



Mesures de réduction de certains risques associés aux taxanes

Docetaxel et paclitaxel sont des médicaments essentiels dans de nombreuses situations cliniques en oncologie. Leur efficacité en termes de réduction de mortalité a été démontrée par des données cliniques robustes. Cependant, ces médicaments sont associés à des effets indésirables pouvant être graves, voire d'évolution fatale.

Ainsi, la prévention et la gestion de ces effets indésirables associés au bon usage de ces médicaments, notamment le respect des indications cliniques (au regard des référentiels et recommandations de pratique clinique) et des schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement), des contre-indications, des mises en garde et précautions d'emploi ainsi que des interactions médicamenteuses, contribuent à répondre au double enjeu de :

- **traiter de façon efficace les pathologies requérant de tels traitements,**
- **réduire au maximum les risques associés à ces médicaments.**

Parmi les effets indésirables potentiellement graves susceptibles de survenir lors d'un traitement par ces taxanes, on relève notamment : les effets indésirables hématologiques liés à une myélosuppression (neutropénie, anémie, thrombocytopénie), effets gastro-intestinaux, hypersensibilité, réaction cutanées, neuropathie périphérique, affections cardiaques, troubles hépatiques.

Ceux-ci sont connus et décrits de façon détaillée dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité disponibles dans la Base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Les mesures de réduction des risques abordées dans ce document sont focalisées sur certains effets indésirables potentiellement graves. Elles ne sont donc pas exhaustives et ne se substituent pas aux informations et recommandations des RCP de ces spécialités. Ainsi, sont abordées les toxicités suivantes :

- les neutropénies et neutropénies fébriles ;
- les entérocolites ;
- les neuropathies ;
- les réactions d'hypersensibilité.

L'âge, les comorbidités et les antécédents médicaux doivent être soigneusement considérés de façon à identifier les situations pouvant majorer une toxicité. De même, la recherche d'interactions médicamenteuses et non médicamenteuses (compléments alimentaires, phytothérapie...) susceptibles d'augmenter l'exposition aux taxanes et potentialiser leur toxicité doit être systématiquement réalisée avant toute nouvelle prescription.

Un avis d'experts visant à mieux utiliser et gérer les toxicités des taxanes est en cours d'élaboration par l'institut national du cancer en lien avec l'ANSM. Ce document sera publié en octobre 2017.

Dans l'intervalle, sont rappelées les mesures de réduction de certains risques associés aux taxanes.

1. Neutropénie et entérocologie

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé particulièrement avec le docetaxel en monothérapie ou en association.

Une surveillance par hémogramme doit être réalisée chez tous les patients traités par taxanes avant chaque nouvelle cure de chimiothérapie (dont l'administration est conditionnée par le nombre de neutrophiles) et également lors des inter-cures.

Le rapport bénéfice/risques de la poursuite du traitement et la posologie appropriée doivent être discutés en fonction de la sévérité de la neutropénie et des effets secondaires survenus en inter-cure.

En cas de neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$ durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docetaxel ou de paclitaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cures suivantes (voir RCP respectifs).

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein traité avec docetaxel, le GSF doit être systématiquement considéré.

Chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), l'utilisation de G-CSF et une réduction de dose devraient être envisagées.

Des symptômes tels que douleurs et sensibilité abdominales précoces, fièvre, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale sévère liée au docetaxel et doivent être évalués et traités sans délai.

Bien que moins fréquents, les enquêtes de pharmacovigilance menées en 2017 font apparaître des cas d'entérocolites graves avec le paclitaxel.

Ainsi, il convient d'appliquer les mêmes mesures de réduction de risque pour le paclitaxel et le docetaxel.

Une vigilance accrue est nécessaire devant l'apparition de tout signe digestif, avec ou sans fièvre chez un patient traité par taxanes entre J3 et J10 après l'administration.

2. Neuropathies périphériques

Les neurotoxicités, principalement les neuropathies périphériques, sont fréquentes, notamment avec le paclitaxel, même si les cas graves sont rares.

Concernant le paclitaxel en particulier, la neuropathie périphérique peut survenir à la suite de la première cure et s'aggraver lors des cures suivantes.

Les patients doivent être informés des signes évocateurs de neuropathies périphériques : sensations d'engourdissement, de fourmillements, ou de picotements (principalement au niveau des membres et de leurs extrémités) pouvant être douloureuses et invalidantes.

La survenue d'une neurotoxicité périphérique sévère (grade 3) requiert une réduction de la dose. En cas de persistance, l'interruption du traitement doit être considérée.

3. Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sévères, parfois fatales peuvent survenir notamment avec les taxanes, y compris chez les patients prémédiqués. Ces réactions sévères sont rares. Des réactions d'hypersensibilité mineures (principalement bouffées vasomotrices, éruption cutanée) sont plus fréquentes.

Les patients doivent être informés et strictement surveillés particulièrement pendant la première et la seconde perfusion.

Du matériel d'urgence doit être immédiatement disponible afin de pouvoir traiter toute réaction d'hypersensibilité sévère. Le taxane ne doit pas être ré-administré aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères : arrêt immédiat et définitif du traitement (contre-indication) et mise en place d'un traitement symptomatique.

Pour chaque spécialité et selon les indications, une prémédication (essentiellement à base de corticoïdes) est préconisée et détaillée dans les RCP des spécialités.

En synthèse – Toxicités aiguës mettant en jeu le pronostic vital :

- **Neutropénie et entérocolite (sous docetaxel ou paclitaxel) : surveillance régulière, vigilance accrue de la survenue de troubles digestifs précoces et/ou fièvre chez des patients traités par un taxane. Prophylaxie par G-CSF à systématiquement considérer.**
- **Hypersensibilité : vigilance accrue lors des premières administrations et importance de la prémédication.**