

Les taxanes dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques et conduites à tenir pour la prévention, le suivi et la gestion de certains effets indésirables potentiellement graves

Avis d'experts

16 octobre 2017

Table des matières

Contexte	3
Saisine ministérielle – Objet des travaux	3
Préambule : principes généraux dans le cancer du sein infiltrant non métastatique	4
I. Les taxanes en traitement adjuvant des cancers du sein infiltrants non métastatiques 6	
1. Place des taxanes dans cette indication.....	6
2. Situations cliniques contre-indiquant et/ou questionnant la prescription d'un protocole à base de docetaxel et de paclitaxel	8
II. Prévention, suivi et gestion des principaux effets indésirables des taxanes	10
1. Toxicités digestives : focus sur les entérocolites.....	12
2. Troubles hématologiques : focus sur le risque de neutropénie fébrile	16
3. Neuropathies périphériques (NP) iatrogènes	21
4. Troubles hépatiques.....	23
5. Hypersensibilités	26
III. Interactions médicamenteuses pouvant potentialiser la toxicité du paclitaxel et du docetaxel.....	29
IV. Messages concernant les entérocolites qui pourraient faire l'objet de fiches à l'attention des différents professionnels de santé accompagnant les patientes traitées par un taxane	31
1. Pour les oncologues médicaux/spécialistes d'organes, prescripteurs du traitement, les pharmaciens hospitaliers	31
2. Pour les médecins généralistes	32
3. Pour les pharmaciens d'officine	34
Annexe 1 : Groupe de travail.....	36
Annexe 2 : Etapes d'élaboration et calendrier de production de l'avis d'experts.....	39
Annexe 3 : Saisine ministérielle	41
Annexe 4 : Résultats des essais de phase 3 comparant des protocoles de chimiothérapie à base de docetaxel à des protocoles à base de paclitaxel	42
Annexe 5 : Bibliographie	45
Annexe 6 : Echelle DN4.....	46

Contexte

En août 2016, trois cas d'entérocolite sur terrain neutropénique d'issues fatales sous traitement par docetaxel chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ont été rapportés. Deux autres cas fatals ont été signalés par la suite, en novembre 2016 et en février 2017. Tous ces cas concernaient des femmes, entre 46 et 73 ans, traitées par docetaxel, en monothérapie ou en association, en situation adjuvante et néo-adjuvante de cancer du sein.

Le 17 février 2017, l'Institut national du cancer (INCa), en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), adressait une information aux professionnels de santé, recommandant, à titre de précaution, d'éviter temporairement l'utilisation de docetaxel dans les cancers du sein localisés, opérables. Les deux agences rappelaient également l'existence d'une alternative thérapeutique en situation adjuvante dans cette indication, le paclitaxel.

Dans un communiqué de presse conjoint, l'ANSM et l'INCA ont annoncé le 5 juillet 2017, la levée de la recommandation d'éviter l'utilisation du docetaxel dans le cancer du sein et le renforcement de l'encadrement des pratiques. Le communiqué est disponible via le lien suivant : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Docetaxel-levée-de-la-recommandation-d-eviter-son-utilisation-dans-le-cancer-du-sein-et-renforcement-de-l-encadrement-des-pratiques-Communiqué>

Saisine ministérielle – Objet des travaux

Afin d'encadrer l'utilisation du paclitaxel, l'Institut national du cancer (INCa) a été saisi par la Ministre des affaires sociales et de la santé, le 22 mars 2017 (voir Annexe 2), afin de :

- recenser l'ensemble des protocoles à base de paclitaxel utilisés dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques ;
- proposer une recommandation nationale pour la prise en charge du cancer du sein localisé opérable ;
- proposer un protocole de gestion des effets indésirables du paclitaxel.

En réponse au premier point de la saisine, la liste des protocoles à base de paclitaxel a été adressée à la Ministre le 24 avril 2017. Etait également mentionnée l'identification AMM et hors AMM de ces protocoles, au regard des indications AMM du paclitaxel et également du trastuzumab.

Dans ce courrier, l'Institut précisait que les travaux en cours permettraient de :

- proposer une recommandation nationale sur la place des taxanes en traitement adjuvant des cancers du sein infiltrants non métastatiques ;
- décrire des conduites à tenir pour la prévention et la gestion de leurs effets indésirables graves.

Lors d'une première réunion de consultation organisée à l'Institut le 20 avril 2017, en présence de représentants de sociétés savantes et de l'ANSM (voir annexe 1), il a été décidé que l'avis d'experts à produire ne traiterait pas des critères conditionnant la prescription d'une chimiothérapie adjuvante.

Le présent avis d'experts se positionne en aval de la décision de recourir à une chimiothérapie adjuvante.

Préambule : principes généraux dans le cancer du sein infiltrant non métastatique

Le présent avis d'experts concerne les protocoles habituellement utilisés en clinique aujourd'hui, à base de :

- docetaxel toutes les 3 semaines (en traitement séquentiel après un schéma à base d'anthracyclines +/- trastuzumab OU en association au cyclophosphamide OU en association avec le carboplatine et au trastuzumab) ;
- paclitaxel hebdomadaire (attention, pour cette molécule, il est rappelé que les données de l'AMM sont basées sur un schéma d'administration du paclitaxel toutes les 3 semaines).

Les données issues des autorisations de mise sur le marché (AMM) ne concernent pas strictement les situations ci-dessus mais sont fondées essentiellement sur les résultats d'études pivotales menées :

- pour le docetaxel, en situation adjuvante, selon un schéma d'administration concomitant dans le cadre d'un protocole TAC (docetaxel, doxorubicine et cyclophosphamide)¹, et en situation localement avancée ou métastatique, en monothérapie ou en association au trastuzumab ;
- pour le paclitaxel, selon un schéma d'administration J1-J21.

Selon les données de suivi des pratiques remontées notamment par les OMEDIT et confirmées par le groupe d'experts, **le protocole TAC est aujourd'hui très peu utilisé** en raison de sa toxicité et de l'existence d'alternative d'efficacité comparable.

Concernant l'usage du protocole TAC, la Commission de transparence (CT) de la HAS, dans son avis du 18/02/2015 :

- a conclu à un Service médical rendu (SMR) insuffisant pour le traitement du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire ;
- a rappelé qu'elle avait estimé dans son avis du 15/02/2006 que le SMR du docetaxel combiné à une chimiothérapie à base d'anthracycline était important chez les patientes avec un envahissement ganglionnaire ;
- a toutefois souligné l'intérêt en France de la place de schémas séquentiels comme le schéma 3 FEC 100 (5-fluorouracile, epirubicine, cyclophosphamide) suivis de 3 docetaxel.

Le paclitaxel est aujourd'hui utilisé selon un schéma hebdomadaire, considéré comme présentant un meilleur rapport bénéfices-risques que le schéma J1-J21.

Les experts du groupe de travail rappellent qu'en situation d' :

- **altération de l'état général (AEG), et en fonction de l'âge ou des comorbidités de la patiente** : la pertinence même de l'indication de chimiothérapie adjuvante doit être revue ;
- **intolérance au paclitaxel notamment une hypersensibilité malgré une prémédication optimale** : la substitution par docetaxel toutes les 3 semaines doit être discutée ;

¹ Le paragraphe 4.2.posologie et mode d'administration de l'AMM du docetaxel précise que « la posologie recommandée de docetaxel est de 75mg/m² administrés 1 heure après 50mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (schéma TAC). »

- **intolérance au docetaxel notamment une hypersensibilité malgré une prémédication optimale** : la substitution par paclitaxel hebdomadaire doit être discutée ;
- **administration d'un taxane de façon concomitante avec d'autres molécules de chimiothérapie** : les effets indésirables peuvent être potentialisés. **Les schémas séquentiels sont donc à privilégier quand le contexte le permet.**

Il est également rappelé que :

- **tous les dossiers médicaux doivent être enregistrés et, selon les situations, discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ;**
- **la proposition de traitement validée en RCP doit être présentée et discutée avec la patiente ;**
- **un programme personnalisé de soins décrivant les modalités de traitement retenues doit ensuite lui être remis et adressé à son médecin traitant.**

Alerte : toute patiente présentant des signes patents d'entérocolite ou d'irritation péritonéale doit être adressée en urgence pour un avis spécialisé (service de réanimation, unité de surveillance continue, urgences, service de gastro-entérologie..., selon l'offre de soins locale) en lien avec l'équipe d'oncologie référente qui devra informer du risque d'entérocolites aux taxanes et préciser le détail du traitement comme du schéma thérapeutique reçu ainsi que la date de la dernière cure.

I. Les taxanes en traitement adjuvant des cancers du sein infiltrants non métastatiques

1. Place des taxanes dans cette indication

- a) **Sur le sujet de la place des taxanes en traitement adjuvant des cancers du sein infiltrants non métastatiques**, le groupe d'experts rappelle que la méta-analyse de Ferguson et coll. publiée en 2007² (données portant sur 12 études, et sur 18 304 patients pour la survie globale ainsi que sur 19 943 patients pour le risque de rechute) ainsi que la méta-analyse de Gines et coll. publiée en 2011³ (incluant les données de 17 essais et 30 672 patients) ont montré que l'utilisation d'un taxane améliorerait la survie globale et réduisait le risque de rechute par rapport aux chimiothérapies sans taxane. Deux autres méta-analyses (celle de Qin et coll. publiée en 2011⁴ et celle de l'EBCTCG publiée en 2012⁵) montrent également une réduction significative de la mortalité et du risque de rechute avec les schémas contenant un taxane par rapport à ceux n'en contenant pas.
- b) **Sur le sujet du choix de l'un ou l'autre des deux taxanes**, entre 2010 et 2017, trois essais de phase 3 ont comparé des protocoles de chimiothérapie à base de paclitaxel à des protocoles de chimiothérapie à base de docetaxel, en traitement adjuvant du cancer du sein (voir annexe 4).

Les résultats de ces essais⁶ sont discordants :

² Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD004421.

³ Ginés J, Sabater E, Martorell C, Grau M, Monroy M, Casado MA. Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials. Clin Transl Oncol. 2011 Jul;13(7):485-98.

⁴ Qin YY1, Li H, Guo XJ, Ye XF, Wei X, Zhou YH, Zhang XJ, Wang C, Qian W, Lu J, He J. Adjuvant chemotherapy, with or without taxanes, in early or operable breast cancer: a meta-analysis of 19 randomized trials with 30698 patients. PLoS One. 2011;6(11):e26946. doi: 10.1371/journal.pone.0026946. Epub 2011 Nov 1.

⁵ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012 Feb 4;379(9814):432-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5. Epub 2011 Dec 5.

⁶ Essai E1199 :

- Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2008 Apr 17;358(16):1663-71.

- Sparano JA, Zhao F2, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015 Jul 20;33(21):2353-60.

Essai NSA BP B-38 :

Swain SM, Tang G, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, Fehrenbacher L, Azar CA, Robidoux A, Polikoff JA, Brufsky AM, Biggs DD, Levine EA, Zapas JL, Provencher L, Northfelt DW, Paik S, Costantino JP, Mamounas EP, Wolmark N. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. Journal of Clinical Oncology 2013;31(26):3197-204.

Essai NSAS BC-02 :

Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, Masuda N, Aogi K, Ohno S, Iwata H, Mukai H, Uemura Y, Ohashi Y. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final

- L'essai E1199 [SPARANO2008], SPARANO2015] montre une augmentation significative de la survie sans rechute et une augmentation non significative de la survie globale avec les schémas par paclitaxel hebdomadaire par rapport au paclitaxel administré toutes les 3 semaines et aussi par docetaxel toutes les 3 semaines par rapport au docetaxel hebdomadaire;
- Dans l'essai NSA BP B-38 [SWAIN2013], il n'y a pas de différence significative en survie sans maladie ou en survie globale entre les trois protocoles comportant soit paclitaxel soit docetaxel⁷ ;
- Les résultats d'un troisième essai (essai NSAS BC 02 [WATANABE2017]) mettent en évidence une augmentation significative de la survie sans rechute et de la survie globale avec les protocoles à base de docetaxel par rapport au paclitaxel⁸.

Il est à noter que les protocoles et /ou les schémas d'administration entre ces 3 essais étaient différents.

Les conclusions des deux revues systématiques⁹ (dont l'une avec méta-analyse) sur les données comparant les taxanes entre eux sont également discordantes avec, pour une des deux revues, une efficacité comparable entre le docetaxel et le paclitaxel, et pour l'autre revue, une supériorité du docetaxel en termes de survie sans rechute.

Les résultats de ces essais ne permettent pas de conclure à la supériorité d'un type de taxane par rapport à l'autre.

results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study. *Cancer*. 2017 Mar 1;123(5):759-768. doi: 10.1002/cncr.30421. Epub 2017 Jan 12.

⁷ Dans l'essai NSA BP B-38 [SWAIN2013] les protocoles comparés étaient les suivants :

- association docetaxel –doxorubicine et cyclophosphamide durant 6 cycles (bras TAC ; administration des cycles toutes les 3 semaines) ;
- association doxorubicine-cyclophosphamide dose-dense (4 cycles) suivi de paclitaxel dose-dense (4 cycles) (bras DD AC → P ; administration des cycles toutes les 2 semaines);
- association doxorubicine-cyclophosphamide dose-dense (4 cycles) suivi de paclitaxel dose-dense et de gemcitabine (bras DD AC → PG ; administration des cycles toutes les 2 semaines).

⁸ Dans l'essai NSAS BC 02 [WATANABE2017], les protocoles comparés sont les suivants :

- 4 cycles de doxorubicine-cyclophosphamide suivi de 4 cycles de paclitaxel (175 mg/m²) ;
- 4 cycles de doxorubicine-cyclophosphamide suivi de 4 cycles de docetaxel (75 mg/m²);
- 8 cycles de paclitaxel (175 mg/m²) ;
- 8 cycles de docetaxel (75 mg/m²).

Pour chaque protocole cité plus haut, l'administration des cycles était réalisée toutes les 3 semaines.

⁹ Araque Arroyo P, Ubago Perez R, Cancela Diez B, Fernandez Feijoo MA, Hernandez Magdalena J, Calleja Hernandez MA. Controversies in the management of adjuvant breast cancer with taxanes: review of the current literature. *Cancer Treatment Reviews* 2011;37(2):105-10.

Gines J, Sabater E, Martorell C, Grau M, Monroy M, Casado MA. Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico* 2011;13(7):485-98.

2. Situations cliniques contre-indiquant et/ou questionnant la prescription d'un protocole à base de docetaxel et de paclitaxel

Rappel des AMM : Contre-indications générales au docetaxel listées dans le résumé de caractéristique produit (RCP), tous cancers confondus

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du résumé des caractéristiques du produit.¹⁰
- Patients dont le nombre initial de **neutrophiles est < 1 500/mm³**.
- Patients présentant une **insuffisance hépatique sévère**.
- Le docetaxel ne doit pas être administré chez la **femme enceinte** sauf si clairement indiqué et l'allaitement devra être interrompu pendant la durée du traitement par le docetaxel (voir rubrique 4.6 du résumé des caractéristiques du produit).
- Tenir compte également des contre-indications des **autres médicaments associés** au docetaxel.

Pour accéder aux mises en garde spéciales et aux précautions d'emploi du produit, consultez la rubrique 4.4 du RCP de l'AMM. Ces informations sont disponibles dans la Base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Rappel des AMM : Contre-indications générales au paclitaxel, tous cancers confondus

- Le paclitaxel est contre-indiqué chez les patients qui présentent une **hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, en particulier l'huile de ricin polyoxyéthylée (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit).
- Le paclitaxel ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un nombre initial de **neutrophiles < 1500/mm³ (< 1000/mm³ pour les patients atteints du sarcome de Kaposi)** au début du traitement.
- Le paclitaxel est contre-indiqué pendant la **grossesse et l'allaitement** (voir rubrique 4.6 du résumé des caractéristiques du produit).
- Dans le **sarcome de Kaposi**, le paclitaxel est également contre-indiqué chez les patients présentant de façon concomitante des **infections graves non contrôlées**.

Pour accéder aux mises en garde spéciales et aux précautions d'emploi du produit, consultez la rubrique 4.4 du RCP de l'AMM. Ces informations sont disponibles dans la Base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

En complément des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi de l'AMM, les experts retiennent les situations suivantes comme nécessitant une **vigilance particulière pour le choix d'un protocole à base de docetaxel ou de paclitaxel pour le traitement d'un cancer du sein infiltrant non métastatique :**

¹⁰ Cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- affections digestives exposant à un risque accru d'entérocolite : antécédent de **maladie inflammatoire digestive** (exemples : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique...); antécédent de **diverticulite** ; **infections** connues du tractus digestif, diarrhée ;
- certaines **comorbidités** exposent à un risque accru de survenue d'une neuropathie : diabète, éthylisme chronique...
- comorbidités à risque de décompensation sous **corticoïdes** (diabète, pathologie psychiatrique).

En cas d'antécédent de maladie inflammatoire digestive, il est conseillé de **prendre l'avis du gastroentérologue référent de la patiente** afin de s'assurer de l'absence d'évolutivité de la maladie inflammatoire digestive (poussée inflammatoire en cours) avant l'instauration du traitement par docetaxel ou de paclitaxel.

II. Prévention, suivi et gestion des principaux effets indésirables des taxanes

Cette partie traite des principaux effets indésirables potentiellement graves susceptibles de survenir lors d'un traitement par un taxane, à savoir :

- les entérocolites notamment associées à une neutropénie fébrile ;
- les neutropénies fébriles ;
- les neuropathies ;
- les atteintes hépatiques ;
- les réactions d'hypersensibilité.

Pour une information complète sur les effets indésirables du docetaxel et du paclitaxel, se référer aux résumés des caractéristiques des produits (RCP) correspondants disponibles sur :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Nous vous rappelons que tout effet indésirable susceptible d'être lié à la prise de docetaxel ou de paclitaxel doit être déclaré à votre CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site www.ansm.sante.fr)

Rappel concernant les AMM dans les indications cancer du sein:

Les données de sécurité issues des AMM présentées en préambule de chaque partie proviennent des études pivotales, qui ont été menées dans le cancer du sein, **qui comme indiqué supra ne correspondent pas aux pratiques cliniques actuelles** :

- pour le docetaxel, en situation adjuvante, selon un schéma d'administration concomitant dans le cadre d'un protocole TAC (docetaxel, doxorubicine et cyclophosphamide), ou à un stade localement avancée ou métastatique, en monothérapie ou en association au trastuzumab ;
- pour le paclitaxel, selon un schéma d'administration J1-J21.

Le groupe d'experts rappelle les facteurs de risque suivants de développer une toxicité aux taxanes :

- **co-médication** potentialisant l'action des taxanes (voir chapitre III – « Interactions médicamenteuses pouvant potentialiser la toxicité du docetaxel et du paclitaxel ») ;
- **atteinte hépatique, notamment une insuffisance hépatocellulaire¹¹ ou des signes de cytolyse hépatique, entraînant une diminution de l'élimination hépatique du taxane** (voir aussi page 23, prévention et gestion des effets indésirables hépatiques) ;
- **insuffisance rénale.**

¹¹ Définie par la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) par les anomalies biologiques suivantes, isolées ou associées: allongement du temps de Quick/TP (diminution de la concentration sérique des facteurs de la coagulation, notamment le facteur V) non corrigé par l'administration de vitamine K, diminution de la concentration sérique de l'albumine, augmentation de la concentration sérique de la bilirubine.

Un rappel des interactions médicamenteuses pouvant potentialiser la toxicité des taxanes figure également en fin de document (partie 3).

Point clé : toute patiente présentant des signes patents d'entéocolite doit être adressée en urgence pour un avis spécialisé (service de réanimation, unité de surveillance continue, urgences, service de gastro-entérologie..., selon l'offre de soins locale) en lien avec l'équipe d'oncologie référente qui devra informer du risque d'entéocolites aux taxanes et préciser le détail du traitement comme du schéma thérapeutique reçu ainsi que la date de la dernière cure.

1. Toxicités digestives : focus sur les entérocolites

Préambule : rappel des AMM

Données relatives aux risques digestifs issues des résumés des caractéristiques des produits (RCP) de docetaxel et de paclitaxel

Données des RCP du docetaxel sur la toxicité digestive :

Description des effets indésirables:

Les effets indésirables digestifs très fréquemment décrits (>10%) avec le docetaxel en monothérapie: nausées (dont 5,3 % de grades 3-4), vomissements (dont 3 % de grades 3-4), diarrhées (dont 4 % de grades 3-4), et stomatites (dont 5,3 % de grades 3-4). Une constipation (sévère dans 0,2% des cas), une douleur abdominale (sévère dans 1% des cas), et des hémorragies gastro-intestinales (sévère dans 0,3% des cas) sont fréquemment décrits.

Les effets indésirables digestifs très fréquemment décrits (>10%) avec le docetaxel en association (protocole TAC) sont : nausées (dont 5 % de grades 3-4), vomissements (dont 4,2 % de grades 3-4), diarrhées (dont 3,4 % de grades 3-4), stomatites (dont 6% % de grades 3-4) et constipation (dont 0,5 % de grades 3-4). Des douleurs abdominales ont été fréquemment décrites (>1%).

De rares cas de déshydratation liés à des événements gastro-intestinaux, de perforations intestinales, de colites ischémiques, de colites et d'entérocolites sur terrain neutropénique, ainsi que de rares cas d'iléus et d'occlusion intestinale. (verbatim)

Mises en garde et précautions d'emploi particulière pour l'utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein: *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 et doivent être évalués et traités rapidement. (verbatim)*

Données des RCP du paclitaxel sur la toxicité digestive :

Description des effets indésirables:

Les effets indésirables digestifs les plus fréquents décrits avec le paclitaxel (>10%), toutes indications confondues sont : nausées, vomissements, diarrhées et inflammation des muqueuses.

Autres effets indésirables issus de l'expérience post-commercialisation : rares cas d'occlusion intestinale, perforation intestinale, colite ischémique, péritonites et pancréatites.

Une neuropathie végétative pouvant conduire à un iléus paralytique est susceptible de survenir (rarement) lors d'un traitement par paclitaxel. (verbatim)

Mises en garde et précautions d'emploi:

De rares cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés, le diagnostic différentiel devant être fait avec une diarrhée sévère ou persistante, survenant pendant ou peu de temps après le traitement par paclitaxel. (verbatim)

Pour une information complète sur la toxicité digestive des taxanes, se référer au RCP de la molécule prescrite, **disponible dans la Base de données publiques des médicaments** : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Remarque :

Les RCP des AMM de paclitaxel ne font pas mention de cas d'entérocolites.

Toutefois, le rapport d'expertise du 28 mars 2017 réalisé par le CRPV de Toulouse sur le cluster de cas d'EIG d'issue fatale précise que *le nombre de cas graves de colites ou de chocs septiques rapporté au nombre estimé de patients exposés était plus élevé avec le docetaxel qu'avec le paclitaxel.*

Le rapport de pharmacovigilance relatif au paclitaxel diffusé par l'ANSM le 5 juillet 2017, montre que les décès liés à une affection gastro-intestinale ont été observés, chez les patientes traitées pour un cancer du sein (n=2), avec une utilisation hebdomadaire du paclitaxel en situation métastatique.

a) Facteurs de risque

En complément des points de vigilance particulière (voir page 10), le groupe d'experts retient les facteurs de risque d'entérocolite suivants :

- **neutropénie** (favorisant les translocations bactériennes ou fongiques) ;
- **iléus paralytique.** Le risque de stase intestinale iatrogénique doit également être considéré (traitement par opiacé et/ou anti diarrhéique, neuropathie végétative due à la chimiothérapie).

b) Prévention des entérocolites

Le groupe d'experts retient les **conduites à tenir suivantes** :

- **Information des patients :**

Le patient doit être informé des **signes digestifs évocateurs d'une entérocolite** comme une **diarrhée**, des **rectorragies**, des **douleurs abdominales**, associés ou non à une fièvre (voir encadré page 14). La survenue de tels symptômes doit être **signalée le plus rapidement possible** aux professionnels de santé du service d'oncologie où est suivi le patient ou au médecin généraliste qui réorientera le patient en fonction des facteurs de gravité.

Une **ordonnance** prescrivant un hémogramme et un ionogramme sanguin « en cas de diarrhée ou de douleurs abdominales » **devra être établie à l'avance et remise au patient.**

- **La prémédication n'est pas spécifique des entérocolites.** Cependant peuvent être discutées les questions :
 - des **corticoïdes** (et de leur dose), utilisés à des fins antiallergiques ou pour éviter les effets indésirables liés à une hyperperméabilité capillaire (syndrome mains-pieds) ;
 - de la prévention des neutropénies, le risque de translocation bactérienne ou fongique pouvant être exacerbé en cas de neutropénie. A cet égard, il convient de respecter les recommandations **de prévention des neutropénies fébriles** (administration de facteurs de croissance granulocytaire) décrites ci-après. (Pages 17-18).

c) Détection et suivi des entérocolites

Les experts retiennent les **conduites à tenir suivantes** :

Toute suspicion d'entérocolite doit conduire à la demande d'un avis spécialisé en urgence.

Lors de l'interrogatoire, les signes évocateurs d'une entérocolite sont :

-Des douleurs abdominales ;
-Une diarrhée avec plus de 6 selles molles ou liquides par 24h ;
OU

-Une diarrhée avec moins de 6 selles molles ou liquides par 24h mais avec un des signes d'alarme suivants : fièvre, déshydratation, douleurs abdominales, sang dans les selles, survenue dans la semaine suivant la dernière administration (c'est-à-dire pendant le nadir des polynucléaires neutrophiles), neutropénie, hypokaliémie, insuffisance rénale ou atteinte hépatique.

En cas de suspicion d'entérocolite, les examens suivants devront être réalisés en urgence :

-NFS et plaquettes à la recherche d'une neutropénie ;
-Ionogramme sanguin et créatininémie ;
-Hémoculture notamment en cas de fièvre ou de syndrome fébrile ;
-Coproculture et recherche de la toxine *Clostridium difficile* : ces examens sont utiles au diagnostic différentiel ;
-Scanner abdominal avec ou sans injection à la recherche d'un épaissement de la paroi digestive ou de signes de perforation (présence de bulles d'air extra-luminales) ou d'un épanchement liquidien. L'abdomen sans préparation n'est pas indiqué dans ces situations d'urgences.

d) Traitement des entérocolites :

Le groupe de travail retient les **conduites à tenir suivantes** :

- **Les patients présentant des signes cliniques et/ou scannographiques d'entérocolite avec ou sans défaillance d'organe doivent être adressés à une unité de soins spécialisée, en fonction de l'offre locale.**
- Une **antibiothérapie à large spectre** doit être mise en place rapidement après le prélèvement pour coproculture et hémoculture, et adaptée si besoin, en fonction des résultats. L'antibiothérapie initiale doit couvrir les bactéries gram-positif (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) et gram-négatif (*E. coli*, *Pseudomonas*) ainsi que les anaérobies. Un traitement antifongique (*echinocandine*, *amphotericine B*) doit être discuté d'emblée en cas de signes de gravité (défaillances d'organes), ou secondairement en cas d'hémoculture positive à levures ou en l'absence de réponse rapide aux antibiotiques (sous 48h).

- **Une hydratation avec correction des désordres électrolytiques, par voie intraveineuse, est nécessaire.** Transfusion de concentrés érythrocytaires si nécessaire.
- Dans la majorité des cas, une **nutrition entérale ou un régime sans résidu** doivent être instaurés.
- Dans les cas les plus graves, le **repos digestif strict** est nécessaire, sous couvert d'une nutrition parentérale.
- **Un avis chirurgical seniorisé doit être demandé en urgence** pour les patients présentant une perforation intestinale, une dilatation colique supérieure à 6 centimètres ou pour ceux dont l'état clinique s'aggrave sous traitement médical.

e) Adaptations posologiques en cas d'entérocolite

Le groupe de travail retient qu'un **arrêt définitif du traitement** par docetaxel ou paclitaxel est recommandé devant toute suspicion d'entérocolite. Le dossier de la patiente doit être rediscuté en RCP.

2. Troubles hématologiques : focus sur le risque de neutropénie fébrile

Préambule : rappel des AMM

Données générales relatives au risque de neutropénie issues des résumés des caractéristiques des produits (RCP) de docétaxel et de paclitaxel (tous cancers confondus)

Résumé des risques hématologiques pour les taxanes :

Les effets indésirables hématologiques habituellement décrits avec les taxanes résultent d'une myélosuppression très fréquente, touchant toutes les lignées cellulaires et pouvant être sévère : neutropénies, dont des neutropénies fébriles, anémies et thrombopénies sont fréquemment ou très fréquemment rapportées dans les études cliniques, incluant des effets de grade 3/4. Des épisodes hémorragiques ont été rapportés (rarement) lors de thrombopénies de grade 3/4, incluant des hémorragies gastro-intestinales sévères.

Données des RCP du docetaxel pour la neutropénie :

Description de l'effet indésirable :

- *la neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé. Le nadir a été observé en médiane 7 jours après le traitement mais cet intervalle peut être plus court chez les patients prétraités. Les fréquences des neutropénies de grade 3/4 observées dans les études cliniques ont varié entre 35 et 90% en fonction de la pathologie traitée et des traitements autres anticancéreux associés ; en monothérapie (cancer du sein avancé), les neutropénies et neutropénies fébriles ont été très fréquemment rapportées (>10% dont 76% de grade 4 pour les neutropénies). (verbatim)*

Mises en garde / précautions d'emploi :

- *La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docetaxel. Le nadir a été observé en médiane 7 jours après le traitement mais cet intervalle peut être plus court chez les patients prétraités. Une surveillance fréquente de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Le traitement par le docetaxel ne doit pas être repris tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté $\geq 1500/\text{mm}^3$. En cas de neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$ durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docetaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cures suivantes ou de prendre les mesures symptomatiques appropriée. (verbatim)*

Précautions particulières pour l'utilisation du docetaxel en traitement adjuvant du cancer du sein :

- *chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), une prophylaxie secondaire par G-CSF et une réduction de dose devraient être envisagées ; (verbatim)*
- *chez les patients traités par docétaxel en association avec doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), la neutropénie fébrile et/ou l'infection neutropénique surviennent à des taux plus faibles quand les patients ont reçu une prophylaxie primaire par G-CSF. Une prophylaxie primaire par G-CSF devrait être considérée chez des patients recevant le protocole TAC en traitement adjuvant du cancer du sein pour atténuer le risque de complications neutropéniques (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). (verbatim)*

Données des RCP du paclitaxel pour la neutropénie :

Description de l'effet indésirable :

- *La myélodépression est l'effet indésirable le plus fréquent de paclitaxel. Une neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$) a été observée chez 28% des patients sans être associée à des épisodes fébriles. 1% seulement des patients a présenté une neutropénie sévère pendant 7 jours ou plus ; Une **neutropénie fébrile** liée au paclitaxel a été rapportée chez 14% des patients et dans 1,3% des cures ; (verbatim)*
- *La myélosuppression était la toxicité majeure dose limitante. La **neutropénie est l'atteinte hématologique la plus significative**. Lors de la première cure, une neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$) est survenue chez 20%*

des patients. Pendant toute la période du traitement, 39% des patients avaient une neutropénie sévère. La neutropénie était présente pendant plus de 7 jours chez 41% des patients et pendant 30-35 jours chez 8% des patients. Chez tous les patients suivis, la neutropénie a été résolue dans les 35 jours. La fréquence d'une neutropénie de grade 4 avec une durée ≥ 7 jours était de 22%. (verbatim)

Mises en garde / précautions d'emploi :

La myélosuppression (essentiellement la neutropénie) est un effet toxique dose-limitant. De fréquents contrôles de la numération de la formule sanguine doivent donc être effectués durant le traitement par paclitaxel. Une nouvelle cure de paclitaxel ne doit pas être initiée tant que le nombre de neutrophiles n'est pas revenu à une valeur $\geq 1.500/mm^3$ ($\geq 1.000/mm^3$ pour les patients atteints du sarcome de Kaposi) et le nombre de plaquettes à une valeur $\geq 100.000/mm^3$ ($\geq 75.000/mm^3$ pour les patients atteints du sarcome de Kaposi). (verbatim)

Pour une information complète sur la toxicité hématologique des taxanes, se référer au RCP de la molécule prescrite, disponible dans la Base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

a) Prévention des neutropénies fébriles

Le groupe d'experts retient les **conduites à tenir** suivantes :

- **Information des patientes :**

Les patientes doivent être informées des risques hématologiques et des délais de survenue attendus en fonction du protocole et des traitements associés, ainsi que des autres risques potentiellement graves favorisés par un terrain neutropénique (entérocolite...).

Une ordonnance prescrivant un hémogramme « en cas de fièvre » devra être établie à l'avance et remise au patient.

Les patientes doivent être orientées, en fonction des disponibilités locales, vers les programmes d'éducation thérapeutique axés sur la gestion des neutropénies fébriles ou au moins bénéficier d'un accompagnement permettant de gérer les premiers signes de neutropénie fébrile.

- **Prophylaxie des neutropénies fébriles :**

L'antibioprophylaxie n'est **PAS recommandée** (sélection de germes pathogènes et potentialisation des toxicités digestives).

Une **prophylaxie primaire au G-CSF doit** être instaurée selon les critères habituellement décrits dans les recommandations de prévention des neutropénies fébriles (EORTC /NCCN...)

Ces critères sont :

- Lors de l'administration d'un protocole présentant un risque de neutropénie fébrile $> 20\%$.
- Lors de l'administration d'un protocole présentant un risque de neutropénie fébrile compris en 10 et 20% **ET** lorsque le patient présente un des facteurs de risque individuels suivants : âge > 65 ans, antécédent de neutropénie fébrile, anémie, maladie avancée, faible statut de performance et nutritionnel, insuffisance d'organe.

Risque de neutropénie fébrile (NF) associé aux protocoles utilisés en situation adjuvante dans le traitement du cancer du sein : exemples.*

Recommandations	Risque NF > 20%	Risque NF 10-20 %	Risque NF<10%
EORTC 2010	AC (doxorubicine-cyclophosphamide) -> Docetaxel (5-25%)	FEC (5-FU-epirubicine-cyclophosphamide) ->Docetaxel	AC->paclitaxel
NCCN 2017	Dose dense AC -> paclitaxel TC (docetaxel-cyclophosphamide) TCH (docetaxel-carboplatine-trastuzumab)	FEC->Docetaxel AC->Docetaxel	

* Pour une information complète, consultez les recommandations NCCN 2017 et EORTC 2010.

NB : Le groupe d'experts considère le protocole séquentiel AC->docétaxel comme présentant un risque de neutropénie fébrile > 20%

Aucun G-CSF n'est recommandé préférentiellement : le choix du G-CSF se fera en fonction des contre-indications et mises en garde des RCP de chaque spécialité.

Toutefois, **un G-CSF non pégylé** sera préféré dans le cas de cures hebdomadaires ou bi-mensuelles de chimiothérapie.

b) Détection et suivi des neutropénies et neutropénies fébriles

Le groupe d'experts retient les **conduites à tenir** suivantes :

- **Pour les patients :**

Informer et expliquer aux patientes :

- les risques de neutropénie et d'infection ;
- la conduite à tenir en cas de fièvre ou d'infection (hémogramme et avis médical en urgence).

- **Pour les professionnels de santé :**

Docetaxel : un hémogramme doit être réalisé avant chaque nouvelle cure de chimiothérapie, dont l'administration est conditionnée par le nombre de PNN.

Paclitaxel : le groupe d'experts précise qu'avec le schéma d'administration hebdomadaire, la réalisation d'un hémogramme avant chaque administration est souhaitable.

Paclitaxel et Docetaxel : en inter-cure, un hémogramme doit être réalisé systématiquement en cas de fièvre et/ou en cas de troubles digestifs évocateurs d'une entérocologie.

- **Prophylaxie secondaire au G-CSF :**

Tout épisode de neutropénie fébrile antérieur, ainsi que toute situation de non-respect de la dose-intensité liée à un décalage d'au moins 7 jours de la cure suivante doit conduire à la prescription de G-CSF en prophylaxie secondaire.

Remarque : au premier épisode de neutropénie non fébrile ayant induit un retard du cycle suivant de 7 jours, prescription de G-CSF sans réduction de dose (en dehors du TAC).

c) Traitement des neutropénies / neutropénies fébriles

Le groupe d'experts retient les **conduites à tenir** suivantes :

L'usage curatif des G-CSF n'est à ce jour pas validé. Le groupe préconise ainsi :

- En cas de neutropénie : pas de traitement spécifique. Si signes digestifs -> voir partie dédiée.
- En cas de neutropénie fébrile : si infection sévère, incluant les entérocolites, demander un avis spécialisé.

d) Adaptations posologiques en cas de neutropénies / neutropénie fébrile

Le rapport bénéfices/risques de la poursuite du traitement par un taxane doit être discuté en fonction de la gravité de la neutropénie.

Tout épisode de neutropénie fébrile ou de neutropénie non fébrile compliquée doit conduire à la prescription de G-CSF lors de la cure suivante (cf. partie précédente). En cas de nouvel épisode de neutropénie fébrile, malgré une prophylaxie secondaire par G-CSF, une **réduction de la dose** de taxane est préconisée.

Une prophylaxie secondaire par G-CSF ET une réduction de dose peuvent être envisagées en fonction de la situation clinique.

Recommandations d'adaptations posologiques issues des AMM en cas de neutropénie:

Pour une information complète sur les adaptations posologiques en cas de survenue d'autres effets indésirables, se référer aux RCP de la molécule prescrite, disponible dans la Base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Pour le docétaxel :

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm³.

Recommandations générales (toutes indications confondues) :

Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique.

Chez les patients ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de PNN <500/mm³ pendant plus d'une semaine, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m² à 75 mg/m² et/ou de 75 à 60 mg/m². Si la neutropénie persiste à 60 mg/m², le traitement doit être interrompu.

Recommandations cancer du sein adjuvant (TAC) :

Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée chez les patientes qui reçoivent docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) en traitement adjuvant pour leur cancer du sein. Les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, doivent avoir une réduction de dose de docétaxel à 60 mg/m² pour tous les cycles ultérieurs

Mise en garde : En cas de neutropénie sévère (<500/mm³ durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docétaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cures suivantes ou de prendre les mesures symptomatiques appropriées.

Précaution d'emploi spécifique au traitement adjuvant du cancer du sein :

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.

Pour le paclitaxel :

Après la première cure, les doses de paclitaxel devront être ajustées selon la tolérance individuelle des patients.

Le paclitaxel ne doit pas être réadministré tant que le nombre de neutrophiles n'est pas supérieur ou égal à 1 500/mm³ ($\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints de SK) et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000/mm³ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints de SK).

Pour les patients présentant **une neutropénie sévère** (nombre de neutrophiles < 500/mm³ pendant 7 jours ou plus) ou une neuropathie périphérique sévère, les doses doivent être réduites de 20 % lors des cures suivantes (25 % pour les patients atteints de SK)

3. Neuropathies périphériques (NP) iatrogènes

Préambule

Données relatives aux risques de neuropathies issues des résumés des caractéristiques des produits (RCP) des AMM de docetaxel et de paclitaxel

Données des RCP du docetaxel pour les neuropathies :

Description de l'effet indésirable :

Les neuropathies périphériques fréquemment observées avec le docetaxel en monothérapie sont de type sensitives (dont 4,1% de grades 3-4) et motrices (dont 4% de grades 3-4). (verbatim)

Mise en garde et précaution d'emploi :

L'apparition d'une neurotoxicité sévère impose une réduction de la dose de docetaxel. (verbatim)

Données des RCP du paclitaxel pour les neuropathies :

Description de l'effet indésirable :

Les cas de neuropathies périphériques très fréquemment observées avec le paclitaxel sont essentiellement d'origine sensitive (fréquence >10%) ou motrice (fréquence >1%).

La neuropathie périphérique peut survenir à la suite de la première cure de paclitaxel et s'aggraver lors des cures suivantes. La neuropathie périphérique a motivé l'arrêt du traitement dans quelques cas. Les troubles sensitifs ont habituellement régressé ou disparu quelques mois après la fin du traitement. Une neuropathie préexistante résultant de thérapies antérieures ne contre-indique pas le traitement par paclitaxel.

De très rares cas de neuropathies du système nerveux autonome, résultant en un iléus paralytique et une hypotension orthostatique ont été observées (fréquence < 1/10 000).

(verbatim)

Mises en garde et précautions d'emploi :

Bien que la neuropathie périphérique soit un effet indésirable fréquent, elle n'entraîne habituellement que des symptômes mineurs. En cas d'apparition de symptômes sévères, il est recommandé de réduire la dose de 20% (25% pour les patients atteints d'un sarcome de Kaposi) lors de toutes les cures suivantes de paclitaxel. (verbatim)

Pour une information complète sur la toxicité neurologique des taxanes, se référer au RCP de la molécule prescrite, disponible dans la Base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

a) Prévention des neuropathies périphériques

Le groupe d'experts retient les **conduites à tenir suivantes** :

Il n'existe aucune stratégie ayant fait la preuve de son efficacité pour la prévention des neuropathies périphériques.

Information des patients :

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 handicapantes (par exemple, une gêne fonctionnelle comme la difficulté à saisir un objet ou la difficulté à marcher).

b) Détection et suivi des neuropathies périphériques en cours de traitement

Les experts retiennent les **conduites à tenir suivantes** :

- **Pour les professionnels :**

Toute suspicion de neuropathie périphérique doit faire l'objet d'un examen clinique pour objectiver la présence de signes de neuropathie.

Les signes suivants sont recherchés durant l'examen clinique : paresthésie, dysesthésies, troubles sensitifs subjectifs distaux, douleur, perte de sensibilité, troubles de l'équilibre, amyotrophie, hypoesthésie, signes moteurs, abolition des réflexes oséotendineux.

Des outils d'aide à la recherche de douleurs neuropathiques, comme l'échelle DN4 (voir annexe 6), pourront être utilisés.

En cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle, de symptômes atypiques pendant le traitement, ou bien d'une persistance des symptômes 3 à 6 mois après l'arrêt du traitement, un avis neurologique et un électromyogramme seront nécessaires afin d'objectiver la neuropathie.

c) Traitement des neuropathies périphériques

Le groupe de travail retient les **conduites à tenir suivantes** :

Il n'existe aucun traitement curatif des neuropathies périphériques. Néanmoins, un traitement symptomatique contre la douleur pourra être mis en place en prenant en compte les interactions médicamenteuses. En cas de douleur réfractaire, résistante à un premier traitement, le patient devra être orienté auprès d'un spécialiste de la douleur afin d'adapter la thérapeutique.

d) Adaptations posologiques en cas de neuropathies périphériques

Le groupe de travail retient les **conduites à tenir suivantes** :

En fonction de la gravité de la neuropathie, une adaptation de posologie ou bien un arrêt de traitement sera réalisé.

D'après le RCP d'AMM du **Paclitaxel**, en cas de neuropathie sévère, les doses de paclitaxel doivent être réduites de 20%

D'après le RCP d'AMM du **Docetaxel**, en cas de neuropathie périphérique sévère, la dose de docetaxel doit être réduite de 100 mg/m² à 75 mg/m², et de 75 mg/m² à 60 mg/m². Si ces réactions persistent à 60 mg/m², le traitement devra être interrompu.

4. Troubles hépatiques

Préambule : rappel des AMM

Données relatives aux risques de troubles hépatiques issues des résumés des caractéristiques des produits (RCP) de docetaxel et de paclitaxel

Résumé des risques hépatiques :

Le principal effet indésirable lié à la prise d'un taxane est un bilan biologique perturbé avec signes de cytolyse hépatique.

Des précautions sont également à prendre chez des patients présentant une insuffisance hépatique préexistante (potentialisation des autres effets indésirables).

Données des RCP du docetaxel pour troubles hépatiques :

Description de l'effet indésirable :

En monothérapie, les effets indésirables hépatiques fréquemment décrits sont : élévation de la bilirubine (dont < 5% de grade 3-4), une élévation des phosphatases alcalines (dont <4% de grades 3-4), une élévation des ASAT (dont <3% des grades 3-4), et une élévation des ALAT (dont 2% des grades 3-4). Après la mise sur le marché, de très rares cas d'hépatites parfois fatales ont été rapportées, essentiellement chez les patients avec des atteintes hépatiques préexistantes.

D'après les données pharmacocinétiques relatives au docetaxel 100 mg/m², administré en monothérapie, la dose de docetaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 2,5 fois la limite supérieure à la normale (LSN) ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m². Chez les patients ayant une bilirubine > LSN et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docetaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Le docetaxel ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère. (verbatim)

Mises en garde / précautions d'emploi :

Chez les patients traités par le docetaxel à 100 mg/m² en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénies, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docetaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé est de 75 mg/m² et un bilan de la fonction hépatique doit être fait en début de traitement et avant chaque cure. Chez les patients avec une bilirubinémie supérieure à la LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docetaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué. (verbatim)

Données des RCP du paclitaxel pour les troubles hépatiques :

Description de l'effet indésirable :

De très rares cas de nécrose hépatique et d'encéphalopathie hépatiques ont été observées (fréquence 1/10 000). Une élévation importante des ASAT et des phosphatases alcalines est fréquemment observée (fréquence ≥ 1/100). Une élévation importante de la bilirubine est peu fréquemment observée (fréquence ≥ 1/1000, < 1/100). Parmi les patients (> 50 % recevant des inhibiteurs de protéase) avec une fonction hépatique initiale normale, respectivement 28%, 43% et 44% des patients ont eu une augmentation de la bilirubine, de la phosphatase

alcaline et d'ASAT (SGOT). Les augmentations étaient sévères dans 1% des cas pour chacun de ces paramètres. (verbatim)

Mise en garde et précaution d'emploi :

Chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, le risque de toxicité est plus élevé, et plus spécifiquement en cas de myélosuppression de grade III à IV. Chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger, il n'a pas été mis en évidence que la toxicité du paclitaxel était augmentée lors de l'administration d'une perfusion sur une période de 3 heures. Lorsque la perfusion de paclitaxel est administrée sur une période plus longue chez des patients insuffisants hépatiques modérés ou sévères, une augmentation de la myélosuppression peut être observée. (verbatim)

Pour une information complète sur la toxicité hépatique des taxanes, se référer au RCP de la molécule prescrite, disponible dans la Base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

a) Prévention des troubles hépatiques

Le groupe d'experts retient les **conduites à tenir** suivantes :

- **Information des patients :**

Afin de réduire le risque de troubles hépatiques, les patients doivent signaler aux professionnels de santé l'ensemble des traitements concomitants, incluant les médicaments obtenus sans ordonnance et la phytothérapie.

L'objectif est d'alerter les patients sur le cumul possible de toxicité pour le foie des différents traitements reçus.

Une recherche des interactions sera également réalisée (Cf. partie III)

- **Professionnels de santé :**

Un entretien pharmaceutique est conseillé, si cela est possible, afin de connaître la liste exhaustive des traitements pris ou à prendre par le patient (conciliation médicamenteuse) et susceptibles de provoquer une atteinte hépatique. Ces informations devront être transmises au médecin oncologue, au médecin généraliste et au pharmacien d'officine et/ou hospitalier.

b) Détection et suivi des troubles hépatiques

Les experts retiennent les **conduites à tenir** suivantes :

Une surveillance régulière (bilan hépatique) est à effectuer (avant le début du traitement, en cours et en fin de traitement).

c) Traitement des troubles hépatiques

Le groupe d'experts retient les **conduites à tenir** suivantes :

Il n'existe pas de traitement spécifique des troubles hépatiques. En fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique, une adaptation de la dose et de l'intensité des cures doivent être réalisées.

d) Adaptations posologiques en cas de troubles hépatiques

Le groupe d'experts retient les **conduites à tenir** suivantes :

En présence d'un bilan hépatique perturbé avant l'initiation du traitement ou lors du traitement, les recommandations posologiques issues des RCP des AMM doivent être suivies à savoir :

Pour le docetaxel :

Le docetaxel ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

D'après les données pharmacocinétiques relatives au docetaxel à 100 mg/m² administré en monothérapie, la dose de docetaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m².

Chez les patients ayant une bilirubinémie >LSN et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docetaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Pour le paclitaxel:

Le RCP du paclitaxel ne précise pas d'adaptation posologique en cas de survenue d'une cytolyse hépatique.

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des ajustements posologiques chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

5. Hypersensibilités

Préambule : rappel des AMM

Données relatives au risque d'hypersensibilité issues des résumés des caractéristiques des produits (RCP) de docetaxel et de paclitaxel

Données des RCP du docetaxel pour les réactions d'hypersensibilité :

Description de l'effet indésirable :

Des réactions d'hypersensibilité sont généralement survenues dans les minutes qui suivaient le début d'une perfusion de docetaxel et étaient habituellement légères à modérées. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été des flushs, des éruptions avec ou sans prurit, une sensation de constriction thoracique, des lombalgies, une dyspnée et une fièvre ou des frissons. Des réactions intenses étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé.

D'après les résultats de tolérances décrits dans les RCP du docetaxel, de très fréquentes réactions d'hypersensibilité (>10%) dont 5,3% de grade 3-4, en monothérapie (cancer du sein avancé) à 100mg/m². En monothérapie à 75 mg/m² (poumon), les réactions d'hypersensibilité ont été fréquentes (>1%) mais jamais sévères. (verbatim)

Mises en garde / précautions d'emploi :

Pour les cancers du sein et du poumon non à petites cellules, une prémédication par un corticoïde oral, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docetaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité. Pour le cancer de la prostate, la prémédication orale par la dexaméthasone est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docetaxel.

Les patients doivent être strictement surveillés en raison du risque de réactions d'hypersensibilité, particulièrement pendant la première et la seconde perfusion.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début d'une perfusion du docetaxel ; pour cette raison le matériel médical approprié doit être disponible pour traiter l'hypotension et le bronchospasme.

Les manifestations mineures, comme les bouffées vasomotrices ou les réactions cutanées localisées, ne justifient pas l'interruption du traitement. En revanche, les réactions sévères, telles une hypotension sévère, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé, imposent l'arrêt immédiat du docetaxel et l'instauration d'un traitement symptomatique.

Le docetaxel ne doit pas être ré-administré aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères. (verbatim)

Données des RCP du paclitaxel pour les réactions d'hypersensibilité :

Description de l'effet indésirable :

Des réactions d'hypersensibilité sévères, parfois fatales (hypotension nécessitant un traitement, angio-œdème, détresse respiratoire nécessitant un traitement bronchodilatateur, ou urticaire généralisée) sont survenues chez 2 patients (< 1 %). Des réactions d'hypersensibilité mineures ont été observées chez 34 % des patients (17 % des cures administrées). Ces réactions d'hypersensibilité mineures, principalement bouffées vasomotrices, et rash, n'ont pas nécessité de mesures thérapeutiques spécifiques, ni d'arrêt du traitement par paclitaxel.

Chez les patientes présentant un cancer du sein traitées par paclitaxel en traitement adjuvant après AC, une atteinte des nerfs neurosensitifs, des réactions d'hypersensibilité, une arthralgie/myalgie, une anémie, infection, fièvre, nausée/vomissement et diarrhée ont été plus souvent rapportés que chez les patientes recevant le traitement AC seul. Cependant, la fréquence de ces effets était identique à celle des effets ci-dessus rapportés lors de l'usage de paclitaxel en monothérapie. (verbatim)

Mises en garde / précautions d'emploi :

Etant donné la possibilité de réactions d'hypersensibilité sévères, un équipement approprié pour y pallier doit être disponible. Les patients doivent recevoir une prémédication à base de corticoïdes, antihistaminiques et antagonistes des récepteurs H2.

Des réactions d'hypersensibilité sévères, caractérisées par une dyspnée et une hypotension nécessitant un traitement, un angio-œdème et une urticaire généralisée, ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par paclitaxel malgré l'administration de la prémédication. Il s'agit probablement de réactions liées à une libération d'histamine.

En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité sévère, il convient d'arrêter immédiatement la perfusion de paclitaxel, d'instaurer un traitement symptomatique et de ne plus réadministrer ce produit au patient. (verbatim)

Pour une information complète sur les réactions d'hypersensibilité, se référer au RCP de la molécule prescrite, disponible dans la Base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

NB : l'ANSM précise qu'une modification du résumé des caractéristiques du produit de l'AMM du **docetaxel** est en cours afin d'y ajouter une **mise en garde** précisant que les patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité avec le paclitaxel pourraient présenter un risque accru d'hypersensibilité (notamment des réactions sévères) lors d'un traitement ultérieur par le docetaxel. Ces patients doivent ainsi faire l'objet d'une surveillance renforcée lors de l'initiation du docetaxel.

a) Prophylaxie :

Le groupe d'experts retient les **conduites à tenir** suivantes :

Lors de l'administration de docetaxel et de paclitaxel, du matériel d'urgence doit être disponible afin de pouvoir traiter toute réaction d'hypersensibilité sévère.

Prémédications décrites dans les RCP des AMM :

• **Pour le paclitaxel :**

La prémédication préconisée par l'AMM du paclitaxel est la suivante :

Médicament	Posologie	Administration Paclitaxel	avant
Dexaméthasone	20 mg par voie orale* ou IV	Par voie orale, environ 12 et 6 heures Par voie IV: de 30 à 60 min	
Diphénhydramine**	50 mg IV	30 à 60 minutes	
Cimétidine ou Ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 à 60 minutes	

*8 à 20 mg pour les patients atteints de Syndrome de Kaposi

**Ou antihistaminique équivalent (ex: chlorpheniramine)

Ce schéma extrait de l'AMM du paclitaxel concerne une administration de paclitaxel de 175 mg/ m² à 220 mg/ m² sur une durée de 3 heures toutes les 3 semaines.

En raison des protocoles d'administration hebdomadaire (dose 80mg/ m²) actuellement utilisés, adapter cette prémédication.

Le groupe d'experts note que :

- la cimétidine est un fort inhibiteur enzymatique impactant la métabolisation des taxanes. L'utilisation de ce médicament ne correspond plus à la pratique actuelle et ranitidine est à privilégier lors de prescription d'antiH2 ;
- la diphényhydramine injectable n'existe pas en France. Il existe une forme *per os*, qui dispose d'une indication dans la prévention et le traitement du mal des transports. En pratique, la dexchlorphéniramine peut être associée dans le protocole de prémédication mais celle-ci est indiquée, pour la forme IV, dans le traitement symptomatique de l'urticaire aigu.

- **Pour le docetaxel :**

Préconisation de l'AMM (pour les cancers du sein, bronchique, gastrique et VADS) : prémédication par un corticoïde oral, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docetaxel, sauf contre-indication.

Le groupe d'experts rappelle que le type de corticoïdes et la dose doivent être considérés en raison du risque d'interaction médicamenteuse avec les taxanes.

Voir également le chapitre III sur les interactions médicamenteuses.

Le tableau¹² ci-dessous présente les activités relatives et les équivalences de dose théoriques des principaux corticoïdes, en comparaison de celle de l'hydrocortisone (ou cortisol naturel) qui est par définition égale à 1.

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses
Hydrocortisone	1	1	20 mg
Cortisone	0.8	0.8	25 mg
Prednisolone*	4	0.8	5 mg
Méthyprednisolone	5	0.5	4 mg
Triamcinolone	5	0	4 mg
Bétaméthasone	25	0	0.75 mg
Dexaméthasone	25	0	0.75 mg
Cortivazol	60	0	0.3 mg

b) Traitement :

Voir en préambule de la rubrique, les conduites à tenir décrites dans les RCP des AMM, selon la sévérité des réactions allergiques.

¹² B. Wechsler et O. Chosidow. Corticoïdes et corticothérapie. John Libbey Eurotext. Publication 25 juin 1998.

III. Interactions médicamenteuses pouvant potentialiser la toxicité du paclitaxel et du docetaxel

Synthèse des données relatives aux interactions pharmacocinétiques avec le docetaxel et le paclitaxel¹³

Métabolisation :

Le paclitaxel est métabolisé en forme inactive par les cytochromes P450 2C8 et 3A4/5. Il est substrat de la Pgp. Le docetaxel est métabolisé en forme inactive par les cytochromes P450 3A4/5 uniquement. Il est aussi substrat de la Pgp.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de ces voies métaboliques peut augmenter les concentrations de paclitaxel et de docetaxel et majorer leurs effets indésirables. Les molécules concernées sont par exemple (liste non exhaustive):

- **Inhibiteurs puissants du CYP2C8 (pour le paclitaxel) :** imatinib, triméthoprime (dans Bactrim®), gemfibrozil...
- **Inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 (+/- Pgp) :** jus de pamplemousse/réglisse, antifongiques azolés (kétoconazole...), antiviraux (ritonavir, boceprevir, atazanavir...), macrolides (erythromycine, roxythromycine, clarithromycine, doxycycline), vérapamil, amiodarone, diltiazem, imatinib, ciclosporine, cimetidine, aprepitant...
- **Inhibiteurs puissants de la Pgp :** dipyridamole, erlotinib, fluoxétine, halopéridol, lansoprazole, sertraline, simvastatine, vinblastine, nilotinib...

A l'inverse les inducteurs enzymatiques exerçant une activité inductrice forte sur les des CYP2C8 et/ou CYP3A4/5 sont susceptibles d'entraîner une diminution des concentrations plasmatiques en taxanes.

Cas particulier : l'administration de kétoconazole avec le docetaxel a ainsi conduit à une diminution de la clairance du docetaxel de 49%. En revanche, l'administration simultanée de kétoconazole n'inhibe pas le métabolisme du paclitaxel chez les patients; ainsi, les deux produits peuvent être administrés ensemble sans ajustement posologique.

Cas de corticoïdes : le risque d'interactions pharmacocinétiques doit être considéré lors du choix des corticoïdes administrés, notamment en prémédication. Ainsi, la dexaméthasone est un inducteur enzymatique des CYP2C8, CYP3A4/5 et de la Pgp.

Le Thésaurus des interactions de l'ANSM précise en outre que l'administration concomitante de clopidogrel (pour le paclitaxel) et de dronedarone (pour le docetaxel) entraîne une diminution de la clairance des taxanes.

Élimination

Le taux d'élimination urinaire du docetaxel et du paclitaxel est faible mais variable (de l'ordre de 6% pour le docetaxel et de 1,3 % à 12,6 % pour le paclitaxel), indiquant l'importance de la clairance extrarénale. Le métabolisme hépatique et l'élimination biliaire et fécale semblent constituer le principal mécanisme d'élimination des taxanes.

¹³ Sources : RCP des AMM de docetaxel et paclitaxel, Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Le groupe de travail retient la **conduite à tenir** suivante pour la gestion des interactions médicamenteuses :

- Un bilan de médication incluant, lorsque c'est possible :
 - un entretien pharmaceutique avec le patient et une conciliation médicamenteuse, afin notamment de rechercher l'ensemble des traitements, y compris les médicaments **d'automédication ou de phytothérapie** (par exemple le millepertuis) ;
 - une analyse pharmaco-thérapeutique, incluant une recherche d'interactions susceptibles d'entraîner une diminution de la clairance normale ou une augmentation de l'AUC des taxanes et une potentialisation de leur toxicité doit être effectuée avant toute nouvelle prescription.

Ce bilan doit prendre en compte :

- les interactions pharmacocinétiques ;
 - les médicaments pouvant entraîner un cumul de toxicité (notamment les médicaments avec risque d'entérocolite, neutropéniants, hépatotoxiques et neurotoxiques).
- La suspension du traitement ou le switch vers une autre molécule doit être discuté.

IV. Messages concernant les entérocolites qui pourraient faire l'objet de fiches à l'attention des différents professionnels de santé accompagnant les patientes traitées par un taxane

1. Pour les oncologues médicaux/spécialistes d'organes, prescripteurs du traitement, les pharmaciens hospitaliers

Pour vos patientes traitées par taxane pour un cancer du sein

Rappels d'information concernant le risque de survenue d'entérocolite, la détection précoce des premiers signes et les conduites à tenir à mettre en œuvre

Information préalable de la patiente

Au moment de la mise en œuvre du traitement, la patiente doit être informée des signes digestifs évocateurs d'une entérocolite comme une **diarrhée**, des **rectorragies**, des **douleurs abdominales**, associés ou non à une fièvre (voir ci-dessous). La survenue de tels symptômes doit être **signalée le plus rapidement possible** aux professionnels de santé du service d'oncologie où est suivi le patient ou au médecin généraliste qui réorientera le patient en fonction des facteurs de gravité.

Une **ordonnance** prescrivant un hémogramme et un ionogramme sanguin « en cas de diarrhée ou de douleurs abdominales » **devra être établie à l'avance et remise au patient**.

Information du médecin généraliste de la patiente

Compte-tenu de la gravité de cet effet indésirable, il est essentiel que le médecin généraliste du ou de la patient(e) soit informé dès l'initiation du traitement des risques de survenue d'entérocolites.

La modalité de contact du médecin généraliste avec l'équipe hospitalière doit également être précisée afin de permettre une transmission et une orientation en urgence de la patiente présentant un tableau clinique faisant suspecter une entérocolite.

Rappels concernant les entérocolites

- Il n'y a pas de prémédication spécifique des entérocolites.
- Les facteurs de risque d'entérocolite sont : la neutropénie (favorisant les translocations bactériennes ou fongiques), iléus paralytique ou constipation iatrogénique (neuropathie végétative due à la chimiothérapie ou traitement opiacé/anti diarrhéique entraînant une stase).
- Les comédications potentialisant l'action du taxane, l'insuffisance rénale, les atteintes hépatiques (facteurs de risque généraux de développer une toxicité aux taxanes) sont à investiguer.
- Toute suspicion d'entérocolite doit conduire à la demande d'un avis spécialisé (voir ci-dessous).

- Face à un patient décrivant des signes évocateurs d'une entérocolite, un hémogramme et un ionogramme sanguin devront être réalisés.

Lors de l'examen clinique, les signes évocateurs d'une entérocolite sont :

- Des douleurs abdominales ;
- Une diarrhée avec plus de 6 selles molles ou liquides par 24h ;

OU

- Une diarrhée avec moins de 6 selles molles ou liquides par 24h mais avec un des signes d'alarme suivants : fièvre, déshydratation, douleurs abdominales, sang dans les selles, survenue dans la semaine suivant la dernière administration (c'est-à-dire pendant le nadir des polynucléaires neutrophiles), neutropénie, hypokaliémie, insuffisance rénale ou atteinte hépatique.

En cas de suspicion d'entérocolite, les examens suivants devront être réalisés :

- NFS et plaquettes à la recherche d'une neutropénie ;
- Ionogramme sanguin et créatininémie ;
- Hémoculture notamment en cas de fièvre ou de syndrome fébrile ;
- Coproculture et recherche de la toxine *Clostridium difficile* : ces examens sont utiles au diagnostic différentiel ;
- Scanner abdominal avec ou sans injection à la recherche d'un amincissement de la paroi digestive ou de signes de perforation (présence de bulles d'air extra-luminales) ou d'un épanchement liquidien. L'abdomen sans préparation n'est pas indiqué dans ces situations d'urgences.

Toute patiente ayant des signes patents d'entérocolite ou d'irritation péritonéale doit être adressée en urgence pour un avis spécialisé (service de réanimation, service de gastro-entérologie, unité de surveillance continue, urgences, selon l'offre locale disponible). L'équipe d'oncologie référente devra informer du risque d'entérocolites aux taxanes et préciser le détail du traitement comme du schéma thérapeutique reçu ainsi que la date de la dernière cure.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable susceptible d'être lié à la prise de docetaxel ou de paclitaxel doit être déclaré à votre CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site www.ansm.sante.fr)

2. Pour les médecins généralistes

Pour vos patientes traitées par taxane pour un cancer du sein

Rappels d'information concernant le risque de survenue d'entérocolites, la détection précoce des premiers signes et les conduites à tenir à mettre en œuvre

Vous êtes amené, en phase active de traitement, à suivre des patientes traitées par taxanes pour leur cancer du sein.

Une chimiothérapie à base de taxane (docetaxel ou paclitaxel) en traitement adjuvant d'un cancer du sein peut entraîner la survenue d'entérocolites, effet indésirable grave.

La précocité de diagnostic de cet effet indésirable est une des clés de sa bonne gestion et de son issue favorable.

Pour cela, lors de vos rencontres de suivi, en parallèle ou de manière conjointe avec les autres professionnels de santé, il vous est préconisé :

-de vous entretenir avec ces patientes afin de connaître leurs traitements et s'il contient une chimiothérapie à base de taxanes ;

-d'être informé par l'équipe traitante dès l'initiative des traitements à risque de survenue d'entérocolites ;

-de lister et de retranscrire dans vos dossiers les modalités de communication avec l'équipe hospitalière afin de permettre une transmission et une orientation en urgence de vos patientes qui présenteraient une suspicion d'entérocolites.

Information préalable de la patiente

Au moment de la mise en œuvre du traitement, la patiente doit être informée, par les équipes traitantes et vous-mêmes, des signes digestifs évocateurs d'une entérocolite. Il vous est préconisé de vous entretenir avec cette patiente autour de la survenue de ces effets indésirables.

Vous devez être alerté devant tous les motifs de consultations suivants :

-une diarrhée avec ou non présence de sang dans les selles,

-une douleur abdominale, associée ou non à une fièvre (voir chapitre spécifique à la prévention des neutropénies fébriles).

Les signes évocateurs d'une entérocolite sont décrits ci-dessous.

Rappels concernant les entérocolites

- Il n'y a pas de prémédication spécifique des entérocolites.

-Les facteurs de risque d'entérocolite sont : la neutropénie (favorisant les translocations bactériennes ou fongiques), iléus paralytique ou constipation iatrogénique (neuropathie végétative due à la chimiothérapie ou traitement opiacé/anti diarrhéique entraînant une stase).

-Les comédications potentialisant l'action du taxane, l'insuffisance rénale, les atteintes hépatiques (facteurs de risque généraux de développer une toxicité aux taxanes) sont à investiguer.

- Lors de vos entrevues et examens cliniques de suivi en phase active de traitement, les signes de gravité évocateurs d'une entérocolite sont :

- Des douleurs abdominales ;
- Une diarrhée avec plus de 6 selles molles ou liquides par 24h ;

OU

- Une diarrhée avec moins de 6 selles molles ou liquides par 24h mais avec un des signes d'alarme suivants : fièvre, déshydratation, douleurs abdominales, sang dans les selles, survenue dans la semaine suivant la dernière administration (c'est-à-dire pendant le nadir des polynucléaires neutrophiles), neutropénie, hypokaliémie, insuffisance rénale ou atteinte hépatique.

Toute patiente ayant des signes patents d'entérocolite ou d'irritation péritonéale doit être adressée en urgence pour un avis spécialisé (service de réanimation, service de gastro-entérologie, unité de surveillance continue, urgences, selon l'offre locale disponible) en lien avec l'équipe d'oncologie référente qui devra informer du risque d'entérocolites aux taxanes et préciser le détail du traitement comme du schéma thérapeutique reçu ainsi que la date de la dernière cure.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable susceptible d'être lié à la prise de docetaxel ou de paclitaxel doit être déclaré à votre CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site www.ansm.sante.fr)

3. Pour les pharmaciens d'officine

Chimiothérapie par taxanes et risque d'entérocolites

Une chimiothérapie à base de taxane (docetaxel ou paclitaxel) peut entraîner la survenue d'entérocolites, effet indésirable grave.

→ **La précocité de diagnostic de cet effet indésirable est une des clés de sa bonne gestion et de son issue favorable.**

Patientes traitées par chimiothérapies et présentant des signes digestifs :

- Interrogatoire de la patiente afin de connaître son traitement et s'il contient une chimiothérapie à base de taxane.

- Éviter tout traitement symptomatique et prévenir le médecin généraliste/oncologue référent.

- Devant toute suspicion d'entérocolite : adresser le patient vers l'oncologue prescripteur du traitement ou son médecin généraliste, en vue d'un avis spécialisé dans les meilleurs délais.

Signes digestifs évocateurs d'une entérocolite :

- une diarrhée avec ou non présence de sang dans les selles,

-une douleur abdominale, associée ou non à une fièvre (voir chapitre spécifique à la prévention des neutropénies fébriles).

Le détail des signes évocateurs d'une entérocolite sont décrits figure ci-dessous.

Rappels concernant les entérocolites

- Il n'y a pas de prémédication spécifique des entérocolites.

- Les facteurs de risque d'entérocolite sont : la neutropénie (favorisant les translocations bactériennes ou fongiques), iléus paralytique ou constipation iatrogénique (neuropathie végétative due à la chimiothérapie ou traitement opiacé/anti diarrhéique entraînant une stase).

- Les comédications potentialisant l'action du taxane, l'insuffisance rénale, les atteintes hépatiques (facteurs de risque généraux de développer une toxicité aux taxanes) sont à investiguer.

- les signes évocateurs d'une entérocolite sont :

- Des douleurs abdominales ;

-Une diarrhée avec plus de 6 selles molles ou liquides par 24h ;

OU

-Une diarrhée avec moins de 6 selles molles ou liquides par 24h mais avec un des signes d'alarme suivants : fièvre, déshydratation, douleurs abdominales, sang dans les selles, survenue dans la semaine suivant la dernière administration (c'est-à-dire pendant le nadir des polynucléaires neutrophiles), neutropénie, hypokaliémie, insuffisance rénale ou atteinte hépatique.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable susceptible d'être lié à la prise de docetaxel ou de paclitaxel doit être déclaré à votre CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site www.anism.sante.fr)

Annexe 1 : Groupe de travail

Groupe de travail

Pour le groupe de travail, une analyse des liens d'intérêt a été réalisée par l'INCa afin de constituer un groupe indépendant ou pour lequel les liens décrits ne sont pas de nature à modifier la neutralité des opinions émises.

- Pr Emmanuel Barranger, chirurgien, chef du Pôle chirurgie oncologique, centre Antoine Lacassagne, Nice.
- Dr Stéphane Bart, urologue, CH René Dubos, Pontoise.
- Dr Etienne Brain, oncologue médical, Hôpital René Huguenin, Institut Curie, Saint Cloud.
- Pr Mario Campone, oncologue médical, directeur général de l'Institut de cancérologie de l'ouest, Angers-Nantes.
- Pr Franck Carbonnel, gastroentérologue, chef de service, CHU de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre.
- Dr Bernard Freche, médecin généraliste, Royan.
- Pr Nicolas Girard, pneumologue, Institut Curie, Paris.
- Dr Jean Godard, médecin généraliste, Val-de-Saône.
- Pr Stéphane Honoré, pharmacien, AP-HM, Marseille.
- Pr Matthieu Legrand, anesthésiste-réanimateur, Hôpital Saint Louis, Paris.
- Dr Marianne Leheurteur, oncologue médicale, Centre Henri Becquerel, Rouen.
- Dr Isabelle Madelaine, pharmacien hospitalier, Hôpital Saint Louis, Paris.
- Pr Pierre Mongia-Artus, urologue, Université Paris 7, Paris.
- Pr Frédéric Pène, réanimateur médical, Hôpital Cochin, Paris.
- Dr Antonin Schmitt, pharmacien, Centre Georges François-Leclerc, Dijon.
- Dr Gabriella Tossen, oncologue médicale, Hôpital Louis Pasteur, Chartres.
- Dr Stéphane Vignot, oncologue médical, Institut Jean Godinot, Reims.

Institutionnels

- Dr Céline Borel, pharmacien, Omédit Ile- de -France, Paris.
- Dr Lotfi Boudali, Directeur ONCOH (médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles), ANSM.
- Dr Antoine Brouillaud, pharmacien, praticien hospitalier, Omédit Nouvelle Aquitaine, Bordeaux.
- Dr Marine Dell'Ova, pharmacien, Omédit Nouvelle Aquitaine, Bordeaux.
- Dr Vincent Gazin, chef du Pôle Oncologie, ANSM.

Coordination Institut national du cancer

- Dr Muriel Dahan, Directrice des Recommandations et du Médicament.
- Dr Elisabeth Bermudez, pharmacien, chef de projet département Médicaments.

- Dr Gisèle Do Outeiro, chef de projet, département Bonnes pratiques.
- Marianne Duperray, responsable du département Bonnes pratiques.
- Dr Ghislain Grosjean, pharmacien, chef de projet département Médicaments.
- Dr Sophie Negellen, pharmacien, responsable du département Médicaments.

Relecteurs (N=43)

- Dr Carol Alliot, oncologie médicale, CH Alpes Léman, Contamine-sur-Arve
- Dr Mohun Bahadoor, oncologie médicale, RRC OncAuvergne, Clermont-Ferrand
- Dr Philippe Barthelemy, oncologie médicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- Dr Chantal Bernard-Marty, oncologie médicale, Clinique Pasteur, Toulouse
- Dr Pierre-Marie Bertrand, réanimation, centre hospitalier de Cannes
- Dr Emmanuelle Bondon, pharmacovigilance, CHU Toulouse
- Dr France Campos-Gazeau, onco-hématologie, Clinique de l'Orangerie, Strasbourg
- Dr Camille Castel, pharmacie hospitalière, Omédit de Normandie, Rouen
- Pr Alexis Cortot, pneumologie, CHRU, Lille
- Dr Cristina Costan, oncologie médicale, CHU, Grenoble
- Dr Florence Dalenc, oncologie médicale, Institut Claudius Régaud, Toulouse
- Dr Philippe Dalivoust, oncologie médicale, Hôpital européen, Marseille
- Dr Thibault De La Motte Rouge, oncologie médicale, Centre Eugène Marquis, Rennes
- Dr Jean-Pierre Fricker, oncologie médicale, Centre Paul Strauss, Strasbourg
- Dr Marie-Pierre Galais, gastroentérologie, Centre François Baclesse, Caen
- Dr Delphine Garbay, oncologie médicale, Clinique Tivoli, Bordeaux
- Dr Laurence Gilles-Afchain, pharmacie, Omédit Rhône-Alpes, Lyon
- Dr Aurélie Grandvullemin, pharmacovigilance, CRPV de Bourgogne, CHU, Dijon
- Dr Françoise Grudé, pharmacie, Omédit Bretagne, Omédit Pays de la Loire, ICO Paul Papin, Angers
- Dr Anne-Claire Hardy-Bessard, oncologie médicale, Hôpital des Côtes-d'Armor Cario, Plérin
- Dr Mary Christine Lanoue, pharmacie, Omédit Centre, Tours
- Dr Robert Laurent, médecine générale
- Dr Mélisande Lejouan, pharmacie hospitalière, Omédit Ile de France, Paris
- Dr Marion Lepelley, pharmacovigilance, CHU, Grenoble
- Dr Christelle Levy, oncologie médicale, Centre François Baclesse, Caen
- Pr Samuel Limat, pharmacie, CHU, Besançon
- Dr Barbara Lortal, pharmacie, Institut Bergonié, Bordeaux
- Dr Hakim Mahammedi, oncologie médicale, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- Pr Philippe Marteau, gastroentérologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris
- Dr Nathalie Massy, pharmacovigilance, CRPV Rouen, CHU, Rouen
- Dr Philippe Michaud, chirurgie onco-gynécologique, Clinique de l'Archette, Orléans
- Dr Hugues Morel, onco-pneumologie, CHR, Orléans
- Dr Jean-Loup Mouysset, oncologie médicale, Clinique Rambot-Provençale, Aix-en-Provence
- Dr Jean-François Paitel, oncologie médicale, CHI Fréjus-Saint Raphaël
- Dr Julien Peron, oncologie médicale, Hospices civils de Lyon
- Pr Thierry Petit, oncologie médicale, Centre Paul Strauss, Strasbourg

- Dr Jean Rouvet, pharmacie, Centre Henri Becquerel, Rouen
- Dr Daniel Schlaifer, onco-hématologie, GROUPE Pau, Tarbes
- Dr Catherine Stamm, pharmacie, Omédit Rhône-Alpes, Lyon
- Dr Jean-Christophe Thery, oncologie médicale, Centre Henri Becquerel, Rouen
- Dr Nathalie Trufflandier, oncologie médicale, CHU, Bordeaux
- Dr Cristina Viscopoleanu, gynécologie obstétrique, Clinique Diaconat Fonderie, Mulhouse
- Dr Monique Yilmaz, pharmacie, Omédit Hauts-De France, Euralille

Réunion de consultation du 20 avril 2017

- Dr Lotfi Boudali, Directeur ONCOH (médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles), pour l'ANSM.
- Pr Pierre Fumoleau, oncologue médical, directeur général du Centre Georges François Leclerc, pour Unicancer.
- Dr Vincent Gazin, chef du Pôle Oncologie, pour l'ANSM.
- Pr Stéphane Honoré, pharmacien, AP-HM, pour la Société française de pharmacie clinique.
- Pr Pierre Kerbrat, oncologue médical, centre Eugène Marquis, pour Unicancer.
- Pr Mongiat-Artus, urologue, Université Paris 7, pour l'Association française d'urologie.

Pour l'Institut :

- Pr Norbert Ifrah, Président.
- Dr Muriel Dahan, Directrice des Recommandations et du Médicament.
- Dr Elisabeth Bermudez, pharmacien, chef de projet département Médicaments.
- Dr Gisèle Do Outeiro, chef de projet, département Bonnes pratiques.
- Marianne Duperray, responsable du département Bonnes pratiques.
- Dr Ghislain Grosjean, pharmacien, chef de projet département Médicaments.
- Dr Sophie Negellen, pharmacien, responsable du département Médicaments.

Annexe 2 : Etapes d'élaboration et calendrier de production de l'avis d'experts

ÉTAPES/RÉUNIONS	OBJECTIFS	DATES
Réunion de consultation des parties intéressées	<ul style="list-style-type: none"> - discuter et valider le champ de la recommandation de bonnes pratiques à élaborer ; - échanger sur les critères de choix d'un traitement à base de taxanes ; - affiner les spécialités à intégrer au groupe de travail ; - finaliser le courrier de réponse à la Ministre. 	20 avril 2017
PHASE D'INITIATION DU PROJET		
Constitution du groupe de travail (GT)	Sur proposition des sociétés savantes, sélection des experts notamment selon expertise et analyse des liens d'intérêt déclarés dans les déclarations d'intérêts (DI)	Dès réception de la saisine
Validation de la note de cadrage	Validation du cadrage et de la constitution du GT en Commission des expertises de l'INCa	22 mai 2017
MISE EN OEUVRE DU PROJET		
Synthèse bibliographie	Synthèse des recommandations et référentiels régionaux, nationaux et internationaux pour les traitements adjuvants médicamenteux des cancers du sein infiltrants non métastatiques ; synthèse des protocoles de chimiothérapies adjuvants à base de paclitaxel et sans taxane ; synthèse des recommandations publiées en lien avec la prévention, le suivi et la gestion des effets indésirables des taxanes ; synthèse des remontées de terrain issues d'une enquête menée par l'INCa concernant l'emploi du docetaxel dans les cancers du sein.	Réalisée au 07.04.17
Document préparatoire soumis au groupe d'experts	Document de synthèse e la bibliographie et premières propositions de conduites à tenir soumises aux experts du groupe de travail pour retours écrits en vue de la préparation de la V1 de l'avis.	Du 01.06 au 13.06.17
Elaboration de la V1 de l'avis par la Direction des recommandations et du médicament (DRM)	V1 élaborée sur les base des échanges en réunion de consultation, la synthèse bibliographique et les retours écrits des experts du groupe de travail.	Du 14.06 au 19.06.17
Réunion du groupe d'experts	Elaboration de l'avis d'experts à partir de la V1.	Le 20.06.17

Elaboration de la V2 de l'avis d'experts par la DRM	Retravail du document dans les suites des discussions en réunion.	Elaboration de la V2 par la DRM du 21.06. au 27.06.17
Relecture de la V2 par les experts du groupe de travail	Commentaires et retours écrits sur le document.	Du 28.06 au 06.07.17
Synthèse des retours et préparation de l'avis pour relecture nationale par la DRM	Préparation de l'avis, du questionnaire en ligne de relecture nationale.	Du 07.07 au 17.07.17
Relecture nationale	Relecture des argumentaires et des conduites à tenir proposées par les experts du groupe de travail auprès des relecteurs externes identifiés grâce aux sociétés savantes et réseaux régionaux de cancérologie.	Du 18 juillet au 21 août 2017
Synthèse des retours de la relecture nationale par la DRM	Préparation de la version finale de l'avis d'experts pour soumission aux experts du groupe de travail.	Du 21.08 au 25.08.17
Relecture finale de l'avis par les experts du groupe de travail et représentants institutionnels	Commentaires et retours écrits sur le document.	Du 28.08 au 10.09.17
Synthèse des retours par la DRM	Elaboration de l'avis final.	Du 11.09 au 18.09.17
Validation finale de l'avis	Validation par la Commission des expertises et le Président de l'Institut pour envoi de la réponse à la saisine à la Minsitre des solidarités et de la santé.	Commission des expertises à partir du 18.09.17

Annexe 3 : Saisine ministérielle



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Le Ministre

Paris, le 22 MARS 2017

Cab/MT/PK/CC/Pégase : D-17-007606

035 , 17



Chef Monsieur le Président,

Le 17 février 2017, vous avez recommandé, en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des dispositifs médicaux (ANSM), à titre de précaution, de suspendre temporairement l'utilisation du docetaxel dans les cancers du sein localisés opérables. Cette décision fait suite d'une part, à la survenue d'effets indésirables graves d'issue fatale à type d'entérocolite, et d'autre part à l'existence d'une alternative médicamenteuse, le paclitaxel, dans cette indication.

Des investigations menées par l'ANSM sont toujours en cours.

Dans le prolongement de la réunion qui s'est tenue avec mon directeur de cabinet le 8 mars dernier, et dans l'attente des résultats de l'imputabilité du docetaxel, l'utilisation de son alternative, le paclitaxel, doit être encadrée.

Conformément aux conclusions de la réunion du 8 mars 2017, je vous demande de :

- Recenser l'ensemble des protocoles à base de paclitaxel utilisés dans cette indication et de proposer une recommandation nationale pour la prise en charge du cancer du sein localisé en situation adjuvante ;
- Proposer un protocole gestion des effets indésirables du paclitaxel.

Je vous remercie de produire ces éléments sous un mois.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma sincère considération.

Convoies,

Marisol TOURAINE

Monsieur Norbert IFRAH
Président de l'Institut national du cancer
46, avenue André Morizet
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

14, AVENUE DUQUESNE – 75350 PARIS 07 SP
TELEPHONE : 01 40 56 60 00

Annexe 4 : Résultats des essais de phase 3 comparant des protocoles de chimiothérapie à base de docetaxel à des protocoles à base de paclitaxel

Essai et population	et schémas utilisés dans l'essai	Résultats
<p>Essai E1199 - [SPARANO2008] et [SPARANO2015]</p> <p>Essai de phase 3</p> <p>4950 femmes atteintes de cancer du sein infiltrant non métastatique avec envahissement ganglionnaire.</p>	<p>4 schémas de chimiothérapie adjuvante avec un traitement initial par doxorubicine et cyclophosphamide (nombre médian de cycles reçus : 4) suivi d'un taxane selon l'un des 4 schémas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit paclitaxel toutes les 3 semaines (4 cycles) = bras comparateur - soit paclitaxel de façon hebdomadaire (12 cycles) - soit docetaxel toutes les 3 semaines (4 cycles) ; - soit docetaxel de façon hebdomadaire (12 cycles) ; 	<p>Efficacité :</p> <p><u>Résultats publiés en 2008 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans rechute : <ul style="list-style-type: none"> o augmentation de 27 % avec le paclitaxel hebdomadaire, par rapport au paclitaxel toutes les 3 semaines (HR=1,27 ; p=0,006). o augmentation de 23 % avec le docetaxel toutes les 3 semaines par rapport au schéma par paclitaxel toutes les 3 semaines (HR=1,23 ; p=0,02). - Survie globale : <ul style="list-style-type: none"> o augmentation de 32 % avec le paclitaxel hebdomadaire, par rapport au paclitaxel toutes les 3 semaines (HR= 1,32 ; p=0,01). o augmentation non significative de 13 % avec le docetaxel toutes les 3 semaines par rapport au paclitaxel hebdomadaire (HR=1,13 ; p=0,25). - Toxicité de grade 3-4 : <p>Docetaxel toutes les 3 semaines : 71 %, avec notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Neutropénie : 46 % o Neutropénie fébrile : 16 % o Infections : 13 % <p>Docetaxel hebdomadaire : 45 %</p> <p>Paclitaxel toutes les 3 semaines : 30 %</p> <p>Paclitaxel hebdomadaire : 28 %</p> - Autres toxicités <p>Neuropathies de grade 2,3 ou 4 plus fréquemment observées avec le schéma par paclitaxel hebdomadaire qu'avec les autres schémas (27 % ; p<0,001 pour la comparaison avec chaque autre bras).</p> <p><u>Résultats publiés en 2015 (après suivi médian de 12 ans) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans rechute : <ul style="list-style-type: none"> o augmentation significative de la survie sans rechute (HR = 0,84; p=0,011) avec le schéma par paclitaxel hebdomadaire o augmentation de la survie sans rechute: HR = 0,79 ; p=0,001 avec le docetaxel toutes les 3 semaines. - Survie globale : <ul style="list-style-type: none"> o tendance à l'augmentation de la survie globale mais non significative avec le schéma par paclitaxel hebdomadaire : HR=0,87; p=0,09 o augmentation de la survie globale avec le docetaxel toutes les 3 semaines: HR = 0,86 ; p=0,054. - Patientes avec un cancer du sein triple négatif :

	<p>Avec le schéma par paclitaxel hebdomadaire par rapport au paclitaxel toutes les 3 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation significative de la survie sans rechute : HR = 0,69; p=0,010. ○ Augmentation significative de la survie globale : HR = 0,69 ; p=0,019.
<p>Essai NSA BP B-38 - [SWAIN2013]</p> <p>Essai de phase 3</p> <p>4898 patientes atteintes de cancer du sein avec envahissement ganglionnaire.</p> <p>Evaluation de 3 protocoles de chimiothérapie adjuvante :</p> <p>-une association docetaxel –doxorubicine et cyclophosphamide durant 6 cycles (bras TAC ; administration des cycles toutes les 3 semaines) ;</p> <p>-une association doxorubicine-cyclophosphamide dose-dense (4 cycles) suivi de paclitaxel dose-dense (4 cycles) (bras DD AC → P ; administration des cycles toutes les 2 semaines) ;</p> <p>-une association doxorubicine-cyclophosphamide dose-dense (4 cycles) suivi de paclitaxel dose-dense et de gemcitabine (bras DD AC → PG ; administration des cycles toutes les 2 semaines).</p> <p>L'administration prophylactique de G-CSF était prévue.</p>	<p>Efficacité :</p> <p>Taux de survie sans rechute à 5 ans :</p> <p>Pas de différence significative entre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le bras DD AC → PG et le bras DD AC → P (80,6 % versus 82,2 % ; HR = 1,07 ; p=0,41) ; - le bras DD AC → PG et le bras TAC (80,6 % versus 80,1 % ; HR = 0,93 ; p=0,39) ; <p>Pas de différence entre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le bras DD AC → P et le bras TAC (HR = 0,87 ; p=0,07) <p>Taux de survie globale à 5 ans :</p> <p>Pas de différence significative entre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le bras DD AC → PG et le bras DD AC → P (90,8 % vs 89,1 % ; HR = 0,85; p=0,13) ; - le bras DD AC → PG et le bras TAC (90,8 % v 89.6 % ; HR = 0,86 ; p=0,17). <p>Survie globale :</p> <p>Pas de différence entre le bras DD AC → P et le bras TAC : HR=1,01 ; p=0,96.</p> <p>Toxicité :</p> <p>Neutropénie fébrile :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAC : 9 % - DD AC → P : 3 % - DD AC → PG : 3 % <p>p<0,001)</p> <p>Diarrhée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAC : 7 % - DD AC → P : 2 % - DD AC → PG : 2 % <p>p<0,001</p> <p>Neuropathie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAC : 1 %

		<p>- DD AC → P : 7 %</p> <p>- DD AC → PG : 6 %</p> <p>p<0,001</p>
<p>Essai NSAS BC 02 – [WATANABE2017]</p> <p>Essai de phase 3, ouvert, multicentrique</p> <p>1049 patientes atteintes de cancer du sein avec envahissement ganglionnaire.</p>	<p>Evaluation de 4 schémas de chimiothérapie adjuvante (administration des cycles toutes les 3 semaines) :</p> <p>-un schéma avec 4 cycles de doxorubicine-cyclophosphamide suivi de 4 cycles de paclitaxel (175 mg/m²) ;</p> <p>-un schéma avec 4 cycles de doxorubicine-cyclophosphamide suivi de 4 cycles de docetaxel (75 mg/m²);</p> <p>-un schéma avec 8 cycles de paclitaxel (175 mg/m²) ;</p> <p>-un schéma avec 8 cycles de docetaxel (75 mg/m²).</p>	<p>Efficacité :</p> <p>Survie sans rechute : meilleure pour les protocoles à base de docetaxel que pour ceux à base de paclitaxel : HR = 0,72; IC95 % : 0,589-0,875 ; p=0,0008).</p> <p>Survie globale : augmentée pour les schémas à base de docetaxel en comparaison à ceux à base de paclitaxel (HR=0,75; IC95 % : 0,574-0,980 ; p=0,035).</p> <p>Toxicité :</p> <p>Neutropénie, nausée et vomissement plus fréquentes dans les schémas contenant de la doxorubicine et du cyclophosphamide. Oedèmes plus fréquemment observés pour le protocole à base de docetaxel seul : 12,6 %.</p>

Annexe 5 : Bibliographie

1. Essais de phase 3 :

[SPARANO2008]

Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17;358(16):1663-71.

[SPARANO2015]

Sparano JA, Zhao F2, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 20;33(21):2353-60.

[SWAIN2013]

Swain SM, Tang G, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, Fehrenbacher L, Azar CA, Robidoux A, Polikoff JA, Brufsky AM, Biggs DD, Levine EA, Zapas JL, Provencher L, Northfelt DW, Paik S, Costantino JP, Mamounas EP, Wolmark N. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(26):3197-204.

[WATANABE2017]

Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, Masuda N, Aogi K, Ohno S, Iwata H, Mukai H, Uemura Y, Ohashi Y. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study. *Cancer*. 2017 Mar 1;123(5):759-768. doi: 10.1002/cncr.30421. Epub 2017 Jan 12.

2. Revue systématique de la littérature :

[ARAQUEARROYO2011]

Araque Arroyo P, Ubago Perez R, Cancela Diez B, Fernandez Feijoo MA, Hernandez Magdalena J, Calleja Hernandez MA. Controversies in the management of adjuvant breast cancer with taxanes: review of the current literature. *Cancer Treatment Reviews* 2011;37(2):105-10.

[GINES2011]

Gines J, Sabater E, Martorell C, Grau M, Monroy M, Casado MA. Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico* 2011;13(7):485-98.

3. Référentiels et recommandations:

Aapro, M.S. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*, Volume 47, Issue 1, 8 – 32

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myeloid Growth Factors V.1.2017 [online]. April 28 2017. Disponible: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf

Annexe 6 : Echelle DN4

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D *et al.* Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57.