

Réaction anaphylactoïde au rituximab

Marie-Ève Tremblay, Aurélie Closon, Annie Lavoie, Jean-François Bussières

Résumé

Objectif : Présenter le cas d'une réaction anaphylactoïde à la suite d'une perfusion de rituximab et déterminer la conduite à suivre lorsqu'un tel événement se produit.

Résumé du cas : Cet article rapporte le cas d'un garçon de huit ans, qui a été hospitalisé pour une microangiopathie thrombotique secondaire à un syndrome hémolytique urémique atypique. Ce patient a développé une réaction anaphylactoïde à la suite d'une perfusion de rituximab de 375 mg/m² par voie intraveineuse.

Discussion : Plusieurs cas de réactions anaphylactoïdes aux anticorps monoclonaux sont rapportés dans la littérature médicale. Certains facteurs de risque ont été identifiés, mais le mécanisme par lequel ces événements sont causés reste inconnu. La surveillance des signes vitaux est essentielle pour tenter d'éviter les réactions anaphylactoïdes. La gestion de ces réactions se fait principalement par la médication. La décision de réintroduire l'anticorps monoclonal dans le traitement d'un patient ayant présenté une réaction anaphylactoïde à cet agent doit être évaluée au cas par cas. Selon l'indication, la substitution du produit par un autre anticorps monoclonal est possible, mais seulement sous supervision médicale et accompagnée d'une prémédication.

Conclusion : Les réactions anaphylactoïdes aux anticorps monoclonaux sont des événements rares qui peuvent être fatals si la prise en charge est insuffisante. Les cliniciens doivent être en mesure de reconnaître les symptômes de ces réactions, de les gérer et, dans certains cas, d'instaurer une prophylaxie.

Mots clés : rituximab, anticorps monoclonaux, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Introduction

Les anticorps monoclonaux (AcM) sont des anticorps produits par des cellules hybrides appelées hybridomes. Ces cellules ont la capacité de se multiplier en culture, chacune donnant naissance à une lignée cellulaire, ou clone, qui produit une seule sorte d'anticorps, appelée, pour cette raison, monoclonale¹. Les AcM, dérivés de la souris (chimérique) ou de l'humain (humanisé), sont

notamment utilisés pour le traitement de cancers, de maladies auto-immunes et de maladies inflammatoires^{2,3}. Devant l'utilisation croissante de ces médicaments en établissement de santé, et plus récemment en milieu communautaire, il est important de connaître et de gérer les réactions indésirables qu'ils pourraient engendrer, pour que la prestation de soins dans ces deux milieux soit sûre.

De façon générale, ces médicaments sont administrés par voie parentérale et bien tolérés. Parmi les effets indésirables rapportés, nous avons recensé : des réactions lors de la perfusion, une toxicité hématologique et des infections⁴. L'utilisation de ces médicaments en traitement ambulatoire est possible dans la mesure où les risques de réactions indésirables graves sont réduits, notamment les réactions importantes lors de la perfusion. Les réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques sont les réactions les plus graves liées à la perfusion⁵.

Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes causées par les AcM sont des événements rares, dont l'incidence est plus élevée lors de la première perfusion. Il n'en demeure pas moins qu'elles peuvent devenir fatales si un traitement de soutien approprié n'est pas effectué.

Nous décrivons le cas d'une réaction anaphylactoïde à la suite d'une perfusion de rituximab, un AcM chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20 des lymphocytes B. Il est le premier cas pédiatrique répertorié par Santé Canada.

Description du cas

Nous rapportons le cas d'un garçon de huit ans (30 kg; 1,30 m; 1,04 m²) qui a été hospitalisé au jour -42 pour une microangiopathie thrombotique secondaire à un syndrome hémolytique urémique (SHU) atypique avec pur-

Marie-Ève Tremblay est candidate au Pharm.D. de 1^{er} cycle à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Aurélie Closon, B.Pharm., est assistante de recherche à l'unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine.

Annie Lavoie, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) du CHU Sainte-Justine, et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

pura thrombotique thrombocytopénique (PTT) probable. À l'admission, il n'avait aucune allergie connue et ne prenait aucune médication.

À la suite de son hospitalisation, il reçoit quotidiennement des plasmaphèreses ainsi qu'un traitement régulier par corticostéroïdes. Au jour -36, il présente une réaction transfusionnelle à la plasmaphérese se traduisant par de l'urticaire, de l'œdème généralisé, une désaturation et un épanchement pleural. À la suite de cet événement, une prémédication est prescrite avant chaque échange plasmatique, soit une dose de méthylprednisolone 50 mg par voie intraveineuse (IV) et une dose de diphenhydramine 30 mg par voie IV.

Au jour -1, son état est toujours instable. Il commence alors à prendre du mofétil mycophénolate (MMF) 500 mg par voie orale, deux fois par jour. En raison du délai d'action du MMF, du risque d'insuffisance rénale chronique (IRC) et de l'impossibilité de contrôler le SHU avec la plasmaphérese, on commence dès le lendemain un traitement comprenant du rituximab 375 mg/m² par voie IV, à raison d'une fois par semaine pendant quatre semaines, pour tenter d'induire une réponse par la destruction des autoanticorps.

Au jour 0, le jeune patient reçoit de l'acétaminophène 300 mg par voie orale et de la diphenhydramine 30 mg par voie IV, une prémédication recommandée avant de commencer l'administration du rituximab. À 14 h 45, la perfusion de rituximab (375 mg dans 187,5 ml NaCl 0,9 %) débute à une vitesse de 15 mg/heure. À 16 h, la vitesse de la perfusion est augmentée à 30 mg/heure, puis à 45 mg/heure à 16 h 15, selon le protocole. Cinq minutes après la dernière augmentation de vitesse, soit à 16 h 20, le patient se plaint de difficultés respiratoires et de serrement de la gorge. On note une fréquence cardiaque (FC) 103 battements/minute, une tension artérielle (TA) 132/78 mmHg, une fréquence respiratoire (FR) 28 respirations/minute et une saturation en oxygène (O₂) de 96 %. La perfusion de rituximab est interrompue immédiatement et remplacée par du NaCl 0,9 % à 50 ml/heure. On installe aussi un soutien en oxygène à 40 % au ventimask. La gestion de cette réaction au rituximab requiert l'administration au patient d'une dose d'hydrocortisone 120 mg par voie IV à 16 h 28, d'une dose de diphenhydramine 25 mg par voie IV et du salbutamol 200 mcg en inhalation à 16 h 45. À 17 h, les symptômes semblent s'être résorbés, et le patient refuse de conserver le masque à oxygène. À ce moment-là, ses signes vitaux sont les suivants : une FC 153 battements/minute, une TA 136/80 mmHg, une FR 20 respirations/minute et une saturation en O₂ de 98 % à l'air ambiant. Deux autres inhalations de salbutamol (dose totale de 200 mcg) et une dose de diphenhydramine 25 mg par voie IV sont administrées respectivement à 17 h 15 et à 22 h 30. La plasmaphérese, prévue deux jours après la perfusion de rituximab, est alors avancée à la suite de l'arrêt précoce de l'AcM. Lors

des plasmaphèreses subséquentes, le patient reçoit une prémédication identique à celle prévue initialement à la suite de la réaction transfusionnelle, soit une dose de 50 mg de méthylprednisolone par voie IV et une dose de diphenhydramine de 30 mg par voie IV. Les échanges plasmatiques pour ce patient ont duré au total trois mois, avec une diminution progressive des fréquences d'administration le dernier mois. Le patient est encore traité par le MMF huit mois après son admission.

Le patient devait recevoir quatre doses de rituximab, mais à la suite de la réaction anaphylactoïde, l'équipe traitante a décidé de mettre fin à cette médication de façon définitive. La dose totale reçue lors de cette perfusion a été égale à 30 mg. Le rituximab n'a été remplacé par aucun autre traitement par la suite. Le patient reçoit son congé au jour 44 avec, comme médication, du MMF 500 mg par voie orale deux fois par jour et de la prednisone 20 mg par voie orale deux fois par jour.

Analyse

Réactions à la perfusion

Les réactions à la perfusion surviennent habituellement 30 minutes à deux heures, et rarement plus de 24 heures, après le début de la perfusion de l'AcM. La majorité des manifestations apparaissent lors de la première ou de la seconde perfusion^{5,6}. Dans 10 à 30 % des cas, la réaction aux AcM apparaît lors de perfusions subséquentes⁶.

Classification des réactions à la perfusion

Le National Cancer Institute (NCI) classe les réactions à la perfusion selon leur degré de gravité, sur une échelle de 1 à 5. Les réactions légères à modérées (degrés 1 et 2) sont associées à un prurit, à une rougeur faciale, à un rash, à une urticaire, à une dyspnée et à une légère hypotension. La majorité des réactions à la perfusion de rituximab sont de degré 1 ou 2. Les réactions graves (degrés 3 et 4) sont caractérisées par un bronchospasme et une anaphylaxie, nécessitant un traitement immédiat. Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sont des événements graves. Le degré 5 correspond au décès⁷.

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes

L'anaphylaxie et la réaction anaphylactoïde (ou pseudoanaphylaxie) sont des manifestations d'hypersensibilité de type I. Elles sont définies comme étant des réactions systémiques, graves et potentiellement fatales⁸. La réaction anaphylactoïde se distingue de l'anaphylaxie par le fait qu'elle se produit sans contact préalable avec l'allergène et qu'elle n'est pas médiée par les IgE⁹. La pathophysiologie de cette réaction découlerait de la dégranulation des mastocytes et de la libération de cytokines^{9,10}. Les symptômes et la gestion de ceux-ci sont les

Tableau I : Différenciation entre une réaction anaphylactique et anaphylactoïde⁹

	Réaction d'hypersensibilité de type 1	
	Réaction anaphylactique	Réaction anaphylactoïde
Définition	Réaction allergique systémique, grave et potentiellement fatale, qui requiert une exposition préalable à l'allergène.	Réaction systémique, sévère et potentiellement fatale, qui se manifeste à la première exposition à une substance
Pathophysiologie	Médiée par les IgE	Non médiée par les IgE; dégranulation des mastocytes.
Causes	Toute substance allergène	Ex : morphine, radio contrastes, AINS, relaxants musculaires
Manifestations	Symptômes cutanés : urticaire, angioedème, rougeur faciale, prurit. Symptômes respiratoires : dyspnée, respiration sifflante. Symptômes abdominaux : nausées, vomissements, crampes abdominales. Autres : syncope, étourdissements, hypotension, céphalées, convulsions.	Même que la réaction anaphylactique
Gestion de la réaction	Ne pas réintroduire l'allergène.	La substance peut être réintroduite.

AINS : anti-inflammatoires; IgE : immunoglobines E

mêmes pour les deux typéactions¹⁰. Le tableau I résume la différence entre une réaction anaphylactique et anaphylactoïde.

Le mécanisme régissant les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes aux AcM reste encore inconnu. Il est possible que ce type de réaction soit causé par la production d'anticorps antichimériques humains (AACH) et anticorps antihumains humains (AAHH) contre, respectivement, les AcM chimériques et humanisés¹¹. Bien qu'aucun lien n'ait encore été établi entre la production de ces anti-anticorps et les AcM, des AACH ont été retrouvés dans le sang de patients à la suite de l'administration de la perfusion d'infliximab¹²⁻¹⁴. La concentration de ces anticorps contre l'infliximab (ATI) augmentait significativement le développement d'une réaction à la perfusion¹⁵⁻¹⁸. Des observations ont démontré que la perfusion d'un AcM entièrement humain, le panitumumab, comporte un faible risque (1-5 %) de provoquer une réaction à la première perfusion comparativement au fort taux d'incidence, soit 40 %, qu'entraîne un AcM humanisé, le trastuzumab^{13,18}. Cette constatation permet donc de croire que c'est l'élément non humain des AcM qui semble être responsable des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes.

Résumé de la littérature scientifique

Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sont peu fréquentes (< 1 %) lors de l'administration d'AcM¹⁹. Elles sont le plus souvent observées en présence du cetuximab, du trastuzumab et du rituximab⁶. Quelques cas

sont aussi rapportés avec l'infliximab et le panitumumab^{6,20}. Le tableau II résume l'incidence, la prophylaxie et la gestion des réactions à la perfusion au rituximab.

Réactions au rituximab

Les réactions à la perfusion de cet AcM ont une incidence respectivement de 77 %, 30 % et 14 % lors de la première, quatrième et huitième exposition²¹. Elles apparaissent habituellement 30 à 120 minutes après le début de la perfusion de rituximab²¹. C'est pourquoi le protocole d'administration du rituximab prévoit une augmentation progressive de la vitesse de perfusion. Selon le fabricant, 80 % des décès survenus à la suite de la perfusion de cet AcM sont causés par une réaction anaphylactoïde caractérisée par une hypotension, un angioedème, un bronchospasme et une hypoxie²¹.

Lors d'une étude clinique américaine de phase II sur l'efficacité et l'innocuité du rituximab pour le traitement du lymphome non hodgkinien agressif, Vose et coll. rapportent un cas (3 %) d'un patient ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première perfusion d'une dose de rituximab de 375 mg/m² par voie IV²². Ce patient s'est rétabli et a pu subséquemment recevoir la thérapie complète, soit six perfusions. Par ailleurs, l'étude ne mentionne pas si le patient a reçu un traitement de soutien ou si l'administration de rituximab a été interrompue à la suite de sa réaction anaphylactique.

Une autre étude multicentrique de phase II européenne a été réalisée sur une période d'un an, dont l'objectif était d'évaluer la toxicité du rituximab et le taux de ré-

Tableau II : Résumé de l'incidence, de la prophylaxie et de la gestion des réactions graves (RS) à la perfusion au rituximab^{6,12,38}

AcM	Incidence des RS (%)	Nombre de cas rapportés par Canada Vigilance (de 2000 à 2009)	Description	Prophylaxie* (doses pédiatriques)	Gestion de la RS	Mesures de soutien* (doses pédiatriques)
Rituximab	< 10	6 cas	<ul style="list-style-type: none"> - Urticaire, - Hypotension, - Angioedème, - Hypoxie, - Infiltrations pulmonaires, - Anaphylaxie, - Syndrome de détresse respiratoire, - Infarctus du myocarde, - Fibrillation ventriculaire ou bloc cardiogénique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Acétaminophène : 10 mg/kg/dose, max. 650 mg ; - Diphenhydramine : 1 mg/kg/dose, max. 50 mg. 	<ul style="list-style-type: none"> - Interruption de la perfusion ; - Mesures de soutien ; - Observation jusqu'à résolution des symptômes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Épinéphrine : 1 mg/kg/dose par voie SC, max. 50 mg ; - Diphenhydramine : 1 mg/kg/dose par voie IV, max. 50 mg ; - Hydrocortisone : 4 mg/kg/dose par voie IV, max. 250 mg ; - Supplément liquidien par voie IV ; - Oxygène ; - Salbutamol au besoin.

AcM : anticorps monoclonal;; IV : intraveineux; sc : sous cutané

* Les doses pédiatriques indiquées proviennent du protocole d'administration du rituximab du CHU Ste-Justine

ponse à ce produit dans le traitement du lymphome du manteau et du lymphome lymphocytaire à petites cellules²³. Parmi les 131 patients traités avec le rituximab, un sujet a démontré une réaction anaphylactoïde lors de la première perfusion de 375 mg/m² par voie IV. Cette réaction a causé un arrêt temporaire du traitement. Ce patient a pu compléter ensuite son traitement sans présenter aucune autre réaction. Dans cette même étude, trois autres patients n'ont pu terminer la thérapie en raison d'une réaction allergique grave ou d'une anaphylaxie. Les auteurs ne mentionnent pas si les patients ayant eu ce type de réactions ont reçu un traitement de soutien.

Plus récemment, une étude a été effectuée auprès de 30 patients pédiatriques âgés entre deux et 18 ans sur l'efficacité et l'innocuité du rituximab pour le traitement des cytopénies auto-immunes hématologiques réfractaires ou chroniques²⁴. Un sujet a développé une réaction anaphylactique à la première dose de 375 mg/m² par voie IV de l'AcM, se manifestant par un bronchospasme et une hypotension transitoire. Celui-ci a répondu au retrait du rituximab et à l'administration d'un soutien liquidien par voie IV et de bronchodilatateurs en inhalation. L'arrêt du traitement au rituximab a été définitif.

Discussion

Notre cas concerne un patient ayant présenté une réaction anaphylactoïde 1 heure 35 minutes après le début d'une perfusion de rituximab. Les symptômes observés chez le patient, soit des difficultés respiratoires et de serrement de la gorge, font penser à une réaction d'hypersensibilité de degré 4 (très grave). Cette réaction est qualifiée d'anaphylactoïde, car cette perfusion était la première exposition du patient à un AcM.

En appliquant l'algorithme de Naranjo à notre cas, le score obtenu est de 7. Cela indique une relation probable entre les symptômes observés chez le patient et la perfusion de l'AcM²⁵. Aucune autre cause n'a pu être à l'origine de la réaction anaphylactoïde et donc, aucun autre algorithme de Naranjo n'a été appliqué à ce cas.

Facteurs de risque

Certains facteurs ont été identifiés pour définir les patients exposés à un risque élevé de réactions anaphylactiques et anaphylactiques.

L'administration parentérale d'un médicament est la plus immunogénique des voies^{6,26}. L'utilisation d'une perfusion par voie IV de rituximab aurait alors pu contribuer au développement de la réaction anaphylactoïde de notre patient.

Dans un article publié en 2005, E. Kimby discute de la possible contribution du sexe, de l'âge et du type de tumeur à traiter pouvant prédisposer à de graves réactions à la suite de la perfusion de rituximab²⁷.

Prise en charge

Prophylaxie

Une prémédication avec de l'acétaminophène 300 mg par voie orale et de la diphenhydramine 30 mg par voie IV a été prescrite avec l'administration du rituximab. Elle s'est révélée inefficace pour prévenir la réaction anaphylactoïde au rituximab. Des mesures prophylactiques peuvent aider à réduire la gravité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, sans toutefois prévenir leur apparition^{6,28,29}. En fait, l'efficacité de la prophylaxie est controversée. Certaines études affirment qu'elle ne prévient pas les réactions à la perfusion, tandis que d'autres affirment le contraire³⁰⁻³³. Malgré le manque de preuves sur l'efficacité de la prophylaxie, elle représente une bonne solution pour diminuer la gravité des réactions à la perfusion. Elle est particulièrement conseillée lors de la perfusion d'AcM comportant une forte incidence d'événements anaphylactiques, tels que le rituximab et le cetuximab. Le tableau II résume la médication qui peut être administrée en prophylaxie lors d'une perfusion de rituximab en pédiatrie. La prophylaxie consiste en général en l'administration d'acétaminophène et d'antihistaminiques 30 minutes avant la perfusion⁶. Dans certains cas, notamment lors d'antécédents de réactions à la première perfusion ou lorsque les perfusions subséquentes doivent être administrées rapidement, un glucocorticoïde peut être administré. À la lumière de ces informations, notre patient pourrait bénéficier de l'ajout d'un glucocorticoïde en prémédication lors d'une perfusion subséquentes à un AcM.

Par ailleurs, une surveillance des signes vitaux avant, pendant et après la perfusion d'AcM est essentielle, voire plus efficace que l'ajustement de la vitesse de perfusion et l'ajout d'une prophylaxie, surtout lors de la première perfusion³⁴. Ainsi, l'administration d'une première dose d'AcM doit se faire dans un lieu de soins où la prise en charge d'une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde peut se faire adéquatement. Le recours à des feuilles d'ordonnances prérédigées s'impose afin que soit balisée la conduite clinique en cas de réactions indésirables. De même, ce type de réaction doit être déclaré à Santé Canada, au moyen du programme MedEffet Canada, pour que soit établi un profil réel des risques.

Gestion de l'effet indésirable

Une réaction anaphylactoïde ou anaphylactique à un AcM nécessite des mesures d'urgence^{20,21}. Il est nécessaire d'arrêter immédiatement la perfusion de cet agent^{35,36}. Lorsque la vie du patient est en danger, la première ligne de traitement consiste en l'administration de

l'épinéphrine³⁷. En cas de besoin, des traitements de soutien doivent aussi être administrés au patient présentant une réaction anaphylactique aux AcM, soit de l'oxygène, un supplément liquidien, des corticostéroïdes, des bronchodilatateurs et des antihistaminiques⁸. La gestion des réactions graves au rituximab est citée au tableau II.

Les lignes directrices standard concernant la réadministration d'un AcM recommandent d'arrêter définitivement le traitement à l'AcM ayant provoqué la réaction anaphylactique³⁶. Par contre, les récentes recommandations proposent une approche plus individuelle³⁶. Par exemple, le rituximab peut être réintroduit dans le traitement du patient, mais avec une réduction de la vitesse de perfusion de 50 %²¹.

Si l'équipe médicale décide qu'il est nécessaire de poursuivre le traitement avec l'AcM à la suite d'une réaction grave, il est possible d'effectuer une désensibilisation. Cette option présente un danger potentiel pour le patient et ne doit être prise en considération que lorsque les autres possibilités de traitement sont épuisées. Un protocole de désensibilisation est proposé par Brennan et coll³⁵.

Dans notre cas, le patient présentait une détresse respiratoire à la suite de la perfusion de rituximab. L'administration d'oxygène, d'un bronchodilatateur, d'un antihistaminique et d'un corticostéroïde a suffi pour contrôler les symptômes de réaction anaphylactoïde du patient. Le garçon n'a pas nécessité le remplacement de son traitement ou l'ajout d'un autre agent biologique, car le traitement au rituximab avait pour but d'accélérer la rémission du patient en attendant une efficacité optimale du MMF.

Conclusion

Cet article rapporte le cas d'une réaction anaphylactoïde au rituximab faite par un enfant de huit ans. Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes aux AcM sont des événements rares qui peuvent être fatals si la prise en charge est insuffisante. Les cliniciens doivent être en mesure de reconnaître les symptômes de ces réactions, de les gérer et, dans certains cas, d'instaurer une prophylaxie. Il demeure difficile de prédire ce type de réaction. Par contre, il est possible de réduire les risques d'apparition de réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes aux AcM par l'administration d'une prophylaxie. La surveillance des signes vitaux lors de la perfusion est essentielle, et une intervention rapide lorsque les premiers symptômes d'hypersensibilité apparaissent est nécessaire⁶. La décision de réintroduire l'AcM dans le traitement d'un patient ayant présenté une réaction anaphylactoïde ou anaphylactique à cet agent doit être évaluée au cas par cas. Selon l'indication, la substitution du produit par un autre AcM est possible, mais seulement sous supervision médicale et accompagnée d'une prémédication¹⁰.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

CHU Sainte-Justine, Département de pharmacie

3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603 • Télécopieur : 514-345-4820

Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Office québécois de la langue française. Grand dictionnaire terminologique : Monoclonal. [en ligne] <http://www.olf.gouv.qc.ca/ressources/gdt.html> (site visit e le 5 mars 2010).
2. Dillman RO. Monoclonal antibodies for treating cancer. *Ann Intern Med* 1989;111:592-603.
3. Dillman RO. Antibodies as cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:1497-515.
4. Klasterky J. Adverse effects of the humanized antibodies used as cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2006;18:316-20.
5. Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Portner BV, Houts AC. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. *Support Care Cancer* 2008;16:393-8.
6. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-9.
7. NCI Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE). [en ligne] http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (site visit e le 1 er mars 2010).
8. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A et coll. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
9. Gleich GJ, Leiferman KM. Anaphylaxis: Implications of monoclonal antibody use in oncology. *Oncology* 2009;23(suppl. 1):7-13.
10. Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer-identification, prevention, and management. *J Support Oncol* 2007;5:451-7.
11. Lenz HJ. Anti-EGFR mechanism of action: Antitumor effect and underlying cause of adverse events. *Oncology* 2006;20:5-13.
12. Khazaeli M, LoBuglio A, Falcey J, Paulter V, Fetzer M, Waksal H. Low immunogenicity of a chimeric monoclonal antibody (MoAb), IMC-C225, used to treat epidermal growth factor receptor-positive tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:207a.
13. Genentech, Inc. Monographie de produit: Herceptin. [en ligne] http://www.roche-canada.com/gear/glossary/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re753002&id=static/attachedfile/re7300002/re77300002/AttachedFile_051114.pdf (site visit e le 1 er mars 2010).
14. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT et coll. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:711-5.
15. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C et coll. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
16. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005;72:250-6.
17. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A et coll. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
18. Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, Thompson JA, Vogelzang NJ, Figlin R et coll. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3003-15.
19. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Reviews* 1999;18:465-71.
20. Schering-Plough Canada Inc., Monographie de produit : Remicade [en ligne] http://www.schering-plough.ca/local/files/REMICADE%20Product%20Monograph/07OCT2009/Approved_REMICADE%20PM_07OCT2009_French_parts%201-2.pdf (site visit e le 1 er mars 2010).
21. Genentech Inc. Monographie de produit : Rituxan [en ligne] http://www.roche-canada.com/gear/glossary/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re753002&id=static/attachedfile/re7300002/re77300002/AttachedFile_06614.pdf (site visit e le 1 er mars 2010).
22. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez A, Gilman P et coll. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:389-97.
23. Foran JM, Rohatiner AZS, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghielmini M et coll. European Phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:317-24.
24. Rao A, Kelly M, Musselman M, Ramadas J, Wilson D, Grossman W et coll. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:822-5.
25. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for

estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.

26. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, Stinchcombe TE, Moore DT, Berlin JD et coll. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25:3644-8.
27. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-73.
28. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf* 2001;24:767-79.
29. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992;19:458-77.
30. Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen C, Trape G. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1647-9.
31. Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol* 2004;31:1912-7.
32. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-24.
33. Siena S, Glynn-Jones R, Adenis A, Thaler J, Preusser P, Aguilar EA et coll. Reduced incidence of infusion-related reactions in metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab plus irinotecan with combined corticosteroid and antihistamine premedication. *Cancer* 2010;116:1827-37.
34. Ream MA, Tunison D. Hypersensitivity reactions. Dans : Yasko JM, ed. *Nursing Management of Symptoms Associated with Chemotherapy*. Bala Cyn-wyd, PA: Meniscus Health Care; 2001. p.213-24.
35. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-66.
36. Chung CH. Managing Premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008;13:725-32.
37. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(suppl. 2):483-523.
38. Santé Canada. Recherche dans la base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance : rituximab. Canada Vigilance. [en ligne] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/arquery-recherche/index-fra.jsp> (site visit e le 5 mars 2010).

Objective: To present a case of an anaphylactoid reaction during rituximab administration and to determine management when such a reaction occurs.

Case summary: This article discusses the case of a boy 8 years of age who was hospitalized for thrombotic microangiopathy secondary to an atypical hemolytic uremic syndrome. This patient developed an anaphylactoid reaction following an intravenous infusion of rituximab at 375 mg/m².

Discussion: Numerous cases of anaphylactoid reactions to monoclonal antibodies have been reported in the medical literature. Many risk factors have been identified but the mechanism by which these reactions occur remains unknown. Monitoring vital signs is essential in attempting to avoid anaphylactoid reactions. Such reactions are generally managed with medication. The decision to re-introduce the monoclonal antibody in a patient who has had an anaphylactoid reaction must be made on a case by case basis. It is possible to substitute another monoclonal antibody according to the indication, but this should be done only under medical supervision and with premedication.

Conclusion: Anaphylactoid reactions to monoclonal antibodies are rare events that can be fatal if their management is not adequate. Clinicians should be able to recognize and manage symptoms of such reactions and, in certain cases, to administer prophylactic treatment.

Key words: rituximab, monoclonal antibodies, anaphylactic reaction, anaphylactoid reaction