

Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de l'Association de Chirurgie Hépatobilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT), de la Société Française de Pathologie (SFP), de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF), du Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine (RENAPE), de Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont la Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et la Fédération de Radiologie Interventionnelle (FRI)).

Chapitre 25

Hypersensibilité aux thérapies prescrites en oncologie digestive

Date de cette version :
04/07/2026

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org ou www.snfge.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



Recommandations sous égide de :



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE



Société française
d'allergologie



Groupe de travail et réflexion
en allergie médicamenteuse

- **Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO)**
- **Société Française d'Allergologie (SFA) et de son Groupe de Travail et réflexion en Allergie Médicamenteuse (TRAM)**

GROUPE DE TRAVAIL :

Cyrille HOARAU (Tours) coordonnateur

Alice BOILEVE (Villejuif), Morgane COLLET (Angers), Aziliz DANIEL (Tours), Marine JARY (Clermont-Ferrand), Thierry LECOMTE (Tours), David LEPAGE (Pontoise), Diane PELLETIER DE CHAMBURE (Lille), Florence RANCHON (Lyon), Florian SLIMANO (Reims), Anthony TURPIN (Lille), Elleni-Sofia VAIA (Valréas).

RELECTURE TRAM, SFPO et SFA : Pauline BARBIER (Nancy), Arthur BAUER (Clermont-Ferrand), Frédéric BERARD (Lyon), Daniel BURLACU (Aurillac), Amory DEMAZIERE (Vichy), Virginie DOYEN (Namur), Noémie GEST (Paris), Ileana GHIORDANESCU (Tours), Lucie JACQUOT (Clermont-Ferrand), Manel HADJ SADOK (Vichy), Alireza MALEKI (Tours), Catherine NEUKIRCH (Paris), Chloé PLICHON (Tours), Sylvie SALET (Clermont-Ferrand), Caroline STREICHER (Brive), Sophie TREVIS (Clermont Ferrand), Joana VITTE (Reims).

RELECTURE EXTERNE :

Thomas APARICIO (Paris), Simon AZAN (Montpellier), Olivier BOUCHE (Reims), Vincent BOURGEOIS (Boulogne-sur-Mer), Vincent BREILH (Pessac), Sidonie CALLON (Reims), Claire CAPELLE (Boulogne-sur-Mer), Bruno CHAUFFERT (Saint-Quentin), Claudiu Pavel CORNEA (Lille), Domitille DANO BOTTI (Marseille), Philippe DEBOURDEAU (Arles), Philippe DOMINICI (Marseille), Nadine FAURE (Villefranche-de-Rouergue), Victoire GRANGER (Grenoble), Alexandra HEURGUE (Reims), Nadia KABOUL (Verdun), Côme LEPAGE (Dijon), Guillaume MARIE (Boulogne-sur-Mer), William MINA (Troyes), Jonathan OLESINSKI (Villefranche-de-Rouergue), Florence OSAER (Clermont-Ferrand), Alexia PAZTRONI (Annemasse), Juliette THAURY (Pau), Ahmed Taieb YAYE (Charleville).

Comment citer ce chapitre :

Hoarau C, Boilève A, Collet M, Daniel A, Jary M, Lepage D, Pelletier de Chambure D, Ranchon F, Slimano F, Turpin A, Vaia ES, Lecomte T, Bouché O. « Hypersensibilités aux thérapies prescrites en oncologie digestive ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Juillet 2026, en ligne [<http://www.tncd.org>].

PLAN

Chapitre 1 : Introduction / Préambule	5
Chapitre 2 : Définition, physiopathologie, classification des hypersensibilités aux agents anticancéreux	7
Hypersensibilités immédiates	7
Hypersensibilités retardées	10
Classification de la sévérité des réactions d'hypersensibilité immédiate	11
Chapitre 3 : Principaux anticancéreux concernés par les hypersensibilités en oncologie digestive	13
1) Sels de platine	Erreur ! Signet non défini.
a) Carboplatine	Erreur ! Signet non défini.
b) Oxaliplatine	Erreur ! Signet non défini.
c) Cisplatine	15
d) Réactions croisées entre les sels de platine	15
2) Taxanes (paclitaxel, docetaxel)	15
3) Anticorps monoclonaux thérapeutiques (cetuximab, trastuzumab, panitumumab, bevacizumab ...)	17
a) Spécificité du cetuximab	17
b) Autres anticorps monoclonaux :	20
4) Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)	21
5) Médicaments associés aux anticancéreux (inhibiteur de la pompe à protons, latex, antiseptiques, AB, antiémétiques, corticoïdes...)	21
Chapitre 4 : Manifestations cliniques des hypersensibilités aux agents anti-cancéreux	24
1. Réactions immédiates	24
2. Réactions d'hypersensibilités retardées	28
Chapitre 5 : Prise en charge	31
1. « Prophylaxie » des réactions d'hypersensibilité	33
1.1 Paclitaxel	

1.2. Docetaxel	
1.3. Cetuximab	
1.4. Bevacizumab	
1.5. Trastuzumab	
2. Gestion de l'hypersensibilité	42
i) Dans l'urgence	42
(1) Prise en charge pratique de l'anaphylaxie dans l'urgence	43
(2) Prise en charge d'une hypersensibilité immédiate mais non anaphylactique	50
(3) Prise en charge d'une hypersensibilité retardée	51
ii) A distance : Explorations allergologiques dans les hypersensibilités aux agents anticancéreux (tests cutanés, examens biologiques, tests de réintroduction)	51
(1) Place des tests cutanés (TC).	52
(2) Modalité de réalisation des tests cutanés	53
(3) Examens biologiques	53
(4) Place des tests de réintroduction et de l'accoutumance	55
3. Accoutumance	59
i) Généralités sur les accoutumances médicamenteuses	59
ii) Accoutumances aux chimiothérapies	59
iii) Efficacité	60
iv) Tolérance	60
v) Modalités pratiques	61
vi) Accoutumances aux TKI	
Chapitre 6 : Cadre réglementaire et recommandations sur la préparation et l'utilisation des anticancéreux pour les tests allergologiques, tests biologiques ou les accoutumances	65
1. Circuit du médicament anticancéreux injectable	65
2. Le type de préparations dans le domaine de l'allergologie	66
Chapitre 7 : Bibliographie	69

25.1. INTRODUCTION

25.1.1. Préambule

Les réactions d'hypersensibilité aux anticancéreux concernent toutes les classes médicamenteuses (chimiothérapies cytotoxiques, petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase, biomédicaments ...) ; les excipients peuvent être également imputables. Le spectre des manifestations cliniques est large, du simple prurit à des réactions sévères immédiates (anaphylaxie) ou des réactions systémiques retardées sévères dont les toxidermies médicamenteuses (SCARs : *Severe cutaneous adverse reaction*), et dans de rares cas, à des décès. Leurs fréquences sont mal connues, et elles sont probablement sous-déclarées. Compte tenu de leur gravité potentielle et de leur impact sur la stratégie thérapeutique du cancer, il est nécessaire que les médecins prescripteurs de médicaments anticancéreux disposent d'un référentiel actualisé sur les hypersensibilités pour optimiser la prise en charge des patients. Chez un patient qui a présenté une réaction d'hypersensibilité sévère à un anticancéreux, la poursuite de ce médicament en cas d'absence d'alternative équivalente est un enjeu majeur.

La prise en charge des réactions d'hypersensibilité aux anticancéreux en oncologie (digestive) n'est pas standardisée et il n'existe pas, en France, de référentiel sur le sujet. Ce chapitre du TNCD a pour objectifs d'informer sur :

- les mécanismes physiopathologiques impliqués ;
- les présentations cliniques des réactions d'hypersensibilité lors de l'administration d'anticancéreux ;
- les différentes classifications, terminologies utilisées et leurs intérêts en pratique pour évaluer de façon appropriée leur gravité ;
- des propositions de protocoles pour prévenir, gérer, explorer ces réactions, afin de limiter leurs impacts sur la prise en charge des patients et réduire les pertes de chances.

Ces recommandations passent en revue les aspects cliniques et les stratégies actuelles de prise en charge et d'explorations des réactions d'hypersensibilités, particulièrement pour les hypersensibilités immédiates des molécules les plus souvent utilisées en oncologie digestive.

25.1.2. Méthodologie

Ce document a été rédigé sur la base d'avis d'experts et d'une revue de la littérature à partir de la base de données Medline interrogée avec les mots clés en anglais ou en français (*anaphylaxis, hypersensitivity, oncology, chemotherapeutic agents, drugs...*), sans limitation de date.

Les présentes recommandations ont été gradées selon le niveau des preuves disponibles dans la littérature (grade A, B ou C), ou en cas de preuves insuffisantes selon l'accord ou avis d'experts.

Tableau 1 : Système de gradation des recommandations utilisé dans ce chapitre

Grade	Niveau de preuve correspondant
A	Recommandation forte basée par exemple sur un/des essai(s) comparatif(s) randomisé(s) de forte puissance, une/des méta-analyses d'essai(s) comparatif(s) randomisé(s), ou une analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B	Recommandation basée sur une présomption scientifique à partir d'essais comparatifs randomisés de faible puissance, d'études comparatives non randomisées bien menées ou d'études de cohortes.
C	Recommandation basée sur un faible niveau de preuve à partir d'études cas-témoins, d'études comparatives comportant des biais importants, d'études rétrospectives, de séries de cas, d'études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).
Accord ou avis d'experts	Recommandation basée sur un accord ou avis d'experts en l'absence de données suffisantes de la littérature.

25.2. DEFINITION, PHYSIOPATHOLOGIE, CLASSIFICATION DES HYPERSENSIBILITES DES AGENTS ANTI-CANCEREUX

Les hypersensibilités sont des réactions inadaptées et reproductibles vis-à-vis de molécules exogènes. Il s'agit le plus souvent de protéines, de glycoprotéines ou de molécules chimiques qui activent de manière excessive et inadaptée le système immunitaire.

Les hypersensibilités ne se produisent que chez quelques individus. Elles sont la conséquence d'une activation directe ou indirecte de cellules de l'immunité. Elles sont reproductibles après chaque réexposition (Naisbitt DJ et al, 2000). Elles font partie des effets indésirables des médicaments, mais se distinguent des autres par le caractère imprévisible et indépendant de la dose (type B de la classification de Rawlins et Thompson de 1977) (Rawlins MD et al, 1977). En pratique, les réactions d'hypersensibilité peuvent être classées selon les symptômes (phénotypes) en immédiates (quelques minutes à quelques heures après exposition) ou en retardées (plusieurs heures à plusieurs jours / semaines après exposition) (Taniguchi et al, 2014, Popescu et al, 1996).

Elles peuvent être également classées selon les mécanismes impliqués (endotypes) et, notamment, selon les types de récepteurs engagés dans la reconnaissance du médicament, les médiateurs, les cytokines et/ou les cellules mis en jeu.

25.2.1. Hypersensibilités immédiates

Les phénotypes de l'hypersensibilité immédiate (HSI) ont une présentation clinique caractéristique mais non spécifique qui sera développée ultérieurement dans le chapitre 3. L'anaphylaxie correspond à la forme sévère des HSI où le pronostic vital peut être engagé. Mais que les phénotypes soient sévères ou pas, ils sont la conséquence de l'activation cellulaire de mastocytes et de basophiles, et de la libération de médiateurs, comme l'histamine (molécule vasoactive) (Pałgan K et al, 2023). Ces médiateurs sont contenus dans des granules préformés présents dans le cytoplasme des mastocytes et des basophiles. Cela explique la rapidité de survenue des symptômes après l'exposition au médicament (quelques minutes par voie intraveineuse ou musculaire ; de quelques minutes à plusieurs heures pour la voie sous-cutanée ou orale). D'autres médiateurs provenant des neutrophiles ou des plaquettes peuvent également être impliqués dans ces réactions d'hypersensibilité immédiate (Gill PS, et al, 2015). Les médiateurs impliqués ont un effet vasodilatateur, avec pour conséquence une réduction du débit au niveau des vaisseaux concernés et une extravasation du plasma (fuite capillaire) vers les tissus. Ces 2 effets conduisent respectivement à une hypoperfusion localisée puis généralisée et à une inflammation stérile des tissus et organes, responsable de leurs dysfonctionnements. La vasodilatation est rapidement réversible avec l'adrénaline

(vasoconstriction), alors que la fuite capillaire est moins sensible à l'adrénaline. Ainsi, compte tenu du caractère séquentiel des effets des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate et de l'effet de l'adrénaline, plus vite les effets de la vasodilatation seront pris en charge (injection d'adrénaline), moins il y aura souffrances d'organe et donc moins de risque de d'évolution vers l'anaphylaxie sévère.

L'activation des mastocytes et des basophiles peut être dépendante de récepteurs de l'immunité adaptative comme les IgE ou les IgG, définissant alors l'allergie (ou hypersensibilité allergique) (Kanagaratham et al, 2020). Ces IgE ou IgG ne sont pas présents à la naissance. Ils apparaissent obligatoirement après une première ou plusieurs expositions (appelé phase de sensibilisation). L'activation des mastocytes ou des basophiles peut également être dépendante de récepteurs de l'immunité innée, définissant les hypersensibilités non allergiques. On retrouve, parmi ces récepteurs de l'immunité innée, les récepteurs aux anaphylatoxines, C3aR, C5aR ou encore d'autres récepteurs couplés à des protéines G, comme le MRGPRX2 ou le récepteur EP3 (récepteur de la prostaglandine PGE2), les récepteurs de type 4 à l'histamine ou certains récepteurs purinergiques (Castells M et al, 2025 ; Yu Y et al, 2016; Schulman ES et al, 2023). Ces récepteurs sont présents dès la naissance, ce qui explique que des réactions d'hypersensibilité soient possibles dès la première exposition.

Que l'on soit dans une activation dépendante ou non des IgE, les médiateurs libérés par les mastocytes et les basophiles sont identiques, expliquant des symptômes similaires.

Bien qu'une nouvelle classification sur les endotypes ait été publiée en 2023 par l'académie européen d'allergologie et immunologie clinique (EAACI) (Jutel M et al, 2023) qui ne différencie plus hypersensibilité et allergie, il existe en pratique clinique un intérêt à conserver cette distinction. L'hypersensibilité allergique : 1) est indépendante de la dose (effet *on/off*) avec un seuil réactogène souvent faible, une variabilité et imprévisibilité de la sévérité de la réaction, liée à la présence de cofacteurs comme l'infection, la prise d'IPP ou d'AINS, l'alcool, les menstruations, le stress ou la fatigue intense ; 2) nécessite une exposition au préalable, avec une reproductibilité quasi systématique en cas de nouvelle exposition et un engagement possible du pronostic vital ; 3) conduit à une contre-indication de la molécule ou à une recommandation de réintroduction selon un protocole d'accoutumance (voir **chapitre 5 « Prise en charge »**). A l'inverse, l'hypersensibilité non-allergique est : 1) dose dépendante ; 2) ne nécessite pas d'exposition au préalable ; 3) ne conduit pas systématiquement à une contre-indication de la molécule suspecte. Dans certains cas d'hypersensibilités non allergiques sévères, des protocoles d'accoutumance sont également proposés (Verdoia M, et al. 2023).

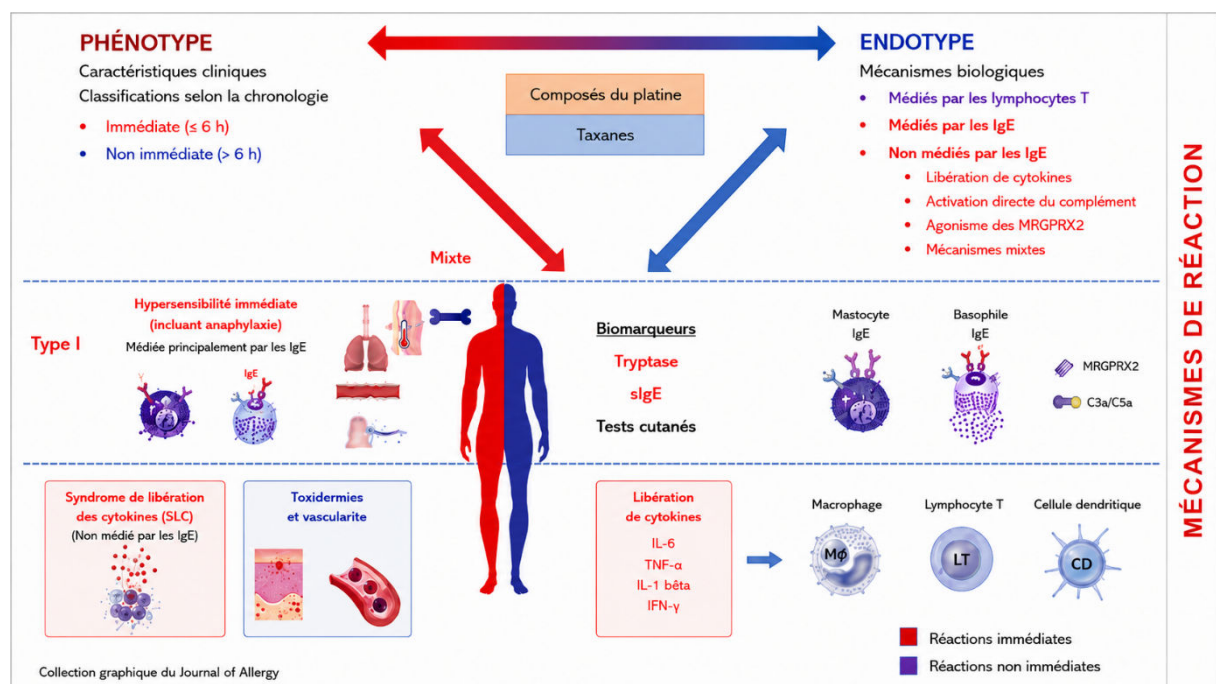
Les phénotypes de l'hypersensibilité immédiate peuvent être également la conséquence de l'activation de cellules immunitaires mononuclées et lymphocytaires, comme les monocytes,

les macrophages, les cellules dendritiques ou les lymphocytes. Ces dernières vont libérer des cytokines inflammatoires, comme l'IL1b, l'IL-6, l'INF γ ou le TNF α , de façon massive et brutale et induire une inflammation tissulaire aigue, pouvant être associée à une hypoperfusion des organes. Ce mécanisme d'hypersensibilité définit le syndrome de libération de cytokines ou syndrome de relargage de cytokines (*cytokine release syndrome*) (Shimabukuro-Vornhagen A et al, 2018). Compte tenu du mécanisme, avec notamment la nécessité de transcrire l'ADN en protéines, les symptômes liés à un syndrome de libération de cytokines sont plus tardifs (le plus souvent dans les 2 à 4 heures après le début de l'exposition au médicament) et sont associés à un syndrome inflammatoire biologique important (Lee DW et al, 2014).

Que l'on soit dans le cadre d'une hypersensibilité immédiate mastocytaire dépendante ou non des IgE ou dans celle d'un syndrome de libération de cytokines, les symptômes peuvent conduire rapidement à une hypoperfusion et à une souffrance d'organe qui peuvent engager le pronostic vital.

De nombreux experts regroupent ainsi sous le terme d'anaphylaxie, l'ensemble des hypersensibilités immédiates pouvant mettre en jeu le pronostic vital, quel que soit le mécanisme d'hypersensibilité, y compris le syndrome de libération de cytokines (**Figure 1** inspiré de I Ghiordanescu et al JACI et Castells M. 2017).

Figure 1 : Phénotypes endotypes et biomarqueurs des anaphylaxies et hypersensibilités aux agents anticancéreux (d'après I Ghiordanescu et al.)



REFERENCES

- La connaissance des mécanismes impliqués dans les hypersensibilités immédiates liées aux médicaments anticancéreux permet de comprendre pourquoi l'adrénaline (puissant vasoconstricteur) doit être utilisée précocement devant toute anaphylaxie (voir **chapitre 25.4.**), quel que soit le mécanisme pour rétablir la perfusion des tissus, afin de réduire la souffrance d'organes et le risque d'évolution vers les formes plus sévères, réfractaires ou léthales. (*accord d'experts*).

25.2.2. Hypersensibilités retardées

Le phénotype d'hypersensibilité retardée est la conséquence d'une cytotoxicité dépendante d'une activation lymphocytaire T ou d'IgG (allergie retardée) ou directement par des lésions tissulaires indépendantes de l'immunité adaptative (hypersensibilité non allergique) (Chu MT et al, 2023). Les symptômes qui apparaissent plusieurs heures ou jours après l'exposition au médicament sont responsables d'atteintes d'organes ou de types cellulaires isolés (neutropénie, anémie, thrombopénie) ou associées. L'atteinte cutanée va être responsable de toxidermies (exanthème maculopapuleux, syndrome de Steven Johnson/Lyell) dont certaines peuvent être associées à des atteintes systémiques (syndrome hyperéosinophilique systémique avec rash induit par les médicaments (DRESS), maladie sérique, vascularites,...) qui peuvent être légères, modérées ou sévères. Comme les anaphylaxies, ces hypersensibilités retardées peuvent parfois engager le pronostic vital. En dehors de l'exanthème maculopapuleux (avec atteinte < 50 % de la surface corporelle), les toxidermies et les atteintes systémiques retardées conduisent à la contre-indication des médicaments anticancéreux responsables (avis spécialisé++).

Certains agents anticancéreux, comme les inhibiteurs de points de contrôle immunologique, comme notamment les anticorps monoclonaux dirigés contre CTLA-4 (ipilimumab) ou PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab), peuvent induire une activation immunitaire non spécifique dirigée contre des tissus sains. Il ne s'agit pas dans ces cas d'une reconnaissance immunitaire excessive vis-à-vis de la molécule (hypersensibilité) mais la conséquence du blocage de la tolérance périphérique, favorisant l'expansion de clones auto-réactifs et la production de cytokines inflammatoires (Yin Q et al, 2023 ; Casagrande S et al, 2024 ; Schneider BJ et al, 2021). Les symptômes seront discutés dans le chapitre 3.

25.2.3. Classifications de la sévérité des réactions d'hypersensibilité immédiate

Il existe plusieurs classifications pour grader la sévérité des réactions d'hypersensibilité. Ces classifications sont utilisées dans les études épidémiologiques mais surtout en pratique clinique courante pour adapter la prise en charge de ces réactions qui peuvent engager le pronostic vital.

Une des premières classifications de la sévérité est celle de Ring et Messmer qui date de 1976 mais qui ne concerne que les HSI (Ring J et al, 1977). Elle faisait référence à cette époque aux réactions dites « anaphylactoïdes », terme qui n'est plus actuellement utilisé. Depuis, plusieurs adaptations ont été réalisées dont les dernières proposent de classer les hypersensibilités immédiates en 4 grades :

- Grade I : réaction légère = atteinte cutanée (urticaire, angioedème) ;
- Grade II : réaction modérée = atteinte d'organe sans dysfonctionnement (Exemple : atteinte respiratoire : toux, dyspnée, sibilants sans désaturation) ;
- Grade III : réaction grave = atteinte d'organe avec dysfonctionnement (Exemple : atteinte respiratoire : toux, dyspnée, sibilants avec désaturation) ;
- Grade IV : réaction sévère = arrêt respiratoire ou cardiaque.

D'autres classifications sont également utilisées comme celle de Brown (Brown SG et al, 2004) ou de Muraro (Muraro A et al, A2014) de grade 1 (léger), 2 (modéré) et 3 (sévere).

La classification NCI-CTC (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) est, comme son nom l'indique, une terminologie descriptive utilisée pour rapporter les effets secondaires des médicaments. Dans sa présentation « globale », elle différencie plusieurs grades de sévérité :

- Grade 1 : Léger : asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré : nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI NCI-CTC

Il existe cependant une terminologie plus spécifique adaptée, selon les organes atteints, pour l'anaphylaxie :

Anaphylaxis -NCI-CTC

- Grade 3 : Bronchospasme symptomatique, avec ou sans urticaire ; intervention parentérale indiquée
- Grade 4 : Œdème/angioedème lié à une allergie ; hypotension ; conséquences potentiellement mortelles ; intervention urgente indiquée
- Grade 5 : Décès

Mais quelle que soit la terminologie utilisée du NCI-CTC (générique ou spécifique), ce score n'est pas adapté pour prescrire un traitement dans l'urgence puisque ce même traitement intervient dans l'élaboration du score (score générique) ou classe de manière inadaptée la sévérité des symptômes (grade 4 pour un angioedème qui n'est pas un symptôme grave d'une hypersensibilité, contrairement à la détresse respiratoire coté grade 3 pour le bronchospasme). Cette classification a un intérêt surtout descriptif issue des pratiques de l'évaluation de la tolérance des traitements dans le cadre des essais thérapeutiques pour grader secondairement un effet secondaire d'une chimiothérapie et non pour proposer une thérapeutique dans l'urgence (voir **chapitre 25.5**).

Parmi l'ensemble des effets secondaires, il est important de pouvoir reconnaître une hypersensibilité et, notamment, une anaphylaxie aux médicaments anticancéreux de manière à traiter de façon optimale les patients et éviter toute perte de chance.

REFERENCES

- Compte tenu des mécanismes impliqués dans l'anaphylaxie et de l'action de l'adrénaline : la priorité en pratique clinique pour traiter le patient n'est pas de « grader » l'anaphylaxie (forme sévère d'une hypersensibilité immédiate) **mais de la reconnaître** et de la traiter systématiquement et, quelle que soit la gravité, par de l'adrénaline (voir **chapitre 25.5 « prise en charge »**) (*accord d'experts*)
- Dans le cadre d'une étude rétrospective ou prospective **et en dehors de la prise en charge en urgence**, nous recommandons d'utiliser la classification NCI-CT pour évaluer la tolérance du traitement (*accord d'experts*).

Ainsi, pour améliorer la prise en charge des hypersensibilités, il est nécessaire de comprendre les mécanismes impliqués, de connaître les principales molécules anticancéreuses responsables, de savoir reconnaître les différents phénotypes, de savoir évaluer rapidement

la sévérité de ces réactions, adapter les traitements dans l'urgence (savoir notamment quand utiliser l'adrénaline), sans perdre de temps, mais également de connaître les modalités pratiques des explorations à mener et la prise en charge thérapeutique à distance comme l'accoutumance médicamenteuse, ainsi que le cadre réglementaire qui doit être associé à ce type de prise en charge.

25.3. PRINCIPAUX ANTICANCEREUX CONCERNES PAR LES HYPERSENSIBILITES EN ONCOLOGIE DIGESTIVE

La majorité des hypersensibilités aux agents anticancéreux sont des réactions d'hypersensibilité immédiates (HSI). Elles sont présentées dans le chapitre suivant pour les principales molécules.

25.3.1. Sels de platine

Les sels de platine, synthétisés dès le XIX^e siècle, sont prescrits en tant qu'agents anticancéreux depuis les années 1970 (Poletto-ARCAGY-GINECO B. Infocancer 2025). Leur mécanisme d'action repose sur une activité cytostatique : ils se lient à l'ADN, bloquant ainsi sa réplication et induisant l'apoptose cellulaire.

Le cisplatine est le premier composé de cette classe à avoir été utilisé en clinique (Poletto-ARCAGY-GINECO B. Infocancer 2025). Le 2^{ème} est le carboplatine, souvent associé à un taxane dans la combinaison carboplatine-paclitaxel (Poletto-ARCAGY-GINECO B. Infocancer 2025). L'oxaliplatine est le dernier agent de cette famille à avoir été commercialisé (Poletto-ARCAGY-GINECO B. Infocancer 2025). La première réaction d'hypersensibilité immédiate aux sels de platine a été décrite pour le cisplatine. Mais c'est le carboplatine qui est le sel de platine le plus fréquemment responsable d'hypersensibilité immédiate. L'incidence est de moins de 1 % lors de la 1^{ère} administration et jusqu'à 44 % dans le cadre d'une réintroduction secondaire (Morgan JS et al, 1994). Pour l'oxaliplatine, l'incidence de survenue d'une hypersensibilité est de 7 à 24 %. Pour le carboplatine et l'oxaliplatine, les hypersensibilités surviennent en médiane au 8^{ème} cycle (Wong JT et al, 2014 ; Lee CW et al, 2005). Le cisplatine est le moins pourvoyeur d'hypersensibilité immédiate avec une incidence de 5 %, survenant en moyenne à partir du 6^{ème} cycle (Pagani M. 2010). Les réactions d'HSI aux sels de platines apparaissent

généralement après plusieurs cycles de traitement et, particulièrement, à une réintroduction après une période d'arrêt de traitement. Ce risque est majoré avec un intervalle d'arrêt supérieur à 2 ans. Le délai de la réaction d'hypersensibilité après exposition est variable de quelques minutes à quelques jours.

25.3.1.1. Carboplatine

L'incidence des hypersensibilités immédiates imputables au carboplatine est particulièrement décrite dans les cancers gynécologiques, avec peu de données pour les cancers digestifs où il est relativement peu prescrit (Markman M et al, 1999 ; Polyzos A et al, 2001 ; Sliesoraitis S et al, 2005 ; Castells M. 2006). L'incidence rapportée varie de 8 % à 44 % selon les études (Markman M et al, J Clin Oncol.1999 ; Polyzos A et al, 2001 ; Sliesoraitis S et al, 2005).

Le facteur de risque d'hypersensibilité immédiate aux sels de platine est l'exposition antérieure à la molécule ou à un autre sel de platine, suggérant fortement un mécanisme IgE dépendant où une exposition préalable est nécessaire (Polyzos A et al, 2001 ; Sliesoraitis S et al, 2005 ; Castells M. 2006 ; Pagani M et al, 2008). En effet, le risque d'une hypersensibilité immédiate pour le carboplatine durant les 6 premiers cycles augmente de 1 % à chaque cycle. Il augmente de 27 % après la 7^{ème} administration, et le risque est maximal à la 8^{ème} et 9^{ème} administration (Markman M et al, 1999 ; Markman M et al, 2003). Cette majoration du risque d'hypersensibilité a également été décrite pour le cisplatine et l'oxaliplatine (Pagani M et al, 2008 ; Syrigou E et al, 2009). Certaines associations majorent le risque : c'est le cas de l'association carboplatine-paclitaxel, qui dans l'étude CALYPSO, rapporte 33 % d'hypersensibilité immédiate tout grade confondu, contre 15,5 % dans le groupe carboplatine-doxorubicine pégylée liposomale (Pujade-Lauraine E et al, 2010). Dans cette étude, les facteurs prédictifs d'hypersensibilité étaient l'âge et le schéma de chimiothérapie reçu : les patients traités par carboplatine-doxorubicine pégylée liposomale et âgés de 70 ans ou plus présentaient moins de risque d'hypersensibilité (Pujade-Lauraine E et al, 2010).

25.3.1.2. Oxaliplatine

L'oxaliplatine est responsable d'HSI dans 0,5 à 25 % des cas avec un maximum d'incidence à la 7^{ème} ou 8^{ème} administration, généralement après 5 à 10 minutes du début de la perfusion (Syrigou E et al, 2009 ; Castells M. 2006 ; Pagani M et al, 2008).

Les hypersensibilités à l'oxaliplatine sont considérées comme très fréquentes : « bronchospasme, sensation de douleur thoracique, angioœdème, hypotension, bradycardie, et arrêt cardiorespiratoire »

25.3.1.3. Cisplatine

Le cisplatine provoque des hypersensibilités pour 1 à 5 % des patients, le plus souvent modérées, quelques minutes après le début de la perfusion, et souvent après la 6^{ème} administration (Syrigou E et al, 2009 ; Sanchez-Bayona R et al, 2009 ; Rapoport BL et al, 2011).

25.3.1.4. Réactions croisées entre les sels de platine

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du produit rapporte qu'une surveillance particulière doit être assurée chez les patients ayant des antécédents de manifestations allergiques à d'autres produits contenant du « platine ». En effet, des réactions croisées sont possibles du fait d'une homologie de structure entre les sels de platine. Cependant, dans de petites séries de cas, le cisplatine a pu être administré sans réaction, chez des patients aux antécédents de réactions d'hypersensibilité immédiate à l'oxaliplatine et au carboplatine (Pasteur J et al, 2019 ; Bergamini A et al, 2017 ; Callahan M et al, 2007).

REFERENCES

- Le carboplatine est le sel de platine le plus fréquemment responsable d'hypersensibilité immédiate.
- Les hypersensibilités immédiates à l'oxaliplatine sont considérées comme très fréquentes.
- Le facteur de risque d'hypersensibilité immédiate aux platines est l'exposition antérieure à la molécule, suggérant fortement un mécanisme IgE dépendant.
- Ces hypersensibilités immédiates apparaissent après plusieurs administrations (le plus souvent > 6 administrations).

25.3.2. Taxanes (paclitaxel, docetaxel)

Les taxanes, sont obtenus par hémisynthèse à partir de dérivés de l'If (*Taxus* spp.), un conifère dont la toxicité est reconnue depuis l'Antiquité. Les taxanes, alcaloïdes responsables de cette toxicité, ont été isolés en 1856 (Picard M et al, 2015). Les taxanes exercent leur effet anti-tumoral en agissant comme poisons du fuseau : ils stabilisent les microtubules, empêchant ainsi la division cellulaire (Picard M et al, 2015).

De façon similaire à ce qui est décrit pour le carboplatine, l'incidence de survenue des hypersensibilités au paclitaxel est particulièrement décrite dans les tumeurs gynécologiques (Picard M et al, 2015 ; Green MD et al, 1993).

Les premières études ont rapporté 30 à 50 % d'hypersensibilité avec le paclitaxel. Mais contrairement aux sels de platine, ces réactions surviennent dès les premières perfusions suggérant un mécanisme non IgE dépendant vis-à-vis de la molécule ou d'un excipient. Le Crémophore EL, qui est un véhicule de formulation utilisé pour des médicaments peu solubles comme le paclitaxel peut induire, via une activation du complément, une dégranulation mastocytaire mais également un mécanisme IgE médié (Volcheck GW et al, 1998).

Cela a conduit les cliniciens à proposer systématiquement une prémédication par anti-histaminiques et corticostéroïdes pour les taxanes, mais qui ne prévient pas une réaction anaphylactique, notamment chez le sujet ayant des antécédents d'anaphylaxie à cette molécule (Picard M et al, 2015 ; Schwartz HJ et al, 1995 ; Desai N et al, 2006).

Avec ces mesures de prémédications systématiques, les hypersensibilités au paclitaxel et au docetaxel se produisent dans environ 10 % des cas. Elles restent sévères dans 2 à 4 % des cas (Picard M et al, 2015 ; Schwartz HJ et al, 1995 ; Desai N et al, 2006). Les patients doivent en être informés.

Le docetaxel a comme excipient du polysorbate 80, qui peut également être pourvoyeur de réactions d'hypersensibilité immédiate avec différents grades de sévérité et une possible réactivité croisée entre le Crémophore EL (Dizon DS et al, 2006 ; Picard M et al, 2014 ; Moon C et al. 2000 ; Gelderblom H et al, 2001).

Les RCPs des taxanes rapportent une incidence fréquente d'hypersensibilité pour le docetaxel ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), avec environ 0,6 % de réactions de grade 3-4, et une incidence très fréquente de réactions mineures mais peu fréquente de réactions sévères pour le paclitaxel (*Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency; 2025*).

Des hypersensibilités retardées peuvent apparaître quelques heures ou semaines après l'administration de taxane, avec des réactions sévères de type syndrome de Stevens-Johnson / Lyell, DRESS syndrome, pneumonie interstitielle aiguë, cholangite rapportées avec le paclitaxel, le docetaxel et le nab-paclitaxel (8Schwartz HJ et al, 1995 ; Desai N et al, 2006 ; Barthelemy et al, 2025).

Contrairement aux sels de platine, les réactions d'hypersensibilité immédiates aux taxanes surviennent dès les premières administrations suggérant un mécanisme non-IgE dépendant vis-à-vis de la molécule ou d'un excipient. Malgré des mesures de prémédications systématiques, les hypersensibilités au paclitaxel et au docetaxel se produisent dans environ 10 % des cas. Elles sont sévères dans 2 à 4 % des cas.

REFERENCES

- Les réactions d'hypersensibilités immédiates aux taxanes surviennent dès les premières administrations, suggérant un mécanisme non-IgE dépendant vis-à-vis de la molécule ou d'un excipient.
- Une prémédication peut être proposée (voir **chapitre 25.5**) (*accord d'experts*).

25.3.3. Anticorps monoclonaux thérapeutiques (cetuximab, trastuzumab, panitumumab, bevacizumab...)

Les biomédicaments sont des thérapeutiques issues du vivant. Comme toutes protéines, il existe une possibilité d'immunogénicité vis-à-vis de cette classe médicamenteuse dont la conséquence est l'apparition d'anticorps neutralisants ou, bien que plus rare, d'anticorps responsables d'hypersensibilités.

L'incidence de survenue des hypersensibilités est variable d'un anticorps à l'autre, et la probabilité de survenue de l'évènement diminuerait au fur et à mesure des perfusions reçues selon certains auteurs, sauf pour les syndromes de relargage cytokiniques (Rosello et al, 2017). L'immunogénicité des anticorps monoclonaux thérapeutiques est difficile à prédire mais elle dépend en partie du niveau d'humanisation de l'anticorps (animal, partiellement humanisé, chimérique ou entièrement humanisé) et de son mode de production (lignée cellulaire eucaryote, procaryote ou humaine). Cependant, même entièrement humanisé, un anticorps monoclonal thérapeutique peut induire une hypersensibilité en lien avec sa partie hypervariable.

25.3.3.1. Spécificité du cetuximab

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique (IgG1) anti-EGFR qui est utilisé en oncologie digestive mais également en ORL.

Le cetuximab se distingue des autres anticorps monoclonaux par l'existence d'anaphylaxie allergique sévère dès la première perfusion chez un patient naïf de toute exposition antérieure à cet anticorps. (Chung CH et al, 2008).

Cette particularité s'explique par le mode de production du cetuximab et par une sensibilisation préexistence à cette molécule chez certains patients. Le cetuximab est produit dans une lignée

cellulaire murine (SP2/0), dans laquelle la glycosylation de l'anticorps incorpore un résidu galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) dans la structure de la chaîne lourde (Chung CH et al, 2008 ; Qian J et al, 2007). Ce déterminant glucidique est situé sur la région Fab de l'anticorps, rendant accessible ce résidu à une reconnaissance spécifique, notamment par des IgE. La présence d' α -Gal est liée à l'activité de l'enzyme α 1,3-galactosyltransférase (GGTA1), exprimée chez les mammifères non-primates. L'humain ne peut donc produire de l' α -Gal. En revanche, lorsqu'il est exposé à l' α -Gal, il peut le reconnaître comme un antigène et produire des IgE (sensibilisation).

Un patient, préalablement sensibilisé à l' α -Gal, va ainsi présenter une anaphylaxie dès la première administration de cétuximab. Ces cas ont été principalement décrits aux États-Unis (Sud-Est), en Australie, dans certaines zones d'Europe dont la France, principalement dans le Sud-Ouest. Cette distribution géographique correspond aux zones d'endémie de certaines tiques, notamment *Amblyomma americanum* (*Lone Star tick*) aux États-Unis et *ixodes ricinus* en Europe (Commins SP et al, 2011 ; Platts-Mills TAE et al, 2020 ; Michel S et al.2014).

Les morsures de tiques peuvent conduire à une sensibilisation à l' α -Gal liée à la production d'IgE. Cependant, la majorité des patients reste asymptomatique (Commins SP et al, 2009). Une sensibilisation pré-existante à l' α -Gal va conduire chez certains patients à une anaphylaxie dès la première administration de cétuximab avec malheureusement plusieurs cas de décès rapportés en France.

Les autres sources d'exposition à l' α -Gal chez l'humain sont liées à l'alimentation, notamment aux viandes rouges, aux abats ou aux produits laitiers (notamment le fromage contenant de la pressurée) qui contiennent de forte quantité d' α -Gal (Commins SP et al, 2009). Certains médicaments peuvent contenir de l' α -Gal, mais ne pose généralement pas de problème si la prise est orale, contrairement à ceux qui peuvent être injectés, comme la gélofusine qui est contre-indiquée chez les patients allergiques à la viande rouge ou aux abats, ou si l'information d'une sensibilisation à l' α -Gal est connue.

Tableau 2 : Médicaments et dispositifs pouvant contenir de l' α -Gal

Gélatine d'origine bovine ou porcine (utilisée comme excipient ou stabilisant) : - Vaccins : notamment anti-varicelle (Varivax®), rougeole-oreillons-rubéole (ROR), grippe, fièvre jaune - Suppositoires, gélules à enrobage gélatineux, ou certains agents hémostatiques en chirurgie - Médicaments injectables : gélofusine (soluté de remplissage), certains corticostéroïdes...

Produits biologiques d'origine porcine ou bovine - Héparines non fractionnées et HBPM (héparines de bas poids moléculaire) : extraites de muqueuse intestinale de porc - Hormones d'origine animale - Colles biologiques utilisées en injection ou en pansement (chirurgie, médecine esthétique)
Produits de substitution valvulaire - Bioprothèses valvulaires : issues de péricarde bovin ou valvules porcines - Matériaux de comblement osseux ou ligamentaires (dérivés animaux)

Le taux d'incidence de réactions d'HSI au cetuximab varie globalement de 2 % à 20 %, en fonction des régions (Park KH et al, 2021). En France, une grande cohorte multicentrique rapporte une incidence de réaction d'hypersensibilité de 8,4 % chez 1392 patients traités, avec un taux de réactions sévères (grade 3 ou 4 de Ring et Messmer) de 4,8 %. Il existe de fortes disparités régionales attribuées à l'exposition aux tiques (et donc à la sensibilisation à l' α -gal) : les zones à forte prévalence de maladies vectorielles de Lyme affichent une incidence plus élevée. Les antécédents d'atopie ou d'allergie n'apparaissent pas comme des facteurs de risque majeurs (Dupont B et al, 2014).

La sensibilisation à l' α -Gal peut être documentée facilement au moyen du dosage sanguin d'IgE spécifique anti- α -Gal (voir **chapitre 25.5**). Ce dosage, lorsqu'il est réalisé avant l'administration du produit, permet de stratifier le risque de réactions. Plusieurs études multicentriques françaises et internationales valident la performance de ces tests : un seuil de positivité à 0,10 kUA/L confère une sensibilité de 87,5 % et une spécificité de 96 % élevées pour prédire une réaction sévère (Marta N et al, 2025). Une valeur négative approchant 1 % de risque autorise une administration de la molécule en cas d'IgE spécifique α -Gal négatif. Les tests cutanés (*pric test*), souvent employés, présentent une faible valeur prédictive lorsqu'ils sont réalisés avec des extraits commerciaux ou avec des viandes rouges (*prick to prick*) (Commins SP et al, 2013). La sensibilité des tests cutanés avec directement du cetuximab semble meilleur mais leur valeur prédictive n'est actuellement pas connue. Les tests cutanés ne sont donc pas recommandés comme outil de screening du fait de leur faible sensibilité et des contraintes organisationnelles pour leurs réalisations, à l'inverse des IgE spécifiques α -Gal.

Des excipients, comme le polysorbate, peuvent être responsables très rarement des réactions d'HSI au cetuximab.

25.3.3.2. Autres anticorps monoclonaux

D'autres anticorps sont produits sur la même lignée murine SP2/0 comme l'infliximab, l'abciximab, le basiliximab, le canakinumab, le golimumab ou l'ustekinumab et ont également des résidus d' α -Gal incorporés dans leurs structures. Cependant, la quantité d' α -Gal est plus faible, et surtout localisée sur des zones non accessibles à une reconnaissance par des IgE anti- α -Gal (Chinuki Y et al, 2019; Khan DA et al, 2022). Les anaphylaxies à ces anticorps monoclonaux thérapeutiques chez des patients préalablement sensibilisés à l' α -Gal ou ayant fait une anaphylaxie au cétuximab ou aux aliments riches en l' α -Gal sont ainsi exceptionnels (Khan DA, et al, 2022 ; Chinuki Y et al, 2019).

Concernant le trastuzumab, la majorité des réactions d'hypersensibilité rapportées correspondent à des réactions immédiates, le plus souvent modérées, survenant principalement lors de la première perfusion. Les essais pivots de phase III ayant conduit à son enregistrement ont confirmé un profil de tolérance globalement favorable (Slamon DJ et al. N Engl J Med. 2001), tandis que les données réglementaires indiquent que les réactions liées à la perfusion sont fréquentes, mais que les réactions anaphylactiques sévères restent rares (*Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency; 2023*).

Pour le bévacizumab, les essais de phase III ont rapporté des réactions à la perfusion peu fréquentes et généralement de faible sévérité (*Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency; 2023*). Les cas d'anaphylaxie sévère étant exceptionnels selon les données post-AMM (Saltz LB et al, 2008).

Concernant le panitumumab, les études de phase III ont également mis en évidence des réactions liées à la perfusion dans une faible proportion de patients (Douillard J-Y et al, 2010), avec des réactions sévères décrites comme rares dans le RCP (*Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency; 2023*).

Le zanidatamab, un anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G d'isotype 1 (IgG1) ciblant HER2 sur deux sites distincts de HER2. Il est indiqué en monothérapie dans le cholangiocarcinome. Il est responsable de réactions d'hypersensibilité de grade 3 ou plus chez 1,3 % des patient avec un délai médian d'apparition de 1 jour (intervalle : 1-130 jours) (<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/12/13/20241213-apac-aap-ziihera-rcp-05-11-2024.pdf> ; Meric-Bernstam F et al, 2022). Pour prévenir une éventuelle réaction liée à l'administration du zanidatamab, il est recommandé une prémédication associant un corticoïde, un antihistaminique et des antipyrétiques.

Le zolbetuximab est un anticorps monoclonal chimérique (IgG1 murin/humain) dirigé contre la molécule de jonction serrée Claudine 18.2. Il est indiqué, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en 1^{ère} ligne du traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine 18.2 positives. Les réactions d'hypersensibilités médicamenteuses tout grade confondu au zolbetuximab étaient de 1,6 %, dont 0,5 % d'anaphylaxie tous grades confondus et 0,2 à 0,5 % d'anaphylaxie sévères (grade 3 et 4 de la classification de Ring et Messmer) (Shitara K et al, 2023).

25.3.4. Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)

Peu de données sont disponibles sur les hypersensibilités induites par les ITK.

L'imatinib, premier ITK commercialisé, est le plus décrit avec des réactions variées et majoritairement retardées en lien avec l'effet pharmacologique de la molécule (urticaire, exanthème généralisée, voir Stevens-Jonson syndrome), (Sibaud V et al, 2019 ; Uemura H et al, 2021).

Des réactions d'HS ont également été rapportées avec le régorafenib dans de rares cas.

25.3.5. Médicaments associés aux anticancéreux (inhibiteur de la pompe à protons, latex, antiseptiques, antibiotique, antiémétiques, corticoïdes...)

De nombreux médicaments peuvent être associés aux traitements anticancéreux. Ils peuvent également induire des hypersensibilités et il convient de ne pas les oublier dans l'exploration immuno-allergologique.

Les réactions d'hypersensibilités à l'acide lévofolinique, associé au 5FU, dans les schémas FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX et autres sont décrites comme rares ou exceptionnelles (Apraxine M et al, 2022). Quelques cas rapportés ont été publiés. L'acide folinique est plus rarement incriminé dans la survenue d'hypersensibilités. Ces réactions peuvent apparaître dès la première administration d'acide folinique (Vermeulen C et al, 2003 ; Ureña-Tavera A et al, 2015). Le mécanisme physiopathologique de ces réactions n'est pas clair (Apraxine M et al, 2022).

Les corticoïdes fréquemment associés aux protocoles de prémédication avant chimiothérapie sont très rarement responsables d'hypersensibilité (Butani L, et al. 2002 ; Aranda A et al, Allergy 2010).

Les antiémétiques sont également décrits comme rarement impliqués dans ce type de réaction. Le fosaprépitant a été rapporté dans plusieurs cas (Laird CM et al, 2020 ; Boccia R et al, 2019), du fait de la présence de polysorbate 80 dans sa formulation, mais il n'est plus disponible en France.

Tableau 3 : Synthèse des principaux anticancéreux impliqués dans des réactions d'hypersensibilité immédiate

(issu de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737223000506>)

	Incidence	Ref
Sels de platine		
Carboplatine	8-16 %	Markman M. et al. J Clin Oncol.1999 Polyzos A. et al. Oncology 2001 Navo et al, Gynecol Oncol 2006 Broyles A. D. et al, J Allergy Clin Immunol 2020
Cisplatine	5-20 %	Otani, I. M. et al, Journal of Allergy and Clinical Immunology-in Practice 2020 Boulanger J et al. Current Oncology 2014
Oxaliplatine	12-25 %	Silver J et a., J Allergy Clin Immunol Pract 2020 Kim B. H, Oncology 2009 Polyzos A et al. Oncology 2009
Taxanes		
Paclitaxel	2-4 %	10.1006/gyno.2001.6546
Docetaxel	5 %	Hypersensitivity reactions to docetaxel: retrospective evaluation and development of a desensitization protocol.
Anticorps monoclonaux		
Cetuximab (anti-EGFR)	Jusqu'à 20 %	O'Neil, B. H. et al. J Clin Oncol 2007
Panitumumab (anti-EGFR)	4 %	Boku, N. et al. Japanese journal of clinical oncology 2014 Hecht, J. R. et al. Cancer 2007 Stephenson, J. J. et al. Clinical colorectal cancer 2009 Van Cutsem, E. et al. J Clin Oncol 2007
Bevacizumab (anti-VEGF)	< 3 %	Gonzalez-Diaz, S. N. et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2021
Trastuzumab (anti-HER2)	20-40 %	Cook-Bruns N. Oncology 2001

Nivolumab (anti-PD1)	5 %	Pîrlog, C. F. et al. Curr Oncol 2022 Sánchez Togneri, L. et al, J Oncol Pharmacy Prac 2022
Pembrolizumab (anti-PD1)	< 3 %	Garon, E. B. et al. N Engl J Med 2015 Dillman, R. O. Cancer Metastasis Rev 1999
Zolbetuximab (anti-Claudine 18.2)	Réactions liées à la perfusion (3,2 %) Hypersensibilités médicamenteuses (1,6 %).	RCP
Zanidatamab (anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G d'isotype 1 (IgG1) ciblant HER2 sur deux sites distincts de HER2 : le domaine extracellulaire juxtamembranaire (ECD4) et le domaine de dimérisation (ECD2)		

25.4. MANIFESTATIONS CLINIQUES DES HYPERSENSIBILITES AUX AGENTS ANTICANCEREUX

Les manifestations cliniques des hypersensibilités (HS) aux agents anticancéreux sont variées, immédiates ou retardées, avec différents degrés de sévérité.

25.4.1. Réactions immédiates

Les réactions d'HS immédiate (HSI) apparaissent généralement dans l'heure mais peuvent survenir plusieurs heures suivant l'exposition à l'allergène (Muraro A et al, 2022).

Les manifestations cliniques d'HSI sont variables d'un patient à un autre. Pour un même patient, la sévérité peut varier dans le temps pour le même allergène.

Les principaux organes touchés sont :

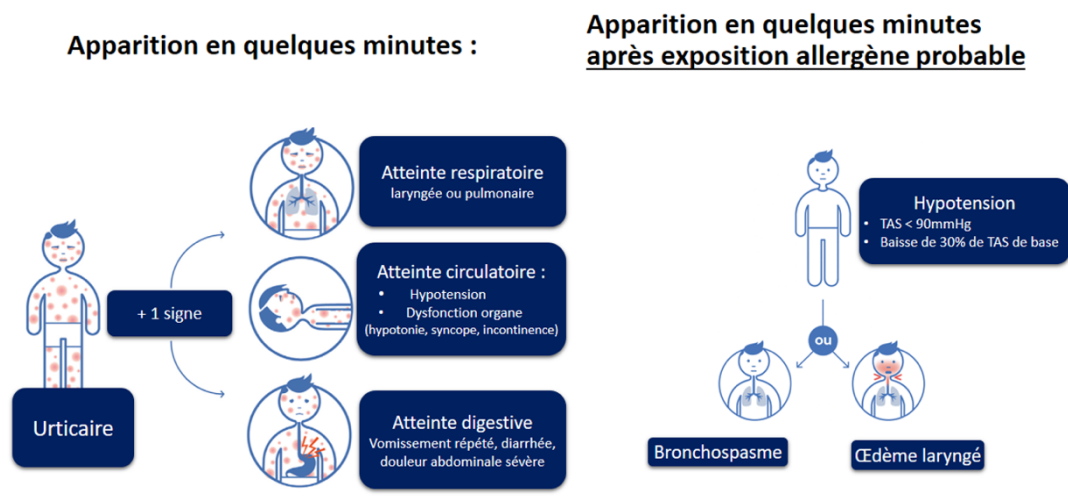
- La peau : de l'urticaire à l'angioœdème, rash, marbrures...
- La sphère ORL ou ophtalmologique : rhinite, conjonctivite
- Le tractus digestif : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, ballonnement
- Le poumon : dyspnée, bronchospasme, asthme, désaturation, arrêt respiratoire
- Le système cardiovasculaire : tachycardie, bradycardie, hypotension artérielle, arrêt cardiaque

L'anaphylaxie définit la forme sévère d'une réaction d'hypersensibilité immédiate où le pronostic vital peut être engagé. Elle est de ce fait caractérisée par l'apparition brutale de symptômes, touchant un ou plusieurs organes qui nécessite une intervention médicale en urgence. Il existe cependant plusieurs définitions de l'anaphylaxie selon les sociétés savantes (Poziomkowska-Gęsicka I et al, 2021).

L'organisation mondiale en allergologie (WAO) propose de définir l'anaphylaxie sur les symptômes suivants après l'exposition à un allergène probable (**Figure 2**) :

- Soit l'apparition simultanée d'une urticaire associée à des symptômes pulmonaires (dyspnée, bronchospasme, hypoxie) ou des symptômes gastro intestinaux sévères (vomissements répétés, douleurs abdominales sévères) ou des signes d'hypoperfusion périphérique (hypotension, collapsus, syncope, perte d'urine)
- Soit l'apparition même isolée d'une hypotension ou d'un bronchospasme ou d'un angioœdème laryngé

Figure 2 : Diagnostiquer une anaphylaxie (adapté selon WAO 2020)



Le dernier avis d'expert de l'académie européenne d'allergologie (EAACI) de 2021 définit l'anaphylaxie comme très probable lorsque **l'un des trois critères suivants** est présent (Muraro A et al, 2022) (**Figure 3**) :

1. Apparition rapide (de quelques minutes à plusieurs heures) d'une **atteinte cutanée, muqueuse ou des deux** (par exemple, urticaire généralisée, prurit ou rougeur, angioedème)

ET AU MOINS L'UN DES ELEMENTS SUIVANTS :

- **Atteinte respiratoire** (par exemple : dyspnée, respiration sifflante - bronchospasme, stridor, réduction du débit expiratoire de pointe (DEP) et hypoxémie)
- **Diminution de la pression artérielle ou symptômes associés d'hypoperfusion d'organes** (par exemple : hypotonie, collapsus, syncope, incontinence, prurit des extrémités)

2. **Deux ou plusieurs des éléments** suivants qui se **produisent rapidement** (de quelques minutes à plusieurs heures) après **l'exposition à un allergène probable** chez un patient :

- **Atteinte cutanée, muqueuse ou des deux** (par exemple : urticaire généralisée, prurit ou rougeur, angioedème)
- **Atteinte respiratoire** (par exemple : dyspnée, respiration sifflante - bronchospasme, stridor, réduction du DEP, et hypoxémie)
- **Diminution de la pression artérielle ou symptômes associés d'hypoperfusion d'organes** (par exemple : hypotonie, collapsus, syncope, incontinence, prurit des extrémités)

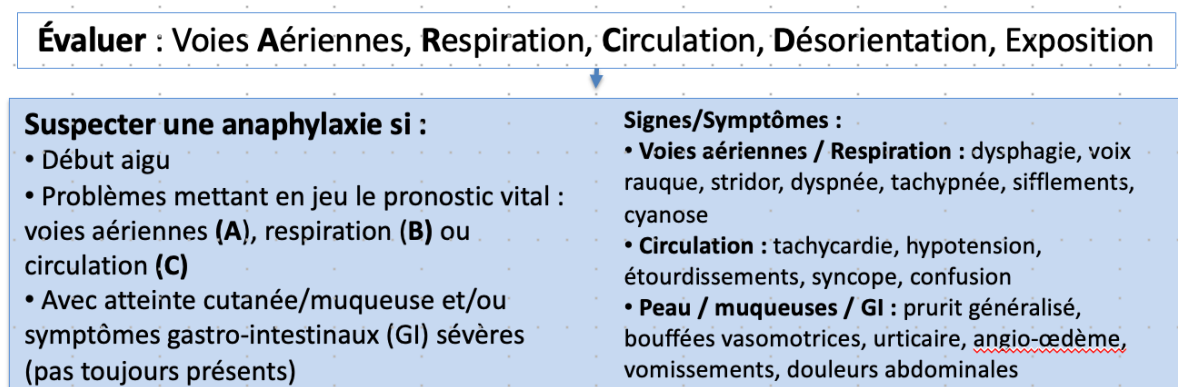
- **Symptômes gastro-intestinaux persistants** (par exemple : crampes abdominales, douleurs, vomissements, diarrhée)

3. Diminution de la pression artérielle après l'exposition à un allergène connu (de quelques minutes à plusieurs heures) :

- a. Nourrissons et enfants : faible* pression artérielle systolique (spécifique à l'âge) ou diminution > à 30 % de la pression artérielle systolique de base
- b. Adultes : pression artérielle systolique < 90 mmHg ou diminution > à 30 % de par rapport à la pression de base du patient

*Une pression artérielle systolique basse pour les enfants est définie comme <70 mmHg de 1 mois à 1 an, inférieure à $(70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{âge}])$ de 1 à 10 ans et < 90 mmHg de 11 à 17 ans.

Figure 3 : Diagnostiquer une anaphylaxie (adapté selon Muraro EAACI 2022)



REFERENCES

- Une atteinte cutanée isolée, qu'elle soit localisée ou même généralisée, n'est pas une anaphylaxie (**accord d'experts**).

Il existe des formes particulières d'évolution de l'anaphylaxie (Dribin TE et al, 2021) :

- **L'anaphylaxie persistante** qui est définie par la persistance de symptômes d'anaphylaxie.
- **L'anaphylaxie réfractaire** qui est définie par la persistance de symptômes d'anaphylaxie malgré un traitement adapté et répété.

- **L'anaphylaxie biphasique** qui est définie par la réapparition des symptômes anaphylactiques dans les 6 à 12 heures après une amélioration initiale et sans réexposition à l'allergène.

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) est également une forme clinique d'hypersensibilité immédiate. Il associe des symptômes tels que **frisson, fièvre, malaise, douleurs, éruptions cutanées, troubles digestifs, respiratoires ou hémodynamiques** (Shimabukuro-Vornhagen A et al, 2018). L'hypoxie et l'hypotension peuvent conduire à une ou des souffrances d'organes : atteinte cardiaque, rénale, hépatique et/ou intestinale. Les symptômes sont associés avec un syndrome inflammatoire biologique (Voir **chapitre « biologie »**), contrairement aux anaphylaxies dépendantes de l'activation des mastocytes ou des basophiles (Morris et al, 2022).

Les diagnostics différentiels de l'anaphylaxie sont présentés dans la **Figure 4**.

Figure 4 : Diagnostics différentiels de l'anaphylaxie

Devant une atteinte cutanée et/ou muqueuse :

- urticaire ou angioedème chronique spontanée ou inducible
- maladies respiratoires
- laryngotrachéite aiguë
- obstruction laryngée, trachéale ou bronchique (par exemple dysfonction des cordes vocales)
- asthme (sans l'implication d'autres organes)

Devant des signes cardiovasculaires :

- **syncope vasovagale**
- **embolie pulmonaire**
- infarctus du myocarde
- arythmies cardiaques
- choc cardiogénique

Réactions pharmacologiques ou toxiques :

- éthanol
- **scombroïdose** (intoxication par consommation de poisson scombroïdes (thon, maquereau sardine), riche en histidine, convertie en histamine si mauvaise conservation)
- opiacés

Devant des signes neuropsychiatriques :

- **syndrome d'hyperventilation**
- **trouble anxieux et panique**
- trouble somatoforme (par exemple dyspnée psychogène)
- trouble dissociatif et conversion (par exemple conversion hystérique)
- épilepsie
- accidents cardiovasculaires
- psychoses

Devant des signes endocriniens :

- **hypoglycémie**
- crise thyrotoxisque
- **syndrome carcinoïde**

- tumeurs polypeptidiques vaso-intestinales
- phéochromocytome

25.4.2. Réactions d'hypersensibilités retardées

Les réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) apparaissent généralement plus de 6 heures, voire plusieurs semaines après l'administration du médicament. Elles se caractérisent au niveau cutané par des éruptions érythémateuses fixes, maculo-papuleuses, vésiculeuses, pustuleuses, des décollements cutanés ou des lésions purpuriques, associés ou non à une atteinte systémique.

Il existe plusieurs entités cliniques de mécanismes immunologiques et de sévérités différentes.

- **L'exanthème maculopapuleux (EMP)** associe une éruption érythémateuse à des papules avec une distribution éparse pouvant confluer en de grandes nappes sans intervalles de peau saine. Le prurit n'est pas constant. Il peut y avoir des lésions purpuriques notamment aux membres inférieurs.
- **L'érythème pigmenté fixe (EPF)** est caractérisé par une ou plusieurs macules arrondies érythémateuses prurigineuses bien limitées, éventuellement bulleuses laissant une séquelle pigmentée en quelques jours après la fin de l'exposition et récidivant au même site après chaque nouvelle exposition.
- **La pustulose exanthématique généralisée (PEAG)** est caractérisée par une éruption érythémateuse pustuleuse débutant aux plis associés à une altération de l'état général et une hyperthermie. *Le bilan biologique montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles.*
- Le **DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)** est caractérisé par une éruption érythémateuse avec un œdème du visage, une altération de l'état général, une hyperthermie et des adénopathies. Le bilan biologique montre généralement une hyperéosinophilie +/- la présence de lymphocytes atypiques, et un syndrome inflammatoire qui peut être associé à une atteinte d'organe (rénale, hépatique, cardiaque...)
- **La nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell/Stevens Johnson** est caractérisée par une éruption érythémateuse, maculeuse, purpurique, douloureuse avec des pseudo-cocardes et une atteinte muqueuse. Les lésions sont rapidement confluentes entraînant des décollements cutanés dit en « linge mouillé ».
- **Le SDRIFE (Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthem) ou syndrome babouin** est caractérisé par un exanthème maculeux bien délimitée, apparaissant de façon symétrique dans les zones de flexion et des grands plis après

exposition systémique à un médicament, le plus souvent sans symptômes systémiques associés.

- **La vascularite médicamenteuse** est caractérisée par des lésions purpuriques parfois nécrotiques avec une prédominance au niveau des membres inférieures. Il coexiste régulièrement des lésions maculo-papuleuses et des lésions nodulaires.

REFERENCES

Drapeau rouge : 1 seul signe suffit pour suspecter une toxidermie grave si :

- atteinte cutanée > à 50 % de la surface corporelle,
- altération de l'état général,
- fièvre,
- atteinte des muqueuses,
- bulles,
- vésicules,
- décollement cutané,
- atteinte cutanée douloureuse
- anomalies biologiques (hyperéosinophilie, polynucléose)

(accord d'experts)

D'autres hypersensibilités immunoallergiques sont possibles de type purpura thrombopénique, hépatite, anémie, maladies sériques ou, encore de description plus récente, entéropathie induite par les médicaments. Dans certains cas, il ne s'agit pas d'hypersensibilités mais d'effets secondaires attendus propres aux agents anticancéreux eux-mêmes, notamment avec les inhibiteurs de points de contrôle immunologiques où il peut avoir un emballement des réponses immunitaires.

Tableau 4 : Manifestations cliniques des réactions d'hypersensibilités médicamenteuses retardées. (d'après Brockow K et al, 2019)

Entité	Lésion cutanée principale	Distribution	Autres symptômes complications importantes	Délai d'apparition par rapport au début du traitement	Tests diagnostiques
Exanthème maculo-papuleux	Macules, papules	Tronc > extrémités	Fièvre parfois légère, prurit et éosinophilie	4 à 24 jours	Clinique, analyses biologiques (sauf si suspicion d'atteinte systémique)

Entité	Lésion cutanée principale	Distribution	Autres symptômes complications importantes	Délai d'apparition par rapport au début du traitement	Tests diagnostiques
Erythème pigmenté fixe	Macule érythémateuse unique (plaque)	Lésion solitaire	Réapparaît toujours au même site après réexposition	< 48 h	Clinique (localisation récurrente avec médicament typique)
Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé	Érythème avec bulles bien limitées, plaques pigmentées résiduelles	Zones larges avec des régions d'érythème étendu	Atteinte muqueuse souvent absente, pas de symptômes systémiques	< 48 h	Clinique (réapparition typique au même site)
Pustulose exanthématique généralisée (PEAG)	Pustules sur fond érythémateux	Début généralement sur le visage ou les grands plis, puis diffus	Fièvre, leucocytose, neutrophilie, atteinte rénale transitoire rare	24 à 48 h	Clinique, prélèvement bactériologique cutané stérile (pas de germes dans les pustules)
Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)	Variable : macules, papules, pustules, parfois vésicules ou lésions eczématiformes, lichénoïdes, purpura	Visage, partie supérieure du tronc, extrémités	Fièvre, éosinophilie, adénopathie, atteinte multi-viscérale (foie, reins, poumons, cœur, pancréas, thyroïde)	2 à 6 semaines Plus rapide si réintroduction	Clinique, hémogramme, bilans biologiques d'organes, adénopathies
Lyell/ Steven Johnson	Macules sombres, en cocarde, souvent avec bulles sur le dessus	Lésions isolées ou confluentes ; prédominance au tronc	Fièvre, atteinte respiratoire, muqueuses, symptômes systémiques fréquents	4 à 28 jours	Histologie (bulles sous-épidermiques, nécrose en pleine épaisseur), immunofluorescence négative
Symmetrical drug-related intertriginous flexural exanthema (SDRIFE)	Érythème nettement délimité	Régions axillaires et inguinales	Pas d'atteinte systémique	Quelques jours	Clinique (atteinte des plis)
Vascularite	Papules purpuriques	Atteinte déclive (membres inférieurs puis ascension)	Atteinte viscérale systémique possible ; lésions hémorragiques ou nécrotiques	7 à 21 jours	Clinique (purpura), histologie (leucocytoclasie)
Réactions photoallergiques systémiques	Eczéma	Zones photo-exposées,	Pas de symptômes systémiques		Clinique (site exposé), photopatch test

Entité	Lésion cutanée principale	Distribution	Autres symptômes complications importantes	Délai d'apparition par rapport au début du traitement	Tests diagnostiques
		peuvent s'étendre			
Réaction au site d'injection	Plaque érythémateuse	Site d'injection	Pas de symptôme systémique, évolution possible vers un exanthème maculo papuleux.		Clinique

Les effets secondaires des inhibiteurs de points de contrôle immunologique, liés à la conséquence de leur effet pharmacologique, peuvent être difficiles à différencier cliniquement des symptômes d'une hypersensibilité retardée. Les symptômes les plus souvent rencontrés, notamment avec les anti-PD1/PD1L (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab...), concernent la peau (rash, prurit, vitiligo), le tube digestif (colite, diarrhée), le foie (hépatite auto-immune) et les glandes endocrines (thyroïdite, diabète insulino-dépendant). D'autres atteintes, comme les pneumopathies interstitielles, néphrites interstitielles, myocardites et neuropathies périphériques ou centrales sont moins fréquentes mais potentiellement plus sévères (Morris EC et al, 2022 ; Shimabukuro-Vornhagen et al, 2018). Leur reconnaissance et leur prise en charge peuvent donc être difficiles et nécessitent un avis spécialisé.

REFERENCES

- Toute suspicion de toxidermie avec signes de gravité aux agents anticancéreux doit conduire à la contre-indication de la molécule et à un avis spécialisé (**accord d'experts**).

25.5. PRISE EN CHARGE

25.5.1. « Prophylaxie » des réactions d'hypersensibilité

Le concept de « prophylaxie » des réactions d'hypersensibilité est basé sur l'utilisation de médicaments (pré-médication) ou sur la modulation du débit d'administration des médicaments anticancéreux à risque de réactions d'hypersensibilité. Ces approches

concernent principalement les hypersensibilités immédiates. Elles peuvent également intégrer un temps défini de surveillance post-administration qui doit être pris en compte lors de la planification des patients notamment dans les services d'hôpitaux de jours. L'ensemble de ces précautions est associé à des mesures interventionnelles en cas de survenue effective d'une réaction d'hypersensibilité.

Sur le plan temporel, la mise en œuvre de prémédications et de précautions spécifiques peut varier en tout ou en partie selon les médicaments et selon le patient, soit en situation de primo-exposition (taxanes, anticorps monoclonaux, comme pour le cétuximab) ou pas (sels de platine) (Lenz HJ. 2007).

Les prémédications primaires à mettre en œuvre sont définies dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque médicament concerné. Ces RCP peuvent être complétés ou adaptés par la littérature dès lors que la balance bénéfice-risque demeure favorable. Certains médicaments peuvent ne pas être disponibles dans tous les pays, pour des raisons d'AMM ou de tensions d'approvisionnement. Le **tableau 5** est une synthèse des recommandations des RCP européennes pour les prémédications en vue de la prophylaxie des réactions d'hypersensibilité des anticancéreux utilisés en oncologie digestive.

Compte-tenu de l'état des connaissances et de la réglementation relative à l'interchangeabilité, le groupe recommande que, dans le cas de l'utilisation des biosimilaires, et au-delà des RCP qui sont propres à chaque biosimilaire, les mesures de prophylaxie présentées dans le présent document soient les mêmes que pour le médicament de référence (**accord d'experts**).

REFERENCES

- Mise à jour régulière des protocoles de prophylaxie des HS aux anticancéreux et que l'ensemble de l'équipe les applique (**accord d'experts**)
- Réalisation régulière de formations intra équipe sur la gestion de la prophylaxie des HS aux anticancéreux (**accord d'experts**)

Tableau 5 : Synthèse des mesures de prophylaxie décrites dans les RCP et dans la littérature.

Médicament	Prémédications médicamenteuses et adaptation des débits Cycle 1	Prémédications médicamenteuses et adaptation des débits Cycles suivants	Recommandations du groupe au regard de la littérature
Cisplatine	Pas de prophylaxie		
Carboplatine	Pas de prophylaxie		
Oxaliplatine	Pas de prophylaxie		
Paclitaxel	Dexaméthasone 20 mg par voie orale (12 et 6h avant) ou IV (30-60 min avant) Diphenhydramine 50 mg IV (ou équivalent) 30-60 min avant (voir chap. 25.5.1.1. Paclitaxel)		En cas de schéma hebdomadaire à 80 ou 90 mg/m ² , possibilité d'arrêter l'administration des corticoïdes à partir du troisième cycle en l'absence de réaction d'hypersensibilité durant les deux premiers [accord d'expert] * Alternativement, la dose équivalente de dexaméthasone peut être réduite de 20 à 10 mg [accord d'experts] Les antihistaminiques de type 2 n'ont pas d'intérêt en prémédication primaire du risque

			d'hypersensibilité [Grade C] La diphehydramine pourrait être remplacée par la cetirizine [accord d'experts]
Nab-Paclitaxel	Pas de prémédications par corticoïdes rapportée dans les études cliniques		
Docetaxel	Cancers du sein et du poumon NACP : dexaméthasone 16 mg par jour (8 mg deux fois) la veille, le jour et le lendemain de la perfusion de docetaxel Cancer de la prostate : dexaméthasone 8 mg 12h, 3h et 1h avant la perfusion		
5-fluorouracile	Pas de prophylaxie		
Raltitrexed	Pas de prophylaxie		
Gemcitabine	Pas de prophylaxie		
Irinotecan	Pas de prophylaxie		
Etoposide	Pas de prophylaxie		

Epirubicine	Pas de prophylaxie		
Dacarbazine	Pas de prophylaxie		
Streptozocine	Pas de prophylaxie		
Mitomycine C	Pas de prophylaxie		
Cetuximab	- Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures. - Au premier cycle, la dose initiale doit être administrée lentement et la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 2 heures (400 mg/m²) ou 3 heures (500 mg/m²).	Pour les doses hebdomadaires ou bimensuelles, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes. La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/minute. Surveillance pendant au moins une heure après la fin de la perfusion.	Recommandation de réaliser systématiquement un dosage d'IgE anti-alpha-Gal. Accord d'experts voir paragraphe 25.5.1.3 cetuximab.

	• Surveillance pendant au moins une heure après la fin de la perfusion.		
Panitumumab	Pas de prophylaxie	Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes	
Bevacizumab	Les patients peuvent être exposés à un risque de réactions liées à la perfusion / d'hypersensibilité (dont le choc anaphylactique). Comme avec toute perfusion d'un anticorps monoclonal humanisé, les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après l'administration du bevacizumab. La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes.	Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, la perfusion ultérieure peut être administrée en 30 minutes.	Puis possibilité d'administrer le bevacizumab 5 mg/kg en schéma bimensuel en 10 minutes [accord d'experts] *
Trastuzumab (IV car SC pas AMM)	Une prémédication peut être utilisée afin	Si la dose de charge initiale a été bien tolérée,	

en oncologie digestive)	de réduire le risque d'apparition de ces évènements. La majorité de ces événements est survenue durant ou dans les 2 h 30 après le début de la première perfusion. La dose de charge de trastuzumab doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes.	les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes.	
Trastuzumab-deruxtecan	Pas de prophylaxie	Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes	
Nivolumab	Pas de prophylaxie	Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes	
Durvalumab	Pas de prophylaxie	Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes	
Pembrolizumab	Pas de prophylaxie	Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes	

Atezolizumab	Pas de prophylaxie	Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes	
Ipilimumab	Pas de prophylaxie	Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes	
Tremelimumab	Pas de prophylaxie	Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes	
Zolbetuximab	Prophylaxie basée sur le débit de perfusion uniquement : Dose de charge unique : - 75 mg/m ² /heure pendant les 30-60 premières minutes - Puis 150-300 mg/m ² /heure pour la durée restante de perfusion	Doses d'entretien : • idem en cas de schéma toutes les 3 semaines • 50 mg/m²/heure pendant les 30-60 premières minutes puis 100-200 mg/m²/heure pour durée restante de perfusion	
Zanidatamab	Prémédication qui inclue un corticoïde, un antihistaminique et un antipyrétique administrés 30 à 60 minutes avant chaque perfusion	Prémédication comme à la 1 ^{ère} administration. Troisième et quatrième : 90 minutes ; suivantes 60 minutes (si les perfusions précédentes ont été bien tolérées).	

	afin de prévenir une éventuelle réaction liée à la perfusion. Durée de la première et de la deuxième administration : 120-150 minutes.		
--	--	--	--

25.5.1.1. Paclitaxel

Les protocoles de prémédication du paclitaxel ont été inspirés de ceux qui étaient utilisés pour les produits de contraste iodés (Boehm DK et al, 1996). Selon les RCP, la prophylaxie est applicable pour toutes les doses de paclitaxel, et à chaque cycle. En pratique, plusieurs études ont exploré la faisabilité d'arrêter l'administration des corticoïdes à partir de la 3^{ème} administration en l'absence de réaction d'hypersensibilité durant les deux premières, ou de moduler les doses de dexaméthasone préconisées dans les RCP (20 mg). Dans une étude prospective ayant inclus des patients traités pour un cancer du sein en situation néoadjuvante, aucun événement n'était rapporté après arrêt des corticoïdes à partir du troisième cycle (schéma hebdomadaire, à faibles doses) (Berger MJ et al, 2012). Une autre étude rétrospective a colligé les données de 5117 patients ayant reçu du paclitaxel sur 10 années, et dans aucun cas les schémas adaptatifs notamment de dexaméthasone à faible dose n'avaient été associés à la survenue de réactions d'hypersensibilité, suggérant a minima de réduire la charge corticoïde à une dose de 10 mg de dexaméthasone (Lansinger OM et al, 2021).

En parallèle, et dans la suite d'une période de tension d'approvisionnement des antihistaminiques de type 2, des auteurs ont commencé à interroger la pertinence pharmacologique de cette classe médicamenteuse en addition des antihistaminiques de type 1 (Slimano F et al. 2016). Plusieurs études rétrospectives mais également prospectives ont confirmé, de manière consensuelle, que les anti-H2 pouvaient être retirés du protocole de prémédication primaire sans risque supplémentaire (Cox JM et al, 2021 ; Haine AI et al, 2022 ; Tsang C et al, 2023 ; Strobbe G et al, 2023 ; Huntjens DW et al, 2024).

Enfin, s'agissant du choix de l'anti-H1, des données préliminaires suggèrent qu'il est possible de switcher la diphenhydramine pour un anti-H1 aux effets sédatifs moindres comme la cetirizine (Beaucage-Charron J et al, 2022).

Bien que recommandés dans les RCP, les anti-histaminiques H2 n'ont pas d'intérêt en prophylaxie.

25.5.1.2. Docetaxel

La prophylaxie définie dans les RCP implique une corticothérapie la veille, le jour et le lendemain de l'administration du docetaxel. En pratique, on peut utiliser d'autres corticoïdes en respectant l'équivalence des effets glucocorticoïdes : 5 fois la dose de dexaméthasone pour la méthylprednisolone, et environ 7 fois pour la prednisolone (soit respectivement 80 mg de

methyprednisolone et 100 mg pour prednisolone). Dans les schémas hebdomadaires, on retrouve la possibilité de l'administration unique de dexaméthasone 16 mg (ou équivalent) le jour de l'administration de docétaxel. Les RCP distinguent le cas du cancer de la prostate puisque les corticoïdes font partie intégrante du traitement oncologique. En oncologie digestive, l'attitude doit être celle décrite pour les cancers du sein ou du poumon non à petites cellules.

25.5.1.3. Cetuximab

Les RCP du cétuximab recommandent en prophylaxie pour la 1^{ère} et les administrations ultérieure une prémédication systématique associant antihistaminique H1 et corticostéroïde, associée à une administration lente (120 mn). Cependant, cette prémédication ne prévient pas les réactions d'anaphylaxie (**experts**).

Bien qu'il n'existe à ce jour aucune information dans le RCP, un screening est recommandé avec la réalisation d'un dosage des IgE anti- α -GAL chez tous les patients. Compte tenu des valeurs prédictives positives et négatives avec un *Cut off* à 0,10 KUA/I (dosage Thermo Fischer) si les IgE α -Gal sont (Marta N et al, 2025) :

- **$\geq 0,35$ KUA/I = contre-indication du cetuximab** et alternative thérapeutique en priorité ou si perte de chance discuter exploration allergologique en vue d'une accoutumance au cétixumab. Pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique : administration de panitumumab comme alternative.
- **Si $< 0,10$ KUA/I = administration du cétuximab** selon les recommandations RCP.
- **Si IgE entre 0,10 et 0,35 KUA/I :** discuter une administration prudente sous surveillance hémodynamique en continue avec une équipe médicale entraînée à la gestion des anaphylaxies en collaboration avec l'équipe d'allergologie ou de réanimation. Après administration du cétuximab, un suivi des IgE spécifiques est proposé dans ce cas, à la recherche d'une augmentation des IgE (**accord d'experts**).

La généralisation du dosage des IgE anti- α -Gal, avant la 1^{ère} administration, permet de réduire significativement l'incidence des réactions d'hypersensibilité, avec un impact majeur sur la morbidité (OD=0,14, ICC95% 0,0033-0,86, p=0,02) (Della Marta N et al, 2025).

REFERENCES

- Rechercher systématiquement une sensibilisation par un dosage d'IgE anti- α -Gal avant la première utilisation du cétuximab, notamment si antécédent de réaction ou d'allergie aux viandes de mammifères, aux abats ou notion de morsures de tiques (**Grade C**).

L'identification de patients sensibilisés à l' α -Gal permet de discuter :

- une alternative thérapeutique comme le panitumumab, qui ne contient pas d' α -Gal accessible à une reconnaissance IgE ;
- une prise en charge allergologique spécifique : tests cutanées, test d'activation des basophiles (TAB), et discuter administration prudente ou un protocole d'accoutumance au cétuximab.

La sensibilisation à l' α -Gal peut être recherchée facilement dans le sang : examen réalisable en laboratoire de ville, prescription par tout médecin oncologue, généraliste ou allergologue, avec un coût d'environ 14 € entièrement pris en charge par Sécurité Sociale (voir **chapitre 4**).

25.5.1.4. Bevacizumab

Au-delà des RCP qui préconisent la possibilité d'administrer le bevacizumab en 30 minutes à partir du troisième cycle, il a été démontré la faisabilité d'administrer le bevacizumab 5 mg/kg en schéma bimensuel en 10 minutes (Reidy DL et al, 2007).

25.5.1.5. Trastuzumab

En oncologie digestive, il existe des schémas bimensuels alternatifs à ceux développés sur le modèle de la sénologie (Mondaca S et al, 2019 ; Roviello G et al, 2018 ; Soularue É et al, 2015). Les recommandations de durée d'administration restent inchangées (90 minutes au cycle 1 puis 30 minutes à partir du cycle 2 en l'absence d'incident) (**accord d'experts**).

25.5.2. Gestion de l'hypersensibilité

25.5.2.1. Dans l'urgence :

Il faut rapidement dichotomiser 2 situations : une hypersensibilité immédiate anaphylactique et une non anaphylactique (voir **chapitre « diagnostic »**).

25.5.2.1.1. Prise en charge pratique de l'anaphylaxie dans l'urgence : si la clinique est en faveur d'une anaphylaxie (voir chapitre 25.4.) : injection immédiate de 300 à 500 µg d'adrénaline en intra musculaire.

En complément de l'utilisation immédiate de l'adrénaline en intramusculaire :

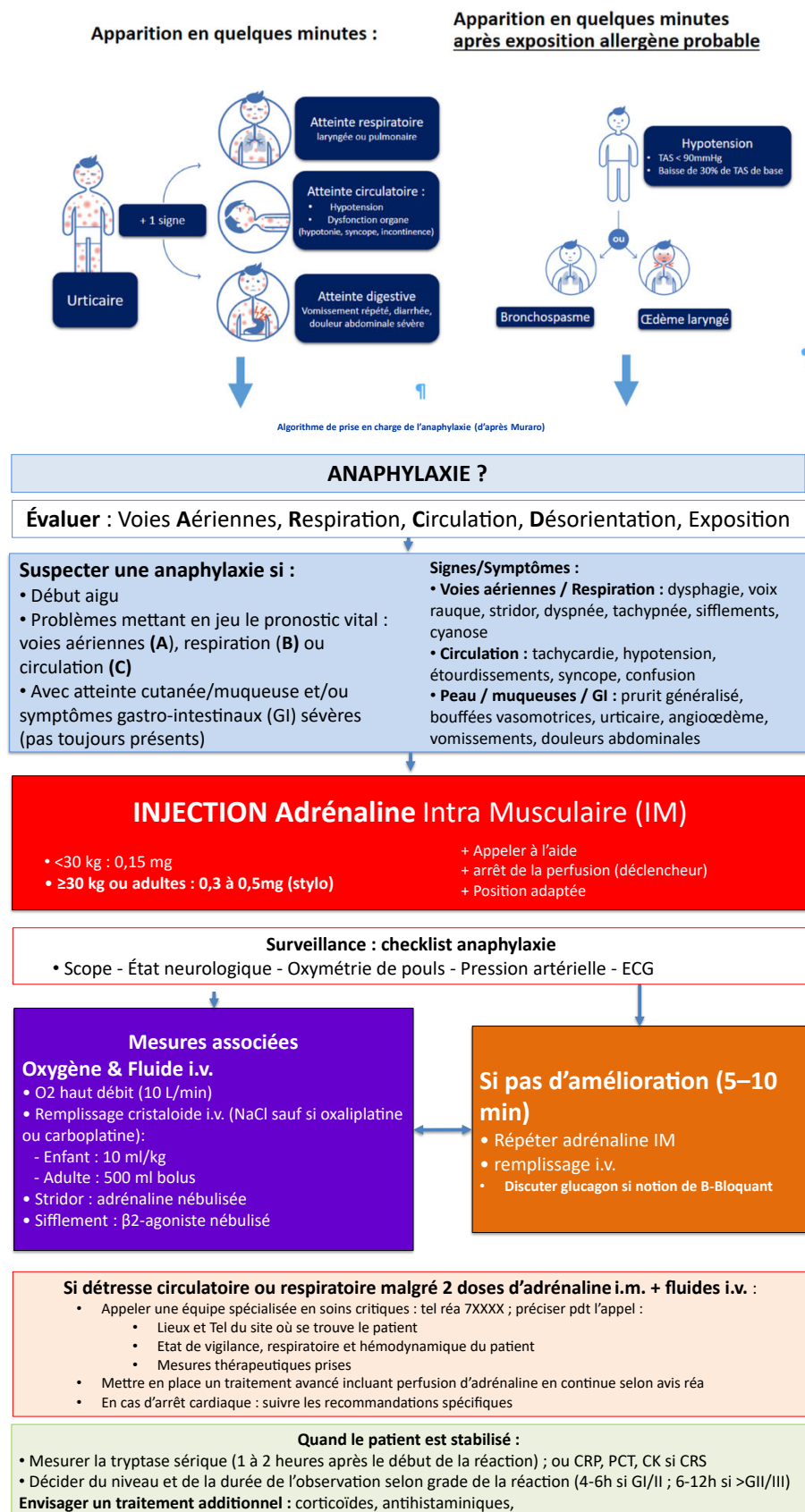
- **Le médicament déclencheur doit être arrêté immédiatement** (intraveineuse en cours) et ne plus être réadministré jusqu'à avis spécialisé.
- **« Appel à l'aide »** (collègue ou directement service de réanimation si ACR*)
- **Optimiser la position du patient :**
 - Surélever les jambes
 - Si femme enceinte ou PDC : position latérale de sécurité
 - Si détresse respiratoire ou demande du patient : position assise
- **Mesures thérapeutiques associée :** O₂, remplissage, β2-mimétique, corticoïdes selon la clinique (voir paragraphe suivant)
- **Surveillance obligatoire** après une anaphylaxie du fait de réaction biphasique possible (attention la réaction biphasique n'est pas la conséquence de l'injection d'adrénaline mais de la sévérité de l'anaphylaxie et du terrain sous-jacent)
- Prévoir entre H1 et H3 : dosage sanguin de la tryptase sérique de « choc » (1 tube sec à température ambiante à envoyer dans les 24 heures au laboratoire) ; si disponible dosage CRP/PCT/IL1b/IL6/TNF si syndrome libération de cytokines ; ECG, troponine si suspicion syndrome de Kounis[£] ou Tako-Tsubo^{\$})

*ACR : arrêt cardiorespiratoire

£ syndrome coronarien aigue déclenché par une anaphylaxie

\$ cardiomyopathie transitoire de stress (absence d'obstruction coronarienne)

Figure 5 : Algorithme de la prise en charge de l'anaphylaxie adapté selon Cardona V et al, World Allergy Org J. 2020 et Muraro et al, Allergy 2022



En pratique, nous conseillons d'avoir à disposition sur les chariots d'urgence l'algorithme de prise en charge (**Figure 5**) et une *check-list* pour guider et tracer les actes réalisés au cours de la prise en charge (**Figure 6 check-list**).

Première intervention : l'adrénaline

- **Voie d'administration :**

Les équipes qui sont susceptibles de prendre en charge des anaphylaxies doivent savoir que la **voie intramusculaire (IM) et la cuisse doivent être priorisée avant toute autre voie d'administration (même si une voie veineuse est disponible)**. La voie intra-veineuse doit être limitée aux anaphylaxies qui n'ont pas répondu à la voie IM et utilisée uniquement dans un environnement permettant le monitoring et la prise en charge de possible de troubles du rythme cardiaque (**avis d'experts**). L'efficacité de l'adrénaline peut être réduite chez les patients sous β -bloquant. L'adrénaline par aérosol, associée à de l'oxygène, peut être utilisée en cas d'atteinte laryngée mais uniquement, du fait d'un faible passage systémique, en complément de la voie IM. En cas d'atteinte respiratoire basse, la voie IM est à prioriser vis-à-vis de la voie inhalée. Les équipes doivent également régulièrement s'entraîner à ces procédures (simulation).

- **Stylo auto-injectables ou ampoules d'adrénaline pour intramusculaire.**

Les dispositifs, type stylo auto-injectable, sont à prioriser dans les services susceptibles de gérer des anaphylaxies : plus rapide, sûr, stable et évite les erreurs de dilutions ou de doses (avis d'experts). Il existe différents dosages pour les stylos : 150, 300 ou 500 μg à utiliser uniquement pour la voie IM. De nouveaux dispositifs d'administration d'adrénaline par voie intranasale ont récemment obtenue une AMM aux USA et en Europe (voie linguale en cours de développement), mais leur place dans les services hospitaliers n'est pas encore définie.

- **Dose d'adrénaline**

Les sociétés savantes recommandent une dose de 150 μg pour les enfants de 7,5 à 25-30 kg et 300 μg pour les enfants/adolescents de plus de 30 kg et d'au moins 300 à 500 μg pour les adultes.

Autres interventions :

Ces interventions doivent être complémentaires de l'administration d'adrénaline IM et elles ne doivent pas retarder l'injection d'adrénaline qui reste l'intervention prioritaire.

- **Oxygène :**

Doit être administrée systématiquement à fort débit selon certaines sociétés savantes (*Resuscitation Council UK – Emergency treatment of anaphylaxis (UK guidelines ; German S2k Guideline on acute therapy and management of anaphylaxis (DGAKI/AeDA/GPA/DGAI et al.) ; ASCIA Guidelines – Acute Management of Anaphylaxis (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy)*)

- **Solutés de remplissage :**

Un soluté de remplissage doit être associé **dès la première dose d'adrénaline en cas de troubles hémodynamiques** avant que l'adrénaline soit efficace. Les crystalloïdes (serum physiologique, Ringer Lactate, ...) sont préférés aux colloïdes (comme la Gélufusine qui est à éviter car contient de l' α -Gal) et sont prescrit en bolus de 10 à 20 ml /kg chez l'enfant (500 ml au maximum) ou 500 ml chez l'adulte. Les bolus peuvent être répétés en cas d'absence de réponse. Éviter le sérum physiologique sur la même voie en cas de perfusion d'oxaliplatine ou de carboplatine (incompatibilité).

Le remplissage doit être systématique en cas d'atteinte respiratoire ou si une 2^{ème} dose d'adrénaline est nécessaire.

- **Antihistaminiques**

Les anti-histaminiques anti-H1 ou H2 ont une action essentiellement sur les atteintes cutanées. Les actions sur les atteintes extra-cutanées n'ont pas été confirmées. **Nous ne recommandons pas leur utilisation pour traiter l'anaphylaxie (avis d'experts).**

- **Glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes sont fréquemment utilisés pour réduire la durée des symptômes d'anaphylaxie et les réactions bi-phasiques sans preuve de leur efficacité. **Nous ne recommandons pas leur utilisation pour traiter l'anaphylaxie (avis d'experts).**

- **β 2 inhalé**

Les β 2 par voie inhalée, associée à de l'oxygène, peuvent être utilisées en cas d'atteinte respiratoire basse mais uniquement en complément de l'injection d'adrénaline en IM (**avis d'experts**).

- **Dosages biologiques per-réactions :**

Nous recommandons le dosage de la **tryptase sérique** entre 1 et 3 heures après le début de la réaction. Un contrôle de la tryptase de base doit systématiquement être réalisé au moins 24 heures après la réaction (**avis d'experts**). Si les symptômes sont compatibles avec un syndrome de libération de cytokines, une cinétique de marqueurs biologiques de l'inflammation peut être faite (CRP, PCT, IL-1b, IL-6, TNF si possible à H1 H6 H12 et H24) mais reste encore dans le domaine de la recherche.

REFERENCES

En présence d'une anaphylaxie :

- Injection d'adrénaline en première intention en intra musculaire (IM) dans le tiers supérieur externe de la cuisse.
- Les stylos auto-injectables d'adrénaline sont à prioriser (**accord d'experts**).
- Posologie : 150 µg pour les enfants de 7,5 à 25-30 kg.
- 300 µg pour les enfants /adolescent >30 kg.
- 300 à 500 µg pour les adultes.
- Dosage de la tryptase sérique entre 1 heure et 3 heures après le début de la réaction (**accord d'experts**).

OPTIONS

Situations particulières : (**accord d'experts**)

- **Femme enceinte** : elle doit bénéficier du même traitement, à savoir l'injection d'adrénaline en première intention en intra musculaire (IM) dans le tiers supérieur externe de la cuisse.
- **Patient sous anticoagulant et/ou anti-agrégant** : pas de contre-indication à l'adrénaline par voie IM qui doit rester prioritaire.
- **Patient sous β -bloquant** : en cas d'absence de réponse à 2 doses d'adrénaline, le glucagon peut être utilisé (Glucagen 1mg/ml : 1 à 2 mg en IVL à renouveler après 5 mn).

Figure 6 : Box check-list anaphylaxie :

ADRENALINE en intramusculaire		Action réalisée	Heure
1 ^{ère} dose	☐		
2 ^{ème} dose	☐		
Arrêt du médicament / allergène	☐		

Appel à l'aide (collègue ou directement réa si ACR*)		Action réalisée	Heure
○ Localisation (service et téléphone)	☐		
○ Information sur état du patient :	☐		
○ Conscience,			
○ Hémodynamique,			
○ Respiratoire			
○ Information sur traitement déjà administré	☐		

Mesure associée		Action réalisée	Heure
Position du patient			
○ Surélever les jambes	☐		
○ Si femme enceinte ou PDC : position latérale de sécurité	☐		
○ Si détresse respiratoire : position assise	☐		
Thérapeutiques associée			
○ O ₂	☐		
○ β2 mimétique	☐		
○ Remplissage (10-20ml/kg – max 500ml)	☐		
○ Corticoïdes :	☐		
○ Autres :	☐		

Surveillance		Action réalisée	Heure
Pouls, FR, Saturation, conscience, scope +/- ECG		☐	
Temps : 6 à 12heures			

Biologie		Action réalisée	Heure
Tryptase		☐	
1-3h après le début des symptômes			
Tube sec – envoi au laboratoire dans les 24h			
IL1b, IL-6, CRP, PCT, TNF si SRC et selon centre :		☐	
Troponine : si douleur thoracique (syndrome de Kounis)		☐	

REFERENCE

- Un chariot d'urgence doit être standardisé, régulièrement vérifié, et prêt à l'emploi pour toute urgence, y compris les réactions allergiques sévères (anaphylaxie). (**accord d'experts**)

Contenu recommandé (adapté des recommandations HAS / SFAR / sociétés savantes d'allergologie) :

- Médicaments indispensables
 - Adrénaline (épinéphrine) :
 - Auto-injecteurs (ex. Anapen®, Jext®, EpiPen®) : 150/300/500 µg
 - Ampoules injectables 1 mg/mL pour injection IM (0,3 à 0,5 mg adulte ; 0,01 mg/kg enfant)
 - Bronchodilatateurs :
 - Salbutamol en solution pour nébulisation
 - Sérum physiologique 0,9 % NaCl
 - Pour remplissage vasculaire (accès veineux + perfuseurs prêts à l'emploi)
 - Corticostéroïdes : injectable IV (méthylprednisolone, hydrocortisone, dexaméthasone)
- Autres médicaments utiles
 - Antihistaminique
 - Glucagon (en cas d'inefficacité de l'adrénaline notamment si prise de b-bloquant ; à garder au frais ++)

- Matériel de réanimation

Voies aériennes :

- Masques O2 haute concentration (adulte et enfant)
- Canules oropharyngées (Guedel)
- Aspirateur de mucosités
- Ventilation :
 - BAVU (ballon auto-remplisseur) avec réservoir + masques adaptés

Accès veineux :

- Cathéters veineux périphériques (calibres variés)
- Perfuseurs, prolongateurs, pansements stériles
- Désinfectant

Système d'oxygène :

- Bouteille ou raccord au mur + débitmètres

- Dispositifs de surveillance

- Tensiomètre manuel/automatique
- Oxymètre de pouls
- Scope (si disponible : TA, SpO₂, ECG, FR)

- Matériel divers

- Gants, compresses, aiguilles, seringues
- Étiquettes et stylos pour traçabilité
- PEC et Check-list de la procédure anaphylaxie affichée dans le chariot

- Points clés d'organisation :

Vérification régulière (dates de péremption, intégrité)

Traçabilité des contrôles

Formation du personnel au protocole «anaphylaxie»

25.5.2.1.2. Prise en charge d'une hypersensibilité immédiate mais non anaphylactique

En cas d'atteinte cutanée isolée, le traitement anti-cancéreux en cours doit être arrêté et un anti-histaminique peut être utilisé (per os ou IV). Les atteintes **subjectives** digestives (nausée, douleurs abdominales modérées (EVA < 6), respiratoires (sensation de dyspnée) circulatoire (sensation de malaise) ou les atteintes objectives ORL/OPH (rhinite, conjonctivite sans atteinte laryngée) peuvent conduire également à la prescription d'antihistaminiques sans certitudes sur leur efficacité. Les corticoïdes, bien que souvent utilisés, n'ont pas démontré leur efficacité pour prévenir ou réduire l'évolution vers une anaphylaxie.

Si les symptômes régressent dans les 30 minutes et après la prise d'anti-histaminique, la perfusion de l'anticancéreux peut être reprise, en diminuant le débit par 2 et sous surveillance rapprochée : scope en continu + prise des constantes hémodynamiques toutes les 5 mn pendant 15 mn puis toutes les 15 mn jusqu'à la fin de la perfusion.

Un dosage de tryptase sérique est réalisé entre 1 heure et 3 heures après le début de la réaction.

25.5.2.1.3. Prise en charge d'une hypersensibilité retardée

Un avis allergologique ou de spécialités d'organes s'impose selon les symptômes mais dans tous les cas les molécules suspectes doivent être contre-indiquées jusqu'à nouvel ordre en cas de toxidermies sévères.

25.5.2.2. A distance : explorations allergologiques dans les hypersensibilités aux agents anticancéreux (tests cutanés, examens biologiques, tests de réintroduction)

Le diagnostic des réactions d'hypersensibilité (HS) aux agents anticancéreux et l'identification de la molécule sont essentiels à la prise en charge du patient. Car contrairement à d'autres classes de médicaments, comme les antibiotiques, qui peuvent être remplacés en cas de réaction, les traitements anti-cancéreux sont généralement indispensables et parfois irremplaçables. Après la prise en charge immédiate, le médecin oncologue doit évaluer dans un second temps les risques liés à l'arrêt ou à la réintroduction de ce traitement, car une reprise pourrait entraîner une nouvelle réaction, potentiellement sévère.

La stratification du risque devra être réalisée en collaboration avec les allergologues pour proposer le meilleur choix possible pour le patient sans diminuer ses chances. Cette stratification repose sur :

- 1) l'interrogatoire, et notamment sur le recueil de tous les médicaments imputables (posologie, volume, débit, quantité administrée), la chronologie, l'évolution, le type de symptômes et la réponse aux traitements ;
- 2) les explorations biologiques allergologiques : dosage de la tryptase et des cytokines per-accidents si ces derniers ont été réalisés ;
- 3) les tests cutanés ;
- 4) la présence de co-morbidités.

Cela permettra d'identifier ou d'infirmer la responsabilité d'une molécule par rapport à l'ensemble des produits administrés et parfois même vis-à-vis des excipients, tels que le crémophor ou les polysorbates, présents comme excipients dans certaines chimiothérapies ou biomédicaments (**Tableau 6**).

- Toute demande d'avis allergologique sur une suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse doit être accompagnée au minimum et pour chaque molécule, en plus de la description des symptômes, de la chronologie (début, évolution, fin), des thérapeutiques utilisées, de la posologie cible, du volume utilisé (concentration), du débit au moment de la réaction, de la quantité administrée au moment de l'arrêt de la molécule.

Tableau 6 : Excipients présents dans les traitements anti-cancéreux. Cas décrits dans la littérature.

Excipient	Exemple de médicaments
Cremophor (Volcheck, G. W. Ann. Allergy. Asthma. Immunol 1998)	Paclitaxel
Polysorbate 80 (Depoortere, C.. Rev. Fr. Allergol. 60, 619–621 2020)	Adalimumab
	Cetuximab
	Docetaxel
	Durvalumab
	Etoposide
	Nivolumab
	Pembrolizumab
Polysorbate 20 (Caballero, M. L. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2020).	Trastuzumab-Derutexan
	Atezolizumab
	Bevacizumab
	Trastuzumab

25.5.2.2.1. Place des tests cutanés (TC)

La réalisation des tests cutanés (TC) présente un intérêt dans le diagnostic, la prévention secondaire (prévenir la réaction chez un sujet sensibilisé), la stratification du risque et l'évaluation des éventuelles réactions croisées. Ces tests constituent un outil dans l'évaluation des réactions d'hypersensibilité dépendantes des IgE, en particulier pour les sels de platine et les taxanes (Pagani, M. et al. 2019; Picard, M. et al 2016). Il est donc recommandé aux cliniciens d'envisager leur réalisation chez les patients dont les manifestations cliniques suggèrent un mécanisme IgE-dépendant aux anti-cancéreux. Les réactions d'hypersensibilités retardées, en revanche, sont moins bien documentées, et l'intérêt de tests cutanés dans ces cas a été moins étudié.

Concernant les sels de platine, les TC au carboplatine sont positifs jusqu'à 100 % des cas d'HSI sévères, alors que qu'ils le sont qu'entre 26 et 100 % dans les cas d'HSI à l'oxaliplatine (Giavina-Bianchi, P. et al. 2017). Des tests cutanés positifs aux taxanes ont également été

rapportés chez des patients ayant présenté des hypersensibilités immédiates notamment sévères au paclitaxel et docetaxel (Pagani, M. et al 2022).

Enfin, il est important de prendre en compte les pré-médications administrées lors des administrations de chimiothérapie, tels que les corticoïdes, l'acide folique, les inhibiteurs de la pompe à protons ou les antiémétiques, qui peuvent aussi être responsables de réaction d'hypersensibilités.

25.5.2.2.2. Modalité de réalisation des tests cutanés

Le délai entre la réaction d'HS et la réalisation des tests cutanés doit être pris en compte lors de l'interprétation de leurs résultats. Pour améliorer la sensibilité, il est recommandé de les réaliser de 6 semaines à 6 mois après la réaction (Otani, I. M. et al, 2017). Cependant, le contexte néoplasique ne permet généralement pas d'attendre ce délai. Les tests cutanés peuvent être réalisés plus précocement, le plus souvent 2 semaines après la réaction afin de limiter les risques de faux négatifs (Pagani, M. et al. 2019 ; Picard, M. et al. 2016).

Il est également important de noter que certains médicaments anti-cancéreux peuvent induire des toxicités locales et sont classés en trois catégories : non irritants, irritants et vésicants. Les tests cutanés ne doivent notamment pas être réalisés avec des molécules vésicantes telles que les **anthracyclines, la vinblastine, la vincristine**. De plus, les concentrations utilisées pour les tests cutanés n'ont pas été validées et la possibilité qu'un test positif soit attribuable à un effet irritant ne peut être exclue. A l'inverse, la survenue de tests faussement négatifs doit également être prise en compte. Les concentrations publiées dans la littérature sont résumées dans les **tableaux 7a et 7b**. L'utilisation et la manipulation des agents anticancéreux dans les services d'allergologie doivent être réalisées dans le respect de la réglementation en vigueur pour les produits de chimiothérapie pour éviter toute exposition du personnel médicale et paramédical (voir **chapitre 5 sur la réglementation**).

25.5.2.2.3. Examens biologiques

- Médiateurs de l'anaphylaxie :

Les biomarqueurs peuvent jouer un rôle clé dans l'identification des mécanismes impliqués dans les réactions d'HS. La tryptase est un biomarqueur sérique qui peut aider dans l'identification d'une activation mastocytaire. Sécrétée principalement par les mastocytes, et dans une moindre mesure par les basophiles, sa concentration atteint un pic entre 30 minutes et 2 heures après le début de la réaction. Son dosage en aigu est de la responsabilité du médecin témoin de la réaction d'hypersensibilité. La tryptase sérique per critique doit être analysée au regard d'une tryptase dite basale, prélevée à au moins 24 à 48 heures de la réaction initiale.

REFERENCES

- Une augmentation de la tryptase sérique selon la formule : tryptase per **critique $\geq$ à $1.2 \times$ tryptase basale + 2** est en faveur d'un mécanisme d'HS lié à une dégranulation mastocytaire (Vitte J et al 2021).

Cependant, bien que le dosage de la tryptase permette d'identifier une dégranulation mastocytaire, elle ne permet pas d'identifier le mécanisme responsable de leur activation (Elst, J. et al. 2022 ; Ebo, D. G. et al. 2021). Le dosage de l'histamine est toujours possible mais les contraintes pré-analytiques (dosage à réaliser immédiatement après la réaction et à « aliquoter » dans les 30 minutes après le prélèvement) et l'absence de remboursement doivent conduire à prioriser le dosage de la tryptase (**avis d'experts**).

En cas de suspicion d'hypersensibilité liée à un relargage cytokinique (qui se manifeste par des symptômes tels que fièvre, frissons, douleur dorsale...), il est possible de doser l'IL-1b l'IL-6 et le TNF- α (Isabwe, G. A. C. et al. 2018 ; Jakubovic, B. D. et al, 2021). Cependant, l'utilisation de ces biomarqueurs pour le diagnostic de ce type de réaction n'est pas encore validée à ce jour et n'est pas disponible dans tous les hôpitaux.

- Les tests biologiques :

Le test d'activation des basophiles (TAB) aux agents anti-cancéreux, est un outil diagnostique *in vitro* utile pour confirmer une réaction dépendante des IgE. Cependant, peu de données sont disponibles dans l'évaluation des HS aux chimiothérapies (De Campos, L. et al. 2022 ; Ornelas, C. et al. 2018 ; Mayorga, C. et al. 2024). Dans une étude récente, le TAB a montré une sensibilité de 79 % pour les réactions de type I dépendantes des IgE aux sels de platine, avec une forte corrélation avec les TC positifs (Bogas, G. et al. 2025). Son utilisation pourrait être utile dans le diagnostic, le phénotypage et la stratification du risque de survenue d'une nouvelle réaction d'hypersensibilité aux chimiothérapies (Pagani, M. et al. 2019). D'autres tests sont possibles (test d'activation mastocytaire, test de transformation lymphocytaires, ELISPOT) mais ne sont pas disponibles en routine à ce jour ou non pertinents pour une HSI.

- Les IgE spécifiques / Tests d'activation des basophiles :

Il n'y a pas de dosage d'IgE spécifiques disponibles en routine pour les sels de platine ou les Taxanes. Il est cependant possible de doser les anticorps anti- α -Gal dans le cas de réaction après administration de cetuximab. Mais cette situation doit devenir exceptionnelle si les recommandations pour le cetuximab sont suivies (voir **chapitre 5 « prévention réaction au cetuximab »**).

REFERENCES

Recours aux tests biologiques en cas d'HSI :

- Dosage de la tryptase sérique entre 1 et 3 heures (valeur du pic) après le diagnostic d'HSI à renouveler au moins après 24 heures (valeur basale) (**grade B**).
- Dosages de cytokines si disponible (**accord d'experts**).
- Autres tests : test d'activation des basophiles, test d'activation mastocytaire si disponible (**accord d'experts**).
- Dosage d'IgE anti- α -Gal : systématiquement avant 1^{ère} administration de cetuximab et à renouveler en cas de réaction d'HSI au cetuximab (**grade C**).

25.5.2.2.4. Place des tests de réintroduction et de l'accoutumance

Les tests de réintroduction de la molécule (**DPT** : *Drug provocation test ou rechallenge*) peuvent être indiqués dans la prise en charge secondaire selon la stratification du risque (**Figure 8**).

Dans le cas d'une hypersensibilité immédiate, le risque est considéré comme faible si :

- Grade 1 de la classification de Ring et Messmer = hypersensibilité non anaphylactique (atteinte cutanée isolée) ;
- Tests cutanés négatifs ;
- Tryptase de choc non augmentée ;
- IgE spécifiques négatifs (si disponibles) ;
- TAB négatif si disponibles ;
- Absence de comorbidité ;
- Absence de grossesse.

Dans ce cas, un DPT prudent peut être discuté.

REFERENCES

- En pratique, en cas de réaction immédiate non anaphylactique (grade I de la classification de Ring et Messmer), nous préconisons une réintroduction (DPT) selon le schéma habituel (calendrier et posologie) mais en débutant prudemment l'administration avec un débit progressif jusqu'à un débit maximum réduit de moitié par rapport au débit usuel (**accord d'experts**).

En l'absence de réaction au cours du DPT, la molécule peut être secondairement réintroduite selon les modalités habituelles.

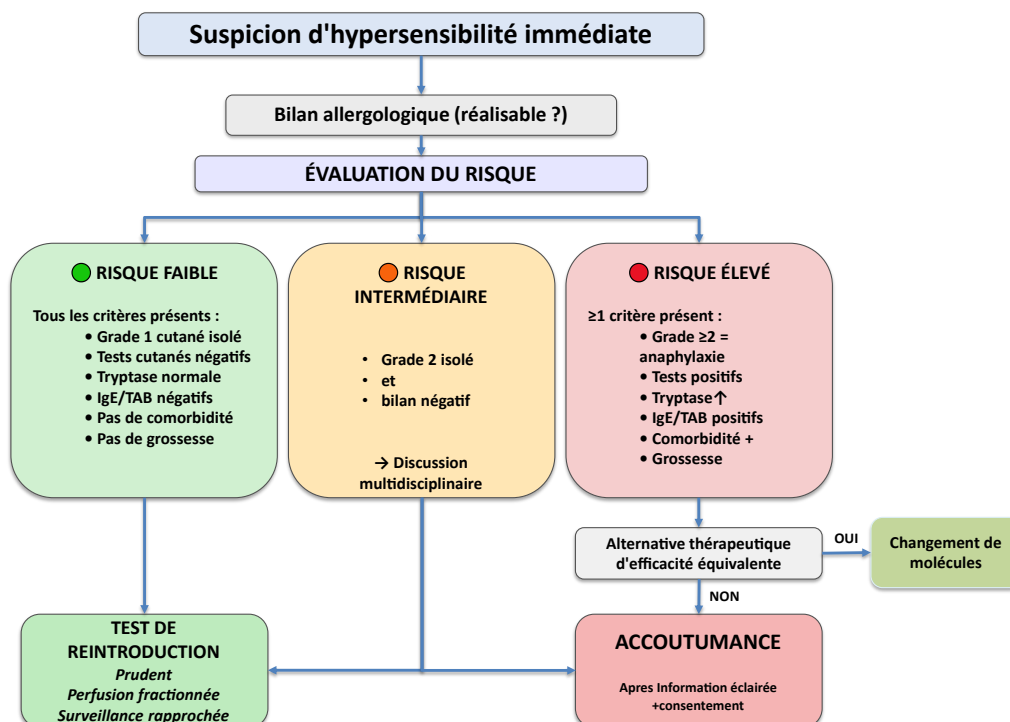
En cas de réactions (symptômes objectifs) : une accoutumance ou induction de tolérance peut être proposée particulièrement s'il y a une perte de chance pour le patient après information éclairée et accord du patient.

Dans le cas d'une HSI, le risque est considéré comme fort si au moins un item est présent :

- Anaphylaxie (réaction grade $\geq$ 2 de Ring & Messmer (= atteinte respiratoire ou cardiovasculaire) ;
- Tests cutanés positifs ;
- Tryptase de choc augmentée ;
- TAB positif (si disponible) ;
- IgE spécifiques positifs (si disponibles) ;
- Présence de comorbidité ;
- Grossesse en cours.

Dans ce cas, l'accoutumance peut être proposée directement et après information éclairée et accord du patient (**Figure 7**).

Figure 7 : Place des tests de réintroduction (rechallenge) et de l'accoutumance selon l'histoire clinique, l'exploration allergologique, la stratification du risque et la perte de chance pour le patient.



D'après Hoarau C 2026

Tableau 7a : Concentrations publiées pour la réalisation des tests cutanés aux chimiothérapies en oncologie digestive

	Nom molécule	Profil de toxicité locale	Concentration maximale (mg/ml)		Références
			PT	IDR	
ALKYLANTS	Sels de platine				
	Carboplatine	Irritant	10	1	Taso L 2022 ; Pagani M 2022 ; Leguy-Seguin V 2007 ; Pasteur J 2019
	Cisplatine Autres concentrations publiées : PT 10mg/ml	Irritant	1	1	Pagani M 2022 ; Cakmak 2022 ; Alvareza-Cuesta 2015
	Oxaliplatine	Irritant	5	0,5	Taso L 2022 ; Pagani M 2022 ; Leguy-Seguin V 2007 ; Pasteur J 2019 ; Cakmak 2022
POISONS DU FUSEAU	Taxanes				
	Docetaxel* Autres concentrations publiées : PT 0,4mg/ml ; IDR 0,04mg/ml	Vésicant	4	0,4	Pagani M 2022
	Paclitaxel* Autres concentrations publiées : PT 1mg/ml ; IDR 0,01mg/ml	Vésicant	6	0,6	Pagani M 2022
ANTIMETABOLITES	Anti-pyrimidiques				
	Capecitabine	Non irritant	-	-	Pas de données
	Gemcitabine	Non irritant	38	38	Pagani M 2022 ; Alvareza-Cuesta 2015
	5-Fluorouracile	Irritant	0,01	0,01	Vega A 2021
	Anti-foliques				
	Pemetrexed	Non irritant	25	2,5	Canaeiro-Leao L 2019 ; Capelle H 2014
ANTHRA-CYCLINES	Doxorubicine	Vésicant	non recommandée	non recommandée	Giavina-Bianchi P 2017 ; Castel MC 2008
	Epirubicine	Vésicant	-	-	Pas de données
TOPO-ISOMERASES	Etoposide	Irritant	20	2	Gomez- Duque M 2016
	Irinotecan Autres concentrations publiées : PT 20mg/ml ; IDR 2mg/ml	Irritant	20	20	Alvareza-Cuesta 2015

PT : prick-test ; IDR : intradermoréaction

Tableau 7b : Concentrations publiées pour la réalisation des tests cutanés aux biomédicaments

Nom molécule		Concentration maximale (mg/ml)		Références
		PT	IDR	
Autres anticorps monoclonaux				
	Bevacizumab	25	2,5 (25 mg/ml non irritante selon certains auteurs)	Isabew G 2018
	Cetuximab Autres concentrations publiées : PT 2mg/ml ; IDR 0,2mg/ml	5	5	Alvareza-Cuesta 2015 ; Bavbek S 2015
	Nivolumab	1	0,1	Sáenz de Santa María García M 2017
	Pembrolizumab	25	25	Torrado I 2022
	Pertuzumab Autres concentrations publiées : PT 1,6mg/ml ; IDR 0,16mg/ml	30	3	Isabew G 2018
	Rituximab	10	1 (10 mg/ml non irritante selon certains auteurs)	Isabew G 2018 ; Cakmak E 2022 ; Akarsu A 2020 ; Broyles AD 2020 ; Brennan PJ 2009
	Trastuzumab	21	2,1* (21 mg/ml non irritante selon certains auteurs)	Isabew G 2018 ; Brennan PJ 2009

PT : prick-test ; IDR : intradermoréaction

25.5.3. Accoutumance

25.5.3.1. Généralités sur les accoutumances médicamenteuses

L'accoutumance ou induction de tolérance ou désensibilisation « *desensitization* » à un médicament permet de poursuivre un traitement même en présence d'une hypersensibilité (Romano A et al, 2011). L'accoutumance médicamenteuse fait partie des immunothérapies allergéniques ou désensibilisations allergéniques. Mais contrairement aux désensibilisations aux aéroallergènes ou aux venins qui ont un effet rémanent, l'accoutumance a un effet temporaire. Un protocole d'accoutumance peut être utilisé au cours d'HSI aux chimiothérapies où les options thérapeutiques sont restreintes. Les accoutumances sont le plus souvent réalisées pour des HS immédiates qu'elles soient IgE-dépendantes ou non.

Le principe de ce protocole est d'administrer, à intervalles réguliers, des doses progressivement croissantes du médicament. La tolérance clinique est temporaire, limitée à la durée de l'exposition (Castells M et al, 2012). Dans la plupart des chimiothérapies, les cures sont espacées d'une ou plusieurs semaines : **le protocole d'accoutumance doit être repris à chaque perfusion à l'identique**. Dans le cas contraire, si la perfusion standard est reprise la survenue d'une réaction est probable (Abe A et al, 2010). Après plusieurs accoutumances, la tolérance clinique peut perdurer plusieurs jours ou semaines chez certains patients (notamment pour les taxanes), mais sans biomarqueurs utilisables en pratique pour confirmer cette tolérance.

25.5.3.2. Accoutumances aux chimiothérapies

La première accoutumance aux chimiothérapies a eu lieu en 1992 avec le carboplatine chez une patiente de 68 ans pour un cancer ovarien (Windom HH et al, 1992).

La première accoutumance aux taxanes a eu lieu en 1996 (Essayan DM et al, 1996) chez une patiente de 35 ans atteinte d'un cancer ovarien avec le paclitaxel.

Plusieurs études sont parues au début des années 2000, rapportant de nombreux cas d'accoutumances réalisées avec succès aux sels de platine, taxanes et autres molécules de chimiothérapie.

Lee et al proposent en 2004 un protocole d'accoutumance aux sels de platine standardisé, toujours utilisé dans la plupart des centres aujourd'hui.

Concernant les taxanes, Robinson et al (Robinson JB et al, 2001) suggèrent d'utiliser un protocole avec la solution non diluée mais un débit de perfusion faible initialement puis progressivement croissant.

Plusieurs équipes (Lee JH et al, 2020 ; Sala-Cunill A et al 2021 ; Kim HH et al, 2022 ; Vázquez-Revuelta P et al, 2023) ont également proposé un protocole avec 13 paliers utilisant une seule poche de chimiothérapie, dans lequel seul le débit d'administration varie. Ce protocole permet de simplifier la préparation par la pharmacie, de diminuer les manipulations par les équipes infirmières, de garantir la stabilité de la perfusion et de diminuer le temps d'administration de l'accoutumance (Lee JH et al, 2020). Ce protocole en une seule poche n'entraîne pas une incidence plus élevée de réactions d'hypersensibilité comparé au protocole en trois poches (Sala-Cunill A et al, 2021).

25.5.3.2.1. Efficacité

L'objectif d'un protocole d'accoutumance à une chimiothérapie est de permettre au patient de recevoir la molécule indiquée, en cas d'antécédent de réaction à cette molécule. Ce protocole doit donc garantir une efficacité oncologique équivalente à celle d'une chimiothérapie administrée sans accoutumance. Sloane et al (Sloane D et al, 2016), ont étudié la survie à 5 ans de 155 patientes traitées pour un cancer ovarien par accoutumance au carboplatine, et ont montré qu'elle n'était pas inférieure à celle des 81 patientes du groupe contrôle. Une étude plus récente menée par Zwimpfer et al. (Zwimpfer TA et al, 2024) n'a pas mis en évidence de différence significative en termes de survie globale entre les patients traités par un protocole d'accoutumance aux sels de platine ou aux taxanes et ceux n'ayant jamais présenté de réaction d'hypersensibilité. En revanche, concernant la survie sans progression, seuls les patients recevant des taxanes en accoutumance présentaient des résultats comparables à ceux du groupe contrôle. À l'inverse, chez les patients traités par des sels de platine en accoutumance, la survie sans progression était significativement plus courte que chez ceux recevant ces mêmes agents sans antécédent d'hypersensibilité.

25.5.3.2.2. Tolérance

Depuis les premières études sur les protocoles d'accoutumance, les auteurs s'accordent sur leur bonne tolérance, rapportant des taux de succès avoisinant les 100 %. Ce succès est généralement défini comme l'administration complète de la dose de chimiothérapie, indépendamment de la survenue éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité durant le protocole. En reprenant les principales études publiées, on estime qu'environ 18,4 % des accoutumances seraient associées à des réactions d'hypersensibilités immédiates (appelées

breakthrough reaction -BTR- par les anglosaxons) (Wong JT et al, 2014 ; Lee JH et al, 2020; Vázquez-Revuelta P et al, 2023; Sloane D et al, 2016 ; Gastaminza G et al, 2011 ; Cortijo-Cascajares S et al, 2013 ; Madrigal-Burgaleta R et al, 2019 ; Kang Y et al, 2019 ; Caiado J et al, Brás R et al, 2020 ; Alen Coutinho I et al, 2022). Cette valeur reflète le pourcentage de réactions sur l'ensemble des accoutumances réalisées, et non une prévalence par patient. Dans des études observationnelles et systématiques récentes, l'incidence des BTR par patient a été rapportée à environ 32 % pour les sels de platine et les taxanes (Lee CW et al, 2005 ; Villarreal-González RV et al, 2023). Un taux similaire de BTR (38 %) a été observé dans une étude de cohorte rétrospective menée à l'Unité d'Allergologie du CHU de Tours sur 37 patients présentant des réactions d'hypersensibilité immédiate aux sels de platine et aux taxanes (Daniel A et al manuscrit en cours). Il y a donc possiblement une sous-évaluation du risque de BTR par patient au cours des accoutumances. Bien que la plupart des BTR soient légers ou modérés, elles peuvent être sévères dans 6 à 8,6 % (Villarreal-González RV et al, 2023).

25.5.3.2.3. Modalités pratiques

En pratique, deux process sont utilisés pour ces accoutumances :

- Une procédure basée sur l'utilisation de **plusieurs préparations d'anticancéreux**, chacune administrée à début progressif. Un des schémas les plus utilisés est celui de l'administration de 3 préparations (avec 3 niveaux de dilution progressives 1/100, 1/10 et standard), chacune avec 4 paliers différents et des débits progressifs, soit un total de 12 paliers différents (Castells M. 2006 ; Sloane D et al, 2016). Chaque préparation est administrée sur 5 à 60 minutes, avec des vitesses progressives. La dernière est administrée jusqu'à ce que la dose totale soit reçue au patient (Giavina-Bianchi P et al, 2017) (**Tableau 8**).
- Une procédure basée sur l'utilisation d'**une seule préparation** où seul le débit est modifié progressivement (Kim HH et al, 2022 ; Botsen D et al, 2019). Les avantages de cette approche sont de limiter le nombre de dilutions à préparer, le changement de préparation sur la même chambre implantable / ligne d'administration au patient et de faciliter l'informatisation de la prescription. En revanche, elle nécessite une attention particulière du personnel infirmier lors des changements de débits. Plusieurs variantes existent selon le nombre de paliers en 12 paliers (**Tableau 9**) ou 7 paliers avec des durées de paliers variables (**Tableau 10**).

Tableau 8 : Exemple d'un protocole en 12 paliers, 3 poches (solution 1 au 1/100, solution 2 au 1/10 et solution 1 concentration standard) pour l'oxaliplatine pour une dose cumulée de 130 mg.

Palier	Horaires	Solution	Débit (ml/h)	Durée (mn)	Volume (ml)	Dose administrée (mg)	Dose cumulée (mg)
1		1	2	15	0,50	0,003	0,003
2		1	5	15	1,25	0,007	0,009
3		1	10	15	2,50	0,013	0,022
4		1	20	15	5,00	0,026	0,048
5		2	5,00	15	1,25	0,065	0,113
6		2	10,00	15	2,50	0,130	0,243
7		2	20,00	15	5,00	0,260	0,503
8		2	40,00	15	10,00	0,520	1,023
9		3	10,00	30	5,00	2,600	3,623
10		3	20,00	30	10,00	5,200	8,823
11		3	40,00	30	20,00	10,400	19,223
12		3	80,00	159,774	213,03	110,777	130,000

Inspiré des différentes publications rapportées et simplifié, **un protocole de désensibilisation à l'oxaliplatine** (Rassy E et al, 2023; Botsen D et al, 2019) peut être réalisé lors d'une hospitalisation avec une seule préparation. La prémédication consiste en la prise orale d'antihistaminiques (lévocétirizine 5 mg), administrés 12 heures et 4 heures avant, ainsi qu'une perfusion intraveineuse de corticostéroïdes (méthylprednisolone 120 mg) et d'antihistaminiques (dexchlorphéniramine 5 mg) administrée 1 heure avant la perfusion d'oxaliplatine. L'oxaliplatine est administré à un débit initial de perfusion de 1 ml/h, augmenté progressivement toutes les 30 minutes selon la tolérance clinique (**Tableau 8**). En cas de récurrence de réaction d'hypersensibilité, la perfusion d'oxaliplatine doit être stoppée. Les symptômes sont traités selon l'algorithme **chapitre 4**. En cas de disparition rapides des symptômes (et en dehors d'une anaphylaxie), la perfusion peut être reprise au palier précédent et le débit réaugmenté selon le protocole.

En cas de réactions légères à modérées (grade 1 à 2 selon classification de Ring et Messmer), la perfusion doit être arrêtée le temps de traiter la réaction. Le protocole d'accoutumance pourra être repris à partir du palier précédant la réaction, après disparition des symptômes. En cas de récurrence, il peut être discuté de garder le débit maximum toléré jusqu'à la fin de la perfusion. En cas de réactions plus sévères (> grade 2 de la classification de Ring et Messmer), une modification du protocole doit être discuté pour le prochain cycle avec une augmentation du nombre des paliers (passage d'un protocole 6 ou 7 paliers à 12 paliers ; d'un protocole 12 paliers à 16 paliers) ou réduction des débits ou allongement des durées paliers ou de modification de la prémédication.

Certaines équipes en cas d'échec de l'accoutumance (BTR) utilise de l'omalizumab ou des antityrosines kinases (Boumbacea RS et al. 2021; e12086. <https://doi.org/10.1002/clt2.12086> ; Ghiordanescu IM et al. EAACI. 2025 : doi: 10.1111/all.70138).

Des cas cliniques ou séries de cas ont rapporté l'intérêt de l'acalabrutinib, inhibiteur de BTK de 2^{ème} génération pour réduire les réactions allergiques lors de désensibilisations aux chimiothérapies notamment pour l'oxaliplatine (Erickson KA, et al. 2024 . Ghiordanescu IM et al, EAACI. 2025). L'acalabrutinib inhibe l'activation mastocytaire (FcεRI et FcγRIII) et la production d'IL-6, agissant sur les réactions IgE-médiées et mixtes. Son action rapide après administration orale et sa courte demi-vie permettent une utilisation en prophylaxie de la chimiothérapie sans immunosuppression persistante. Sa place doit cependant être confirmée au cours d'études randomisées.

Tableau 9 : Exemple d'un protocole d'accoutumance avec une poche avec concentration standard en 12 paliers d'après Lee et al, 2020.

Paliers	Débit (mL/heure)	Durée
1	0,2 mL/h	15 min
2	0,4 mL/h	15 min
3	0,8 mL/h	15 min
4	1,5 mL/h	15 min
5	3 mL/h	15 min
6	6 mL/h	15 min
7	12,5 mL/h	15 min
8	25 mL/h	15 min
9	50 mL/h	15 min
10	100 mL/h	15 min
11	200 mL/h	15 min
12	350 mL/h	Jusqu'à la fin

Tableau 10 : Exemple d'un protocole d'accoutumance avec une poche en 7 paliers pour l'oxaliplatine d'après Rassy E et al, 2023

Protocole en 7 paliers (1 poche) pour la désensibilisation à l'oxaliplatine		
Paliers	Débit (mL/h)	Durée (min)
1	1	30
2	3	30
3	8	30
4	20	30
5	50	30
6	100	30
7	150	Jusqu'à la fin de la perfusion

REFERENCES

Concernant le recours à un protocole d'accoutumance (décision pluridisciplinaire oncologue et allergologue) :

- Indication posée selon stratification du risque (**Figure 8**)
- Conditions générales de réalisation : personnel agréé à la manipulation des agents anticancéreux, formé à la prise en charge des anaphylaxies, chariot d'urgence et procédures écrites pour la prise en charge de l'anaphylaxie disponibles sur le charriot d'urgence
- Préparation des poches par la pharmacie hospitalière

25.5.3.3. Accoutumances aux TKI

De nombreux auteurs ont rapporté la possibilité de désensibilisation après toxidermie à des TKI notamment pour le sorafenib et l'imatinib (Kusic N et al, 2024)

Dans une série de 54 patients ayant développé une éruption cutanée sévère sous imatinib, la désensibilisation comportait une réintroduction de l'imatinib avec une augmentation progressive par pallier hebdomadaire de 100 mg, tandis que les corticoïdes étaient diminués progressivement jusqu'à leur arrêt (**Tableau 11**) (Liu X et al, 2025). La majorité des patients (92,6 %) ont pu reprendre le traitement par imatinib à des doses personnalisée. Cette désensibilisation peut être associée à un suivi pharmacologique (imatinibémie) (**cf. chapitre TNCD GIST imatinib 12.4.3.1.**).

Tableau 11 : Exemple de prescription d'accoutumance après toxidermie à l'imatinib d'après Liu X et al, 2025

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• imatinib 100 mg/jour pendant une semaine• imatinib 200 mg par jour pendant une semaine• imatinib 300 mg/jour pendant une semaine• puis imatinib 400 mg/jour pendant un mois |
| <ul style="list-style-type: none">• cétirizine 1 comp./jour tous les soirs |
| <ul style="list-style-type: none">• prednisolone 40 mg/jour pendant un mois• puis 30 mg/jour pendant une semaine• puis 20 mg/jour pendant une semaine• puis 10 mg/jour pendant une semaine |

25.6. CADRE REGLEMENTAIRE ET RECOMMANDATIONS SUR LA PREPARATION ET L'UTILISATION DES ANTICANCEREUX POUR LES TESTS ALLERGOLOGIQUES, TESTS BIOLOGIQUES OU LES ACCOUTUMANCES

25.6.1. Circuit du médicament anticancéreux injectable

Le médicament anticancéreux destiné à la voie injectable (intraveineuse ou autre) est préparé de manière centralisée au sein des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) possédant une autorisation spécifique délivrée par les Agences Régionales de Santé (ARS). La préparation centralisée des anticancéreux injectables est donc sous responsabilité pharmaceutique comme définit par le décret 2005-1023 du 24 août 2005 (<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000631121>).

La centralisation de la préparation des anticancéreux injectable est rendue nécessaire pour sécuriser le circuit du médicament, compte-tenu du fait que les cytotoxiques utilisés sont pour bon nombre classés Cancérogènes, Mutagène, ou Reprotoxiques (CMR). Ainsi, cette centralisation permet à la fois de réduire l'exposition professionnelle à l'aide d'équipements dédiés et optimisés, de réduire le risque microbiologique de ces préparations qui sont stériles, et enfin de maîtriser les coûts de production en réunissant les conditions pour l'utilisation de reliquats de flacons d'anticancéreux entamés (https://sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations_v2.11-%C3%A0-publier.pdf). Les personnels exerçant dans ces unités pharmaceutiques centralisées de préparation (UPCP) ont une formation et une habilitation pour cette activité, conformément aux Bonnes Pratiques de Préparations (BPP 2023).

Si la nature des anticancéreux dits cytotoxiques (sels de platines, taxanes) requière obligatoirement le recours au circuit centralisé via l'UPCP, il est également recommandé de préparer à la PUI les médicaments dits « biologiques » qui sont habituellement préparés pour administration aux patients (anticorps monoclonaux indiqués en oncologie) pour des raisons d'homogénéité des pratiques ainsi que de maîtrise des coûts via le recours aux reliquats de flacons lorsque c'est possible. Par ailleurs, il convient à chaque établissement de définir le périmètre de préparation centralisée par la PUI pour les autres médicaments comme les adjuvants au traitement oncologique (antiémétiques, levofolinate) ainsi que pour les excipients (Cremophor).

REFERENCES

- La préparation de médicaments destinés aux explorations en allergologie et contenant des cytotoxiques doit obligatoirement être réalisée au sein d'une Pharmacie à Usage Intérieur.
- Il est également recommandé de centraliser la préparation des médicaments « biologiques » afin d'homogénéiser les pratiques de préparation et de limiter les coûts. **(accord d'experts).**

Ces préparations sont dites « magistrales », c'est-à-dire que chaque dose est préparée pour un patient donné, et possède son numéro de lot généré, même si quelques centres ont développé des préparations hospitalières en série. Dans tous les cas, le circuit du médicament anticancéreux injectable inclut donc systématiquement une étape de préparation qui peut être chronophage selon la complexité de celle-ci et explique l'absence de disponibilité immédiate des doses prescrites (Recommandations SFPO).

Compte-tenu de la réglementation, et de la complexité des protocoles de traitement médicamenteux du cancer, l'ensemble des UCP sont informatisés à l'aide de logiciels intégrant les étapes de prescription, de préparation, et de traçabilité de l'administration.

25.6.2. Le type de préparations dans le domaine de l'allergologie

Dans le cadre de l'allergologie, on distingue deux types de prescriptions donnant lieu à deux catégories de préparation :

- celles dédiées à explorer une hypersensibilité survenue pendant une précédente administration ;
- celles conçues lors d'accoutumances, destinées à réintroduire le médicament anticancéreux au patient.

Lorsque le prescripteur n'est pas oncologue ou n'est pas autorisé à prescrire des anticancéreux, ce dernier doit avoir une délégation pour le faire. Lorsque la prescription concerne les accoutumances qui font pleinement parti du protocole de traitement du cancer, le prescripteur reste l'oncologue, qui peut dans certains cas déléguer la réalisation de l'accoutumance à un allergologue. Dans tous les cas, l'étape de prescription devrait :

- **être informatisée dans la mesure du possible, au même titre que l'ensemble des prescriptions d'anticancéreux injectables ;**
- **être prescrite dans le cadre de protocoles intégrant l'ensemble des médicaments du protocole de chimiothérapie anticancéreuse.**

En pratique, et notamment pour la prescription de tests destinés à explorer une hypersensibilité (prick tests, IDR), les logiciels métiers ne permettent pas toujours de gérer la préparation lorsque cela met en jeu des dilutions successives. Dans ce cas, ou si l'informatisation n'est pas possible, les supports utilisés doivent être standardisés, protocolisés et validés par les acteurs du circuit du médicament. Les étapes à risque comme la retranscription de prescription doivent être évitées.

Sur le plan organisationnel, les explorations sont basées sur des dilutions pour lesquels il n'existe pas d'études de stabilité physico-chimique au-delà des dilutions au 1/10^{ème}. Ainsi, ces préparations sont réalisées de manière extemporanée et la durée de stabilité ne peut excéder une journée (8 heures). Par ailleurs, les préparations pour les tests cutanés et les accoutumances sont des préparations qui peuvent être complexes. Il est recommandé d'anticiper les prescriptions.

Compte-tenu des changements de marché, et du fait que les patients pris en charge peuvent être habituellement suivis dans d'autres établissements, il est possible que les génériques et les biosimilaires ne soient pas les mêmes. En l'état actuel des connaissances, il ne semble pas nécessaire d'utiliser le même générique ou biosimilaire pour traiter les patients. Cependant, il est préférable pour les tests cutanés d'utiliser le même produit qui a été responsable de la réaction. Si une accoutumance est commencée avec un produit, il est préférable de poursuivre avec le même produit et cela d'autant plus que le débit de perfusion pourrait être augmenté du fait d'une bonne tolérance.

Les personnels impliqués dans la préparation et dans l'administration des préparations à visée exploratoire (TC ou TAB) ou d'accoutumance, doivent être formés à la protection vis-à-vis de l'exposition aux anticancéreux. La problématique se pose spécifiquement pour les personnels infirmiers et les techniciens de laboratoires en charge, respectivement de l'administration des préparations ou de la réalisation des tests d'activation des basophiles, lorsqu'il ne s'agit pas d'un service avec une activité habituelle d'oncologie. Dans ce cas, le personnel infirmier et technique doit bénéficier d'une formation au même titre que tout nouvel arrivant dans un service d'oncologie (<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/02/20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf>) et de disposer d'équipements et de protections individuelles et/ou collectives adaptées.

Les préparations à visée exploratoire sont généralement présentées sous forme de seringues étiquetées. Chaque dilution correspond à une préparation magistrale et possède son numéro de lot. L'ensemble des préparations sont tracées à la pharmacie. Afin de protéger les personnels dédiés à l'administration, il est recommandé de conditionner les seringues libérées en sachets plastique scellés (<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/02/20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf>).

S'agissant des préparations pour accoutumance, leur principe est basé sur un débit initialement très faible et augmentant très progressivement, généralement sur plusieurs heures (Castells M. 2006).

Ces protocoles d'accoutumances se substituent au schéma classique d'administration des anticancéreux. Il est donc essentiel que la ou les préparations contiennent en totalité la dose totale prescrite et pas une dose supérieure. Les schémas à plusieurs préparations où les poches intermédiaires contiennent une dose supérieure à la dose prévue sont à éviter.

Dans les deux cas, les préparations (seringues ou poches) qui sont libérées par la pharmacie sont purgées au niveau des tubulures ou des prolongateurs par le médicament anticancéreux pour que le médicament soit directement administré au patient. Cela implique une vigilance accrue du personnel infirmier en matière d'exposition dès la réception de préparations. Dans le cas où il reviendrait au service de purger les préparations, un équipement de protection standard est recommandé (gants, masque, surblouse, champs).

Dans tous les cas, les accoutumances nécessitent d'être mises en œuvre dans des services avec du personnel formé et des installations de prise en charge des réactions d'hypersensibilité suffisantes (Cernadas JR et al, 2010).

Enfin, l'ensemble des préparations administrées doit être détruit au sein du service conformément à la réglementation.

L'organisation existante doit prévoir un circuit pour les déclarations de pharmacovigilance (qui sont obligatoires) quels que soient les acteurs impliqués (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>).

En cas d'exposition accidentelle d'un personnel lors de la réception et de la manipulation des dispositifs contenant le cytotoxique, dans le cas où cette exposition se produit en amont de l'administration au patient, les mesures immédiates à mettre en œuvre dépendent de la zone exposée. En cas d'exposition cutanéomuqueuse, un rinçage abondant à l'eau claire pendant 15 minutes et un nettoyage au savon doux sont recommandés. L'utilisation de solution hydro-alcoolique est en revanche déconseillée. En cas d'exposition ophtalmique, un rinçage avec une solution stérile de chlorure de sodium voire à l'eau claire (ou solution de lavage oculaire) est également recommandé pendant 15 minutes. Il est nécessaire dans les cas de procéder à une déclaration auprès du service de médecine du travail (via l'encadrement médico-technique). En cas d'exposition après administration, et selon le type d'administration, d'autres mesures peuvent s'ajouter (exposition au sang...).

25.7. BIBLIOGRAPHIE

1. 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
2. Akarsu, A., Soyer, O. & Sekerel, B. E. Hypersensitivity Reactions to Biologicals: from Bench to Bedside. *Curr. Treat. Options Allergy* 7, 71–83 (2020).
3. Alen Coutinho I, Costa Sousa F, Cunha F, et al. Key elements in hypersensitivity reactions to chemotherapy: experience with rapid drug desensitization in gynaecological cancer in a Tertiary Hospital. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022;54(06):265.
4. Alvarez-Cuesta, E. et al. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy* 70, 784–794 (2015).
5. Apraxine M, Van den Eynde M, De Cuyper A, et al. Hypersensitivity reactions to folinic acid: mechanisms involved based on two case reports and a literature review. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol* 2022; 18: 107)
6. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, et al. IgE-mediated hypersensitivity reactions to methylprednisolone. *Allergy* 2010; 65: 1376–1380.
7. Barthelemy F, Dupont C, et al. Taxanes et hypersensibilités médicamenteuses : Revue française d'allergologie. *Rev Fr Allergol.* 2025
8. Bavbek, S., Ataman, Ş., Akıncı, A. & Castells, M. Rapid subcutaneous desensitization for the management of local and systemic hypersensitivity reactions to etanercept and adalimumab in 12 patients. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 3, 629–632 (2015).
9. Beaucage-Charron J, Gaudet L, Lamothe S, Pelletier C, Pépin AS, Roy V, Charpentier F, Lordkipanidzé M, Projean D, Bouchard P, Picard M. A randomized double-blind feasibility study comparing cetirizine and diphenhydramine in the prevention of paclitaxel-associated infusion-related reactions: the PREMEDI-F1 study. *Support Care Cancer.* 2022 Apr;30(4):3389-3399. doi: 10.1007/s00520-021-06734-4. Epub 2022 Jan 8. PMID: 34997314; PMCID: PMC8741567
10. Bergamini A, Pisano C, Di Napoli M, Arenare L, Della Pepa C, Tambaro R, Facchini G, Gargiulo P, Rossetti S, Mangili G, Pignata S, Cecere SC. Cisplatin can be safely administered to ovarian cancer patients with hypersensitivity to carboplatin. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):72–76. doi:10.1016/j.ygyno.2016.10.023.
11. Berger MJ, Dunlea LJ, Rettig AE, Lustberg MB, Phillips GS, Shapiro CL. Feasibility of stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. *Support Care Cancer.* 2012 Sep;20(9):1991-7. doi: 10.1007/s00520-011-1303-9. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22089428; PMCID: PMC3411299
12. Boccia R, Geller RB, Clendeninn N, et al. Hypersensitivity and infusion-site adverse events with intravenous fosaprepitant after anthracycline-containing chemotherapy: a retrospective study. *Future Oncol Lond Engl* 2019; 15: 297–303.
13. Boehm DK, Maksymiuk AW. Paclitaxel premedication regimens. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Apr 3;88(7):463-5. doi: 10.1093/jnci/88.7.463. PMID: 8618242)
14. Bogas, G. et al. Basophil activation test is a complementary tool in the diagnosis of immediate reactions to platinum salts and taxanes. *Allergy* 80, 271–286 (2025).
15. Boku, N. et al. Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: a post-marketing surveillance study of 3085 patients. *Japanese journal of clinical oncology* 44, 214-223 (2014).
16. Botsen D, Lepoix E, Mazza C, Brasseur M, Grange A, Slimano F, Bouché O. Oxaliplatin-desensitization procedure is safe and feasible in an outpatient cancer unit in France. *Support Care Cancer.* 2019 Sep;27(9):3179-3182. doi: 10.1007/s00520-019-04863-5. Epub 2019 May 17. PMID: 31102054.).

17. Boulanger, J. et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations. *Current Oncology* 21, E630-E641, doi:10.3747/co.21.1966 (2014).
18. Brennan, P. J., Bouza, T. R., Hsu, F. I., Sloane, D. E. & Castells, M. C. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124, 1259–1266 (2009).
19. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, Spiwak R, Torres MJ, Mortz CG; EAACI Drug Hypersensitivity Committee. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):14–27. doi:10.1111/all.13562
20. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):371–376. doi:10.1016/j.jaci.2004.04.029
21. Broyles, A. D. et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 8, S16–S116 (2020).
22. Butani L. Corticosteroid-induced hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 439–445; quiz 445–446, 502.
23. Caiado J, Brás R, Paulino M, Costa L, Castells M. Rapid desensitization to antineoplastic drugs in an outpatient immunoallergy clinic: Outcomes and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(3):325-333.e1.
24. Cakmak, M. E. et al. Successful desensitization with chemotherapeutic drugs: a tertiary care center experience. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 54, 90 (2022).
25. 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.e1–199.e5. doi:10.1016/j.ajog.2007.04.044.
26. Capelle, H. et al. Anaphylactic Reaction to Pemetrexed: A Case Report. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 17, 229 (2014).
27. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M; World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Org J.* 2020;13:100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472. PMID:33204386
28. Carneiro-Leão, L., Barzylovyh, V. & Cernadas, J. Pemetrexed anaphylaxis—an unusual suspect. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7, 320–321 (2019).
29. Casagrande S, Zanetti L, et al. Immune-related adverse events due to cancer immunotherapy: immune mechanisms and clinical manifestations. *Cancers (Basel).* 2024;16(7):1440
30. Castells M, Madden M, Oskeritzian CA. Mast Cells and Mas-related G Protein-coupled Receptor X2 (MRGPRX2): Itching for Novel Pathophysiological Insights to Clinical Relevance. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2025;25(5):... doi: ...
31. Castells M, Sancho-Serra M del C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61(9):1575-1584
32. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):321–333. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.012
33. Castells M. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: mechanisms and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6(1):13-19.
34. Castells M. Rapid desensitization of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Drug Saf.* 2006 Aug;1(3):243-51. doi: 10.2174/157488606777934413. PMID: 18690934.
35. Castells, M. C. et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 122, 574–580 (2008).
36. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, Campi P, Sanz ML, Castells M, Demoly P, Pichler WJ; European Network of Drug Allergy and the

- EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010 Nov;65(11):1357-66. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20716314.)
37. Chinuki Y, Morita E. A-gal-containing biologics and anaphylaxis. *Allergol Int*. 2019;68(1):4-10..)
 38. Chu MT, Peng SC, et al. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions: Molecular Recognition, Genetic Susceptibility, and Immune Mediators. *Front Pharmacol*. 2023;14:123456
 39. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1109-1117.
 40. Commins SP, James HR, Kelly LA, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1286-1293.e6.
 41. Commins SP, Platts-Mills TAE. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose (α -gal). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):72–77. doi:10.1007/s11882-012-0315-9.
 42. Commins SP, Platts-Mills TAE. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal). *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):426-433.).
 43. Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin® immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology*. 2001;61(Suppl 2):58–66. doi:10.1159/000055403. PMID:11694789
 44. Cortijo-Cascajares S, Nacle-López I, García-Escobar I, et al. Effectiveness of oxaliplatin desensitization protocols. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(3):219-225.
 45. Cox JM, van Doorn L, Malmberg R, Oomen-de Hoop E, Bosch TM, van den Bemt PMLA, Boere IA, Jager A, Mathijssen RHJ, van Leeuwen RWF. The added value of H2 antagonists in premedication regimens during paclitaxel treatment. *Br J Cancer*. 2021 May;124(10):1647-1652. doi: 10.1038/s41416-021-01313-0. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33762718; PMCID: PMC8110571.
 46. De Campos, L. et al. Basophil Activation Test as a Biomarker for Taxanes Anaphylaxis. *Front. Allergy* 3, 787749 (2022).
 47. Della Marta N, Yuile A, Mok C, Wei J, Oatley M, Skinner T, Miller S, Hudson AL, van Nunen S, Clarke SJ, Diakos CI, De Silva M, Chan DL, Marx GM, Pavlakis N. A protocol for pre-treatment testing for antibodies to galactose-alpha-1,3-galactose to mitigate the risk of cetuximab hypersensitivity reactions: a retrospective cohort review. *Cancer Treat Res Commun*. 2025;44:100969. doi:10.1016/j.ctarc.2025.100969
 48. Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentration, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 2006;12(4):1317-1324.
 49. Dillman, R. O. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev* 18, 465-471, doi:10.1023/a:1006341717398 (1999).
 50. Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, Miller J, Pires L, Disilvestro P, et al. Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancers program. *Gynecol Oncol* 2006 ; Picard M, Castells MC. Re-visiting hypersensitivity reactions to Taxanes: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014
 51. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (PRIME). *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4697-4705
 52. Dribin TE, Sampson HA, Camargo CA Jr, Brousseau D, Spergel JM, Neuman MI, Shaker M, Campbell RL, Michelson KA, Assa'ad AH, Risma KA, Castells M, Schneider

- LC, Wang J, Lee J, Mistry RD, Vyles D, Vaughn LM, Schumacher DJ, et al. Persistent, refractory, and biphasic anaphylaxis: a multidisciplinary Delphi study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;146(5):1089-1096. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.015
53. Dupont B, Mariotte D, Clarisse B, et al. Risk factors associated with hypersensitivity reactions to cetuximab: anti-cetuximab IgE detection as screening test. *Future Oncol.* 2014;10(14):2133–2140. doi:10.2217/fon.14.153
 54. Ebo, D. G. et al. Immunoglobulin E cross-linking or MRGPRX2 activation: clinical insights from rocuronium hypersensitivity. *Br. J. Anaesth.* 126, e27–e29 (2021).
 55. Elst, J. et al. Tryptase release does not discriminate between IgE- and MRGPRX2-mediated activation in human mast cells. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 52, 797–800 (2022).
 56. 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.
 57. 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
 58. Fishman A, Gold T, Goldberg A, et al. Effective desensitization protocol to paclitaxel following hypersensitivity reaction. *Int J Gynecol Cancer.* 1999;9(2):156-159
 59. Garon, E. B. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372, 2018-2028, doi:10.1056/NEJMoa1501824 (2015).
 60. Gastaminza G, Borbolla J, Goikoetxea MJ, et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(2):108-112.
 61. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. **Eur J Cancer.** 2001;37(13):1590-1598.
 62. Ghiordanescu IM et al. Acalabrutinib as premedication in platinum agents desensitization protocols: A case series supporting its role in enhancing tolerance with a repeatable efficacy. *EAACI 2025* : doi: 10.1111/all.70138
 63. Giavina-Bianchi P, Patil SU, Banerji A. Immediate Hypersensitivity Reaction to Chemotherapeutic Agents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 May-Jun;5(3):593-599. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.015. PMID: 28483313).
 64. Giavina-Bianchi, P., Patil, S. U. & Banerji, A. Immediate Hypersensitivity Reaction to Chemotherapeutic Agents. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5, 593–599 (2017).
 65. Gill PS, et al. Revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015;135(5):1424-1432
 66. 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
 67. Gómez-Duque, M., Sala-Cunill, A., Farriols, A., Cardona, V. & Luengo, O. Safe and Time-Saving Desensitization Protocol to Intravenous Etoposide. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 4, 793–794 (2016).
 68. Green MD, Kopecky KJ, Betts RF, et al. Hypersensitivity reactions in patients receiving taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;(15):141-147.
 69. Haine AI, Notenboom CMAW, Tan LVP, Ruiter R, van der Deure WM. Ranitidine and the incidence of hypersensitivity reactions to paclitaxel: A retrospective cohort study. *Pharmacol Res Perspect.* 2022 Aug;10(4):e00985. doi: 10.1002/prp2.985. PMID: 35811355; PMCID: PMC9271659.
 70. Hecht, J. R. et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 110, 980-988, doi:10.1002/cncr.22915 (2007).
 71. Huntjens DW, Vanhommerig JW, van de Veen W, Crul M. Exclusion of Ranitidine From Premedication Regimens During Paclitaxel Treatment. *JAMA Oncol.* 2024 Jan 1;10(1):131-132. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.4821. PMID: 37917074; PMCID: PMC10623296.

72. Isabwe, G. A. C. et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 142, 159-170.e2 (2018).
73. Jakubovic, B. D., Sanchez-Sanchez, S., Hamadi, S., Lynch, D.-M. & Castells, M. Interleukin-6: A novel biomarker for monoclonal antibody and chemotherapy-associated hypersensitivity confirms a cytokine release syndrome phenotype-endotype association. *Allergy* 76, 1571–1573 (2021).
74. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, del Giacco S, Gajdanowicz P, Gracia I E, Klimek L, Lauerma A, Ollert M, O'Mahony L, Schwarze J, Shamji MH, Skypala I, Palomares O, Pfaar O, Torres MJ, Bernstein JA, Cruz A A, Durham SR, Galli SJ, Gómez RM, Guttman-Yassky E, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78(11):2851–2874. doi:10.1111/all.15889
75. Kanagaratham et al. IgE and IgG Antibodies as Regulators of Mast Cell and Basophil Functions in Food Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology Review*. 2020
76. Kang Y, Kwon OY, Jung H, et al. Breakthrough reactions during rapid drug desensitization: Clinical outcome and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(1):48-56.e1.
77. Khan DA, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1333-1391.e2
78. Kim HH, Seo J, Ahn YH, Kim H, Yoon JE, Suh JH, Kang DY, Lee SY, Kang HR. Analysis of Breakthrough Reactions in 1,143 Desensitization Procedures in a Single Tertiary Hospital Using a One-Bag Desensitization Protocol. *Front Allergy*. 2022 Feb 11;3:786822. doi: 10.3389/falgy.2022.786822. PMID: 35386661; PMCID: PMC8974795.
79. Kim, B. H., Bradley, T., Tai, J. & Budman, D. R. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology* 76, 231-238, doi:10.1159/000205263 (2009).
80. Kusic N, Tomic Spiric V, Arandjelovic S, Peric Popadic A, Bozic Antic I, Dimitrijevic M, Miskovic R, Stefanovic L, Plavsic A. Successful Desensitization to Sorafenib and Imatinib-A Report of Two Cases and a Literature Review. *Healthcare (Basel)*. 12(6):601 (2024).
81. Laird CM, Glode AE, Schwarz K, et al. Evaluation of fosaprepitant-associated hypersensitivity reactions at a National Cancer Center. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2020; 26: 1369–1373.
82. Lansinger OM, Biedermann S, He Z, Colevas AD. Do Steroids Matter? A Retrospective Review of Premedication for Taxane Chemotherapy and Hypersensitivity Reactions. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 10;39(32):3583-3590. doi: 10.1200/JCO.21.01200. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34357780
83. 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.
84. 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 Nov;99(2):393-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.06.028
85. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188–195
86. Lee JH, Moon M, Kim YC, et al. A one-bag rapid desensitization protocol for paclitaxel hypersensitivity: A noninferior alternative to a multi-bag rapid desensitization protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):696-703
87. Leguy-Seguin, V. et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119, 726–730 (2007).
88. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007 May;12(5):601-9. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-601. PMID: 17522249

89. Liu X, Pi M, Chen M, Cai S, He Y, Tang KJ, Zhang X, Xia Y. The management of imatinib-associated severe skin rash in gastrointestinal stromal tumor: desensitization therapy and pharmacogenetic investigation. *Oncologist*. 2025 Jul 4;30(7):oyaf176. doi: 10.1093/oncolo/oyaf176. PMID: 40592735; PMCID: PMC12278726.
90. Madrigal-Burgaleta R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Gehlhaar P, Alvarez-Cuesta E. A large single-hospital experience using drug provocation testing and rapid drug desensitization in hypersensitivity to antineoplastic and biological agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):618-632.
91. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1141-1145.
92. Markman M, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Webster K, Belinson J. Relationship between number of prior platinum cycles and severity of carboplatin hypersensitivity reactions. *Gynecol Oncol*. 2003;89(2):201-205.
93. Markman, M. et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 17, 1141, doi:10.1200/jco.1999.17.4.1141 (1999)
94. Marta N, Yuile A, Mok C, Wei J, Oatley M, Skinner T, Miller S, Hudson AL, van Nunen S, Clarke SJ, Diakos CI, De Silva M, Chan DL, Marx GM, Pavlakakis N. A protocol for pre-treatment testing for antibodies to galactose- α -1,3-galactose to mitigate the risk of cetuximab hypersensitivity reactions- a retrospective cohort review. *Cancer Treat Res Commun*. 2025;44:100969. doi:10.1016/j.ctarc.2025.100969. Epub 2025 Jul 24. PMID: 40773826
95. Mayorga, C. et al. Flow-based basophil activation test in immediate drug hypersensitivity. An EAACI task force position paper. *Allergy* 79, 580–600 (2024).
96. Meric-Bernstam F, Hurvitz SA, Raghav KPS, et al. Zanidatamab, a bispecific antibody targeting HER2, in patients with advanced HER2-expressing cancers: a phase I, dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol*. 2022;23(12):1558-1570. doi:10.1016/S1470-2045(22)00607-4. PMID: 36400106
97. Michel S, Scherer K, Heijnen IAFM, et al. Anaphylaxis to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal in Europe. **Allergy** 2014;69(5):699-702.
98. Mondaca S, Margolis M, Sanchez-Vega F, Jonsson P, Riches JC, Ku GY, Hechtman JF, Tuvy Y, Berger MF, Shah MA, Kelsen DP, Ilson DH, Yu K, Goldberg Z, Epstein AS, Desai A, Chung V, Chou JF, Capanu M, Solit DB, Schultz N, Janjigian YY. Phase II study of trastuzumab with modified docetaxel, cisplatin, and 5 fluorouracil in metastatic HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2019 Mar;22(2):355-362. doi: 10.1007/s10120-018-0861-7. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30088161; PMCID: PMC6784321.
99. 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
100. Morgan JS, Adams M, Mason MD. Hypersensitivity reactions to carboplatin given to
101. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(2):85–96. doi:10.1038/s41577-021-00547-6
102. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernandez-Rivas M, Dubois AEJ, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Ruëff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra BJ, Werfel T, Dhimi S, Panesar S, Akdis CA, Sheikh A. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026–1045. doi:10.1111/all.12437
103. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al ; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357–377. doi:10.1111/all.15032
104. Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by

- drug treatment. *Drug Safety*. 2000 Dec;23(6):483–507. doi: 10.2165/00002018-200023060-00002
105. Navo, M. et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol* 103, 608-613, doi:10.1016/j.ygyno.2006.04.002 (2006).
 106. O'donovan WJ, Klorfajn I. Sensitivity to penicillin; anaphylaxis and desensitisation. *Lancet*. 1946;2(6422):444-446
 107. O'Neil, B. H. et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 25, 3644-3648, doi:10.1200/jco.2007.11.7812 (2007).
 108. Ornelas, C. et al. The Contribution of the Basophil Activation Test to the Diagnosis of Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 177, 274–280 (2018).
 109. Otani, I. M. & Castells, M. Novel Roles for Platinum and Taxane Agent Skin Testing in Risk Stratification of Chemotherapy Hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology-in Practice* 8, 1665-1667, doi:10.1016/j.jaip.2020.02.008 (2020).
 110. Pagani M, Bonadonna P, Senna G, et al. Platinum salts hypersensitivity: mechanisms and cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(4):314-319.
 111. 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, xiii
 112. Pagani, M. et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy* 77, 388–403 (2022).
 113. Pagani, M. et al. Role of Skin Tests in the Diagnosis of Immediate Hypersensitivity Reactions to Taxanes: Results of a Multicenter Study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7, 990–997 (2019).
 114. Pałgan K. Mast Cells and Basophils in IgE-Independent Anaphylaxis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12802.
 115. Park KH, Lee J, Beom SH, Shin SJ, Ahn JB, Kim SR, Lee JH, Park JW. Nationwide pharmacovigilance data for cetuximab-induced anaphylaxis and predictive model validation using prospective specific IgE detection. *World Allergy Organ J*. 2021 Jun 23;14(7):100553. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100553. PMID: 34257795; PMCID:PMC8243130
 116. Pasteur J, Favier L, Pernot C, Guerriaud M, Bernigaud C, Lepage C, et al. Low cross-reactivity between cisplatin and other platinum salts. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1894–1900.e? doi:10.1016/j.jaip.2019.01.057.
 117. Pasteur, J. et al. Low Cross-Reactivity Between Cisplatin and Other Platinum Salts. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7, 1894–1900 (2019).
 118. Picard M, Castells MC. Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):177-191).
 119. Picard, M. et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 137, 1154-1164.e12 (2016).
 120. Pîrlog, C. F. et al. Nivolumab Hypersensitivity Reactions a Myth or Reality in Solid Tumors-A Systematic Review of the Literature. *Curr Oncol* 29, 9428-9436, doi:10.3390/curroncol29120741 (2022).
 121. Platts-Mills TAE, Li RC, Keshavarz B, Smith AR, Wilson JM. Diagnosis and management of patients with the α -Gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):15-23.e1.
 122. Poletto-ARCAGY-GINECO B. Chimiothérapie avec des sels de platine. *Infocancer*.
 123. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10-year experience. *Oncology*. 2001;61(2):129-133.

124. Polyzos, A. et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology* 76, 36-41, doi:10.1159/000178163 (2009).
125. Polyzos, A. et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10-year experience. *Oncology* 61, 129-133, doi:10.1159/000055363 (2001).
126. Popescu NA, Sheehan MG, Kouides PA, Loughner JE, Condemi JJ, Looney RJ, Leddy JP. Allergic reactions to cyclophosphamide: delayed clinical expression associated with positive immediate skin tests to drug metabolites in five patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(1 Pt 1):26-33. doi:10.1016/S0091-6749(96)70279-8;97(1 Pt 1):26-33. doi:10.1016/S0091-6749(96)70279-8
127. Poziomkowska-Gęsicka I, Kostrzevska M, Kurek M. Comorbidities and cofactors of anaphylaxis in patients with moderate to severe anaphylaxis: Analysis of data from the anaphylaxis registry for West Pomerania Province, Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(1):333. doi:10.3390/ijerph18010333
128. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer (CALYPSO): a randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):986-994.
129. Qian J, Liu T, Yang L, et al. Structural basis of cetuximab immunogenicity: role of alpha-gal glycosylation. *J Biol Chem.* 2007;282(44):31884-31892
130. Rapoport BL, Kiely BE, Filshie RJ. Hypersensitivity reactions to platinum-based chemotherapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(5):641-650.
131. Rassy E, Le Roy F, Smolenschi C, Valéry M, Boige V, Ducreux M, et al. Rechallenge After Oxaliplatin-Induced Hypersensitivity Reactions. *JAMA Oncol.* 26 janv 2023
132. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions.* Oxford University Press; 1977:10-31.
133. Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, Muller RJ, Saltz LB. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2691-5. doi: 10.1200/JCO.2006.09.3351. PMID: 17602073
134. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977 Feb 26;309(8009):466-469. doi:10.1016/S0140-6736(77)91953-5.
135. Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bervers 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
136. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3 Suppl):S67-S73
137. Rose et al (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.))
138. Rosello et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines† - *Annals of Oncology* - *Annals of Oncology* 2017
139. Roviello G, Petrioli R, Nardone V, Rosellini P, Multari AG, Conca R, Aieta M. Docetaxel, oxaliplatin, 5FU, and trastuzumab as first-line therapy in patients with human epidermal receptor 2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Preliminary results of a phase II study. *Medicine (Baltimore).* 2018 May;97(20):e10745. doi: 10.1097/MD.00000000000010745. PMID: 29768350; PMCID: PMC5976337.
140. Sáenz de Santa María García, M. et al. First case of allergy to nivolumab. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5, 1140-1141 (2017).
141. Sala-Cunill A, Molina-Molina GJ, Verdesoto JT, et al. One-dilution rapid desensitization protocol to chemotherapeutic and biological agents: A five-year experience. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):4045-4054

142. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013-2019
143. Sánchez Togneri, L., Duran, I., Rodríguez Fernández, F. & de las Vecillas, L. Refractory cytokine release reaction to Nivolumab: Following desensitization algorithms to optimize the management of drug hypersensitivity. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 28, 736-739, doi:10.1177/10781552211064312 (2022).
144. Sanchez-Bayona R, Anton A, Haro S, et al. Severe hypersensitivity reactions to oxaliplatin: incidence and management. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(9):593–597.
145. Schneider BJ, Naidoo J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-4126
146. Schulman ES, Nishi H, Pelleg A. Degranulation of human mast cells: modulation by P2 purinergic receptors' agonists. *Front Immunol*. 2023;14:1216580. doi:10.3389/fimmu.2023.1216580
147. Schwartz HJ, Mauer AM, Greenberger PA, Abramson AR. Frequency and severity of taxol hypersensitivity reactions in patients with lung cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13(6):1554-1562.
148. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, Kochanek M, Böll B, von Bergwelt-Baildon MS. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56. doi:10.1186/s40425-018-0343-9. PMID: 29907163; PMCID: PMC6003181
149. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger PC, Ilson DH, Shah MA, Van Cutsem E, Xu RH, Aprile G, Xu J, Chao J, Pazo-Cid R, Kang YK, Yang J, Moran D, Bhattacharya P, Arozullah A, Park JW, Oh M, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with claudin-18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10377):1655–1668. doi:10.1016/S0140-6736(23)00620-7.
150. Sibaud V. Targeted therapies and cutaneous adverse events in oncology: focus on tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(4):323–336. doi:10.1080/14740338.2019.1586464
151. Silver, J. et al. Endophenotyping Oxaliplatin Hypersensitivity: Personalizing Desensitization to the Atypical Platin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 1668-1680.e1662, doi:10.1016/j.jaip.2020.02.013 (2020).
152. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-792
153. Sliesoraitis S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(1):13-18.
154. Slimano F, Coliat P, Perotin JM, Vella-Boucaud J, Mongaret C, Bouché O. Is antihistaminergic H2 really useful in pré of hypersensitivity induced by paclitaxel? *Support Care Cancer*. 2016 Nov;24(11):4475-7. doi: 10.1007/s00520-016-3366-0. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27480180
155. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):497-504
156. Soularue É, Cohen R, Tournigand C, Zaanani A, Louvet C, Bachet JB, Hentic O, Samalin E, Chibaudel B, de Gramont A, André T; for GERCOR. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer*. 2015 Apr;102(4):324-31. doi: 10.1016/j.bulcan.2014.08.001. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25744576

157. Stephenson, J. J. et al. An open-label clinical trial evaluating safety and pharmacokinetics of two dosing schedules of panitumumab in patients with solid tumors. *Clinical colorectal cancer* 8, 29-37 (2009).
158. Strobbe G, Gaboriau L, Abelé M, Villain A, Aelbrecht-Meurisse C, Carnot A, Le Deley MC, Léguillette C, Feutry F, Sakji I, Marliot G. Impact of histamine-2 antagonist shortage on the incidence of hypersensitivity reactions to paclitaxel: a reconsideration of premedication protocols in France (PACLIREACT Study). *Eur J Clin Pharmacol*. 2023 Sep;79(9):1229-1238. doi: 10.1007/s00228-023-03536-x. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37438439.
159. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(3):275-282
160. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. *Anticancer Drugs*. 2009;20(1):1-6.
161. Taniguchi K, Yamamoto S, Hitomi E, Inada Y, Suyama Y, et al. Interleukin-33 is induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in keratinocytes, and contributes to allergic contact dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(5):322-330. doi:10.4172/2155-6121.1000322.
162. Torrado, I. et al. Allergy IgE-mediated to Pembrolizumab and Successful Desensitization. *J. Investig. Allergy Clin. Immunol*. 33, (2022)
163. Tsang C, Robinson J, Wheatley-Price PF, Brule SY, Moore SM. The utility of H2 receptor antagonists in preventing infusion-related reactions to paclitaxel chemotherapy. *Cancer*. 2023 Dec 1;129(23):3815-3819. doi: 10.1002/cncr.35006. Epub 2023 Sep 4. PMID: 37665180.
164. Tsao, L. R., Young, F. D., Otani, I. M. & Castells, M. C. Hypersensitivity Reactions to Platinum Agents and Taxanes. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 62, 432–448 (2022).
165. Uemura H, Nishida T, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS/DRESS) caused by EGFR-TKI in non-small cell lung cancer: a case report and literature review. *Front Pharmacol*. 2021;12:697021. doi:10.3389/fphar.2021.697021. PMID: 34188292
166. Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Madrigal-Burgaleta R, et al. Hypersensitivity reactions to racemic calcium folinate (leucovorin) during FOLFOX and FOLFIRI chemotherapy administrations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1066–1067).
167. Van Cutsem, E. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal
168. Vázquez-Revuelta P, Leonart-Bellfill R, Molina-Mata K, Muñoz-Sánchez C, Rey-Salido M, Madrigal-Burgaleta R. A pilot experience using a 1-bag intravenous rapid desensitization protocol for chemotherapy and biologics in a cohort of patients with access to a delabeling pathway. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33(4):289-291.
169. Vega, A. et al. Hypersensitivity Reactions to Cancer Chemotherapy: Practical Recommendations of ARADyAL for Diagnosis and Desensitization. *J. Investig. Allergy Clin. Immunol*. 31, 364–384 (2021).
170. Verdoia M, et al. ASA Allergy and Desensitization Protocols in the Management of NSAID Hypersensitivity. *J Clin Med*. 2023;12(17):5627
171. Vermeulen C, Mathelier-Fusade P, Gaouar HYPERSENSIBILITÉ, et al. Two cases of allergy to leucovorin. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003; 43: 342–343
172. Villarreal-González RV, González-Díaz S, Vidal-Gutiérrez O, Canel-Paredes A, de la Cruz-de la Cruz C, García-Campa M, et al. Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive and Systematic Review of the Efficacy and Safety of Desensitization. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Oct;65(2):231-250. doi: 10.1007/s12016-023-08968-y.
173. Vitte J, Sabato V, Tacquard C, Garvey LH, Michel M, Mertes P-M, Ebo DG, Schwartz LB, Castells MC. Use and interpretation of acute and baseline tryptase in

- perioperative hypersensitivity and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(8):2994-3005. doi:10.1016/j.jaip.2021.03.011.
174. Volcheck GW, Van Dellen RG. Anaphylaxis to intravenous cyclosporine and tolerance to oral cyclosporine: case report and review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998
 175. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. **Semin Oncol.** 1992;19(13 Suppl 9):84-88.
 176. Windom HH, McGuire WP 3rd, Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Anaphylaxis to carboplatin--a new platinum chemotherapeutic agent. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(4 Pt 1):681-683
 177. Wong JT, Ling M, Patil S et al. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 40-45
 178. Yin Q, Wang H, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: mechanisms and management. *Front Immunol.* 2023;14:1167975
 179. Yu Y, Blokhuis B, Garssen J, Redegeld FA. Non-IgE mediated mast cell activation. *Eur J Pharmacol.* 2016;778:... doi: ...
 180. Zwimpfer TA, Scherer K, Schötzau A, et al. Desensitization in patients with hypersensitivity to platinum and taxane in gynecological cancers. *Cancer Med.* 2024;13(1):e6840.