

Réaction d'hypersensibilité à la suite de l'administration d'étoposide

Isabelle Larochelle-Goulet, Jimmy Côté

Résumé

Objectif : Présenter un cas d'hypersensibilité probablement secondaire à l'administration d'étoposide (VP-16).

Résumé du cas : Il s'agit d'une patiente de 48 ans traitée pour un cancer du poumon à petites cellules avec de l'étoposide et de la cisplatine. Quelques minutes après le début de la perfusion d'étoposide, la patiente a présenté des serremments à la tête, des difficultés respiratoires, du *flushing*, une diminution du pourcentage de saturation à l'oxygène et une hypertension. À la suite de l'administration d'antihistaminique, la réaction s'est résorbée. Les perfusions subséquentes n'ont pas causé de réaction semblable mais une prémédication adéquate lui a toutefois été administrée.

Discussion : La fréquence des réactions d'hypersensibilité secondaires à l'étoposide est de l'ordre de 0,7 à 3 %. Dans la littérature scientifique, on rapporte plus de 90 cas dont la présentation clinique est similaire. Plusieurs hypothèses expliquant cette réaction ont été soulevées. La cisplatine peut également être en cause, puisqu'il existe des rapports de cas décrivant des réactions d'hypersensibilité secondaires à son administration.

Conclusion : La réaction présentée par notre patiente est probablement liée à l'étoposide. La patiente a bien répondu aux interventions effectuées par l'équipe traitante, et la réaction ne s'est pas reproduite lors des administrations subséquentes du médicament. La prudence est de mise lors de l'administration d'étoposide par voie intraveineuse.

Mots clés : hypersensibilité, étoposide, VP16, cancer

Introduction

L'étoposide (VP16), un agent antinéoplasique semi-synthétique dérivé de la podophylotoxine, est utilisé dans différents régimes thérapeutiques contre divers cancers, dont les leucémies, les lymphomes, les cancers du poumon, des testicules et de la vessie¹. Les effets indésirables les plus communs de ce médicament consistent en la myélosuppression, l'alopecie et les troubles gastro-intestinaux. Les réactions d'hypersensibilité sont plutôt rares. Cependant, l'utilisation accrue de cet agent pour le traitement de divers cancers contribue à augmenter le nombre de patients courant le risque de présenter ce type d'effets indésirables². D'après les taux de prévalence actuels, 38 % des Canadiennes et 44 % des Canadiens seront atteints d'un cancer au cours de leur vie³. Parmi les cancers dont la fré-

quence augmente, on note le cancer du poumon contre lequel un régime thérapeutique comportant de l'étoposide est souvent employé³. Il est donc intéressant de se pencher sur les mécanismes potentiellement impliqués dans les réactions d'hypersensibilité survenant avec l'administration d'étoposide.

Présentation du cas

Une femme de 48 ans, est atteinte d'un adénocarcinome pulmonaire de stade 3A pour lequel elle a subi une résection au niveau du lobe supérieur droit. Elle ne présente aucun autre antécédent médical pertinent. La médication habituelle qu'elle prend depuis quelque temps déjà est constituée d'estradiol 50 mcg/jour, de calcium 500 mg et de vitamine D 400 UI deux fois par jour, d'oxazepam 15 mg au coucher et d'acétaminophène 500 mg au besoin. Elle est allergique à la pivampicilline.

Environ un mois après son intervention chirurgicale, la patiente se présente à la clinique externe de l'hôpital pour recevoir son premier cycle de chimiothérapie de trois jours. Sa chimiothérapie est constituée de cisplatine (25 mg/m²) et d'étoposide (100 mg/m²) administrés par voie intraveineuse pendant trois jours consécutifs à des intervalles de trois semaines. Tous les paramètres biochimiques et hématologiques sont normaux. De plus, dès l'arrivée de la patiente à la clinique, on a mesuré ses signes vitaux, qui sont également normaux (tension artérielle : 108/76 mm Hg, fréquence cardiaque : 85 battements/minute, température : 36,8 °C, clearance de la créatinine calculée : 1,38 mL/s). Les doses adéquates de chacun des agents anti-néoplasiques sont calculées en fonction de la surface corporelle de la patiente (taille : 165 cm, poids : 71,8 kg, surface corporelle : 1,81 m²).

Tout d'abord, la patiente reçoit en préchimiothérapie une hydratation adéquate de même qu'un traitement anti-émétique composé de granisétron 1 mg par voie orale et de dexaméthasone 10 mg intraveineux étant donné le potentiel émétique modérément élevé de la combinaison

Isabelle Larochelle-Goulet, B. Pharm., est pharmacienne communautaire en Abitibi ; au moment de la rédaction de l'article, elle était étudiante de 4^e année à la session clinique de l'Université Laval

Jimmy Côté, B. pharm, M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital Laval

administrée. On entreprend la perfusion de cisplatine au temps 0 et celle d'étoposide une heure plus tard. Cette dernière devait être administrée en 60 à 90 minutes. Environ trois minutes après le début de l'administration d'étoposide, la patiente commence à ressentir un malaise; elle a une impression de serrement à la tête et elle éprouve de la difficulté à respirer. À ce moment, les infirmières remarquent le faciès rouge de la dame et un pourcentage de saturation en oxygène abaissé à 91 %. La perfusion d'étoposide est immédiatement interrompue. Grâce au monitoring effectué tout au long du traitement, il est possible de constater que la tension artérielle de la patiente s'est subitement élevée tout comme la fréquence cardiaque (tension artérielle avant la réaction : 114/72 mmHg, pendant : 164/89 mmHg ; fréquence cardiaque avant : 82 battements/minute, pendant : 107 battements/minute). Une dose de 50 mg de diphenhydramine est administrée par voie intraveineuse, après quoi l'état de la patiente se stabilise rapidement. Enfin, trois heures plus tard, la patiente, totalement remise, quitte la clinique d'oncologie pour n'y revenir que le lendemain.

Le lendemain de sa première dose de chimiothérapie, elle se présente de nouveau à la clinique externe d'oncologie pour recevoir sa seconde dose. Cette fois, une prémédication plus agressive lui est administrée de façon à prévenir une éventuelle réaction d'hypersensibilité. Ainsi, elle reçoit la prescription suivante préalablement à sa chimiothérapie : granisétron 1 mg par voie orale, dexaméthasone 20 mg, diphenhydramine 50 mg et ranitidine 50 mg par voie intraveineuse. Une dose de lorazepam 1 mg par voie sublinguale lui est également administrée pour diminuer l'anxiété. Avec cette médication, aucune manifestation d'hypersensibilité ne survient pendant l'administration des agents antinéoplasiques. On a donc convenu que la patiente recevrait cette prémédication à chacun des cycles subséquents, à l'exception du dexaméthasone, dont la dose par voie intraveineuse serait diminuée à 10 mg au lieu de 20 mg en raison d'un problème d'insomnie. De plus, la perfusion d'étoposide est administrée en 90 minutes au lieu des 60 minutes initialement prévues. Étant donné que la dose d'étoposide n'a pu être complètement administrée au jour 1, la patiente reçoit des comprimés d'étoposide qu'elle devra prendre chez elle au jour 4, à raison de 200 mg le matin et 150 mg l'après midi, afin de compléter son premier cycle de traitement. Il est important de mentionner que la patiente n'a présenté aucune réaction d'hypersensibilité après la prise d'étoposide par voie orale. Tous les cycles subséquents (six au total) se sont achevés sans qu'aucun autre incident ne se produise.

Analyse

Tout d'abord, le terme hypersensibilité se définit comme étant une réaction inattendue à un médicament, dont les signes et symptômes sont inhabituels en présence de cette médication⁴. Parmi les médicaments qui auraient pu induire la réaction d'hypersensibilité chez cette patiente, on suspecte fortement l'étoposide. En effet, on remarque que

quatre médicaments ont été introduits peu de temps avant le début de la réaction, soit le granisétron, la dexaméthasone, le cisplatine et l'étoposide. Il est essentiel de se rappeler que les difficultés respiratoires, les bouffées vasomotrices ou congestives (*flushing*) et l'élévation de la tension artérielle sont survenues quelques minutes après le début de la perfusion d'étoposide. Pour ce qui est du reste de la pharmacothérapie de la patiente, étant donné la prise de ces médicaments depuis un certain temps déjà sans qu'elle ne subisse d'effets indésirables de ce genre, on peut se permettre de les exclure de la liste des substances suspectées. En outre, la littérature médicale ne fait mention d'aucune réaction indésirable similaire consécutive à la prise de ces produits⁵.

Dans le même ordre d'idées, il est raisonnable de croire que le granisétron, pris oralement, n'est pas à l'origine de la manifestation allergique survenue chez la patiente, car aucune réaction semblable à celle subie par celle-ci n'est citée dans la littérature médicale^{1,5}. Toutefois, quelques rapports de cas font mention de prurit ou d'éruption cutanée (*rash*) à la suite de l'administration d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ par voie intraveineuse, mais ceux-ci ne correspondent pas au cas de cette patiente⁶.

Par ailleurs, bien que quelques réactions d'hypersensibilité soient rapportées avec l'administration de corticostéroïdes par voie intraveineuse (0,3 à 1 %), celles-ci ont généralement lieu pendant ou immédiatement après l'injection du produit, ce qui n'a pas été le cas pour M^{me} S.R. lors de l'administration de la dexaméthasone^{1,5}. De surcroît, un autre point permettant d'exclure la dexaméthasone comme source du problème est que celle-ci a été administrée à une plus forte dose la seconde fois sans qu'aucun effet indésirable ne se produise.

Pour sa part, le cisplatine, un agent analogue au platine, se trouve parmi les antinéoplasiques occasionnant fréquemment (5 à 14 %) des réactions de type anaphylactique^{4,7,9,11,12}. Dans la majorité des cas rapportés, la réaction se manifeste dans les minutes qui suivent l'administration du médicament aux patients ayant eu une exposition antérieure au produit, soit généralement après quatre à six cycles de chimiothérapie^{1,4,7,9,11,12}. Ce scénario ne correspond pas à celui de notre patiente, puisqu'elle en était à son premier traitement. Les symptômes possibles comportent, entre autres, de l'œdème au visage, un bronchospasme, de l'hypotension et de la tachycardie⁴. De plus, la plupart des patients auront de nouvelles réactions lors de l'administration subséquente du cisplatine, même avec l'utilisation d'une prémédication composée de corticostéroïdes et d'antihistaminiques^{1,4,7,9,11,12}. Ce fait laisse présager une réaction allergique de type I médiée par les immunoglobulines E (IgE) (voir Tableau I)^{1,4,5}. En fonction de ces données, il semble peu probable que le cisplatine soit à l'origine de la réaction d'hypersensibilité apparue subitement dans ce cas. Toutefois, un détail attire notre attention : il semble que le cisplatine ait été administré en moins d'une heure.

Tableau I : Classification des réactions allergiques selon Gell and Coombs¹⁶

Type	Description	Mécanisme	Présentation clinique possible
I Réaction immédiate (30-60 min) Réaction accélérée (1-72 h)	Anaphylactique, hypersensibilité immédiate	Libération de substances vasoactives (histamine, prostaglandines, leucotriènes) par les mastocytes ou les basophiles à la suite de l'exposition aux antigènes. Réponse généralement, mais pas toujours, médiée par les immunoglobulines E (IgE).	Anaphylaxie Angioedème Bronchospasme Urticaire
II	Cytotoxique	Destruction par l'anticorps et le complément des cellules contenant l'antigène	Anémie hémolytique Néphrite interstitielle
III	Semi-tardive, maladie des complexes immuns	Dommages causés par la formation ou le dépôt de complexes antigène-anticorps dans les vaisseaux ou tissus	Maladie du sérum Pneumopathies immunologiques
IV	À médiation cellulaire ou hypersensibilité retardée	Attaque directe de l'antigène par les lymphocytes T sensibilisés, agissant par cytotoxicité ou libération de lymphokines	Dermatite de contact
V (> 72 h)	Idiopathique	Incertain	<i>Rash</i> maculopapulaire Syndrome Stevens-Johnson

Par contre, la vitesse de perfusion généralement recommandée de 1 mg/minute n'a pas été dépassée¹. Une administration trop rapide peut être associée à de la néphrotoxicité ou de l'ototoxicité comparativement à une administration plus lente¹. Bien que peu probable, l'implication du cisplatine dans la réaction survenue ne peut être exclue hors de tout doute.

En ce qui concerne l'étoposide, des publications relatant des réactions d'hypersensibilité sont parues dès 1973, soit deux ans après le début de l'utilisation clinique de cet agent⁷. Différentes sources permettent d'estimer le taux de fréquence des réactions de type anaphylactique survenant avec l'utilisation de ce produit à environ 0,7 à 3 % des patients^{1,7,9,11,12}. Une étude a toutefois démontré un taux de risque allant jusqu'à 33 % chez les enfants et les adolescents⁹. De 1973 à 1996, la littérature médicale rapporte 93 cas de réactions d'hypersensibilité survenues à la suite de l'administration intraveineuse d'étoposide⁷. Les manifestations les plus communément mentionnées sont les suivantes : hypotension, bronchospasme, bouffées vasomotrices (*flushing*), exanthème, dyspnée, fièvre, frissons, tachycardie, oppression thoracique, cyanose ou hypertension^{7,9,11,12}. Chez la plupart des patients, les réactions sont survenues dans les cinq à dix minutes suivant le début de la perfusion, et la majorité d'entre eux ont vu leur état se stabiliser rapidement après l'arrêt de l'administration de l'étoposide⁷⁻¹². Jusqu'à présent, seulement trois décès causés par ce produit ont été officiellement signalés⁷. Ainsi, plusieurs cas rapportés dans la littérature scientifique sont très similaires à celui de décrit chez notre patiente.^{7,8,10,11}. On note cependant davantage de cas d'hypotension que d'hypertension dans les rapports de cas^{1,5,7,9,11,12}.

Le mécanisme par lequel l'étoposide cause des réactions d'hypersensibilité n'a pas encore été complètement élucidé^{2,4,7-9,11-13}. Plusieurs hypothèses ont néanmoins été soulevées. D'une part, le fait que la réaction d'hypersensibilité soit apparue dès la première injection d'étoposide dans 42 % des cas rapportés laisse supposer l'implication d'un mécanisme non immunogène^{2,7}. En effet, pour qu'une interaction antigène-anticorps puisse avoir lieu, il faut qu'il y ait eu au préalable une exposition à l'antigène en question afin de permettre la production d'anticorps. Théoriquement, en partant de ce principe de base, une réaction d'hypersensibilité ne pourrait se manifester dès la première exposition à l'étoposide si le mécanisme sous-jacent était réellement de nature immunologique, étant donné que les anticorps contre ce médicament ne sont pas encore présents dans l'organisme. Il est donc possible d'exclure les réactions allergiques de types I, II et III d'origine immune (voir Tableau I)^{4,7,9-12}. Il est à noter que les réactions allergiques de type I ou immédiates sont fréquemment, mais pas toujours, médiées par les IgE¹⁴. Cela signifie que la possibilité d'une réaction allergique de type I, soit non immunogène, existe. D'autre part, les manifestations d'hypersensibilité, lorsqu'elles surviennent, ont généralement lieu dans les minutes suivant l'administration d'étoposide, ce qui permet d'écarter une réaction allergique de type IV ou retardée (voir Tableau I)^{2,7}. En somme, selon cette hypothèse, il est davantage plausible que les réactions d'hypersensibilité déclenchées par l'étoposide soient de nature non immunogène plutôt que secondaires à une allergie humorale ou cellulaire. En fonction de la chronologie des événements et de l'hypothèse mentionnée ci-dessus, il est raisonnable de croire que notre patiente a subi une réaction allergique n'impliquant pas les IgE.

À l'opposé, une autre théorie fait ressortir la possibilité qu'une exposition environnementale à une substance structurellement apparentée à l'étoposide, qui est un dérivé issu de la *podophyllum peltatum*, une plante retrouvée en Amérique du Nord⁶, soit à l'origine de la formation d'anticorps capables de réagir à l'étoposide⁷. Cette hypothèse permettrait de comprendre pourquoi une réaction d'hypersensibilité faisant intervenir l'immunité humorale de l'hôte pourrait se manifester dès la première exposition. Cependant, aucune donnée scientifique n'appuie actuellement cette supposition⁷. Il n'en demeure pas moins que, dans une minorité de cas, on ne peut exclure hors de tout doute l'implication du système immunitaire. En effet, dans de rares cas, une seconde administration d'étoposide a entraîné des signes et des symptômes similaires à ceux apparus lors de la première injection, même avec l'emploi de techniques reconnues efficaces pour réduire le risque de nouvelles réactions d'hypersensibilité^{2,7,11}. Cette réalité laisse présager un mécanisme immunologique sous-jacent dans certains cas.

Parmi les autres mécanismes non immunogènes proposés pour expliquer les réactions d'hypersensibilité, on trouve comme hypothèse le fait que l'étoposide ou un de ses excipients pourraient induire directement la libération de substances vasoactives, telles que l'histamine, la sérotonine, le facteur d'activation des plaquettes, le SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*) et le ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*) par les polynucléaires basophiles ou les mastocytes sans l'intermédiaire d'anticorps^{2,7,11}. À l'appui de cette théorie, Eschaliér et coll. ont démontré que l'étoposide et un de ses excipients, le polysorbate 80, avaient la capacité de provoquer une libération d'histamine chez les chiens lorsqu'ils étaient administrés en perfusion¹⁵. Par ailleurs, peu de réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après l'administration d'étoposide par voie orale, qui se présente sous forme de capsules ne contenant pas de polysorbate 80^{7,9,11,12}. Alors, le polysorbate 80 a-t-il réellement un rôle à jouer dans les réactions d'hypersensibilité ou est-ce tout simplement le fait que l'étoposide oral est moins employé que l'étoposide intraveineux dans les protocoles de chimiothérapie ? Une autre donnée en faveur de l'incrimination du polysorbate 80 est que le phosphate d'étoposide, un promédicament de l'étoposide ne contenant pas de polysorbate 80, semble induire moins de réactions d'hypersensibilité⁷⁻¹².

Une autre donnée probante laissant entendre la participation d'un mécanisme non immunogène provient du fait que les réactions d'hypersensibilité subséquentes peuvent souvent être prévenues, soit en réduisant le débit de perfusion de l'étoposide, soit par l'ajout d'une prémédication et même, parfois, sans aucune modification du profil d'administration^{2,12,16}. Finalement, selon les analyses de rapports de cas effectuées jusqu'à maintenant, la présence d'all-

ergie à d'autres substances ne semble pas être un facteur déterminant dans l'identification des patients courant un plus grand risque de subir une réaction d'hypersensibilité⁷. Davantage de recherches seront nécessaires pour déterminer s'il existe un lien de causalité entre les antécédents personnels d'allergie et les réactions d'hypersensibilité survenant avec l'étoposide ou même, s'il existe des facteurs de risque de développer des réactions d'hypersensibilité à ce médicament⁸.

Discussion

Selon l'algorithme de Naranjo, plusieurs éléments permettent de croire qu'il existe un lien entre l'étoposide et la réaction d'hypersensibilité observée chez dans ce cas¹⁷. Dans un premier temps, la documentation scientifique fait mention de plusieurs cas similaires à celui-ci^{7,8,10,11}. Par ailleurs, les symptômes ressentis par la patiente se sont manifestés dans les minutes suivant l'injection d'étoposide et se sont atténués rapidement après l'arrêt de l'administration du médicament en question. Ce lien temporel laisse supposer l'implication possible de l'étoposide. D'un autre côté, le fait que les signes et symptômes ne soient pas réapparus lors des autres administrations du produit vient atténuer quelque peu les preuves incriminant l'étoposide. Il faut toutefois nuancer ce dernier point, car une prémédication ainsi qu'une réduction du débit de perfusion ont été mises en place précisément dans le but de prévenir d'éventuelles complications lors de l'administration subséquente d'étoposide. Enfin, il persiste une légère interrogation quant au rôle que la cisplatine aurait pu jouer dans la réaction. Dès lors, on ne peut incriminer de façon définitive l'étoposide, bien qu'on le suspecte fortement.

Prévention des réactions d'hypersensibilité subséquentes

Comme nous l'avons mentionné précédemment, il est possible que ce soit la molécule d'étoposide elle-même qui cause la dégranulation des basophiles ou des mastocytes et que ce phénomène dépende de la concentration sérique du médicament^{2,7,11}. De fait, il est alors plausible qu'une réduction du débit de perfusion ou de concentration représente une technique efficace pour prévenir d'éventuels signes et symptômes d'hypersensibilité^{4,7,9-12}. Par ailleurs, il est également possible que ce soit le polysorbate 80 contenu dans la formulation qui soit responsable de telles réactions^{2,7,11,15}. Deux solutions de remplacement, soit le phosphate d'étoposide et la formulation orale d'étoposide, ne contiennent pas de polysorbate 80⁷⁻¹².

En se basant sur l'hypothèse postulant que le mécanisme régissant les réactions d'hypersensibilité est d'origine non immunogène et secondaire à la libération d'histamine, on pense que l'administration d'une prémédication constituée d'antihistaminiques (H₁ ou H₂) peut contribuer à réduire le risque lors de la réintroduction de l'étoposide^{4,7,9,11,12}. Les antihistaminiques semblent être bénéfiques par la réduc-

⁶ Du Texas et de la Floride jusqu'au Minnesota et au Maine, atteint le sud de l'Ontario et du Québec (région de Montréal)

tion des effets non spécifiques de l'histamine. Dans le même ordre d'idées, les corticostéroïdes ont également démontré certains bienfaits^{7,8}. Ainsi, en plus de la réduction du débit de perfusion, on a ajouté à la prémédication des antihistaminiques assurant le blocage des récepteurs H₁ (diphénhydramine 50 mg par voie intraveineuse) et H₂ (ranitidine 50 mg par voie intraveineuse). Cette stratégie s'est avérée efficace pour prévenir d'éventuelles réactions d'hypersensibilité chez la patiente. Pour ce qui est du traitement immédiat de la réaction, l'équipe médicale a bien réagi en cessant immédiatement l'administration d'étoposide. La diphénhydramine, qui a été donnée à ce moment-là, a probablement contribué à réduire l'intensité de la réaction. En somme, la patiente a été traitée de façon adéquate selon les données actuelles sur le sujet.

Une autre avenue thérapeutique potentielle dans la prévention des réactions d'hypersensibilité réside dans l'administration de stabilisateurs des mastocytes. En effet, ceux-ci pourraient apporter certains bienfaits à des patients qui ont présenté des symptômes respiratoires lors de la réaction d'hypersensibilité à l'étoposide⁷. D'autres recherches sont cependant nécessaires pour appuyer leur utilisation en pratique.

Conclusion

Lors de l'administration d'étoposide, il est important de penser au risque d'hypersensibilité. Bien qu'elles soient peu fréquentes, les réactions d'hypersensibilité peuvent entraîner des conséquences néfastes si elles ne sont pas reconnues à temps. Une attitude prudente consisterait à éviter d'administrer de nouveau l'étoposide lorsque des réactions, telles qu'un bronchospasme de longue durée, de l'urticaire, de l'hypotension grave, se sont produites ou lorsque la résolution des symptômes s'est avérée lente. Par ailleurs, pour les patients ayant présenté des réactions moins graves, ne mettant pas leur vie en danger, on peut envisager de réintroduire l'étoposide en s'entourant des précautions nécessaires^{2,4,7,9,11,12}. La décision repose sur le jugement clinique de l'équipe médicale.

Pour toute correspondance :

Jimmy Côté

Département de pharmacie

Hôpital Laval

2725, chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4590

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : jimmy.cote@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service, Drug information 2001. 44^e éd. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2001. 3720 p.
2. De Souza P, Friedlander M, Wilde C, Kirsten F, Ryan M. Hypersensitivity reactions to etoposide: a report of three cases and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1994;17:387-9.
3. Société canadienne du cancer, Institut national du cancer du Canada, Statistique Canada et autres. Statistiques canadiennes sur le cancer 2006. [En ligne]. Adresse URL: <http://www.cancer.ca> (site visité le 14 mars 2007).

4. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:253-62.
5. Micromedex Healthcare Series.[En ligne]. New Jersey : Thompson Healthcare 2002-2007. Adresse URL: <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 14 mars 2007)
6. Kataja V, de Bruijn KM. Hypersensitivity reactions associated with 5-hydroxytryptamine(3)-receptor antagonists: a class effect? *Lancet* 1996;347:584-5.
7. Hoetelmans RMW, Schornagel JH, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. Hypersensitivity reactions to etoposide. *Ann Pharmacother* 1996;30:367-71.
8. Siderov J, Prasad P, De Boer R, Desai J. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Br J Cancer* 2002;86:12-3.
9. Kellie SJ, Crist WM, Pui CH, Crone ME, Fairclough DL, Rodman JH, et coll. Hypersensitivity reactions to epipodophylotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991;67:1070-5.
10. Bernstein BJ, Troner MB. Case reports: successful rechallenge with etoposide phosphate after an acute hypersensitivity reaction to etoposide. *Pharmacotherapy* 1999;19:989-91.
11. Ogle KM, Kennedy BJ. Hypersensitivity reactions to etoposide: a case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1988;11:663-5.
12. Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, Greenwald C, Kun L, Tarbell NJ et coll. Acute hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPA regimen for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:1080-4.
13. O'Dwyer PJ, Weiss RB. Hypersensitivity reactions induced by etoposide. *Cancer Treat Rep* 1984;68:959-61.
14. Weiss ME, Adkins NF. Classification of allergic reaction (Gell and Coombs). *Clin Allergy* 1988;18:515.
15. Eschalié A, Lavarenne J, Burtin C, Renoux M, Chapuy E, Rodriguez M. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:246-50.
16. Kasperék C, Black CD. Two cases of suspected immunologic-based hypersensitivity reactions to etoposide therapy. *Ann Pharmacother* 1992;26:1227-30.
17. Naranjo CA, Busto U, Sellus EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:74-80.

Abstract

Objective: To present a case of hypersensitivity that is possibly secondary to the administration of etoposide (VP-16).

Case summary: A 48-year-old patient was treated for small-cell lung cancer using etoposide and cisplatin. A few minutes into the infusion of etoposide, the patient presented squeezing head pain, breathing difficulties, flushing, decreased oxygen saturation, and hypertension. Following the administration of anti-histamines, the reaction was abated. The patient was given adequate prophylaxis for subsequent infusions, and no similar reactions were observed.

Discussion: The frequency of hypersensitivity reactions secondary to etoposide is 0.7–3%. More than 90 cases with similar presentation have been reported in the scientific literature. Many hypotheses to explain this reaction have been suggested. Cisplatin may also be the cause, given that there are case reports describing hypersensitivity reactions following its administration.

Conclusion: The patient's reaction was probably linked to etoposide. The patient responded well to the interventions of the medical team, and there was no reaction during subsequent administrations of the drug. Caution is warranted during intravenous administration of etoposide.

Key words: hypersensitivity, etoposide, VP16, cancer