avant le début de l'infusion [126]. Kwon et coll. ont montré que l'administration de dexaméthasone 12 et 6 heures avant le traitement au paclitaxel entraîne moins de réaction d'hypersensibilité comparativement à une seule administration 30 minutes avant le traitement [127]. Une autre étude n'a pas montré de différence [128].

La prémédication avec la dexaméthasone (8 mg, trois jours avant la veille du traitement) permet de réduire l'incidence des réactions d'hypersensibilité (grade 3 ou 4) au docétaxel à environ 2 % [129-131].

Cela a comme conséquence une augmentation de la dose cumulative médiane administrée avant l'apparition de symptômes sévères (de 490 à 790 mg/m²) [92, 132, 133]. Chouhan et coll. ont montré que l'administration d'une seule dose de dexaméthasone 30 minutes avant le traitement était suffisante pour prévenir les réactions d'hypersensibilité [134].

La prémédication lors d'un traitement de désensibilisation sera abordée à la section concernant le protocole de désensibilisation (Section 7).

6.3. Traitement des symptômes d'hypersensibilité

La reconnaissance précoce des réactions d'hypersensibilité est essentielle pour le bien-être du patient et elle peut avoir comme conséquence, dans certains cas, de lui sauver la vie. Le patient a besoin d'être informé des effets indésirables de manière à prévenir le personnel médical le plus tôt possible [135, 136].

Le traitement doit aussitôt être interrompu lorsque le patient développe une réaction d'hypersensibilité. La médication appropriée doit alors être administrée et l'oxygène doit être accessible rapidement. Plusieurs médicaments peuvent être administrés tels les antihistaminiques (H1 et H2), les corticostéroïdes et, si nécessaire, l'épinéphrine et les bronchodilatateurs [135, 137]. La tension artérielle doit être notée à chaque cycle de chimiothérapie. En présence d'une réaction sévère, il n'est pas recommandé de recommencer le traitement. Au contraire, en présence d'une réaction légère, le traitement peut être repris le même jour [82, 135, 138].

Traiter de nouveau peut avoir de sérieuses conséquences et un suivi strict du patient lors du prochain traitement est essentiel.

En fonction des symptômes observés, l'interruption du traitement et l'administration d'une médication sont de mise (Tableaux 7 et 8). Dans plusieurs cas, une réaction légère à modérée va se résorber après une brève interruption du traitement et l'administration d'une médication appropriée [139].

Des études ont rapporté que les patients démontrant des symptômes d'hypersensibilité à la suite de l'administration de taxanes pouvaient être traités à nouveau la même journée [74]. Olson et coll. (n = 7) et Markman et coll. (n = 43) ont permis d'administrer à nouveau du paclitaxel à des patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité dans la même journée de la réaction [74, 140]. Au total, 93 % des patients ont complété les traitements prévus sans présenter des réactions d'hypersensibilité. Les auteurs avancent que la raison de l'absence de réaction serait la déplétion des médiateurs de l'hypersensibilité [74].

Tableau 7. Traitement des réactions d'hypersensibilité observées durant l'administration des sels de platines

| Réactions | Symptômes | Traitements | Suite à donner |
|-------------|---|---|---|
| Légère | Éruption cutanée, prurit | Première exposition <ul style="list-style-type: none"> • Diminuer la vitesse d'infusion • Administration d'antihistaminiques¹ | Première exposition <ul style="list-style-type: none"> • Considérer une consultation avec un allergologue • Si les signes vitaux sont stables, continuer le traitement en administrant une prémédication à base d'antihistaminiques¹, de corticostéroïdes² et de bloqueurs H2³ |
| | | Seconde exposition et plus <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'infusion • Administration d'antihistaminiques¹, de corticostéroïdes² ± épinéphrine si les symptômes ne disparaissent pas | Seconde exposition et plus <ul style="list-style-type: none"> • Considérer de consulter un spécialiste avec une expertise en désensibilisation⁴ • Candidat potentiel à la désensibilisation à chaque infusion |
| Sévère | Changement dans la pression sanguine nécessitant un traitement, dyspnée, nausée, vomissement | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'infusion • Administration d'oxygène, de bronchodilatateurs par nébulisation, de corticostéroïdes², de bloqueurs H2³ et d'épinéphrine si nécessaire | <ul style="list-style-type: none"> • Ne pas continuer le traitement sans consulter un spécialiste avec une expertise en désensibilisation⁴ • Candidat potentiel à la désensibilisation à chaque infusion |
| Anaphylaxie | Apparition soudaine des symptômes, urticaire généralisé, difficulté respiratoire, hypotension sévère, nausée, vomissement | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'infusion • Administration d'épinéphrine, d'oxygène, de bronchodilatateurs par nébulisation, de corticostéroïdes², de bloqueurs H2³ • Bolus salin si nécessaire | <ul style="list-style-type: none"> • Ne pas continuer le traitement sans consulter un spécialiste avec une expertise en désensibilisation⁴ • Candidat potentiel à la désensibilisation à chaque infusion |

¹ Antihistaminiques : diphénhydramine, hydroxyzine.² Corticostéroïdes : dexaméthasone, hydrocortisone, méthylprednisone.³ Bloqueurs H2 : famotidine, ranitidine.⁴ Allergologue, oncologue médical ou tout autre spécialiste médical ayant une expérience en désensibilisation.

Adapté de [141].

Tableau 8. Traitement des réactions d'hypersensibilité observées durant l'administration des taxanes

| Réactions | Symptômes | Traitements | Suite à donner |
|-------------|---|--|--|
| Légère | Éruption cutanée, prurit, douleur à la poitrine, à l'abdomen, au bassin et au dos | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'infusion : les symptômes disparaissent souvent après l'arrêt de l'infusion • Administration d'antihistaminiques¹ pour traiter les symptômes | <ul style="list-style-type: none"> • Si les signes vitaux sont stables, continuer le traitement en administrant une prémédication à base d'antihistaminiques¹, de corticostéroïdes² et de bloqueurs H₂³ • Ne pas continuer le traitement si les symptômes se reproduisent • Candidat potentiel à la désensibilisation à chaque infusion |
| Sévère | Changement dans la tension artérielle nécessitant un traitement, dyspnée, nausée, vomissement, douleur à la poitrine, à l'abdomen, au bassin et au dos, sentiment d'anxiété | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'infusion • Administration d'oxygène, de bronchodilatateurs par nébulisation, d'antihistaminiques¹, de corticostéroïdes², de bloqueurs H₂³ et d'épinéphrine si nécessaire | <ul style="list-style-type: none"> • Ne pas continuer le traitement sans consulter un spécialiste avec une expertise en désensibilisation⁴ • Candidat potentiel à la désensibilisation à chaque infusion |
| Anaphylaxie | Apparition soudaine des symptômes, urticaire généralisé, difficulté respiratoire, hypotension sévère, nausée, vomissement, douleur à la poitrine, à l'abdomen, au bassin et au dos, sentiment d'anxiété | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'infusion • Administration d'épinéphrine, d'oxygène, de bronchodilatateurs par nébulisation, d'antihistaminiques¹, de corticostéroïdes² et de bloqueurs H₂³ | <ul style="list-style-type: none"> • Ne pas continuer le traitement sans consulter un spécialiste avec une expertise en désensibilisation⁴ • Candidat potentiel à la désensibilisation à chaque infusion |

¹ Antihistaminiques : diphénhydramine, hydroxyzine.² Corticostéroïdes : dexaméthasone, hydrocortisone, méthylprednisone.³ Bloqueurs H₂ : famotidine, ranitidine.⁴ Allergologue, oncologue médical ou tout autre spécialiste médical ayant une expérience en désensibilisation.

Adapté de [141].

6.4. Substitution du traitement

La substitution d'une platine par une autre semble être une option sécuritaire dans certaines études lorsqu'un résultat négatif est obtenu à un test cutané précédent [52, 104, 111]. Une série de cas a montré que 23 patients sur 24 (96 %) ayant une réaction lors de l'infusion de carboplatine ont toléré un traitement au cisplatine sans protocole de désensibilisation [142]. Le passage avec succès de l'oxaliplatine au cisplatine a aussi été rapporté pour un patient dans une publication [110].

Par contre, le risque de développer une réaction lors de la substitution d'une platine peut atteindre 25 % et certains cas de décès au cisplatine à la suite d'une réaction d'hypersensibilité au carboplatine ont été rapportés [52].

Une nouvelle stratégie d'utilisation a été développée en substituant le paclitaxel par du paclitaxel en nanoparticules lié à de l'albumine (Abraxane^{MD}), évitant ainsi l'utilisation de Cremophor comme véhicule. Cette nouvelle formule réduit la toxicité liée au Cremophor et ne nécessite pas de prémédication [143, 144]. Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été rapportée dans des études de phases I, II et III [87, 144-146]. De plus, une publication a montré que le paclitaxel en nanoparticules lié à de l'albumine a été administré sans réaction d'hypersensibilité chez des patients ayant eu des réactions avec le paclitaxel [147]. Par contre, il est quand même indiqué dans une étude de phase III que le paclitaxel en nanoparticules lié à de l'albumine peut être responsable de réactions d'hypersensibilité [117].

L'arrêt de l'administration du docétaxel étant peu fréquent en raison de réactions d'hypersensibilité, une substitution du paclitaxel par le docétaxel est possible en présence d'une telle réaction. À cet égard, les études de Moon et coll. et de Lokich et Anderson ont rapporté de bons résultats chez un nombre limité de patients (3 à 4 patients chacune) [148, 149]. Au contraire, Dizon et coll. ont rapporté un taux de réactions croisées de 90 % entre les deux médicaments (n = 9/10) [150]. Ces résultats sont appuyés par une autre étude dans laquelle 41 % des patients (n = 7/17) ont eu une réaction d'hypersensibilité lors du remplacement d'une taxane par une autre [151]. Cette substitution nécessitera davantage d'investigation.

Les tests cutanés pour les autres agents pouvant être considérés comme des traitements alternatifs susceptibles de provoquer une hypersensibilité croisée peuvent être faits en même temps que le test cutané pour le médicament ayant causé la réaction.

7. PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION

La désensibilisation est indiquée lorsqu'il n'y a pas d'alternative au traitement ou que l'alternative disponible est moins efficace que le traitement utilisé. Les protocoles de désensibilisation sont basés sur l'induction temporaire d'un état de tolérance au traitement par la réintroduction graduelle d'une faible quantité d'antigène jusqu'à l'obtention de la dose totale prévue sur une période de temps relativement courte [102, 106, 152]. La décision d'effectuer ce type de protocole peut provenir de l'obtention d'un résultat positif au test cutané ou à la suite de l'apparition des symptômes d'une réaction sévère d'hypersensibilité après un traitement, et ce, même dans le contexte d'un test cutané négatif ou non concluant. Il est important de rappeler que le protocole de désensibilisation induit un état de tolérance temporaire, il devra donc être effectué chaque fois que le patient recevra ce traitement [2, 102, 152].

Un test cutané positif indique la présence d'IgE et suggère une réaction d'hypersensibilité de type I [2]. Les mastocytes sont les cellules effectrices de la réaction dépendante des IgE par l'expression à leur surface d'une grande quantité de récepteurs tétramériques (FcεRI) spécifiques à la région Fc des IgE [2]. La liaison de l'antigène au niveau des IgE entraîne l'activation et la dégranulation des mastocytes [153]. Des protocoles de désensibilisation ont été réalisés avec un succès semblable à celui obtenu en présence de réaction de type IgE chez des patients pour lesquels la présence d'IgE n'a pas été démontrée par des tests cutanés positifs [154].

7.1. Principes généraux

De nombreuses hypothèses tentent d'expliquer l'inactivation des mastocytes à la suite d'un contact progressif de l'antigène au cours d'un protocole de désensibilisation. Le contact d'une faible quantité d'antigène pourrait induire l'internalisation des récepteurs FcεRI et causer la déplétion des différents médiateurs impliqués dans l'activation des mastocytes (Syk-kinase) [2, 155]. Par contre, des études *in vivo* effectuées chez la souris ont montré qu'après la désensibilisation, il n'y avait pas de disparition du récepteur FcεRI à la surface des cellules et que l'antigène pouvait toujours s'y lier même si le récepteur n'était plus internalisé [2]. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour bien comprendre le mécanisme moléculaire de la réponse cellulaire à la désensibilisation.

Plusieurs protocoles de désensibilisation pour les agents de chimiothérapie ont été rapportés [45, 51, 64, 102, 106, 107, 112, 130, 156-165]. Le principe de ces protocoles est de commencer l'administration de l'antigène avec de faibles quantités allant en augmentant jusqu'à l'obtention de la dose totale prévue sur une période de temps plus ou moins longue. La dose de départ utilisée se situe entre 1/10 000 et 1/100 de la dose initiale. Cette concentration est déterminée en fonction de la voie d'administration et des réactions d'hypersensibilité suspectées ou observées lors de la dernière prise du traitement. La dose administrée augmente en général du double du palier précédent jusqu'à l'administration totale de la dose prévue. Le temps d'administration de la chimiothérapie ainsi que le nombre d'étapes nécessaires à l'obtention de la dose totale sont variables selon les protocoles (temps d'administration variant de 4 heures à 2 jours et nombre d'étapes variant de 4 à 20 étapes).

La prémédication utilisée pour la désensibilisation ainsi que le dosage administré sont variables en fonction des protocoles. La prémédication comprend en général de la dexaméthasone, de la diphénhydramine et de la ranitidine.

Dans presque la totalité des études répertoriées concernant les protocoles de désensibilisation, le nombre de cas rapportés par publication est très limité, se situant généralement entre 1 et 20 patients, et relève bien souvent d'études de cas [45, 51, 64, 74, 89, 107, 112, 114, 130, 156-170]. Dans ces rapports de cas, le taux de succès est variable selon la molécule et le protocole utilisé (cisplatine et carboplatine : 60 % à 100 %, oxaliplatine : 89 % à 100 % et taxanes : 100 %). L'utilisation de ces

protocoles a permis d'administrer la totalité de la dose initiale prévue. Par contre, les résultats d'efficacité et d'innocuité sont, dans la plupart des cas, absents ou sommaires. Les annexes II (cisplatine et carboplatine), III (oxaliplatine) et IV (paclitaxel et docétaxel) rapportent les principales caractéristiques de ces études.

7.2. Principaux protocoles de désensibilisation

Cette section présente les protocoles de désensibilisation ayant été administrés chez plus de quinze patients.

7.2.1. Travaux du groupe du *Dana-Farber Cancer Institute* et du service d'immunologie et d'allergie du *Brigham and Women's Hospital*

Un protocole de désensibilisation en douze étapes a été mis au point par les travaux d'un groupe du *Dana-Farber Cancer Institute* et du service d'immunologie et d'allergie du *Brigham and Women's Hospital*. Contrairement à la plupart des autres protocoles répertoriés, celui-ci est le seul à avoir été utilisé avec succès lors de plusieurs centaines de désensibilisations. Il se base sur les résultats obtenus *in vivo* chez la souris [171]. Il impliquait l'administration croissante de l'antigène jusqu'à l'obtention de la dose totale. Pour ce faire, trois solutions de concentrations croissantes du médicament étaient utilisées. La vitesse d'infusion changeait toutes les quinze minutes, la dose infusée étant approximativement le double de celle de l'étape précédente. Les trois études suivantes présentent le détail de ces travaux.

Feldweg et coll. ont rapporté, en 2005, les résultats de 77 désensibilisations au paclitaxel et au docétaxel effectuées chez 17 patients (médiane de 5 traitements par patient) à l'aide d'un protocole en douze étapes (Tableau 9) [135]. Les patients étaient admis à un protocole de désensibilisation en présence de réactions sévères d'hypersensibilité (dyspnée, œdème laryngé, bronchospasme, désaturation, douleur thoracique, altération importante de la pression artérielle ou perte de conscience) lors d'un traitement antérieur. La première désensibilisation a été faite aux soins intensifs. Les désensibilisations subséquentes ont été faites à l'unité d'oncologie, sous la supervision d'une infirmière dédiée au patient.

Tableau 9. Principes généraux du protocole de désensibilisation en douze étapes de Feldweg et coll. [135]

| Étape | Solution | Taux (ml/h) | Temps (min) | Volume infusé par étape (ml) |
|-------|---|-------------|--------------------------------|------------------------------|
| 1 | | 2 | 15 | 0,5 |
| 2 | Solution diluée 1/100 de la concentration finale | 5 | 15 | 1,25 |
| 3 | | 10 | 15 | 2,5 |
| 4 | | 20 | 15 | 5 |
| 5 | | 5 | 15 | 1,25 |
| 6 | Solution diluée 1/10 de la concentration finale | 10 | 15 | 2,5 |
| 7 | | 20 | 15 | 5 |
| 8 | | 40 | 15 | 10 |
| 9 | | 10 | 15 | 2,5 |
| 10 | Solution à la concentration habituelle moins la dose administrée aux étapes 1 à 8 | 20 | 15 | 5 |
| 11 | | 40 | 15 | 10 |
| 12 | | 75 | Prolongé jusqu'à dose complète | 232,5 |

La prémédication utilisée dans le protocole de désensibilisation était de la dexaméthasone 20 mg oral, 12 et 6 heures avant le début du traitement, de la diphenhydramine 50 mg i.v. et de la ranitidine 50 mg i.v. 30 minutes avant le début du traitement. Les patients traités avec un β -bloqueur devaient cesser le traitement une journée avant le protocole de désensibilisation. La médication pour la prise en charge de

la réaction d'hypersensibilité, incluant l'épinéphrine, les antihistaminiques, les bronchodilatateurs ainsi que l'oxygène, devait être placée au chevet du patient pour assurer une administration rapide en cas de besoin.

Quatre patients ont eu des réactions au cours de la désensibilisation. Les réactions observées ont été moins sévères que les réactions originales ayant conduit à la désensibilisation (érythème palmaire, douleur abdominale, sensation de brûlure dans la poitrine et rougeur modérée). Le traitement a été interrompu et les patients ont reçu 50 mg de diphénhydramine. Un seul patient a eu des complications impliquant un retour à l'hôpital pour rougeur, urticaire, nausée, vomissement, diarrhée, oppression thoracique et hypotension. Le patient a opté pour un changement de traitement. Les trois autres patients ont eu d'autres protocoles de désensibilisation sans réactions d'hypersensibilité. Par contre, le protocole était modifié en diminuant le débit d'administration de la 10^e, 11^e ou 12^e étape selon le temps de l'apparition de la réaction d'hypersensibilité lors de l'administration précédente.

La durée du protocole a été de 6 à 7 heures selon le cas. Aucune prémédication supplémentaire n'a été nécessaire. Seule la prémédication normalement administrée en présence d'un traitement aux taxanes a été donnée.

Lee et coll. ont rapporté, en 2005, les résultats de 255 désensibilisations effectuées chez 57 patients [106]. Les désensibilisations étaient pour un traitement au carboplatine (n = 127), au paclitaxel (n = 114) ou à quatre autres agents (docétaxel, trastuzumab, doxorubicine et urometexan; n = 14). Les patients admissibles au protocole de désensibilisation devaient être âgés de plus de 18 ans, ne pas avoir eu d'infarctus du myocarde ou d'accident cérébral dans les six derniers mois, avoir eu une réaction d'hypersensibilité à la chimiothérapie (moins de 6 heures après l'infusion) et continuer avec le même agent. Le critère d'exclusion était la présence d'hypersensibilité cutanée de type IV comme une éruption cutanée maculo-papuleuse, un syndrome de Stevens Johnson ou une nécrose toxique de l'épiderme.

La première désensibilisation a été faite aux soins intensifs. Les désensibilisations subséquentes ont été faites en hospitalisation ou dans une clinique ambulatoire. Le protocole de désensibilisation utilisé était en douze étapes comme décrit précédemment. Le temps d'infusion était adapté en fonction de la localisation de l'administration (hospitalisation : 5,8 heures et clinique ambulatoire : 3,8 heures). La prémédication utilisée lors du protocole de désensibilisation n'était pas décrite.

Les patients traités au carboplatine ayant eu une réaction d'hypersensibilité ont eu un test cutané par piquûre (0,02 ml d'une solution 1 mg/ml). En absence de réponse, un test intradermique était pratiqué avec une concentration de 10 mg/ml. L'histamine (10 mg/ml par test cutané) et une solution saline ont servi respectivement de contrôles positif et négatif. Le test cutané était considéré comme positif en présence d'une papule dont le diamètre était d'au moins la moitié de celle du contrôle positif et d'au moins 3 mm de plus que celle du contrôle négatif. Un test intradermique était considéré comme positif si la papule était plus grande que 5 mm.

Les patients traités au carboplatine avaient reçu une médiane de 8 traitements avant d'avoir une réaction en comparaison avec 17 patients sur 22 traités au paclitaxel qui ont eu une réaction dès la première administration ($p < 0,001$). Les réactions d'hypersensibilité conduisant à l'administration d'un protocole de désensibilisation à la suite d'un traitement avec le carboplatine (n = 31) ont été le prurit (77,4 %), une rougeur cutanée (54,8 %), une dyspnée (38,7 %) et une douleur à la poitrine (25,8 %). La présence de rougeur cutanée (86,4 %), de douleur à la poitrine (68,2 %), de dyspnée (45,5 %) et de douleur au dos ont été rapportées avec le traitement au paclitaxel (n = 22) et la présence de rougeur cutanée et de douleur à la poitrine, pour le traitement au docétaxel (n = 1).

Au total, 21 des 26 patients (81 %) ayant eu des réactions d'hypersensibilité à la suite du traitement au carboplatine ont eu un test cutané positif (piqûre : n = 1 [3,8 %], intradermique, 1 mg/ml : n = 12 [46,2 %], intradermique, 10 mg/ml : n = 8 [30,8 %] et test cutané négatif : n = 5 [19,2 %]). Aucune corrélation n'a été démontrée entre l'obtention de résultats positifs et la sévérité initiale ($p = 0,63$) ni la probabilité d'avoir des symptômes durant la désensibilisation ($p = 0,63$).

Tous les patients ont complété leur protocole de désensibilisation (médiane de 4 traitements et 86 % ont eu plus de 2 désensibilisations). Un total de 225 désensibilisations (88,2 %) ont été effectuées sans symptômes. Au total, 18 patients (30 désensibilisations) ont eu des symptômes plus faibles que les symptômes initiaux lors de la première (n = 13), deuxième (n = 3), troisième (n = 1) ou quatrième (n = 1) désensibilisation. L'étape médiane du protocole à laquelle ces symptômes ont été notés a été la douzième chez les patients traités au carboplatine et la cinquième chez les patients traités au paclitaxel ($p = 0,004$).

La stratégie déployée en présence des symptômes d'hypersensibilité au cours du protocole de désensibilisation fut l'interruption de l'infusion, le traitement des symptômes et la reprise du traitement lorsque les symptômes se sont résorbés. Les symptômes cutanés ont été traités avec des antihistaminiques (n = 8/18), les douleurs à la poitrine et la respiration courte avec des antihistaminiques seuls (n = 3) ou en combinaison avec de l'oxygène (n = 1). Six patients ont eu d'autres traitements en plus des antihistaminiques : l'albutérol pour la dyspnée (n = 2), des corticostéroïdes pour des symptômes persistant plus de cinq minutes (n = 5), un β -bloqueur pour de la douleur à la poitrine, de la tachycardie et de l'hypertension (n = 1) et l'épinéphrine par voie intramusculaire pour une constriction pharyngée et de l'hypotension (n = 1 chacune). À la suite de la prise en charge des symptômes d'hypersensibilité, tous les patients ont terminé le traitement en cours et ont reçu des désensibilisations subséquentes avec des modifications au protocole (ajout d'étapes supplémentaires, augmentation de la dilution de la dernière solution, augmentation du temps d'infusion d'une étape).

Les auteurs concluent que le temps d'infusion plus long ainsi que la faible concentration du médicament réduit la probabilité et la sévérité des symptômes. Les symptômes rencontrés durant la désensibilisation peuvent être gérés. Les symptômes rapportés ont pu être traités avec des antihistaminiques et une diminution de la vitesse de l'infusion, augmentant ainsi la tolérance au traitement.

Castells et coll. ont publié, en 2008, les résultats de 413 désensibilisations effectuées chez 98 patients [102, 154]. Les patients admissibles au protocole de désensibilisation devaient avoir eu une réaction d'hypersensibilité (au cours de l'infusion ou dans les 48 heures suivantes), être âgés de plus de 18 ans et être capables de donner leur consentement. Les patients ayant eu une réaction retardée (> 48 heures), une maladie sérique, le syndrome Stevens Johnson ou une nécrose toxique de l'épiderme étaient exclus.

Les symptômes d'hypersensibilité étaient classés selon qu'ils étaient modérés (en absence de douleur à la poitrine, de changement dans la pression sanguine, de dyspnée, de désaturation ou de douleur à la gorge) ou sévères. Les symptômes sévères ont été d'ordre cutané (rougeur, prurit, urticaire, œdème de Quincke et éruption maculo-papuleuse), cardiovasculaire (douleur à la poitrine, tachycardie, sentiment de mort imminente, lipothymie, syncope, hypertension et hypotension), respiratoire (étternement, congestion nasale, dyspnée, toux, sensation de gorge serrée, respiration sifflante et désaturation en oxygène), gastro-intestinal (nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale et ballonnement) et neurologique ou musculaire (désorientation, hallucination, troubles de la vision ou sonore/pulsations dans les oreilles, goût inhabituel, maux de dos et engourdissement/faiblesse).

Les patients traités au carboplatine ont eu un test cutané par piqûre d'une goutte de cisplatine (1 mg/ml), de carboplatine (10 mg/ml) et d'oxaliplatine (5 mg/ml). Dans le cas d'un test intradermique,

0,03 ml de cisplatine (0,1 et 1 mg/ml), de carboplatine (1 et 10 mg/ml) et d'oxaliplatine (0,5 et 5 mg/ml) étaient injectés. Le test cutané était effectué au moins deux semaines après la réaction d'hypersensibilité initiale. Le test était considéré comme positif en présence d'une papule dont le diamètre était plus grand de 3 mm de celle du contrôle négatif (diluant). L'histamine (10 mg/ml) a été utilisée comme contrôle positif. Le paclitaxel n'a pas été utilisé pour le test cutané en absence de valeur prédictive reconnue.

La prémédication lors de la désensibilisation pour tous les traitements consistait en de la diphenhydramine (25 mg, oral ou i.v.) ou de l'hydroxyzine (25 mg, oral ou i.v.), de la famotidine (20 mg, i.v.) ou de la ranitidine (50 mg, i.v.) et du lorazépam (0,5-1 mg, oral ou i.v. en fonction de l'anxiété) 20 minutes avant l'initiation du protocole. En outre, la dexaméthasone (20 mg, oral) a été administrée la veille et le matin de la désensibilisation au paclitaxel. La prise de β -bloqueurs a été interrompue 24 heures avant la désensibilisation.

La première désensibilisation a été faite aux soins intensifs. Les désensibilisations subséquentes ont été faites en hospitalisation ou dans une clinique ambulatoire. Le protocole de désensibilisation utilisé était en douze étapes comme décrit précédemment. L'intervalle entre les traitements a été de trois à quatre semaines. Deux patients ont eu une désensibilisation au paclitaxel et au carboplatine la même journée (paclitaxel en premier). Trois patients ont eu une désensibilisation au paclitaxel ou au cisplatine intrapéritonéale.

En présence de réactions d'hypersensibilité, il y avait interruption du traitement et administration de diphenhydramine (25-50 mg, i.v.) ou d'hydroxyzine (25-50 mg, i.v.). L'oxygène et l'albutérol nébulisé, la famotidine (20 mg, i.v.) ou la ranitidine (50 mg, i.v.) et du succinate de méthylprednisolone sodique (0,5 mg/kg, i.v.) étaient administrés à la suite des réactions sévères. De l'épinéphrine (0,3 ml à 1 mg/ml) était disponible au chevet du patient pour une utilisation au besoin. Une fois la réaction résorbée, le protocole était repris à partir de l'étape au cours de laquelle il avait été interrompu. Si les patients présentaient des réactions d'hypersensibilité lors de l'administration du protocole de désensibilisation, le protocole était modifié en prolongeant l'étape avant laquelle la réaction a eu lieu en ajoutant une étape supplémentaire ou en administrant un médicament prophylactique avant l'étape au cours de laquelle la réaction s'était produite.

Les patients ont reçu un protocole de désensibilisation pour le carboplatine (n = 60), le paclitaxel (n = 28), le cisplatine (n = 3), l'oxaliplatine (n = 1) ou d'autres traitements (rituximab : n = 3 et doxorubicine liposomale/doxorubicine : n = 6). La réaction initiale au carboplatine a eu lieu entre le septième et le dixième traitement (l'information était disponible pour n = 40/55), alors que la réaction initiale avec le paclitaxel a eu lieu lors de la première exposition (n = 27/28 [96 %]).

Les réactions d'hypersensibilité initiales conduisant à l'administration d'un protocole de désensibilisation à la suite d'un traitement avec le cisplatine ont été d'ordre cutané (67 %; rougeur [67 %] et prurit [33 %]) et cardiovasculaire (67 %; syncope [33 %] et hypertension [33 %]). Celles pour le carboplatine ont été d'ordre cutané (100 %; rougeur [83 %] et prurit [83 %]), cardiovasculaire (57 %), respiratoire (40 %) et gastro-intestinal (42 %). Dans le cas de l'oxaliplatine, des réactions cutanées, cardiovasculaires et respiratoires ont été notées (n = 1 chacune). Les réactions d'hypersensibilité à la suite d'un traitement de paclitaxel ont été d'ordre cutané (82 %; rougeur [77 %]), cardiovasculaire (75 %; douleur à la poitrine [50 %] et présyncope [32 %]), respiratoire (53 %), gastro-intestinal (43 %) et neurologique (39 %; douleur au dos [36 %]).

Parmi les 60 patients ayant eu un test cutané pour le carboplatine, 53 (88 %) ont eu un résultat positif (piqûre : n = 8, intradermique, 1 mg/ml : n = 38, intradermique, 10 mg/ml : n = 7 et test cutané négatif : n = 7 [12 %]).

Au total, 94 % des désensibilisations ont démontré une absence de réaction (n = 278, 67 %) ou une réaction modérée (n = 111, 27 %). Toutes les réactions ont été contrôlées par l'interruption du traitement et l'administration de la médication appropriée. L'épinéphrine a été utilisée pour un patient. Les réactions ont eu lieu durant l'administration de la solution 1 (7 % aux étapes 1 à 4), de la solution 2 (18 % aux étapes 5 à 8) et de la solution 3 (75 % aux étapes 9 à 12). Durant la dernière étape du protocole de désensibilisation, 91 réactions (51 %) ont eu lieu. Tous les patients ont reçu la dose complète.

En résumé, les trois publications rappellent l'importance de la formation du personnel et la mise en place de lignes directrices multidisciplinaires pour une plus grande sécurité pour le patient. Tout d'abord, toutes les désensibilisations initiales ont été administrées à l'unité de soins intensifs avec des protocoles précis. Deuxièmement, les infirmières responsables de l'administration de la perfusion et le personnel présent pour donner les soins ont été formés pour reconnaître les réactions d'hypersensibilité et pour y répondre immédiatement. Troisièmement, les patients ont été éduqués pour reconnaître les premiers symptômes et pour être capables d'en informer immédiatement le personnel. Enfin, les médicaments d'urgence, y compris l'épinéphrine, les antihistaminiques, les bronchodilatateurs et l'oxygène étaient au chevet du patient afin d'assurer rapidement l'administration en cas de besoin. Les lignes directrices pour la désensibilisation ont été régulièrement réévaluées afin d'améliorer la marge de sécurité des patients subissant une désensibilisation.

7.2.2 Protocoles proposés par d'autres groupes indépendants

Cortojo-Cascajares et coll. ont publié, en 2012, une étude rétrospective de 53 désensibilisations à l'oxaliplatine effectuées chez 21 patients (médiane de 5 traitements par patient) à l'aide d'un protocole en treize étapes [114]. Les patients étaient admis à un protocole de désensibilisation en présence de réactions d'hypersensibilité à l'oxaliplatine.

Tous les patients ayant eu des symptômes ont eu un test cutané pour confirmer l'hypersensibilité à l'oxaliplatine. Les tests cutanés utilisés consistaient en un test par piqûre, dans un premier temps, et en un test intradermique en présence d'un résultat négatif au premier test. Les concentrations utilisées étaient de 0,01, 0,1, 1 et 5 mg/ml. Le test était analysé 15 à 20 minutes après son administration; dans le cas de réaction retardée, le test était analysé 24, 48 et 72 heures plus tard. Le résultat était considéré comme positif en présence d'une papule dont le diamètre était d'au moins 3 mm de plus que le contrôle négatif. L'histamine et une solution saline ont servi respectivement de contrôles positif et négatif.

Le protocole de désensibilisation utilisé consistait en un protocole en treize étapes s'échelonnant sur trois heures et quinze minutes (Tableau 10). En moyenne, deux désensibilisations ont été effectuées par patient.

La prémédication utilisée dans le protocole de désensibilisation consistait en des corticostéroïdes (1 mg/kg/jour), de la ranitidine 300 mg/jour, du cétirizine (20 mg/jour) et du montélukast (10 mg/jour) administrés la veille du traitement et 30 minutes avant le début du traitement.

Les réactions initiales ont eu lieu en moyenne après cinq cycles de traitement avec l'oxaliplatine. Toutes les réactions se sont résorbées avec l'administration de dexchlorpheniramine et de corticostéroïdes intraveineux. L'oxygène et l'adrénaline ont été requis dans quelques cas.

Peu de résultats positifs ont été obtenus avec le test cutané par piqûre (1 mg/ml : 4,8 % et 5 mg/ml : 9,5 %) et intradermique (0,01 et 0,1 mg/ml : 9,5 %, 1 mg/ml : 14,3 % et 5 mg/ml : 19 %). Des réactions d'hypersensibilité ont été notées au cours de 6 des 53 désensibilisations (11 %). Les réactions ont eu lieu dans les dernières étapes du protocole de désensibilisation (étape 9 : n = 3, étape 11 : n = 1, étape 13 : n = 1 et étape 14 : n = 1). Le temps d'infusion a été augmenté chez un seul des six patients. Les mesures

prises pour diminuer les symptômes ont été l'administration d'antihistaminiques et de corticostéroïdes intraveineux.

Les protocoles de désensibilisation ont tous été administrés au complet. La raison majeure d'arrêt de traitement a été la progression de la maladie et les toxicités neurologiques causées par l'oxaliplatine.

Tableau 10. Principes généraux du protocole de désensibilisation en treize étapes de Cortijo-Cascajares et coll. [114]

| Étape | Concentration (mg/ml) | Dose (mg) | Temps (min) |
|-------|-----------------------|-----------|-------------|
| 1 | 0,0002 | 0,01 | 10 |
| 2 | 0,0005 | 0,025 | 10 |
| 3 | 0,001 | 0,05 | 10 |
| 4 | 0,002 | 0,1 | 10 |
| 5 | 0,005 | 0,25 | 10 |
| 6 | 0,01 | 0,5 | 10 |
| 7 | 0,02 | 1 | 10 |
| 8 | 0,04 | 2 | 10 |
| 9 | 0,1 | 5 | 10 |
| 10 | 0,2 | 10 | 15 |
| 11 | 0,2 | 20 | 20 |
| 12 | 0,4 | 40 | 30 |
| 13 | 0,65 | 65 | 40 |

Hesterberg et coll. ont rapporté, en 2009, les résultats de 106 désensibilisations au carboplatine effectuées chez 38 patientes à l'aide d'un protocole en huit ou dix étapes, selon le résultat du test cutané [112]. Les patientes étaient admissibles à recevoir un protocole de désensibilisation si elles avaient présenté une réaction d'hypersensibilité (dyspnée, œdème laryngale, bronchospasme, désaturation, douleur thoracique, altération importante de la pression artérielle ou perte de conscience). Toutes les désensibilisations étaient effectuées par l'intermédiaire du service d'hospitalisation en oncologie.

La prémédication utilisée dans le protocole de désensibilisation consistait en de la fexofénadine 180 mg ou de la desloratadine 5 mg la soirée, puis le matin avant la désensibilisation et immédiatement après la désensibilisation. De la dexaméthasone 10 mg par voie orale a été administrée avant le début du traitement. En présence de symptômes d'hypersensibilité durant le protocole, l'infusion était arrêtée, les patients évalués, puis traités avec des antihistaminiques ou des stéroïdes. L'épinéphrine était disponible, mais n'a pas été nécessaire. Le traitement était repris à la dernière étape tolérée lors de la disparition des symptômes. Le protocole était alors modifié par l'ajout d'étapes pour les désensibilisations subséquentes.

Le test cutané consistait au test par piqûre (1 mg/ml). En absence de réponse, un test intradermique était pratiqué (0,02 ml de 0,1 mg/ml). Des concentrations de 1 et 3 mg/ml étaient utilisées en présence de résultats négatifs. Le test était considéré comme positif en présence d'une papule dont le diamètre était d'au moins 3 mm de plus que le contrôle négatif. L'histamine (1 mg/ml percutané ou 0,01 mg/ml intradermique) et une solution saline ont servi respectivement de contrôles positif et négatif.

La majorité des réactions ont eu lieu lors du huitième (42 %) et du neuvième (21 %) traitement de carboplatine. Le protocole de désensibilisation utilisé était déterminé en fonction du résultat du test cutané (négatif : protocole rapide en huit étapes et positif : protocole en dix étapes; Tableau 11).

Le résultat du test cutané a été positif chez 25 des 38 patientes (66 %). Le test était plus souvent positif lorsqu'effectué moins de six mois après l'observation des symptômes comparativement à plus de six mois (83 % contre 36 %; $p < 0,01$). La désensibilisation a été effectuée chez 30 patientes (test cutané positif : $n = 19$, 53 désensibilisations et test cutané négatif : $n = 11$, 53 désensibilisations). Le test cutané a été répété avant toutes les désensibilisations.

Les patientes ayant un résultat positif lors du test cutané ont eu significativement plus de symptômes que les patientes avec un résultat négatif (26,6 % contre 5,9 %; $p = 0,02$). La désensibilisation a été complétée chez 99 % des patientes (105/106 désensibilisations).

Tableau 11. Principes généraux du protocole de désensibilisation en dix étapes de Hesterberg et coll. [112]

| Étape | Solution | Taux (ml/h) | Temps (min) | Volume infusé par étape (ml) |
|-------|---|-------------|-------------|------------------------------|
| 1 | | 5 | 20 | 1,7 |
| 2 | Solution diluée 1/100 de la dilution finale | 15 | 20 | 5 |
| 3 | | 50 | 20 | 16,7 |
| 4 | | 150 | 20 | 50 |
| 5 | Solution diluée 1/10 de la dilution finale | 50 | 20 | 16,7 |
| 6 | | 100 | 20 | 33,3 |
| 7 | Solution 1/1 de la dilution finale | 20 | 20 | 6,7 |
| 8 | | 40 | 20 | 13,3 |
| 9 | | 80 | 20 | 26,7 |
| 10 | | 80 | 483 | 647,6 |

Confino-Cohen et coll. ont rapporté, en 2005, les résultats de 80 désensibilisations au carboplatine effectuées chez 19 patients à l'aide d'un protocole en quatre étapes [156]. Les patients étaient admissibles à un protocole de désensibilisation en présence de réactions d'hypersensibilité (érythème diffus, urticaire, angio-œdème, hypotension [pression systolique < 80 mm Hg], respiration sifflante, bronchospasme). Des symptômes plus subjectifs étaient pris en considération seulement s'ils étaient combinés à un symptôme énuméré précédemment (prurit, essoufflement et inconfort respiratoire, douleurs abdominales et générales).

La prémédication utilisée dans le protocole de désensibilisation était de la dexaméthasone (8-12 mg, i.v.) et de l'ondansétron (i.v.) immédiatement avant le début du traitement.

Tous les patients ayant eu des symptômes d'hypersensibilité ont eu un test cutané. Le test cutané consistait en un test intradermique (0,1 et 1 mg/ml). Le test était considéré comme positif en présence d'une papule dont le diamètre était d'au moins 5 mm de plus que le contrôle négatif. L'histamine et une solution saline ont respectivement servi de contrôles positif et négatif.

Le protocole de désensibilisation utilisé consistait en un protocole en quatre étapes s'échelonnant sur six heures (Tableau 12). Les réactions ont eu lieu, en moyenne, lors du neuvième traitement de carboplatine. La plupart des réactions (74 %) ont eu lieu lors de la deuxième et de la troisième ligne de traitement à la suite d'une ou de deux périodes prolongées sans traitement. Aucune corrélation n'a été notée entre la sévérité des réactions d'hypersensibilité et le nombre de cycles reçus ou l'intervalle de temps entre les traitements.

Tableau 12. Principes généraux du protocole de désensibilisation en quatre étapes de Confino-Cohen et coll. [156]

| Étape | Solution | Taux (ml/h) | Temps (min) | Volume infusé par étape (ml) |
|-------|------------------------|-------------|-------------|------------------------------|
| 1 | Solution diluée 1/1000 | 100 | 90 | 150 |
| 2 | Solution diluée 1/100 | 100 | 90 | 150 |
| 3 | Solution diluée 1/10 | 100 | 90 | 150 |
| 4 | Dose résiduelle | 100 | 90 | 150 |

Tous les tests cutanés ont été positifs. Un seul protocole de désensibilisation n'a pas été complété sur les 80 réalisés en raison d'urticaire. En moyenne, quatre désensibilisations par patient ont été effectuées. Aucune réduction de la dose de chimiothérapie n'a été nécessaire. Aucune prémédication supplémentaire n'a été administrée.

Rose et coll. ont publié, en 2003, une étude rétrospective de 215 désensibilisations au carboplatine effectuées chez 33 patients (médiane de 5 désensibilisations par patient) à l'aide d'un protocole en quatre étapes [45]. Les patients étaient admissibles à un protocole de désensibilisation en présence de réactions d'hypersensibilité modérées à sévères au carboplatine. Les réactions d'hypersensibilité ont eu lieu, en moyenne, après dix traitements de carboplatine.

L'hypersensibilité des patients n'a pas été évaluée à l'aide du test cutané. Le protocole de désensibilisation utilisé consistait en un protocole en quatre étapes s'échelonnant sur seize heures et trente minutes (Tableau 13). En moyenne, deux désensibilisations par patient ont été effectuées.

Tableau 13. Principes généraux du protocole de désensibilisation en quatre étapes de Rose et coll. [45]

| Étape | Solution | Temps (min) |
|-------|------------------------|-------------|
| 1 | Solution diluée 1/1000 | 90 |
| 2 | Solution diluée 1/100 | 90 |
| 3 | Solution diluée 1/10 | 90 |
| 4 | Dose résiduelle | 720 |

La prémédication utilisée dans le protocole de désensibilisation était de la dexaméthasone (20 mg) six heures avant l'initiation du traitement. Une dose supplémentaire de dexaméthasone et une dose de diphenhydramine (50 mg) ont été administrées trente minutes avant le début du traitement.

Les protocoles de désensibilisation ont été administrés avec succès chez 29 patients. Quatre patients ont eu des réactions modérées à sévères à la suite du protocole de désensibilisation. Les symptômes se sont résorbés à la suite de l'administration de stéroïdes et d'antihistaminiques. Aucune complication à long terme n'a été notée.

8. DISCUSSION

Les réactions d'hypersensibilité à la suite d'une chimiothérapie sont des effets indésirables non prévisibles et dont les conséquences peuvent être létales pour le patient. La prise de multiples médicaments augmente l'incidence de réactions d'hypersensibilité. Parmi les agents les plus susceptibles de causer ce type de réactions, on retrouve les sels de platines (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine) et les taxanes (paclitaxel et docétaxel). La littérature portant sur la question provient souvent d'études de cas et d'échantillonnages limités en nombre de patients. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour valider l'information.

Les réactions d'hypersensibilité notées sont hétérogènes et leur sévérité variable. Le paclitaxel étant souvent donné en combinaison avec le carboplatine, une distinction doit être faite entre les deux médicaments au niveau des réactions observées [8]. Le carboplatine provoque des symptômes après plusieurs doses, alors que le paclitaxel en provoque dès la première ou la seconde exposition. Le temps d'apparition des symptômes à la suite de l'exposition au carboplatine varie de quelques minutes à 48 heures après l'infusion et la sévérité est de légère à sévère. Dans le cas du paclitaxel, les réactions sont uniformes et se développent habituellement dans les minutes qui suivent le début de la perfusion. Les réactions au paclitaxel disparaissent après l'arrêt de la chimiothérapie, alors que les réactions au carboplatine peuvent prendre plusieurs heures avant de disparaître.

Selon la classification proposée par le NCI, les réactions de grade 1 permettent de continuer la prise du médicament sans modification du traitement et les réactions de grade 2 pourraient nécessiter une modification. Selon le médicament administré, les modifications pourront être la substitution du traitement par un autre, lorsque possible, l'utilisation d'une prémédication à base de stéroïdes et d'antihistaminiques, lorsqu'appuyé par des données cliniques, et la réduction de la vitesse d'infusion quand il est impossible de changer le traitement ou d'effectuer un protocole de désensibilisation. Le jugement clinique permettra d'évaluer le meilleur traitement possible en fonction des symptômes rencontrés. Dans le cas d'une réaction d'hypersensibilité de grade 3 ou 4, l'administration subséquente d'un même traitement dans les mêmes conditions est à proscrire. Il est important de souligner que, même en cas de réactions légères à modérées, toute réintroduction est susceptible de provoquer une réaction sévère voire létale [158]. Dans ce cas, l'utilisation d'un protocole de désensibilisation devrait être envisagée [8].

L'utilisation d'une prémédication dans le cas de l'administration des taxanes, inefficace avec les sels de platines, permet de diminuer les risques de développer des réactions d'hypersensibilité [41, 43, 52]. Pour le paclitaxel, elle consiste en de la dexaméthasone (ou un équivalent), de la diphénhydramine (ou un équivalent) et de la ranitidine (ou un équivalent). Dans le cas du docétaxel, le traitement consiste en de la dexaméthasone (ou un équivalent) deux fois par jour la veille, le jour et le lendemain du traitement ou encore de la diphénhydramine, de la ranitidine et de la dexaméthasone 30 à 60 minutes avant le début de l'infusion, puis de trois doses de dexaméthasone après le traitement.

La modification du temps d'infusion semble avoir un impact sur la probabilité d'avoir une réaction (carboplatine : 3 heures au lieu de 30 minutes), mais des travaux supplémentaires sont nécessaires pour clarifier ce point [113, 115, 117, 118].

L'utilité du test cutané dans la pratique clinique demeure controversée [40]. Toutefois, son utilisation pourrait permettre de diagnostiquer ou de prédire une réaction d'hypersensibilité ou encore d'évaluer la possibilité de réactions croisées entre deux sels de platines. Il est important de noter que les patients ne sont pas à l'abri de réactions d'hypersensibilité même en présence de résultats négatifs. Les experts soutiennent le fait que le test cutané peut être utile lorsque la prévalence d'une réaction d'hypersensibilité est élevée [40]. Ainsi, il a été rapporté que le test cutané peut être utilisé pour

identifier les réactions d'hypersensibilité aux sels de platines, particulièrement pour le carboplatine, contrairement aux réactions associées aux taxanes pour lesquelles les résultats du test cutané ne sont pas fiables [7, 8]. Dans le cas du carboplatine, une attention particulière doit être portée après le sixième traitement [7, 8, 34, 83, 107]. Par contre, la recommandation d'utiliser de façon systématique le test cutané après un nombre déterminé de cycle est variable selon les sources rapportées. En présence de réaction d'hypersensibilité, une consultation avec un allergologue, un oncologue médical ou tout autre spécialiste médical ayant une expérience en désensibilisation est recommandée pour évaluer les différentes options de traitement possibles.

L'utilisation du test cutané demande de l'expérience. Dans tous les cas, les tests cutanés doivent être effectués et interprétés par du personnel qualifié, ayant une formation spécifique pour la technique, l'interprétation des résultats et la gestion des réactions allergiques pouvant se produire en réponse à l'essai même. La présence de contrôles appropriés (positif : histamine et négatif : salin) permet de faire une bonne interprétation des résultats obtenus. Différentes doses de sels de platines sont utilisées selon la chimiothérapie administrée (cisplatine : 1 mg/ml, entre 0,02 et 0,04 ml [20-40 µg], carboplatine : 10 mg/ml, 0,02 ml [100-240 µg], oxaliplatine : 3-5 mg/ml, 0,1 ml [300-500 µg]). Des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier le rôle du test cutané et pour en établir des lignes directrices. Par contre, l'obtention d'un résultat positif demeure significative et se doit d'être prise en considération.

La substitution d'un sel de platine par un autre a permis de continuer le traitement dans certaines études [52, 104, 111]. Par contre, le risque de développer une réaction lors de la substitution d'une platine peut atteindre 25 % et des décès à la suite de l'administration de cisplatine après une réaction d'hypersensibilité au carboplatine ont été rapportés [52]. La substitution d'une taxane par une autre semble un sujet controversé et nécessite davantage d'investigation [148-150]. Certaines études rapportent que l'utilisation du paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine et exempt de Cremophor n'a pas provoqué de réactions d'hypersensibilité dans les études répertoriées, et ce, même en présence d'une réaction initiale à l'infusion de paclitaxel [87, 144-147].

L'utilisation d'un protocole de désensibilisation devrait être envisagée en présence d'une réaction d'hypersensibilité à la suite d'un traitement jugé essentiel pour la survie du patient. Le but des protocoles de désensibilisation est d'induire une tolérance temporaire au traitement en incorporant graduellement l'antigène en absence d'effets indésirables. Les différents protocoles présentés utilisent une gradation de la vitesse d'infusion du traitement à des intervalles de temps fixes jusqu'à l'obtention de la dose complète. De nombreuses études ont rapporté l'utilisation d'un protocole de désensibilisation rapide chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité aux sels de platines et aux taxanes dépendante ou non des IgE. Les différents protocoles rapportés dans la littérature sont bien souvent limités dans le nombre de cas traités et de désensibilisations effectuées [51, 64, 74, 89, 107, 156-170]. Dans la plupart des cas, les résultats d'efficacité et d'innocuité sont absents ou sommaires.

Les protocoles de désensibilisations aux sels de platines et aux taxanes retenus ont été administrés chez plus de quinze patients [45, 102, 106, 112, 114, 135]. Ces protocoles se caractérisent par l'administration du traitement en de nombreuses dilutions et en plusieurs étapes graduelles. Les taux de succès obtenus sont près de 100 %. Les réactions d'hypersensibilité sont absentes dans la majorité des cas. Les travaux à plus grande échelle publiés par le groupe du *Dana-Faber Cancer Institute* et du service d'immunologie et d'allergie du *Brigham and Women's Hospital* proposent un protocole en douze étapes éprouvé sur un groupe de patients plus grand avec un nombre significatif de désensibilisations pour chacun d'eux, et ce, autant pour les sels de platines que pour les taxanes [102, 106, 135, 154]. Dans la totalité des cas, le traitement prévu a pu être administré en absence de réaction d'hypersensibilité ou en présence d'effets modérés, plus faibles que lors de la réaction d'hypersensibilité initiale. Une prémédication a été

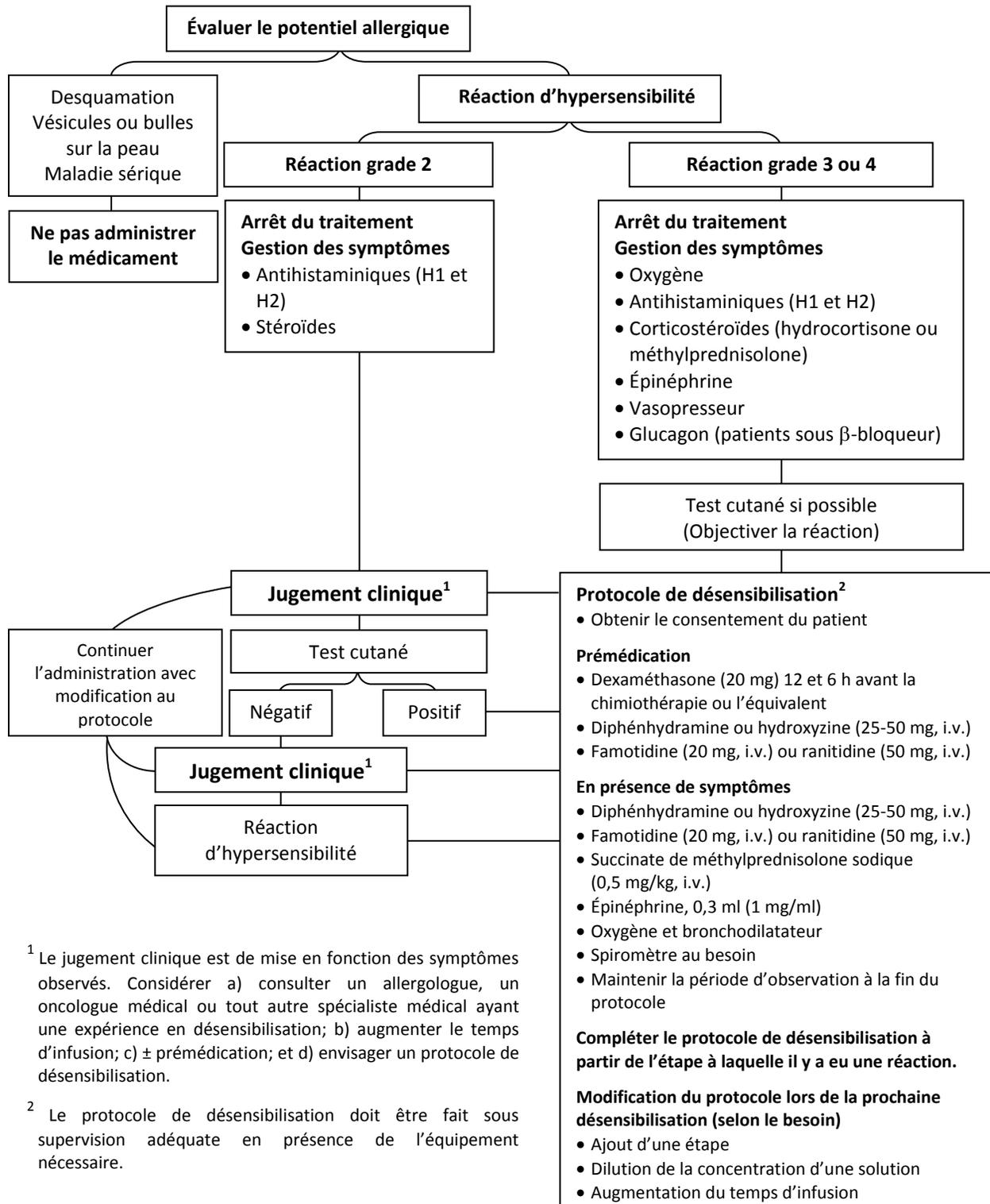
administrée avant la désensibilisation aussi bien pour les sels de platines que pour les taxanes. En cas de réaction d'hypersensibilité pendant l'administration du protocole de désensibilisation, une médication à base d'antihistaminiques, combinée avec l'interruption du traitement, a permis de contrôler les symptômes dans la majorité des cas et de terminer la désensibilisation en cours. À la suite de la disparition des symptômes, le protocole en cours a pu être complété. Une modification du protocole (dilution de la concentration de la dernière solution, ajout d'une étape/dilution ou augmentation du temps d'infusion) lors des désensibilisations subséquentes a permis à tous les patients de recevoir le nombre de cycles prévus au traitement.

Il est important de mettre en évidence que le succès de l'application d'un protocole de désensibilisation dépend de l'expérience de l'équipe responsable de son administration et de la capacité de cette dernière à bien évaluer les risques lors de l'administration. Les infirmières et le personnel présent doivent être formés pour reconnaître les réactions d'hypersensibilité et pour y répondre immédiatement. Les patients doivent être éduqués pour reconnaître les premiers symptômes et pour être en mesure d'en informer immédiatement le personnel. Les médicaments d'urgence, y compris l'épinéphrine, les antihistaminiques, les bronchodilatateurs et l'oxygène, doivent être au chevet du patient afin d'assurer rapidement leur administration en cas de besoin. L'expérience de l'équipe multidisciplinaire en place est primordiale pour l'exécution sécuritaire du protocole [102, 106, 135, 154]. Cette dernière doit pouvoir réagir rapidement en fonction des réactions observées au cours du traitement.

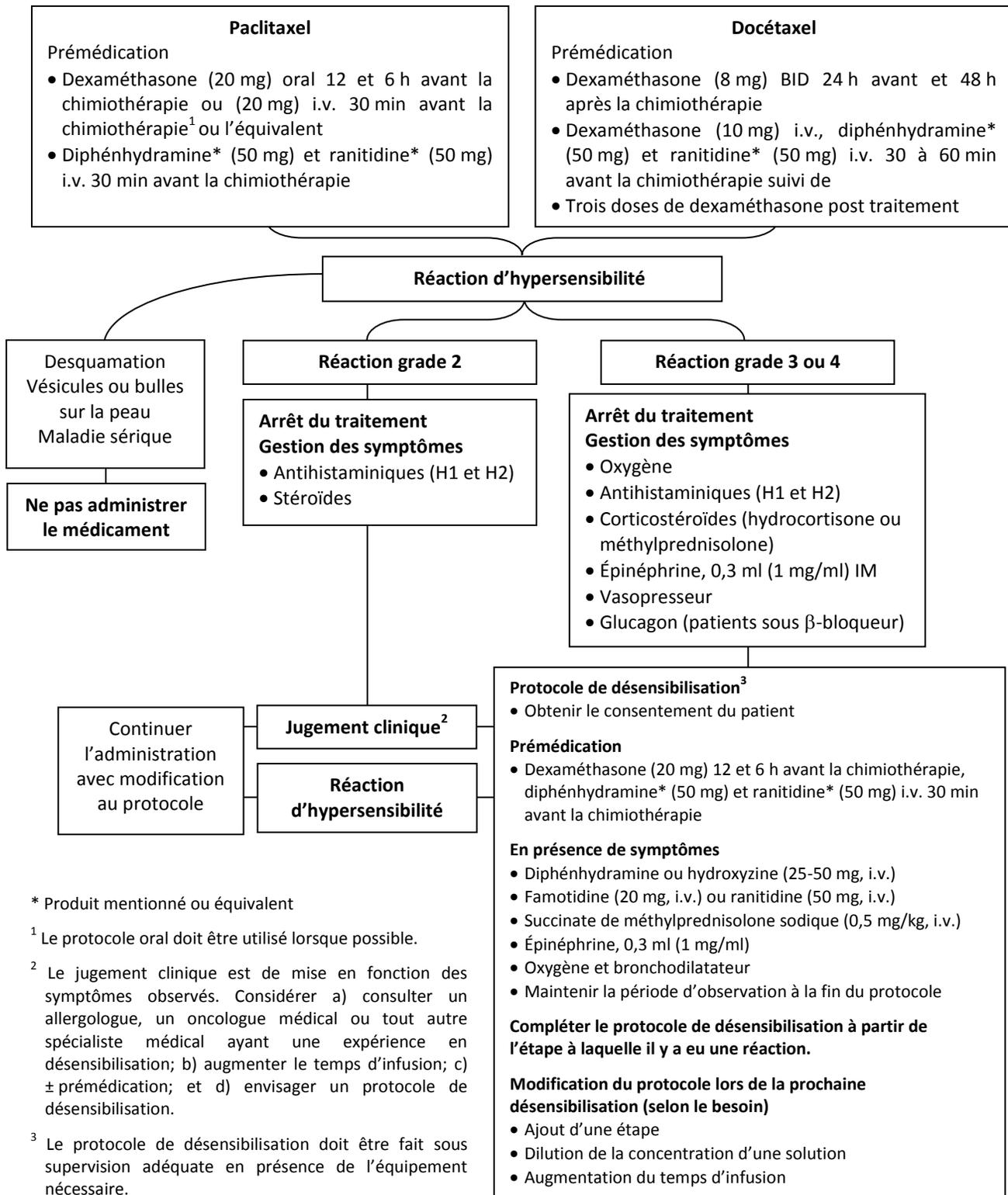
En regard des données probantes disponibles, l'algorithme 1 suggère un arbre décisionnel à suivre en présence d'une réaction d'hypersensibilité aux sels de platines et l'algorithme 2 couvre l'hypersensibilité à la suite d'un traitement aux taxanes (paclitaxel et docétaxel). Le protocole de désensibilisation proposé se fait en douze étapes. Des exemples des étapes à suivre, de la concentration et des solutions en fonction de la chimiothérapie administrée sont présentés à l'annexe V.

Ce type d'algorithme présente un suivi en fonction des données disponibles à ce jour. En fonction des antécédents du patient, des symptômes présents et de chaque situation particulière, le jugement clinique demeure nécessaire pour la meilleure prise de décision possible.

Algorithme 1. Prise en charge des réactions d'hypersensibilité pour les sels de platines



Algorithme 2. Prise en charge des réactions d'hypersensibilité pour le paclitaxel et le docétaxel



9. CONCLUSION

Les réactions d'hypersensibilité à la suite d'une chimiothérapie à base de sels de platines ou de taxanes sont de plus en plus nombreuses en raison de l'utilisation accrue des agents de chimiothérapie et de la survie de plus en plus longue des patients. Ces derniers sont de plus en plus susceptibles d'être traités de nombreuses fois avec le même agent ou avec un agent de la même classe. La connaissance des mécanismes responsables de l'hypersensibilité ainsi que la reconnaissance et la prise en charge des symptômes deviennent essentielles, sinon vitales pour les patients qui en sont affectés.

Différentes options déterminées en fonction du traitement choisi permettent de prévenir les réactions sévères (prémédication usuelle, test cutané et désensibilisation). Les données probantes montrent que la prémédication à base d'antihistaminiques, de bloqueurs H2 et de corticostéroïdes n'est pas efficace pour prévenir les réactions lors d'utilisation des sels de platines. Au contraire, une prémédication lors de l'utilisation des taxanes permet de diminuer considérablement l'incidence des réactions d'hypersensibilité.

Le test cutané permet en général de cibler les patients qui sont à risque de développer une réaction sévère dans le cas de l'utilisation des sels de platines en présence d'une réaction de grade 1 ou 2. Par contre, il ne semble pas efficace dans le cas de l'utilisation des taxanes. Finalement, l'utilisation d'un protocole de désensibilisation permet chez certains patients l'administration subséquente du traitement (sels de platines ou taxanes), et ce, en évitant des réactions d'hypersensibilité sévères.

En présence de réaction d'hypersensibilité, le dilemme se pose à savoir si le traitement devra être arrêté, continué ou modifié pour le bien-être du patient. La mise en place de méthodes préventives efficaces permettra, dans plusieurs cas, d'offrir au patient les meilleurs traitements disponibles.

10. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a émis les recommandations suivantes. Dans le cas de l'utilisation des :

Sels de platines (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)

- 1) Une prémédication usuelle à base d'antihistaminiques et de stéroïdes contre les réactions d'hypersensibilité n'est pas recommandée (recommandation de grade B).
- 2) Lorsque possible, le test cutané (piqûre et intradermique) doit être considéré chez les patients pour lesquels on suspecte une réaction d'hypersensibilité aux sels de platines (recommandation de grade B). Le test cutané doit être fait au moins deux à quatre semaines à la suite d'une réaction d'hypersensibilité.
- 3) En présence d'un test cutané positif, un protocole de désensibilisation peut être envisagé lorsque le traitement ne peut être substitué ou interrompu (recommandation de grade B).
- 4) En présence d'un test cutané négatif, le risque de réaction n'est pas éliminé et le jugement clinique est de mise pour déterminer la marche à suivre (continuer le traitement ou effectuer un protocole de désensibilisation) (recommandation de grade D). Il est important de rappeler qu'un résultat faussement négatif est toujours possible.
- 5) Le test cutané doit être fait par une équipe multidisciplinaire ayant une formation spécifique à la technique, à l'interprétation des résultats et à la gestion des réactions allergiques rares qui peuvent se produire en réponse à l'essai même (recommandation de grade D).

Taxanes (paclitaxel et docétaxel)

- 6) Une prémédication usuelle à base de glucocorticoïdes, d'anti-H1 et d'anti-H2 doit être utilisée pour réduire les risques de réactions d'hypersensibilité (recommandation de grade A).
- 7) Le test cutané n'est pas recommandé pour identifier les réactions d'hypersensibilité lors de l'utilisation des taxanes (recommandation de grade B).

Désensibilisation

- 8) Un protocole de désensibilisation en plusieurs étapes peut être utilisé en présence d'un test cutané positif pour les sels de platines ou d'une réaction d'hypersensibilité de type I si le traitement ne peut être substitué et si l'arrêt du traitement peut avoir un impact sur la survie du patient (recommandation de grade B). Le protocole en douze étapes de Castells est le protocole qui dispose de la meilleure évidence.
- 9) Le protocole de désensibilisation doit être fait sous supervision adéquate et en présence de l'équipement nécessaire (recommandation de grade D) :
 - le personnel médical présent doit avoir été formé et être disponible pour reconnaître les réactions d'hypersensibilité et pour y répondre immédiatement;
 - les médicaments d'urgence (épinéphrine, antihistaminiques H1 et H2, bronchodilatateurs et oxygène) doivent être au chevet du patient afin d'en assurer rapidement l'administration en cas de besoin.
- 10) Les patients doivent être éduqués pour reconnaître les premiers symptômes d'hypersensibilité et pour en informer immédiatement le personnel (recommandation de grade D).

- 11) Une prémédication doit être administrée avant tout protocole de désensibilisation (recommandation de grade D).
- 12) À la suite d'une réaction d'hypersensibilité en cours de protocole (recommandation de grade D) :
 - la perfusion doit être interrompue et les symptômes doivent être contrôlés par une médication appropriée;
 - le protocole doit être ajusté pour en terminer son administration si possible;
 - le protocole doit être modifié lors de désensibilisations subséquentes (dilution de la solution, ajout d'une étape, augmentation du temps d'infusion);
 - un protocole de désensibilisation doit être effectué chaque fois que le patient recevra le traitement par la suite.

11. RÉFÉRENCES

1. Weiss RB, Bruno S. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. *Ann Intern Med* 1981;94(1):66-72.
2. Castells M, Sancho-Serra MC, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(9):1575-1584.
3. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56(9):813-824.
4. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(3):253-262.
5. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316(7143):1511-1514.
6. Zweizig S, Roman LD, Muderspach LI. Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. *Gynecol Oncol* 1994;53(1):121-122.
7. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(3):179-187.
8. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am* 2010;94(4):835-852.
9. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57(Suppl 72):37-40.
10. Tan J, Mehr S. Anaphylaxis to an ondansetron wafer. *J Paediatr Child Health* 2012;48(6):543-544.
11. Wang H, Diepgen TL. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy* 2005;60(9):1098-1111.
12. Freter CE PM. Systemic therapies. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al, editors. *Clinical oncology*, vol. 1. 4th edition. Churchill - Livingstone; 2008. p. 453, 463.
13. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). 2006. Consulté en ligne le 26 novembre 2012.
14. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). 2010. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Consulté en ligne le 8 juin 2012.
15. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008;13(6):725-732.
16. Gobel BH. Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. *Oncol Nurs Forum* 2005;32(5):1027-1035.
17. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-3200.
18. Androulakis N, Aravantinos G, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Tselepatiotis E, Samonis G, Kentepozidis N, Giassas S, Vamvakas L, Georgoulis V. Oxaliplatin as first-line treatment in inoperable biliary tract carcinoma: a multicenter phase II study. *Oncology* 2006;70(4):280-284.
19. Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Aravantinos G, Stathopoulos GP, Ziras N, Mallas K, Vamvakas L, Georgoulis V. Oxaliplatin for pretreated patients with advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Invest* 2005;23(1):9-12.
20. Charpidou A, Tsagouli S, Tsimpoukis S, Vassias A, Makrilia N, Stratakos G, Gkiozos I, Syrigos K. Triplet combination of carboplatin, irinotecan, and etoposide in the first-line treatment of

- extensive small-cell lung cancer: a single-institution phase II study. *Anticancer Drugs* 2010;21(6):651-655.
21. Covens A, Carey M, Bryson P, Verma S, Fung Kee Fung M, Johnston M. Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85(1):71-80.
 22. Georgoulas V, Agelidou A, Syrigos K, Rapti A, Agelidou M, Nikolakopoulos J, Polyzos A, Athanasiadis A, Tselepatiotis E, Androulakis N, Kalbakis K, Samonis G, Mavroudis D. Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomised phase II study. *Br J Cancer* 2005;93(7):763-769.
 23. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, Ziotopoulos P, Toubis M, Syrigos K, Samaras N, Polyzos A, Christou A, Kakolyris S, Kouroussis C, Androulakis N, Samonis G, Chatzidaki D. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2937-2945.
 24. Ignatiadis M, Mavroudis D, Veslemes M, Boukovinas J, Syrigos K, Agelidou M, Agelidou A, Gerogianni A, Pavlaku G, Tselepatiotis E, Nikolakopoulos J, Georgoulas V. Sequential versus alternating administration of cisplatin/etoposide and topotecan as first-line treatment in extensive-stage small-cell lung cancer: preliminary results of a phase III trial of the Hellenic Oncology Research Group. *Clin Lung Cancer* 2005;7(3):183-189.
 25. Karapanagiotou EM, Boura PG, Papamichalis G, Konstantinou M, Sepsas E, Chamalakis G, Simsirir P, Gkiozos I, Syrigos KN. Carboplatin-pemetrexed adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II study. *Anticancer Res* 2009;29(10):4297-4301.
 26. Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N, Tsaroucha E, Rapti A, Stratakos G, Fountzilas G, Syrigos KN. Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Clin Lung Cancer* 2010;11(1):30-35.
 27. Pectasides D, Samantas E, Fountzilas G, Briasoulis E, Kosmidis P, Skarlos D, Dimopoulos MA, Kalofonos HP, Economopoulos T, Syrigos K. Combination chemotherapy with cisplatin, etoposide and irinotecan in patients with extensive small-cell lung cancer: a phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Lung Cancer* 2007;58(3):355-361.
 28. Ziras N, Potamianou A, Varthalitis I, Syrigos K, Tsousis S, Boukovinas I, Tselepatiotis E, Christofilakis C, Georgoulas V. Multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) as second-line chemotherapy in colorectal cancer patients pretreated with 5-fluorouracil plus irinotecan. *Oncology* 2006;70(2):106-114.
 29. Polyzos A, Syrigos K, Stergiou J, Panopoulos C, Potamianou A, Vamvakas L, Georgoulas V. Phase I trial of weekly docetaxel with a 4-weekly cisplatin administration in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55(5):466-470.
 30. Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, Hukin J, Wilson B, Johnston DL, Zelcer S, Silva M, Odame I, Mpofo C, Strother D, Bouffet E. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium experience. *Cancer* 2008;112(4):892-899.
 31. Yu DY, Dahl GV, Shames RS, Fisher PG. Weekly dosing of carboplatin increases risk of allergy in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(6):349-352.
 32. Charalabopoulos K, Karkabounas S, Ioachim E, Papalimneou V, Syrigos K, Evangelou A, Agnantis N, Hadjiliadis N. Antitumour and toxic effects on Wistar rats of two new platinum complexes. *Eur J Clin Invest* 2002;32(2):129-133.
 33. Jamieson ER, Lippard SJ. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem Rev* 1999;99(9):2467-2498.

34. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, Peterson G, Markman M. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3126-3129.
35. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinos V, Tsaroucha E, Toubis M, Kouroussis C, Syrigos K, Polyzos A, Samaras N, Papakotoulas P, Christofilakis C, Ziras N, Alegakis A. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2602-2609.
36. Karapanagiotou EM, Charpidou A, Tzannou I, Dilana K, Kotteas E, Tourkantonis I, Kosmas E, Provata A, Syrigos K. A phase II study of sequential docetaxel and gemcitabine followed by docetaxel and carboplatin as first-line therapy for non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2008;25(3):303-308.
37. Kosmidis PA, Kalofonos HP, Christodoulou C, Syrigos K, Makatsoris T, Skarlos D, Bakogiannis C, Nicolaides C, Bafaloukos D, Bamias A, Samantas E, Xiros N, Boukovinas I, Fountzilas G, Dimopoulos MA. Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2008;19(1):115-122.
38. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1141.
39. O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, Hensley ML, Tew WP, Aghajanian C, Spriggs DR, Lichtman SM, Sabbatini PJ. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):326-331.
40. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010;2010. pii: 207084. doi: 10.1155/2010/207084.
41. Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilia N, Kaklamanos I, Kotanidou A, Manolopoulos L, Syrigos K. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9(3):206-213.
42. Koren C, Yerushalmi R, Katz A, Malik H, Sulkes A, Fenig E. Hypersensitivity reaction to cisplatin during chemoradiation therapy for gynecologic malignancy. *Am J Clin Oncol* 2002;25(6):625-626.
43. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, Arnaouti T, Kalahanis N, Tsigris C, Giannopoulos A, Karatzas G, Giannikos L, Sfikakis PP. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10-year experience. *Oncology* 2001;61(2):129-133.
44. Sliesoraitis S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(1):13-18.
45. Rose PG, Fusco N, Smrekar M, Mossbrugger K, Rodriguez M. Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):429-433.
46. Gadducci A, Tana R, Teti G, Zanca G, Fanucchi A, Genazzani AR. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(4):615-620.
47. Bautista MA, Stevens WT, Chen CS, Curtis BR, Aster RH, Hsueh CT. Hypersensitivity reaction and acute immune-mediated thrombocytopenia from oxaliplatin: two case reports and a review of the literature. *J Hematol Oncol* 2010;3:12.
48. Shibata Y, Ariyama H, Baba E, Takii Y, Esaki T, Mitsugi K, Tsuchiya T, Kusaba H, Akashi K, Nakano S. Oxaliplatin-induced allergic reaction in patients with colorectal cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 2009;14(5):397-401.

49. Hoff PM, Saad ED, Costa F, Coutinho AK, Caponero R, Prolla G, Gansl RC. Literature review and practical aspects on the management of oxaliplatin-associated toxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11(2):93-100.
50. Lee MY, Yang MH, Liu JH, Yen CC, Lin PC, Teng HW, Wang WS, Chiou TJ, Chen PM. Severe anaphylactic reactions in patients receiving oxaliplatin therapy: a rare but potentially fatal complication. *Support Care Cancer* 2007;15(1):89-93.
51. Abe A, Ikawa H, Ikawa S. Desensitization treatment with cisplatin after carboplatin hypersensitivity reaction in gynecologic cancer. *J Med Invest* 2010;57(1-2):163-167.
52. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, Hensley ML, Spriggs DR. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84(3):378-382.
53. Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4611-4614.
54. Bamias A, Syrigos K, Fountzilas G, Tzamakou E, Soulti K, Karavasilis V, Alamanos Y, Christodoulou C, Pavlidis N. Intensified bimonthly cisplatin with bolus 5-fluorouracil, continuous 5-fluorouracil and high-dose leucovorin (LV5FU2) in Patients with advanced gastrointestinal carcinomas: a phase I dose-finding and pharmacokinetic study. *Am J Clin Oncol* 2004;27(5):465-471.
55. Navo M, Kunthur A, Badell ML, Coffey LW, 2nd, Markman M, Brown J, Smith JA. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):608-613.
56. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, Brard L, Legare R, Granai CO, Dizon DS. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol Oncol* 2007;105(1):81-83.
57. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, Sehouli J, Lortholary A, Kristensen G, Jackisch C, Joly F, Brown C, Le Fur N, du Bois A. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3323-3329.
58. Markman M, Moon J, Wilczynski S, Lopez AM, Rowland KM, Jr., Michelin DP, Lanzotti VJ, Anderson GL, Alberts DS. Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: final survival results of a SWOG (S0200) phase 3 randomized trial. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):323-325.
59. Kim BH, Bradley T, Tai J, Budman DR. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology* 2009;76(4):231-238.
60. Shukunami K, Kurokawa T, Kawakami Y, Kubo M, Kotsuji F. Hypersensitivity reactions to intraperitoneal administration of carboplatin in ovarian cancer: the first report of a case. *Gynecol Oncol* 1999;72(3):431-432.
61. Gowda A, Goel R, Berdzik J, Leichman CG, Javle M. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: incidence and management. *Oncology (Williston Park)* 2004;18(13):1671-1675.
62. Medioni J, Coulon MA, Morere JF, Hennebelle F, Piperno-Neumann S, Breau JL. Anaphylaxis after oxaliplatin. *Ann Oncol* 1999;10(5):610.
63. Tournigand C, Maindrault-Goebel F, Louvet C, de Gramont A, Krulik M. Severe anaphylactic reactions to oxaliplatin. *Eur J Cancer* 1998;34(8):1297-1298.
64. Herrero T, Tornero P, Infante S, Fuentes V, Sanchez MN, De Barrio M, Baeza ML. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions caused by oxaliplatin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(5):327-330.

65. Syrigou E, Syrigos K, Saif MW. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8(1):56-62.
66. Garufi C, Vaglio S, Brienza S, Conti L, D'Attino RM, Girelli G, Terzoli E. Immuno-hemolytic anemia following oxaliplatin administration. *Ann Oncol* 2000;11(4):497.
67. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, Souglakos J, Vambakas L, Vardakas N, Polyzos K, Tsigris C, Mantas D, Papachristodoulou A, Nikiteas N, Karavokyros JG, Felekouras E, Griniatsos J, Giannopoulos A, Kouraklis G. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology* 2009;76(1):36-41.
68. Santini D, Tonini G, Salerno A, Vincenzi B, Patti G, Battistoni F, Dicuonzo G, Labianca R. Idiosyncratic reaction after oxaliplatin infusion. *Ann Oncol* 2001;12(1):132-133.
69. Ichikawa Y, Goto A, Hirokawa S, Kijima M, Ishikawa T, Chishima T, Suwa H, Yamamoto H, Yamagishi S, Osada S, Ota M, Fujii S. Allergic reactions to oxaliplatin in a single institute in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(9):616-620.
70. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93(9):2325-2327.
71. Wall ME, Wani MC. Camptothecin and taxol: discovery to clinic--thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1995;55(4):753-760.
72. Bissery MC, Guenard D, Gueritte-Voegelein F, Lavelle F. Experimental antitumor activity of taxotere (RP 56976, NSC 628503), a taxol analogue. *Cancer Res* 1991;51(18):4845-4852.
73. Fauzee NJ. Taxanes: promising anti-cancer drugs. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(4):837-851.
74. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18(1):102-105.
75. Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):550-558.
76. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992;19(5):458-477.
77. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg ME, Kerr I, Vermorken JB, Buser K, Colombo N, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2654-2666.
78. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, Ikesue H, Kobayashi H, Hirakawa T, Nakano H, Oishi R. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56(1):91-96.
79. Kloover JS, den Bakker MA, Gelderblom H, van Meerbeeck JP. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. *Br J Cancer* 2004;90(2):304-305.
80. Moisisidis C, Mobus V. Erythema multiforme major following docetaxel. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271(3):267-269.
81. Price KS, Castells MC. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc* 2002;23(3):205-208.
82. Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Yiotis I, Gerasimidis G, Baziotis N, Rigatos G. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions. *Anticancer Drugs* 2004;15(6):581-585.
83. Goldberg A, Confino-Cohen R, Fishman A, Beyth Y, Altaras M. A modified, prolonged desensitization protocol in carboplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(4):841-843.
84. Szebeni J, Muggia FM, Alving CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(4):300-306.

85. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, Baker JR, Jr., Van Echo DA, Von Hoff DD, Leyland-Jones B. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990;8(7):1263-1268.
86. O'Dwyer PJ, King SA, Fortner CL, Leyland-Jones B. Hypersensitivity reactions to teniposide (VM-26): an analysis. *J Clin Oncol* 1986;4(8):1262-1269.
87. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7794-7803.
88. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, Lippman SM, Calayag M, Pang A, Chasen M, Shin DM, Glisson B, Benner S, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1238-1244.
89. Essayan DM, Kagey-Sobotka A, Colarusso PJ, Lichtenstein LM, Ozols RF, King ED. Successful parenteral desensitization to paclitaxel. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(1 Pt 1):42-46.
90. Prieto Garcia A, Pineda de la Losa F. Immunoglobulin E-mediated severe anaphylaxis to paclitaxel. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(2):170-171.
91. A fatal anaphylactic reaction to paclitaxel is described, which was preceded by a possible delayed reaction to the initial infusion. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(1):79.
92. Piccart MJ, Klijn J, Paridaens R, Nooij M, Mauriac L, Coleman R, Bontenbal M, Awada A, Selleslags J, Van Vreckem A, Van Glabbeke M. Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(9):3149-3155.
93. Semb KA, Aamdal S, Oian P. Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patients who receive docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3426-3432.
94. Trudeau ME, Eisenhauer EA, Higgins BP, Letendre F, Lofters WS, Norris BD, Vandenberg TA, Delorme F, Muldal AM. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14(2):422-428.
95. UpToDate. Overview of skin testing for allergic disease. Wolters Kluwer Health. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-skin-testing-for-allergic-disease?source=search_result&search=skin+testing&selectedTitle=1%7E150, consulté en ligne le 31 juillet 2012.
96. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008;14(27):2778-2791.
97. dos Santos RV, Magerl M, Mlynek A, Lima HC. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(6):495-499.
98. Kupczyk M, Kuprys I, Bochenska-Marciniak M, Gorski P, Kuna P. Ranitidine (150 mg daily) inhibits wheal, flare, and itching reactions in skin-prick tests. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(6):711-715.
99. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57(1):45-51.
100. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58(10):961-972.
101. Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grubl A, Jung K, Klimek L, Musken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie* 2011;65(8):484-495.

102. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, Laidlaw TM, Legere HJ, Nallamshetty SN, Palis RI, Rao JJ, Berlin ST, Campos SM, Matulonis UA. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):574-580.
103. Goldberg A, Altaras MM, Mekori YA, Beyth Y, Confino-Cohen R. Anaphylaxis to cisplatin: diagnosis and value of pretreatment in prevention of recurrent allergic reactions. *Ann Allergy* 1994;73(3):271-272.
104. Leguy-Seguín V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P, Collet E. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(3):726-730.
105. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95(2):370-376.
106. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):393-399.
107. Gomez R, Harter P, Luck HJ, Traut A, Kommos S, Kandel M, du Bois A. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(7):1284-1287.
108. Garufi C, Cristaudo A, Vanni B, Bria E, Aschelter AM, Santucci B, Terzoli E. Skin testing and hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Ann Oncol* 2003;14(3):497-498.
109. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 1997;350(9079):681-686.
110. Elligers KT, Davies M, Sanchis D, Ferencz T, Saif MW. Rechallenge with cisplatin in a patient with pancreatic cancer who developed a hypersensitivity reaction to oxaliplatin. Is skin test useful in this setting? *JOP* 2008;9(2):197-202.
111. Syrigou E, Makrilia N, Vassias A, Nikolaidis I, Xyla V, Manolopoulos L, Syrigos K. Administration of cisplatin in three patients with carboplatin hypersensitivity: is skin testing useful? *Anticancer Drugs* 2010;21(3):333-338.
112. Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, Penson RT, Krasner CN, Seiden MV, Wong JT. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6):1262-1267.
113. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Levi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(1):136-147.
114. Cortijo-Cascajares S, Nacle-Lopez I, Garcia-Escobar I, Aguilera-Vizcaino MJ, Herreros-de-Tejada A, Cortes-Funes Castro H, Calleja-Hernandez MA. Effectiveness of oxaliplatin desensitization protocols. *Clin Transl Oncol* 2013;15(3):219-225.
115. Williams C, Bryant A. Short versus long duration infusions of paclitaxel for any advanced adenocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(5):CD003911.
116. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, Anderson SJ, Lembersky BC, Atkins JH, Shibata HR, Baez L, DeFusco PA, Davila E, Tipping SJ, Bearden JD, Thirlwell MP. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3403-3411.

117. Greco FA, Stroup SL, Hainsworth JD. Paclitaxel by 1-hour infusion in combination chemotherapy of stage III non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995;22(4 Suppl 9):75-77.
118. Hainsworth JD, Thompson DS, Greco FA. Paclitaxel by 1-hour infusion: an active drug in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1609-1614.
119. Bhargava P, Gammon D, McCormick MJ. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer* 2004;100(1):211-212.
120. Thomas RR, Quinn MG, Schuler B, Grem JL. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer* 2003;97(9):2301-2307.
121. Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P, Di Marco MC, Biasco G. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). *Br J Cancer* 2003;89(3):477-481.
122. Kidera Y, Satoh T, Ueda S, Okamoto W, Okamoto I, Fumita S, Yonesaka K, Hayashi H, Makimura C, Okamoto K, Kiyota H, Tsurutani J, Miyazaki M, Yoshinaga M, Fujiwara K, Yamazoe Y, Moriyama K, Tsubaki M, Chiba Y, Nishida S, Nakagawa K. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin. *Int J Clin Oncol* 2011;16(3):244-249.
123. British Columbia Cancer Agency. BCCA protocol summary for palliative combination chemotherapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma using irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (Leucovorin). Consulté en ligne le 5 décembre 2012.
124. Albanell J, Baselga J. Systemic therapy emergencies. *Semin Oncol* 2000;27(3):347-361.
125. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 1987;47(9):2486-2493.
126. Kintzel PE. Prophylaxis for paclitaxel hypersensitivity reactions. *Ann Pharmacother* 2001;35(9):1114-1117.
127. Kwon JS, Elit L, Finn M, Hirte H, Mazurka J, Moens F, Trim K. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2002;84(3):420-425.
128. Rosenberg P, Andersson H, Boman K, Ridderheim M, Sorbe B, Puistola U, Paro G. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncol* 2002;41(5):418-424.
129. Herishanu Y. Rituximab-induced serum sickness. *Am J Hematol* 2002;70(4):329.
130. Syrigou E, Danno I, Kotteas E, Makrilia N, Tourkantonis I, Dilana K, Gkiozos I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to docetaxel: retrospective evaluation and development of a desensitization protocol. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(3):320-324.
131. Wang GS, Yang KY, Perng RP. Life-threatening hypersensitivity pneumonitis induced by docetaxel (taxotere). *Br J Cancer* 2001;85(9):1247-1250.
132. Burris HA. Optimal use of docetaxel (Taxotere): maximizing its potential. *Anticancer Drugs* 1996;7(Suppl 2):25-28.
133. Burstein HJ, Manola J, Younger J, Parker LM, Bunnell CA, Scheib R, Matulonis UA, Garber JE, Clarke KD, Shulman LN, Winer EP. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1212-1219.
134. Chouhan JD, Herrington JD. Single premedication dose of dexamethasone 20 mg IV before docetaxel administration. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17(3):155-159.
135. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):824-829.
136. Baker J, Ajani J, Scotte F, Winther D, Martin M, Aapro MS, von Minckwitz G. Docetaxel-related side effects and their management. *Eur J Oncol Nurs* 2009;13(1):49-59.

137. Massacesi C, Marcucci F, Rocchi MB, Mazzanti P, Pilone A, Bonsignori M. Factors predicting docetaxel-related toxicity: experience at a single institution. *J Chemother* 2004;16(1):86-93.
138. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf* 2001;24(10):767-779.
139. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12(5):601-609.
140. Olson JK, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Taxol hypersensitivity: rapid retreatment is safe and cost effective. *Gynecol Oncol* 1998;68(1):25-28.
141. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer, Version 1, 2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Consulté en ligne le 5 décembre 2012.
142. Callahan MB, Lachance JA, Stone RL, Kelsey J, Rice LW, Jazaeri AA. Use of cisplatin without desensitization after carboplatin hypersensitivity reaction in epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):199.
143. Foote M. Using nanotechnology to improve the characteristics of antineoplastic drugs: improved characteristics of nab-paclitaxel compared with solvent-based paclitaxel. *Biotechnol Annu Rev* 2007;13:345-357.
144. Montana M, Ducros C, Verhaeghe P, Terme T, Vanelle P, Rathelot P. Albumin-bound paclitaxel: the benefit of this new formulation in the treatment of various cancers. *J Chemother* 2011;23(2):59-66.
145. Ibrahim NK, Desai N, Legha S, Soon-Shiong P, Theriault RL, Rivera E, Esmaeli B, Ring SE, Bedikian A, Hortobagyi GN, Ellerhorst JA. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):1038-1044.
146. Ibrahim NK, Samuels B, Page R, Doval D, Patel KM, Rao SC, Nair MK, Bhar P, Desai N, Hortobagyi GN. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6019-6026.
147. Fader AN, Rose PG. Abraxane for the treatment of gynecologic cancer patients with severe hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(7):1281-1283.
148. Lokich J, Anderson N. Paclitaxel hypersensitivity reactions: a role for docetaxel substitution. *Ann Oncol* 1998;9(5):573.
149. Moon C, Verschraegen CF, Bevers M, Freedman R, Kudelka AP, Kavanagh JJ. Use of docetaxel (Taxotere) in patients with paclitaxel (Taxol) hypersensitivity. *Anticancer Drugs* 2000;11(7):565-568.
150. Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, Miller J, Pires L, Disilvestro P, Gordinier ME, Moore R, Granai CO, Legare RD. Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancers program. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):149-151.
151. Sanchez-Munoz A, Jimenez B, Garcia-Tapiador A, Romero-Garcia G, Medina L, Navarro V, Gonzalez-Sanchez LA, Alba E. Cross-sensitivity between taxanes in patients with breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13(12):904-906.
152. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(6):476-481.
153. Wu LC. Immunoglobulin E receptor signaling and asthma. *J Biol Chem* 2011;286(38):32891-32897.
154. Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(1):39-53.
155. Kepley CL. Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138(1):29-39.

156. Confino-Cohen R, Fishman A, Altaras M, Goldberg A. Successful carboplatin desensitization in patients with proven carboplatin allergy. *Cancer* 2005;104(3):640-643.
157. Edmondson DA, Gruling BJ, Urmanski AM, Wong SJ, Levy MB. Oxaliplatin hypersensitivity: case report and successful repeat desensitization. *Am J Ther* 2007;14(1):116-118.
158. Gammon D, Bhargava P, McCormick MJ. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and the application of a desensitization protocol. *Oncologist* 2004;9(5):546-549.
159. Jones R, Ryan M, Friedlander M. Carboplatin hypersensitivity reactions: re-treatment with cisplatin desensitisation. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):112-115.
160. Lim KH, Huang MJ, Lin HC, Su YW, Chang YF, Lin J, Chang MC, Hsieh RK. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a case report and the success of a continuous infusional desensitization schedule. *Anticancer Drugs* 2004;15(6):605-607.
161. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, Webster K, Peterson G, Kulp B, Spicel A, Belinson J. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(1):25-28.
162. Mis L, Fernando NH, Hurwitz HI, Morse MA. Successful desensitization to oxaliplatin. *Ann Pharmacother* 2005;39(5):966-969.
163. 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(6):1160-1165.
164. Schull B, Kornek GV, Scheithauer W. Idiosyncratic reaction after oxaliplatin: circumvention by use of a continuous infusional administration schedule. *Ann Oncol* 2001;12(11):1653-1654.
165. Wrzesinski SH, McGurk ML, Donovan CT, Ferencz TM, Saif MW. Successful desensitization to oxaliplatin with incorporation of calcium gluconate and magnesium sulfate. *Anticancer Drugs* 2007;18(6):721-724.
166. Gastaminza G, de la Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Anton J, Espinos J, Lacasa C, Fernandez-Benitez M, Sanz ML, Ferrer M. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(2):108-112.
167. Fishman A, Gold T, Goldberg A, Confino-Cohen R, Beyth Y, Menczer J, Altaras M. Effective desensitization protocol to paclitaxel following hypersensitivity reaction. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(2):156-159.
168. Reeves DJ, Callahan MJ, Sutton GP. Successful desensitization to docetaxel after severe hypersensitivity reactions in two patients. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(6):499-503.
169. Cavazos Galvan M, Villarreal Cardenas JR. Rapid desensitization to chemotherapy drugs in oncologic patients. A good and safe option. A two-case presentation. *Rev Alerg Mex* 2010;57(3):99-103.
170. Zirbs M, Seifert F, Zink A, Ring J, Brockow K. A shortened docetaxel desensitization protocol for use in special cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(3):391-393.
171. Morales AR, Shah N, Castells M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(5):575-580.
172. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(4 Suppl):305S-311S.
173. Accord Healthcare Inc. Monographie du produit: cisplatine. 2011. 16 pages.

ANNEXE I. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹

Niveaux de données probantes

| Niveaux | Types de preuve |
|---------|---|
| I | Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée). |
| II | Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance). |
| III | Preuve obtenue au moyen d'essais quasi expérimentaux bien conçus tels des essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques ou encore des essais cas-témoins appariés. |
| IV | Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels des essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi que des études de cas. |
| V | Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques. |

Échelle de recommandations

| Grades | Recommandations |
|--------|--|
| A | Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV. |
| B | Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes. |
| C | Preuves de types II, III ou IV, mais observations non concordantes. |
| D | Peu, sinon aucune preuve empirique systématique. |

¹Adapté de Cook et coll. [172]

ANNEXE II. Protocole de désensibilisation pour le cisplatine et le carboplatine

| Étude | n | Prémédication | Étape | Durée | Taux de succès |
|---|--|---|---|--|---|
| Gastaminza et coll., 2011 [166] | Carboplatine : 4 | Prednisone 60 mg, 17 h, 13 h, 1 h pré-tx, dexchlorphéniramine 5 mg, 1 h pré-tx | De 1:10 000 à 1:1 en 5 étapes | 2 h | 1 patient avec réaction anaphylactique (carboplatine) |
| Abe et coll., 2010 [51] | Carboplatine : 3 | Dexaméthasone 20 mg, prométhazine 50 mg, ranitidine 50 mg | De 1:1 000 à 1:10 le 1 ^{er} jour en 3 étapes; De 1:10 à 1:1 le 2 ^e jour en 2 étapes | 2 jrs (3 h le 1 ^{er} jr, 9 h le 2 ^e jour) | 100 % |
| Gomez et coll., 2009 [107] | Carboplatine : 7 | Dexaméthasone ≥ 20 mg iv, clemastine 2 mg iv | De 1:1 000 à 1:1 en 4 étapes | 2 h | 71 % |
| Hesterberg et coll., 2009 [112] | Carboplatine : 30 | Fexofenadine 180 mg po et/ou desloratadine 5 mg po la veille et le matin pré-tx et, dexaméthasone 10 mg po | De 1:100 à 1:1 en 8 à 10 étapes | 11 h | 99 % |
| Castells et coll., 2008 [102] | Cisplatine : 3 Carboplatine : 60 Oxaliplatine : 1 | Diphénhydramine ou hydroxyzine 25 mg po ou iv, famotidine 20 mg iv ou ranitidine 50 mg iv, lorazépam 0,5-1 mg po ou iv (autant que nécessaire pour l'anxiété) | De 1:100 à 1:1 en 12 étapes | 5,8 h | Réactions sévères chez 6 % des tx (dose initiale complète avec tx) |
| Confino- Cohen et coll., 2005 [156] | Carboplatine : 23 | Dexaméthasone 8-12 mg iv, ondansétron iv | De 1:1 000 à 1:1 en 4 étapes | 6 h | 95 % |
| Lee et coll., 2005 [105] | Carboplatine : 31 | Diphénhydramine 25 mg iv, famotidine 20 mg iv, lorazépam 1 mg (autant que nécessaire pour l'anxiété) | De 1:100 à 1:1 en 12 étapes (haute concentration en externe) | 5,8 h (soins intensifs) ou 3,8 h (externe) | 85 % des tx sans symptômes (dose initiale complète avec tx) |
| Markman et coll., 2004 [161] | Carboplatine : 5 (désensibilisation et retraitement avec cisplatine ou carboplatine) | Zileuton 600 mg po QID (5 jrs), montelukast 10 mg po QD (5 jrs), indométhacine 50 mg po TID (1 jr), albuterol sulfate 8 mg po BID (1 jr), prednisone 96 h x 3 à débiter la veille, famotidine 20 mg iv, dexaméthasone 20 mg iv, diphénhydramine 50 mg iv | De 1:1 000 à 1:1 en 4 étapes | 90 min | 80 % |
| Jones et coll., 2003 [159] | Carboplatine : 5 (remplacé par le cisplatine après désensibilisation) | Dexaméthasone 20 mg po (4 jrs), diphénhydramine 50 mg po (4 jrs), ranitidine 50 mg iv, dexaméthasone 20 mg iv, ondansétron 8 mg iv 30 min pré-tx | De 1:1 000 à 1:1 en 4 étapes | 2 h | 60 % |

| Étude | n | Prémédication | Étape | Durée | Taux de succès |
|-----------------------------|-------------------|---|---------------------------------|--------|----------------|
| Rose et coll., 2003 [45] | Carboplatine : 33 | Dexaméthasone 20 mg po ou iv 6 h avant, dexaméthasone 20 mg iv et diphénhydramine 50 mg iv 30 min pré-tx | De 1:1 000 à 1:1 en 4 étapes | 16,5 h | 79 % |

BID : deux fois par jour; h : heures; iv : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; mg : miligramme; min : minutes; n : nombre de patients; QD : chaque jour; QID : quatre fois par jour; po : oralement; TID : trois fois par jour; tx : traitement.

ANNEXE III. Protocole de désensibilisation pour l'oxaliplatine

| Étude | n | Prémédication | Étape | Durée | Taux de succès |
|---|----|--|--|------------|----------------|
| Cortijo-Cascajares et coll., 2012 [114] | 21 | Corticostéroïdes 1 mg/kg/jr, ranitidine 300 mg/jr, cetirizine 20 mg/jr, montelukast 10 mg/jr administré la veille et 30 min avant le début | De 1:10 000 à 1:1 en 13 étapes | 3 h 15 min | 89 % |
| Syrigou et coll., 2009 [130] | 3 | n.d. | De 1:100 000 à 1:1 en 13 étapes | 8 h | 100 % |
| Castells et coll., 2008 [102] | 1 | Diphénhydramine ou hydroxyzine 25 mg po ou iv, famotidine 20 mg iv ou ranitidine 50 mg iv, lorazépam 0,5-1 mg po ou iv (autant que nécessaire pour l'anxiété) | De 1:100 à 1:1 en 12 étapes | 5,8 h | 100 % |
| Nozawa et coll., 2008 [163] | 1 | Granisetron hydrochloride 3 mg, dexaméthasone 8 mg | De 1:10 000 à 1:1 en 5 étapes | 8 h | 100 % |
| Wrzesinski et coll., 2007 [165] | 1 | Famotidine 20 mg iv QD, dexaméthasone 20 mg iv QD, diphénhydramine 50 mg iv QD, ondansétron 8 mg iv BID | De 1:10 000 à 1:1 en 5 étapes | 6 h | 100 % |
| Edmondson et coll., 2007 [157] | 1 | Aucune | De 1:10 000 à 1:1 en 12 étapes | 205 min | 100 % |
| Herrero et coll., 2006 [64] | 5 | Aucune | De 0,003 à 0,75 mg/min en plusieurs étapes | 5-6 h | 100 % |
| Mis et coll., 2005 [162] | 1 | Dexaméthasone 20 mg iv 45 min pré-tx, prednisone 20 mg 96 h x 4 doses la veille, diphénhydramine 50 mg iv, cimétidine 300 mg iv, ondansétron 8 mg iv | De 1:10 000 à 1:1 en 5 étapes | 8 h | 100 % |
| Lim et coll., 2004 [160] | 1 | Dexaméthasone 10 mg iv, metoclopramide 9 mg iv, lorazépam 2 mg po 30 min pré-tx | Continu à taux fixe (0,15 mg/ml) | 24 h | 100 % |
| Gammon et coll., 2004 [158] | 1 | Hydrocortisone 100 mg iv, diphénhydramine, famotidine | De 1:10000 à 1:1 en 5 étapes | 6 h | 100 % |
| Schüll et coll., 2001 [164] | 1 | Dexaméthasone 8 mg iv, ondansétron 8 mg iv | Continu à taux fixe | 48 h | 100 % |

BID : deux fois par jour; h : heures; iv : intraveineux; mg : milligramme; ml : millilitre; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; QD : chaque jour; po : oralement; tx : traitement.

ANNEXE IV Protocole de désensibilisation pour les taxanes

| Étude | n | Prémédication | Étape | Durée | Taux de succès |
|------------------------------------|---|---|---|--|--|
| Paclitaxel | | | | | |
| Castells et coll., 2008 [102] | 28 | Dexaméthasone 20 mg po 12 h pré-tx et le matin même, diphénhydramine ou hydroxyzine 25 mg po ou iv, famotidine 20 mg iv ou ranitidine 50 mg iv, lorazépam 0,5-1 mg po ou iv (autant que nécessaire pour l'anxiété) | De 1:100 à 1:1 en 12 étapes | 5,8 h | Plusieurs réactions sévères chez 6 % des tx (dose initiale complète avec tx) |
| Markman et coll., 2000 [74] | 5 | Dexaméthasone 20 mg po 36 h et 12 h pré-tx et le matin même et 20 mg iv 30 min pré-tx, diphénhydramine 50 mg iv, famotidine 20 mg iv | De 1:100 à 1:1 | 4 h | 100 % |
| Fishman et coll., 1999 [167] | 6 | Dexaméthasone 20 mg po 12 h et 6 h pré-tx, diphénhydramine 50 mg iv, cimetidine 300 mg iv 30 min pré-tx | De 1:100 000 à 1:1 en 20 étapes | 8 h 15 min | 100 % |
| Essayan et coll., 1996 [89] | 1 | n.d. | De 1:100 000 à 1:1 | n.d. | 100 % |
| Paclitaxel et docétaxel | | | | | |
| Gastaminza et coll., 2011 [166] | Docétaxel : 3 Paclitaxel : 3 les deux : 1 | Prednisone 60 mg po 17 h, 13 h, 1 h pré-tx, dexchlorphéniramine 5 mg iv 1 h pré-tx | De 1:10 000 à 1:1 en 5 étapes | 2 h | 1 pt avec réaction anaphylactique, tx complet |
| Feldweg et coll., 2005 [135] | 17 | Dexaméthasone 20 mg po 12 h et 6 h pré-tx, diphénhydramine 50 mg, ranitidine 50 mg iv | De 1:100 à 1:1 en 12 étapes | 5,8 h | 100 % |
| Lee et coll., 2005 [105] | Paclitaxel : 22 Docétaxel : 1 | Diphénhydramine 25 mg iv, famotidine 20 mg iv, lorazépam 1 mg (autant que nécessaire pour l'anxiété) | De 1:100 à 1:1 en 12 étapes (haute concentration en externe) | 5,8 h (soins intensifs) ou 3,8 h (externe) | 85 % des tx sans symptômes (dose initiale complète avec tx) |
| Docétaxel | | | | | |
| Reeves et coll., 2012 [168] | 2 | <i>Patient 1</i> dexaméthasone 20 mg iv, diphénhydramine 50 mg iv, famotidine 20 mg iv <i>Patient 2</i> | De 1:1 000 à 1:1 | 4 h | 100 % |

| Étude | n | Prémédication | Étape | Durée | Taux de succès |
|-------------------------------------|---|---|-----------------------------|-------|----------------|
| | | Avant admission : dexaméthasone 20 mg po aux 6 h, diphénhydramine 50 mg po aux 6 h, famotidine 20 mg po durant 24 h Avant initiation : dexaméthasone 20 mg po, ondansétron 8 mg iv, diphénhydramine 50 mg iv, famotidine 20 mg iv | | | |
| Zirbs et coll., 2011 [170] | 1 | n.d. | De 1:100 à 1:1 en 12 étapes | 4,8 h | 100 % |
| Cavazos Galvan et coll., 2010 [169] | 1 | Antihistaminiques, corticostéroïdes | De 1:100 à 1:1 en 12 étapes | 5,8 h | 100 % |

h : heures; iv : intraveineux; mg : miligramme; min : minutes; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; po : oralement; pt : patient; tx : traitement.

ANNEXE V. PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION EN DOUZE ÉTAPES

Les protocoles de désensibilisation proposés sont adaptés de Castells et coll. [102].

Particularités générales :

- L'amorce des tubulures doit être faite avec la solution préparée. En raison du faible débit lors des étapes initiales du protocole de désensibilisation, il est important que l'amorce de la tubulure soit faite jusqu'au patient. Différentes stratégies peuvent être employées telles qu'administrer la chimiothérapie dans le port A (site primaire), purger la tubulure du volume résiduel de soluté, accélérer le débit de la première étape jusqu'à ce qu'un volume équivalent au volume résiduel de la tubulure ait été administré ou prolonger la durée de la première étape d'une durée équivalente à l'administration du volume résiduel.
- Les sacs A et B ne sont jamais administrés au complet. Il est important de suivre les temps d'administration de chaque étape et de jeter la quantité restante des sacs A et B avant de passer au sac suivant.
- La quantité de chimiothérapie administrée des sacs A et B, lors des étapes 1 à 8 du protocole de désensibilisation, est négligeable (< 1 % de la dose totale). Afin d'éviter les erreurs de calcul, le sac C est préparé sans soustraire le total de la dose reçue aux sacs A et B.

Administration du cisplatine

Prémédication :

- Dexaméthasone (ou équivalent) (20 mg), oral, 12 et 6 heures avant la chimiothérapie
- Diphénhydramine (ou équivalent) (50 mg), i.v. 30 minutes avant la chimiothérapie
- Ranitidine (ou équivalent) (50 mg), i.v. 30 minutes avant la chimiothérapie

Tableau 14. Protocole de désensibilisation en douze étapes (p. ex. : cisplatine pour une dose totale de 200 mg)

| Solution | Volume à préparer | Concentration des solutions (mg/ml) | | Dose totale dans chaque solution (mg) |
|----------|----------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------------|
| A | 250 ml de NaCl 0,9 % | 0,008 | | 2 |
| B | 250 ml de NaCl 0,9 % | 0,08 | | 20 |
| C | 250 ml de NaCl 0,9 % | 0,8 | | 200 |

| Étape | Solution | Taux (ml/h) | Temps (min) | Dose administrée (mg) | Dose cumulative infusée (mg) |
|-------|----------|-------------|-------------|-----------------------|------------------------------|
| 1 | A | 2 | 15 | 0,004 | 0,004 |
| 2 | A | 5 | 15 | 0,01 | 0,014 |
| 3 | A | 10 | 15 | 0,02 | 0,034 |
| 4 | A | 20 | 15 | 0,04 | 0,074 |
| 5 | B | 5 | 15 | 0,1 | 0,174 |
| 6 | B | 10 | 15 | 0,2 | 0,374 |
| 7 | B | 20 | 15 | 0,4 | 0,774 |
| 8 | B | 40 | 15 | 0,8 | 1,574 |
| 9 | C | 10 | 15 | 2 | 3,574 |
| 10 | C | 20 | 15 | 4 | 7,574 |
| 11 | C | 40 | 15 | 8 | 15,574 |
| 12 | C | 75 | 184,4 | 184,4 | 200 |

Temps total : 5,82 h

h : heures; min : minute; mg : milligramme; ml : millilitre.

Particularités à prendre en considération [173] :

- Viser une hydratation de 2 à 3 litres dans la journée, incluant tous les volumes.
- Une hydratation et un débit urinaire convenables doivent être maintenus pour les 24 à 48 heures suivant l'administration du cisplatine.
- Certaines références recommandent de ne pas dépasser une administration de 1 mg/min de cisplatine. Pour les doses de cisplatine supérieures à 200 mg, il est possible d'ajuster (réduire) le débit de l'étape 12 afin de ne pas dépasser cette vitesse (1 mg/min).
- La solution A doit être administrée de façon extemporanée. Les solutions B et C doivent être utilisées à l'intérieur de 24 heures à température pièce. Passé ce temps, ces solutions doivent être jetées.

Administration du carboplatine

Prémédication :

- Dexaméthasone (ou équivalent) (20 mg), oral, 12 et 6 heures avant la chimiothérapie
- Diphénhydramine (ou équivalent) (50 mg), i.v. 30 minutes avant la chimiothérapie
- Ranitidine (ou équivalent) (50 mg), i.v. 30 minutes avant la chimiothérapie

Tableau 15. Protocole de désensibilisation en douze étapes (p. ex. : carboplatine pour une dose totale de 500 mg)

| Solution | Volume à préparer | Concentration des solutions (mg/ml) | | Dose totale dans chaque solution (mg) |
|----------|------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------------|
| A | 250 ml de dextrose 5 % | 0,02 | | 5 |
| B | 250 ml de dextrose 5 % | 0,2 | | 50 |
| C | 250 ml de dextrose 5 % | 2 | | 500 |

| Étape | Solution | Taux (ml/h) | Temps (min) | Dose administrée (mg) | Dose cumulative infusée (mg) |
|-------|----------|-------------|-------------|-----------------------|------------------------------|
| 1 | A | 2 | 15 | 0,01 | 0,01 |
| 2 | A | 5 | 15 | 0,025 | 0,035 |
| 3 | A | 10 | 15 | 0,05 | 0,085 |
| 4 | A | 20 | 15 | 0,1 | 0,185 |
| 5 | B | 5 | 15 | 0,25 | 0,435 |
| 6 | B | 10 | 15 | 0,5 | 0,935 |
| 7 | B | 20 | 15 | 1 | 1,935 |
| 8 | B | 40 | 15 | 2 | 3,935 |
| 9 | C | 10 | 15 | 5 | 8,935 |
| 10 | C | 20 | 15 | 10 | 18,935 |
| 11 | C | 40 | 15 | 20 | 38,935 |
| 12 | C | 75 | 184,4 | 461,065 | 500 |

Temps total : 5,82 h

h : heures; min : minute; mg : milligramme; ml : millilitre.

Particularités à prendre en considération :

- La dose de carboplatine à injecter dans le sac A peut être mesurée de deux façons. Une seringue à tuberculine peut être utilisée ou une dilution de la solution de départ (10 mg/ml) peut être effectuée.
 - Exemple de calcul de dilution : Préparer une solution de 1 ml (10 mg/ml) de carboplatine dans 9 ml de dextrose 5 % pour une concentration finale de 1 mg/ml. Prélever 1 % de la dose soit 5 ml (5 mg) de la solution pour l'exemple précédent et injecter dans le sac A.
- Les solutions A et B doivent être administrées de façon extemporanée. La solution C doit être utilisée à l'intérieur de 24 heures à température pièce. Passé ce temps, elle doit être jetée.

Administration de l'oxaliplatine

Prémédication :

- Dexaméthasone (ou équivalent) (20 mg), oral, 12 et 6 heures avant la chimiothérapie
- Diphénhydramine (ou équivalent) (50 mg), i.v. 30 minutes avant la chimiothérapie
- Ranitidine (ou équivalent) (50 mg), i.v. 30 minutes avant la chimiothérapie

Tableau 16. Protocole de désensibilisation en douze étapes (p. ex. : oxaliplatine pour une dose totale de 170 mg)

| Solution | Volume à préparer | Concentration des solutions (mg/ml) | | Dose totale dans chaque solution (mg) | |
|----------|------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| A | 250 ml de dextrose 5 % | 0,0068 | | 1,7 | |
| B | 250 ml de dextrose 5 % | 0,068 | | 17 | |
| C | 250 ml de dextrose 5 % | 0,68 | | 170 | |

| Étape | Solution | Taux (ml/h) | Temps (min) | Dose administrée (mg) | Dose cumulative infusée (mg) |
|-------|----------|-------------|-------------|-----------------------|------------------------------|
| 1 | A | 2 | 15 | 0,003 | 0,003 |
| 2 | A | 5 | 15 | 0,009 | 0,012 |
| 3 | A | 10 | 15 | 0,017 | 0,029 |
| 4 | A | 20 | 15 | 0,034 | 0,063 |
| 5 | B | 5 | 15 | 0,085 | 0,148 |
| 6 | B | 10 | 15 | 0,17 | 0,318 |
| 7 | B | 20 | 15 | 0,34 | 0,658 |
| 8 | B | 40 | 15 | 0,68 | 1,338 |
| 9 | C | 10 | 15 | 1,7 | 3,038 |
| 10 | C | 20 | 15 | 3,4 | 6,438 |
| 11 | C | 40 | 15 | 6,8 | 13,238 |
| 12 | C | 75 | 184,4 | 156,74 | 170 |

Temps total : 5,82 h

h : heures; min : minute; mg : milligramme; ml : millilitre.

Particularités à prendre en considération :

- La dose d'oxaliplatine à injecter dans le sac A peut être mesurée de deux façons. Une seringue à tuberculine peut être utilisée ou une dilution de la solution de départ (5 mg/ml) peut être effectuée.
 - Exemple de calcul de dilution : Préparer une solution de 1 ml (5 mg/ml) d'oxaliplatine dans 9 ml de dextrose 5 % pour une concentration finale de 0,5 mg/ml. Prélever 1 % de la dose soit 3,4 ml (1,7 mg) de la solution pour l'exemple précédent et injecter dans le sac A.
- Les solutions A et B doivent être administrées de façon extemporanée. La solution C doit être utilisée à l'intérieur de 24 heures à température pièce. Passé ce temps, elle doit être jetée.

Administration du paclitaxel

Prémédication :

- Dexaméthasone (ou équivalent) (20 mg), oral, 12 et 6 heures avant la chimiothérapie
- Diphénhydramine (ou équivalent) (50 mg), i.v. 30 minutes avant la chimiothérapie
- Ranitidine (ou équivalent) (50 mg), i.v. 30 minutes avant la chimiothérapie

Tableau 17. Protocole de désensibilisation en douze étapes (p. ex. : paclitaxel pour une dose totale de 300 mg)

| Solution | Volume à préparer | Concentration des solutions (mg/ml) | Dose totale dans chaque solution (mg) | | |
|----------|---|-------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| A | 250 ml de dextrose 5 % ou NaCl 0,9 % sans PVC | 0,012 | 3 | | |
| B | 250 ml de dextrose 5 % ou NaCl 0,9 % sans PVC | 0,12 | 30 | | |
| C | 250 ml de dextrose 5 % ou NaCl 0,9 % sans PVC | 1,2 | 300 | | |

| Étape | Solution | Taux (ml/h) | Temps (min) | Dose administrée (mg) | Dose cumulative infusée (mg) |
|-------|----------|-------------|-------------|-----------------------|------------------------------|
| 1 | A | 2 | 15 | 0,006 | 0,006 |
| 2 | A | 5 | 15 | 0,015 | 0,021 |
| 3 | A | 10 | 15 | 0,03 | 0,051 |
| 4 | A | 20 | 15 | 0,6 | 0,111 |
| 5 | B | 5 | 15 | 0,15 | 0,261 |
| 6 | B | 10 | 15 | 0,3 | 0,561 |
| 7 | B | 20 | 15 | 0,6 | 1,161 |
| 8 | B | 40 | 15 | 1,2 | 2,361 |
| 9 | C | 10 | 15 | 3 | 5,361 |
| 10 | C | 20 | 15 | 6 | 11,361 |
| 11 | C | 40 | 15 | 12 | 23,361 |
| 12 | C | 75 | 184,4 | 476,639 | 300 |

Temps total : 5,82 h

h : heures; min : minute; mg : milligramme; ml : millilitre.

Particularités à prendre en considération :

- Pour des doses supérieures à 300 mg, la dilution du sac C doit être faite dans un volume de 500 ml afin de respecter les concentrations maximales recommandées (0,3-1,2 mg/ml). **Ainsi, la vitesse d'administration des étapes 9 à 12 devra être doublée pour conserver les mêmes doses administrées (20 ml/h pour 3 mg en 15 minutes à l'étape 9, 40 ml/h pour 6 mg en 15 minutes à l'étape 10, etc.).**
- Administrer avec une tubulure avec filtre de 0,22 µ.
- La dose de paclitaxel à injecter dans le sac A peut être mesurée de deux façons. Une seringue à tuberculine peut être utilisée ou une dilution de la solution de départ (6 mg/ml) peut être effectuée.
 - Exemple de calcul de dilution : Préparer une solution de 1 ml (6 mg/ml) de paclitaxel dans 9 ml de dextrose 5 % pour une concentration finale de 0,6 mg/ml. Prélever 1 % de la solution soit 5 ml (3 mg) de la solution pour l'exemple précédent et injecter dans le sac A.
- Les solutions A et B doivent être administrées de façon extemporanée. La solution C doit être utilisée à l'intérieur de 24 heures à température pièce. Passé ce temps, elle doit être jetée.

Administration du docétaxel

Prémédication :

- Dexaméthasone (ou équivalent) (20 mg), oral, 12 et 6 heures avant la chimiothérapie
- Diphénhydramine (ou équivalent) (50 mg), i.v. 30 minutes avant la chimiothérapie
- Ranitidine (ou équivalent) (50 mg), i.v. 30 minutes avant la chimiothérapie

Tableau 18. Protocole de désensibilisation en douze étapes (p. ex. : docétaxel pour une dose totale de 150 mg)

| Solution | Volume à préparer | Concentration des solutions (mg/ml) | Dose totale dans chaque solution (mg) | | |
|----------|---|-------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| A | 250 ml de dextrose 5 % ou NaCl 0,9 % sans PVC | 0,006 | 1,5 | | |
| B | 250 ml de dextrose 5 % ou NaCl 0,9 % sans PVC | 0,06 | 15 | | |
| C | 250 ml de dextrose 5 % ou NaCl 0,9 % sans PVC | 0,6 | 150 | | |

| Étape | Solution | Taux (ml/h) | Temps (min) | Dose administrée (mg) | Dose cumulative infusée (mg) |
|-------|----------|-------------|-------------|-----------------------|------------------------------|
| 1 | A | 2 | 15 | 0,003 | 0,003 |
| 2 | A | 5 | 15 | 0,0075 | 0,0105 |
| 3 | A | 10 | 15 | 0,015 | 0,0255 |
| 4 | A | 20 | 15 | 0,03 | 0,0555 |
| 5 | B | 5 | 15 | 0,075 | 0,1305 |
| 6 | B | 10 | 15 | 0,15 | 0,2805 |
| 7 | B | 20 | 15 | 0,3 | 0,5805 |
| 8 | B | 40 | 15 | 0,6 | 1,1805 |
| 9 | C | 10 | 15 | 1,5 | 2,6805 |
| 10 | C | 20 | 15 | 3 | 6,6805 |
| 11 | C | 40 | 15 | 6 | 11,6805 |
| 12 | C | 75 | 184,4 | 138,32 | 150 |

Temps total : 5,82 h

h : heures; min : minute; mg : milligramme; ml : millilitre.

Particularités à prendre en considération :

- Pour des doses supérieures à 200 mg, la dilution du sac C doit être faite dans un volume de 500 ml afin de respecter les concentrations maximales recommandées (0,3-0,74 mg/ml). **Ainsi, la vitesse d'administration des étapes 9 à 12 devra être doublée pour conserver les mêmes doses administrées (20 ml/h pour 1,5 mg en 15 minutes à l'étape 9, 40 ml/h pour 3 mg en 15 minutes à l'étape 10, etc.).**
- La dose de docétaxel à injecter dans le sac A peut être mesurée de deux façons. Une seringue à tuberculine peut être utilisée ou une dilution de la solution de départ (10 mg/ml) peut être effectuée.
 - Exemple de calcul de dilution : Préparer une solution de 1 ml (10 mg/ml) de docétaxel dans 9 ml de dextrose 5 % pour une concentration finale de 1 mg/ml. Prélever 1 % de la solution soit 1,5 ml (1,5 mg) de la solution pour l'exemple précédent et injecter dans le sac A.
- Les solutions A et B doivent être administrées de façon extemporanée. La stabilité de la solution C est de 8 heures et celle de la solution pour perfusion est de 4 heures (incluant l'administration).

ANNEXE VI. CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré.