

Enquête de pharmacovigilance

Profil de tolérance du paclitaxel :
Analyse des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Paclitaxel
Taxol® et génériques
Bristol Squib Meyer, Accord Healthcare Limited, Arrow, Sandoz,
EG Labo, Hospira, Fresenius Kabi, Téva,
Abraxane®

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 04/07/2017

Date d'ouverture de l'enquête	2903/2017
CRPV rapporteur	Rouen et Grenoble
Nom de l'expert rapporteur	
CRPV Relecteur	Rennes et Poitiers
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires Date d'envoi au(x) laboratoire(s) Dans les cas ou plusieurs titulaires/exploitants sont concernés par l'enquête, le rapporteur s'engage à occulter les données relevant du secret industriel et commercial lors de la transmission du rapport aux titulaires/exploitants	Anonymisation effectuée
Date(s) de la ou des présentations précédente(s) en CTPV	NA
Période couverte par le rapport	Du 01/01/1985 au 03/04/2017

TABLE DES MATIERES

I/ INTRODUCTION	4
II/ GENERALITES SUR LE PACLITAXEL	5
A. Données de pharmacodynamie.....	5
B. Données pharmacocinétique.....	7
C. Population cible, indication(s) et posologie	8
D. Avis de la HAS.....	9
III/ HISTORIQUE/CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES	10
IV/ METHODES.....	11
A. Méthodologie de recherche dans la BNPV :	11
B. Données d'exposition :	11
V/ RESULTATS	12
A. Chiffres de vente - Données d'exposition (en France)	12
B. Données en France.....	18
1. Cas notifiés période du 01/01/1985 au 03/04/2017	18
2. Evolution des notifications ciblées par l'analyse	18
3. Analyse détaillée	18
VI/ DISCUSSION DES RESULTATS	93
VII/ CONCLUSIONS ET PROPOSITIONS DU CRPV	97

ABREVIATIONS

MPV : mise en jeu du pronostic vital

RESUME

1- Introduction

Due to an increase in reporting of adverse drug effects such as colitis or septic shock in France in 2015 and 2016, among women treated with docetaxel for breast cancer, a national safety review was conducted to define docetaxel and paclitaxel tolerance profile since their commercialization in France. Herein, we focused on paclitaxel tolerance.

2- Méthodes

This report is based on data from French pharmacovigilance database since commercialization. We focused on most severe adverse effect, i.e. those that resulted in death, life threatening, sequelae or disability. The study period runs from 01/01/1985 to 04/03/2017.

3- Principaux résultats et discussion

After proofreading, we have included 444 cases: 96 that resulted in death, 230 in life threatening and 118 sequelae or disability. The leading cause of death in patients treated with paclitaxel was severe infections (19%). The life-threatening adverse events were mainly related to immediate hypersensitivity reactions (62%). Concerning the sequelae and disability, the neurological adverse effects were the most frequent (46%), they were mostly peripheral neuropathies (71%). Prescription of granulocyte growth factors was not mentioned in particular in case of bone marrow suppression or infection. Abraxane®, a recent nanopolymeric formulation of paclitaxel, was involved in only 2 cases of adverse effect.

Since 1996, number of exposed patients and notification of adverse effects increased regularly. However, we noted a peak of reports in 2011-2012, linked with an increase of expected, dose-related adverse effects and a similar tendency, although less pronounced, in 2015-2016. As a similar observation had been made for docetaxel, this seems to be a taxanes-class tendency. If this trend indicates a real increase in the incidence of cases, it prompts questions about possible changes in the use of this drug: indications/patients or drug-associations as in the same time we noted an increase of uncommon taxanes adverse effects, whose could be due to associated medicines.

4- Conclusions et propositions

This study revealed an expected tolerance profile of paclitaxel. Systematic use of granulocyte growth factors should be discussed in order to reduce myelosuppression and infectious events. In the event that paclitaxel replace docetaxel, patients should be informed of occurrence of potential disability such as peripheral neuropathies and alopecia. Moreover physicians should be reminded about the management of immediate hypersensitivity reactions. Moreover, pneumonitis should be monitored closely during paclitaxel treatment.

I/ Introduction

	PRINCEPS	GENERIQUE <i>Si concerné</i>	AUTRE
Nom commercial	Taxol®		Abraxane®
DCI	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel
Excipient(s) à effet notoire	Huile de ricin polyoxyéthylénée	Huile de ricin polyoxyéthylénée ou ricinoléate de macrogolglycérol	Solution d'albumine humaine
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion		Poudre pour suspension injectable
Classe pharmacologique	Code ATC: L01CD01 Taxanes		
Indication(s)	AMM : cancer du sein, ovaire, bronchique non à petites cellules avance, sarcome de Kaposi lié au SIDA		AMM : cancer du sein métastatique, adénocarcinome du pancréas métastatique, cancer bronchique non à petites cellules
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I		
Procédure d'enregistrement	reconnaissance mutuelle	Nationale/reconnaissance mutuelle / décentralisée / centralisée (cf annexe)	
PSUR : EURD list,¹ (oui/non)			
Titulaire d'AMM / Exploitant	ABROGEE	Accord Healthcare Limited, Arrow Génériques, Sandoz, Hospira France, Fresenius Kabi France, Téva Santé	CELGENE
Date d'obtention de l'AMM	21/11/1993	(cf annexe)	14/01/2008
Date de commercialisation en France			
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)			
SMR/ASMR	NA	SMR important / ASMR V (absent)	SMR important / ASMR V (absent)

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910

II/ Généralités sur le paclitaxel

A. Données de pharmacodynamie

Le paclitaxel est un agent anti-microtubules, qui stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. De plus, le paclitaxel induit la formation anormale de groupements ou de faisceaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire et la constitution de multiples asters de microtubules pendant la mitose.

En traitement de première intention du carcinome de l'ovaire, la tolérance et l'efficacité du paclitaxel ont été évaluées lors de 2 essais majeurs, randomisés, contrôlés (vs cyclophosphamide 750 mg/m² plus cisplatine 75 mg/m²). Dans l'essai Intergroupe (BMS CA 139-209), plus de 650 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire (stade IIb-c, III ou IV) ont reçu un maximum de 9 cycles de traitement de paclitaxel (175 mg/m² pendant 3 heures) suivi de l'administration de cisplatine (75 mg/m²) ou de comparateur. Le second essai majeur (GOG-111/BMS CA 139-022) a évalué un maximum de 6 cycles de traitement paclitaxel (135 mg/m² pendant 24 heures) suivi de l'administration de cisplatine (75 mg/m²) ou de comparateur sur plus de 400 patientes présentant un cancer primitif de l'ovaire (stade III, IV) avec une maladie résiduelle (> 1 cm) après laparotomie à visée diagnostique (staging), ou des métastases à distance. Bien que les 2 posologies différentes de paclitaxel n'aient pas été comparées entre elles directement, dans les 2 essais, les patientes traitées avec paclitaxel en association avec le cisplatine ont présenté un taux de réponse significativement plus élevé, des temps jusqu'à progression et temps de survie plus longs, comparés aux traitements standards. Des neurotoxicités et des arthralgie/myalgies plus importantes mais des myélosuppressions réduites ont été observées chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé et traitées par paclitaxel/cisplatine pendant 3 heures par rapport aux patientes ayant reçu cyclophosphamide/cisplatine.

En traitement adjuvant du carcinome du sein, 3121 patients présentant un carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire ont reçu un traitement adjuvant par paclitaxel ou n'ont pas reçu de chimiothérapie après avoir reçu quatre cures de doxorubicine et cyclophosphamide (AC) (CALGB 9344, BMS CA 139-223). La médiane de suivi a été de 69 mois. Globalement, les patientes recevant paclitaxel ont présenté une réduction significative du risque de récurrence de la maladie de 18 % comparé aux patientes recevant AC seul ($p = 0,0014$) ainsi qu'une réduction significative du risque de décès de 19 % ($p = 0,0044$) comparé aux patientes recevant AC seul. Les analyses rétrospectives ont montré un bénéfice dans tous les sous-groupes de patientes. Chez les patientes présentant une tumeur avec récepteur hormonal négatif/inconnu, le risque de récurrence de la maladie a été réduit de 28 % (95% IC : 0,59-0,86). Dans le sous-groupe de patientes présentant une tumeur avec récepteur hormonal positif, le risque de récurrence de la maladie a été réduit de 9 % (95% IC : 0,78-1,07).

Cependant, le schéma de l'étude n'a pas permis d'évaluer l'effet d'une prolongation du traitement par AC au-delà de 4 cures.

On ne peut pas exclure sur la base de cette seule étude, que les effets observés puissent être en partie liés à la différence de durée de traitement entre les 2 bras (AC : 4 cures ; AC + paclitaxel : 8 cures). Donc, le traitement adjuvant par paclitaxel doit être considéré comme une alternative à une prolongation de traitement par AC.

Dans une seconde grande étude clinique dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (NSABP B-28, BMS CA 139-270) présentant un schéma similaire, 3060 patientes ont été randomisées pour recevoir ou non 4 cures de paclitaxel à une posologie plus élevée de 225 mg/m² après 4 cures d'AC. A une médiane de suivi de 64 mois, les patients recevant paclitaxel ont présenté une réduction significative du risque de récurrence de la maladie de 17% comparé aux patients recevant AC seul ($p=0,006$). Les patients traités par paclitaxel ont présenté une réduction du risque de décès de 7 % (95 % IC : 0,78-1,12).

Toutes les analyses en sous-groupes ont été en faveur du bras paclitaxel. Dans cette étude, les patients présentant une tumeur avec récepteur hormonal positif ont présenté une réduction du risque de récurrence de la maladie de 23% (95 % IC : 0,6-0,92). Dans le sous-groupe de patients présentant

une tumeur avec récepteur hormonal négatif, la réduction du risque de récurrence de la maladie a été de 10% (95 % IC : 0,7-1,11).

En traitement de première intention du carcinome métastatique du sein, la tolérance et l'efficacité de paclitaxel ont été évaluées lors de deux essais pivot de phase III, randomisés, contrôlés et ouverts.

Dans la première étude (BMS CA 139-278), l'association de doxorubicine en bolus (50 mg/m²) suivi 24 heures après de paclitaxel (220 mg/m² en perfusion de 3 heures) (AT) a été comparée avec un traitement FAC classique (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²), les deux traitements ayant été administrés toutes les trois semaines pendant huit cures. Dans cette étude randomisée, ont été incluses 267 patientes atteintes d'un carcinome métastatique du sein, n'ayant pas reçu de chimiothérapie au préalable ou ayant reçu seulement une chimiothérapie ne comportant pas d'anthracycline en traitement adjuvant. Les résultats ont montré une différence significative du temps jusqu'à progression pour les patientes recevant de l'AT comparées à celles recevant le traitement FAC (8,2 mois versus 6,2 mois; p=0.029). La médiane de survie était en faveur de paclitaxel/doxorubicine versus FAC (23,0 versus 18,3 mois; p=0.004). Dans le bras avec le traitement AT et dans le bras avec traitement FAC, respectivement 44 % et 48 % des patientes ont reçu une chimiothérapie complémentaire comprenant des taxanes dans 7 % et 50 % des cas respectivement. Le taux de réponse objective a été significativement plus élevé dans le bras AT comparé au bras FAC (68 % versus 55 %). Des réponses complètes ont été constatées chez 19 % des patientes dans le bras paclitaxel/doxorubicine versus 8 % des patientes dans le bras FAC. Tous les résultats d'efficacité ont été confirmés par une revue indépendante en aveugle.

Dans la deuxième étude pivot, la tolérance et l'efficacité du paclitaxel et du trastuzumab ont été évaluées lors d'une analyse planifiée de sous-groupes (patientes atteintes d'un carcinome métastatique du sein et ayant reçu des anthracyclines en traitement adjuvant) lors de l'étude HO648g. L'efficacité de trastuzumab en association avec le paclitaxel n'a pas été prouvée chez les patientes n'ayant pas reçu d'anthracyclines en traitement adjuvant. L'association de trastuzumab (4 mg/kg en dose de charge puis 2 mg/kg par semaine) et de paclitaxel (175 mg/m²) en perfusion de 3 heures toutes les trois semaines a été comparée au paclitaxel (175mg/m²) administré seul en perfusion de 3 heures toutes les trois semaines chez 188 patientes présentant un carcinome métastatique du sein avec une surexpression HER2 (classée 2+ ou 3+ par immunohistochimie) et ayant été préalablement traitées par des anthracyclines. Le paclitaxel a été administré toutes les trois semaines pendant au moins six cycles de traitement tandis que le trastuzumab a été administré une fois par semaine jusqu'à progression de la maladie. L'étude a démontré un bénéfice significatif pour l'association paclitaxel/trastuzumab en ce qui concerne le temps jusqu'à progression (6,9 versus 3,0 mois), le taux de réponse (41% versus 17%) et la durée de la réponse (10,5 versus 4,5 mois) comparés au paclitaxel administré seul.

Le dysfonctionnement cardiaque a été la toxicité la plus significative observée pour l'association paclitaxel/trastuzumab (voir rubrique 4.8).

Le paclitaxel à la dose de 175 mg/m² suivi par le cisplatine à la dose de 80 mg/m² a été évalué au cours de deux essais de phase III sur le cancer bronchique non à petites cellules avancé (367 patients ont reçu paclitaxel dans deux essais randomisés, l'un comparé à un traitement avec le cisplatine à une posologie de 100 mg/m², l'autre utilisait le teniposide à la dose de 100 mg/m² suivi par le cisplatine à la dose de 80 mg/m² comme comparateur (367 patients ont reçu le comparateur). Les résultats dans chacun des essais étaient équivalents. Pour le premier critère d'évaluation de la mortalité, il n'y a pas eu de différence significative entre le bras paclitaxel et le comparateur (durée médiane de survie 8,1 et 9,5 mois avec paclitaxel, 8,6 et 9,9 pour le comparateur). De même pour le délai de survie sans progression, il n'y a pas eu de différence significative entre les traitements. Il y a eu un bénéfice significatif en termes de taux de réponse clinique. Les résultats sur la qualité de vie laissent suggérer un bénéfice pour le traitement à base de paclitaxel en terme de perte d'appétit et mettent clairement en évidence l'infériorité du traitement à base de paclitaxel en terme de neuropathie périphérique (p<0,008).

Lors du traitement du sarcome de Kaposi lié au SIDA, l'efficacité et la tolérance de paclitaxel ont été étudiées dans une étude non-comparative chez des patients atteints de sarcome de Kaposi avancé traités antérieurement par chimiothérapie systémique. Le critère principal était la meilleure réponse tumorale. Sur les 107 patients de l'étude, 63 étaient considérés comme résistants aux anthracyclines

liposomales. Ce sous-groupe a été considéré pour constituer la population cible. Le taux global de succès (réponse complète / partielle) après 15 cycles de traitement était de 57 % (IC 44-70 %) chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales. Plus de 50 % des réponses étaient observées après les trois premiers cycles.

Chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales, les taux de réponse étaient comparables pour les patients qui n'avaient jamais reçu un inhibiteur de protéase (55,6 %) et pour ceux qui avaient reçu un inhibiteur de protéase au moins 2 mois avant le traitement par paclitaxel (60,9 %). Le temps moyen jusqu'à la progression était de 468 jours (95 % IC 257-NE) dans la population cible. La médiane de survie n'a pas pu être évaluée mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était de 617 jours dans la population cible.

La spécialité Abraxane® contient des nanoparticules de paclitaxel-albumine sérique humaine. Après administration intraveineuse, les nanoparticules se dissocient rapidement en complexes solubles de paclitaxel lié à l'albumine. L'ajout de l'albumine dans Abraxane® favorise le transport du paclitaxel à travers les cellules endothéliales. Un des avantages de cette formulation est de ne pas contenir d'huile de ricin, responsable de nombreuses réactions d'hypersensibilité, ce qui permet d'améliorer la tolérance du paclitaxel mais aussi de réduire la durée de perfusion (30 à 40 min au lieu de 3h) et le volume de perfusion. La prémédication par corticoïde, antihistaminiques H1 et H2 n'est plus nécessaire de façon systématique. A ce jour, Abraxane® a l'AMM dans le cancer du sein métastatique (en monothérapie après échec d'une anthracycline ou si celle-ci n'est pas indiquée), l'adénocarcinome du pancréas métastatique (en association avec la gemcitabine en 1^{ère} ligne), et dans le cancer bronchique non à petite cellules (en association avec le carboplatine). Des essais cliniques ont été menés dans d'autres indications, le cancer de l'ovaire (en association avec un sel de platine) et le mélanome, entre autres. (1)

B. Données pharmacocinétique

Après administration intraveineuse, la concentration plasmatique de paclitaxel diminue en suivant une courbe biphasique.

La pharmacocinétique du paclitaxel a été déterminée pour une période de perfusion de 3 heures et de 24 heures et des doses de 135 et 175 mg/m². La demi-vie terminale moyenne du produit a été estimée à des valeurs situées entre 3,0 et 52,7 heures et la moyenne, dérivée d'un modèle non-compartimental, la clairance corporelle totale était comprise entre 11,6 et 24,0 l/h/m². La clairance corporelle totale semble diminuer en présence de grande concentration plasmatique de paclitaxel. Son volume moyen de distribution à l'état d'équilibre se situe dans un intervalle variant de 198 à 688 l/m², ce qui témoigne de l'importance de la diffusion extravasculaire et/ou de la fixation tissulaire du paclitaxel. Lors d'une perfusion de 3 heures, une augmentation de doses a montré une pharmacocinétique non linéaire. Avec une augmentation de 30% des doses, de 135 à 175 mg/m², les valeurs de la C_{max} et de l'AUC₀₋₈ augmentaient respectivement de 75 % et 81 %.

Après administration intraveineuse d'une dose de 100 mg/m² en perfusion de 3 heures chez 19 patients atteints du sarcome de Kaposi, les valeurs moyennes de C_{max} étaient de 1.530 ng/ml (761 - 2.860 ng /ml) et les valeurs moyennes d'AUC 5.619 ng.hr/ml (2.609 - 9.428 ng.hr/ml). La clairance était de 20.6 l/h/m² (11-38) et le volume de distribution était 291 l/m² (121-638). La demi-vie d'élimination finale était en moyenne de 23.7 heures (intervalle 12-33).

La variabilité interpatient lors de l'exposition systémique au paclitaxel était minimale. Il n'a pas été mis en évidence d'accumulation de paclitaxel lors de l'administration de multiples cures.

Les études effectuées in vitro sur des protéines sériques humaines ont montré que le taux de liaison protéique moyen était de 89 à 98%. En présence de cimétidine, ranitidine, dexaméthasone ou diphényhydramine la fixation protéique du paclitaxel n'était pas affectée.

Les modalités d'élimination du paclitaxel chez l'homme ne sont pas entièrement connues. Le taux d'élimination urinaire moyen cumulé du médicament sous forme inchangée a varié en moyenne entre 1,3 % et 12,6 % de la dose reçue, indiquant l'importance de la clairance extrarénale. Le métabolisme hépatique et l'élimination biliaire semblent constituer le principal mécanisme d'élimination du paclitaxel. Il apparaît que le paclitaxel est principalement métabolisé par les enzymes du cytochrome

P450. Après administration de paclitaxel radiomarqué, la radioactivité retrouvée au niveau des fèces correspondait à une excrétion moyenne de 26 % sous forme de 6a-hydroxypaclitaxel, 2 % sous forme de 3'-p-hydroxypaclitaxel et 6 % sous forme de 6α -3'-p-dihydroxy-paclitaxel. La formation de ces métabolites hydroxylés est catalysée respectivement par CYP2C8, -3A4 et -2C8 et -3A4.

Les conséquences d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique sur le devenir métabolique du paclitaxel après une perfusion de 3 heures n'ont pas été recherchées. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus chez un patient hémodialysé qui avait reçu une perfusion de 3 heures de paclitaxel à une dose de 135 mg/m² correspondaient à ceux définis chez les patients non dialysés.

Lors des essais cliniques comportant une administration concomitante de paclitaxel et de doxorubicine, la distribution et l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites ont été prolongées. L'exposition plasmatique totale à la doxorubicine était plus élevée de 30% lorsque le paclitaxel était administré immédiatement après la doxorubicine que lorsqu'il y avait un intervalle de 24 heures entre l'administration des médicaments.

De façon similaire au paclitaxel, la pharmacocinétique d'Abraxane® en monothérapie est non linéaire aux doses et durées de perfusion figurant dans le RCP. (2)

C. Population cible, indication(s) et posologie

Carcinome de l'ovaire

En traitement de première intention du cancer de l'ovaire, le paclitaxel est indiqué chez les patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle (> 1 cm) après laparotomie initiale, en association avec le cisplatine.

En traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire, le paclitaxel est indiqué chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.

Carcinome du sein

En traitement adjuvant, le paclitaxel est indiqué dans le traitement du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide (AC).

Le traitement adjuvant par le paclitaxel doit être considéré comme une alternative à une prolongation du traitement par AC.

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique soit en association avec une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par anthracycline convient, soit en association avec le trastuzumab chez les patientes avec une surexpression HER-2 classée 3+ par l'immunohistochimie et auxquelles une anthracycline ne convient pas.

Administré seul, le paclitaxel est aussi indiqué pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline.

Carcinome bronchique non à petites cellules avancé

Le paclitaxel, en association avec le cisplatine est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement des patients en stade avancé du sarcome de Kaposi lié au SIDA et après échec d'un traitement antérieur par des anthracyclines liposomales.

Le tableau suivant récapitule les schémas posologiques selon les indications du paclitaxel (hors Abraxane®), tels que renseigné dans le RCP :

Tableau 1. Indications et posologies du paclitaxel (RCP)

Indications du paclitaxel	Posologies
Carcinome de l'ovaire 1 ^{ère} intention : + cisplatine 2 ^{ème} intention (après échec sel de platine)	175 mg/m ² sur 3h ou 135 mg/m ² sur 24h toutes les 3 semaines 175 mg/m ² sur 3h toutes les 3 semaines
Carcinome du sein - Envahissement ganglionnaire : adjuvant (après anthracycline + cyclophosphamide) - Localement avancé ou métastatique : 1 ^{ère} intention (+ anthracycline ou TZT) - Métastatique + échec anthracycline : monothérapie	175 mg/m ² sur 3h toutes les 3 semaines + anthracycline : 220 mg/m ² sur 3h toutes les 3 semaines + TZT : 175 mg/m ² sur 3h toutes les 3 semaines 175 mg/m ² sur 3h toutes les 3 semaines
Cancer bronchique NPC avancé + cisplatine	175 mg/m ² sur 3h toutes les 3 semaines
Sarcome de Kaposi lié au SIDA après échec anthracyclines liposomales	100 mg/m ² sur 3h toutes les 2 semaines

Le tableau suivant récapitule les schémas posologiques selon les indications de l'Abraxane®, tels que renseigné dans le RCP :

Tableau 2. Indications et posologies d'Abraxane® (RCP)

Indications de l'Abraxane®	Posologies
Cancer du sein métastatique Après échec 1 ^{ère} ligne et anthracycline non indiquée	260 mg/m ² sur 30 min toutes les 3 semaines
Adénocarcinome du pancréas métastatique 1 ^{ère} intention : + gemcitabine	125 mg/m ² sur 30 min, J1-8-15 de chaque cycle de 28 jours
Cancer bronchique non à petites cellules + carboplatine chez patients non éligibles chirurgie curative et/ou radiothérapie	100 mg/m ² sur 30 min, J1-8-15 de chaque cycle de 21 jours

D. Avis de la HAS

Service médical rendu (SMR) :

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	09/07/2014	Inscription (CT)	Le service médical rendu par cette spécialité est important dans les indications de l'AMM.
Important	27/04/2011	Inscription (CT)	Le service médical rendu par cette spécialité est important.
Important	10/06/2009	Inscription (CT)	Le service médical rendu par cette spécialité est important dans les indications de l'AMM.

Amélioration du service médical rendu (ASMR) :

Liste des avis d'ASMR rendus par la commission de la transparence pour PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion			
Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
V (Inexistant)	09/07/2014	Inscription (CT)	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres présentations à base de paclitaxel déjà inscrites.
V (Inexistant)	27/04/2011	Inscription (CT)	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
V (Inexistant)	10/06/2009	Inscription (CT)	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité TAXOL, solution à diluer pour perfusion.

III/ Historique/Contexte/Objectifs/Périmètres

Suite à l'augmentation du nombre de cas signalés d'entérocrites d'issue fatale chez des patientes traitées par docétaxel pour cancer du sein, une enquête nationale (actuellement en cours) a été ouverte afin d'évaluer le profil de tolérance du docétaxel.

Parallèlement, l'Institut National du Cancer (INCa) en lien avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a recommandé, à titre de précaution et après consultation de professionnels de santé, d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans les cancers du sein localisés opérables, compte tenu de l'existence d'une alternative thérapeutique en situation adjuvante dans cette indication, le paclitaxel.

Dans ce contexte, une évaluation du profil de tolérance du paclitaxel, depuis sa mise sur le marché, a été jugée nécessaire par les membres du comité technique de pharmacovigilance et fait l'objet de ce rapport.

Les cas «**graves**» d'intérêt, c'est-à-dire responsables de décès, de mise en jeu du pronostic vital, d'incapacité ou encore d'évolution rétablie/résolue avec séquelles, imputés au paclitaxel ont été analysés en détail selon la même méthodologie que celle employée pour le docétaxel (enquête nationale réalisée en parallèle) afin de pouvoir comparer les résultats quant au profil des effets indésirables rapportés et les taux de notifications de ces cas graves.

IV/ Méthodes

A. Méthodologie de recherche dans la BNPV :

Les extractions suivantes ont été réalisées par l'ANSM :

- 1/ Extraction des cas « **graves** » issus des CRPV pour la substance active PACLITAXEL, codée en suspect ou interaction ;
- 2/ Extraction des cas issues des CRPV de décès, de mise en jeu du pronostic vital, d'incapacité ou d'invalidité et d'évolution rétablie/résolue avec séquelles pour la substance active PACLITAXEL, codée en suspect ou interaction ;

Trois périodes d'extraction ont été retenues : de la commercialisation au 31/08/2016 (période 1), du 01/09/2016 au 07/02/2017 (période 2) et du 08/02/2017 au 03/04/2017 (période 3).

Une première analyse a consisté à évaluer, à partir du codage initial des cas par gravité et par SOC, l'évolution globale de la notification au fil des années depuis la commercialisation ainsi que le profil de la population traitée.

Dans un second temps, les rapporteurs ont relu tous les cas extraits par l'ANSM et ciblés par l'enquête à savoir les cas avec décès, mise en jeu du pronostic vital ainsi que les séquelles. Pour chacun de ces cas, un SOC a été priorisé. Dans certaines conditions, 2 SOC ont été retenus par cas : par exemple, en cas d'infection consécutive à une pancytopenie, les SOC priorisés étaient les SOC infectieux et hématologique.

L'analyse s'est attachée à préciser à partir de la lecture des dossiers, l'indication du paclitaxel, le stade du cancer (récidivant ou non, métastatique ou non), le protocole de chimiothérapie, la posologie de paclitaxel (en mg/m²), les autres médicaments suspects, le nombre d'administration de chimiothérapie (appelé cure dans les résultats pour simplifier), le délai d'apparition de l'effet indésirable par rapport à la dernière administration de paclitaxel.

B. Données d'exposition :

Nous avons estimé le taux de notification pour chacun des SOC, pour les cas graves et non graves, à partir de l'exposition calculée par année (mg vendus par année pour une dose annuelle cumulée de paclitaxel fixée à 1700 mg par patient sur avis d'expert) en considérant un numérateur = nombre de cas survenus et un dénominateur = nombre personnes traitées par année qui nous a ainsi fourni taux brut d'incidence de notification sous traitement. L'intervalle de confiance est estimé à partir de la loi de Poisson.

V/ Résultats

A. Chiffres de vente - Données d'exposition (en France)

❖ Exposition estimée

Afin d'estimer la population exposée, la dose annuelle cumulée de paclitaxel fixée à 1700 mg sur avis d'expert.

Les doses en mg figurant dans le tableau ci-dessous correspondent à la somme des différentes formes et spécialités de paclitaxel vendues sur la période considérée.

Tableau 3. Exposition annuelle en paclitaxel (mg)

	Paclitaxel (mg)	Patients par an			
1996	5 485 860	3227,0	2006	48 455 422,8	28503,2
1997	7 145 860	4203,4	2007	31 157 112	18327,7
1998	8 347 030	4910,0	2008	34 396 355,4	20233,2
1999	5 767 080	3392,4	2009	35 905 079,4	21120,6
2000	12 656 280	7444,9	2010	36 908 347,2	21710,8
2001	17 968 770	10569,9	2011	37 686 146,2	22168,3
2002	20 076 280	11809,6	2012	48 019 791,6	28246,9
2003	22 996 550	13527,4	2013	49 804 999	29297,1
2004	27 257 812,4	16034,0	2014	53 781 197,6	31636,0
2005	27 531 631,8	16195,1	2015	59 577 995,2	35045,9
			2016	60 319 113,4	35481,8

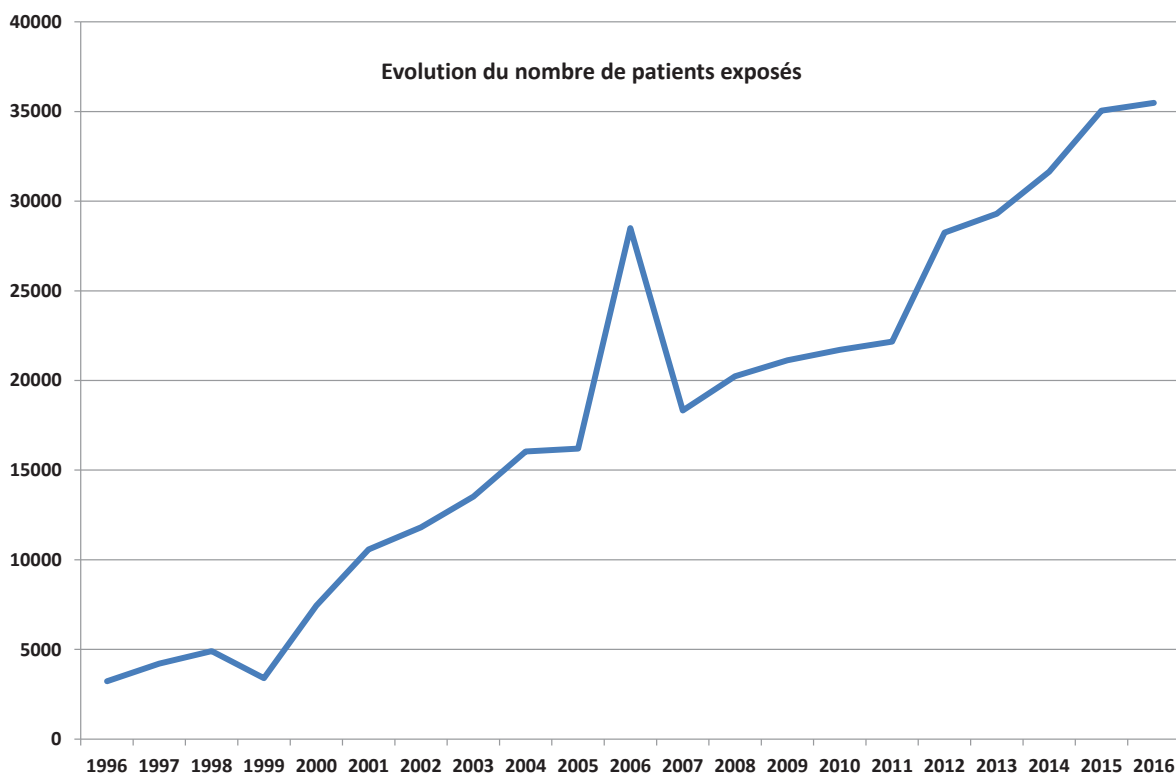


Figure 1. Evolution du nombre de patients exposés par an au paclitaxel

❖ Taux de notification pour 100 000 patients

La répartition des cas par année est la suivante :

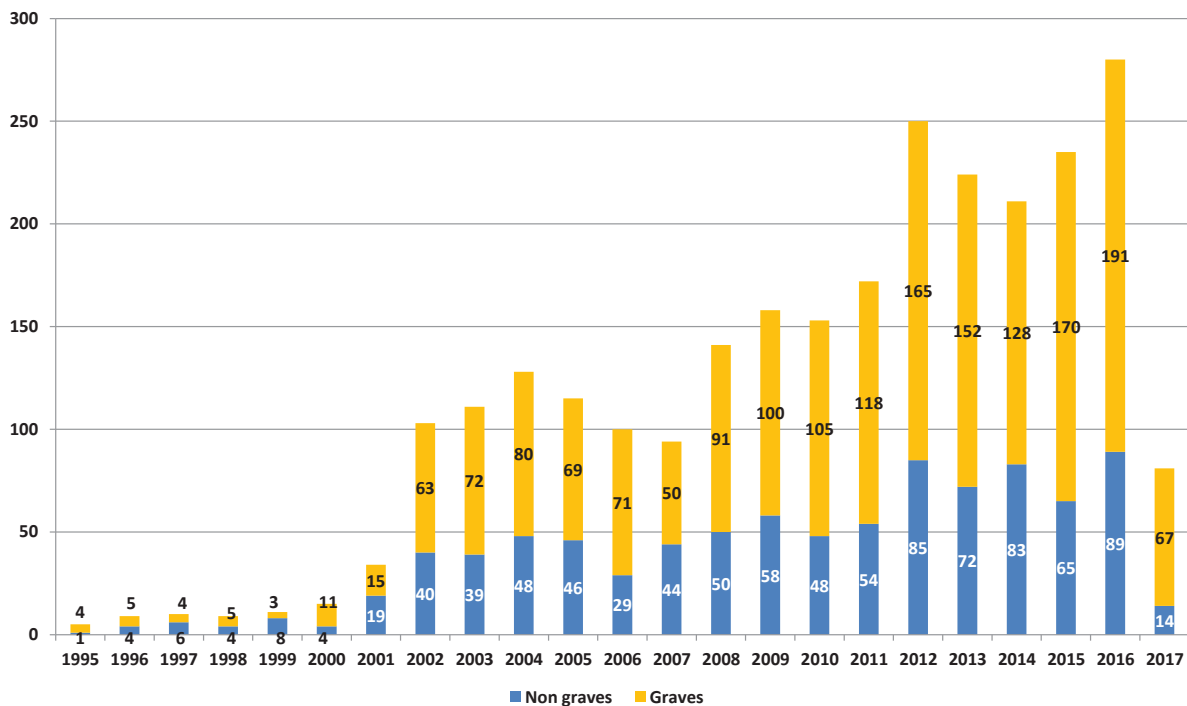


Figure 2. Répartition des cas d'effets indésirables du paclitaxel par année

Le taux de notification pour 100 000 patients oscillent entre [183,3 et 885,1] selon les années, pour les cas graves entrent 88,4 et 580] et pour les cas non graves entre 53,7 et 338,7].

Tableau 4. Taux de notification pour 100 000 patients

ANNEE	TX NOTIFICATIONS	INTERVALLE DE CONFIANCE		TX NOTIFICATIONS	INTERVALLE DE CONFIANCE		TX NOTIFICATIONS	INTERVALLE DE CONFIANCE	
	TOTAL	INF	SUP	CAS GRAVES	INF	SUP	CAS NON GRAVES	INF	SUP
1996	279	127	529	93	19	271	123	33, 7	317
1997	237	114	437	73	14	208	142	52	310
1998	183	83	347	101	33	237	81	22	208
1999	324	161	580	88	18	258	234	101	464
2000	201	112	332	161	83	281	107	46	211
2001	321	222	449	179	108	280	179	108	280
2002	872	711	1057	541	417	692	338	242	461
2003	820	675	988	510	397	645	288	205	394
2004	798	666	949	492	390	614	299	220	396
2005	710	586	852	420	326	532	284	208	379
2006	350	285	426	249	194	314	101	68	146
2007	512	414	627	327	249	421	247	183	325
2008	698	586	821	445	357	546	247	183	325
2009	748	635	874	473	385	575	274	208	355
2010	704	597	825	539	445	645	221	163	293
2011	775	664	900	532	440	637	243	182	317
2012	885	778	1000	577	491	672	300	240	372

2013	764	667	871	505	427	593	245	192	309
2014	667	580	763	417	349	494	262	208	325
2015	670	587	762	473	404	551	185	143	236
2016	789	699	887	535	462	617	250	201	308

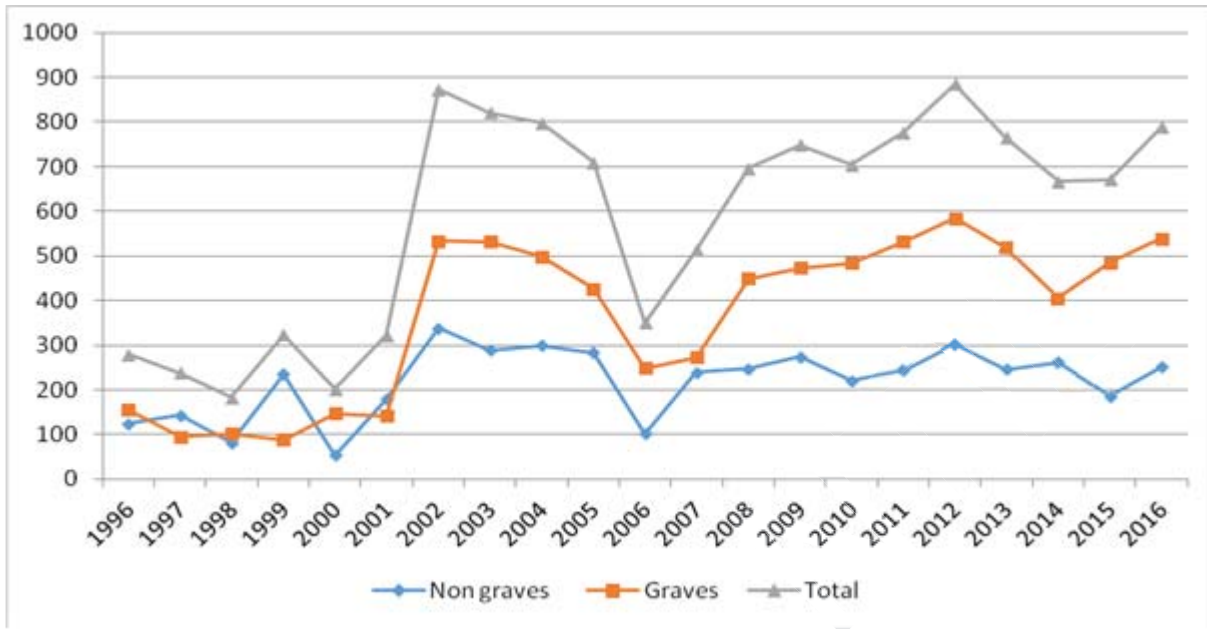


Figure 3. Evolution des taux de notification annuel sur la période 1996-2016

La répartition des SOC en cas graves et non graves est la suivante :

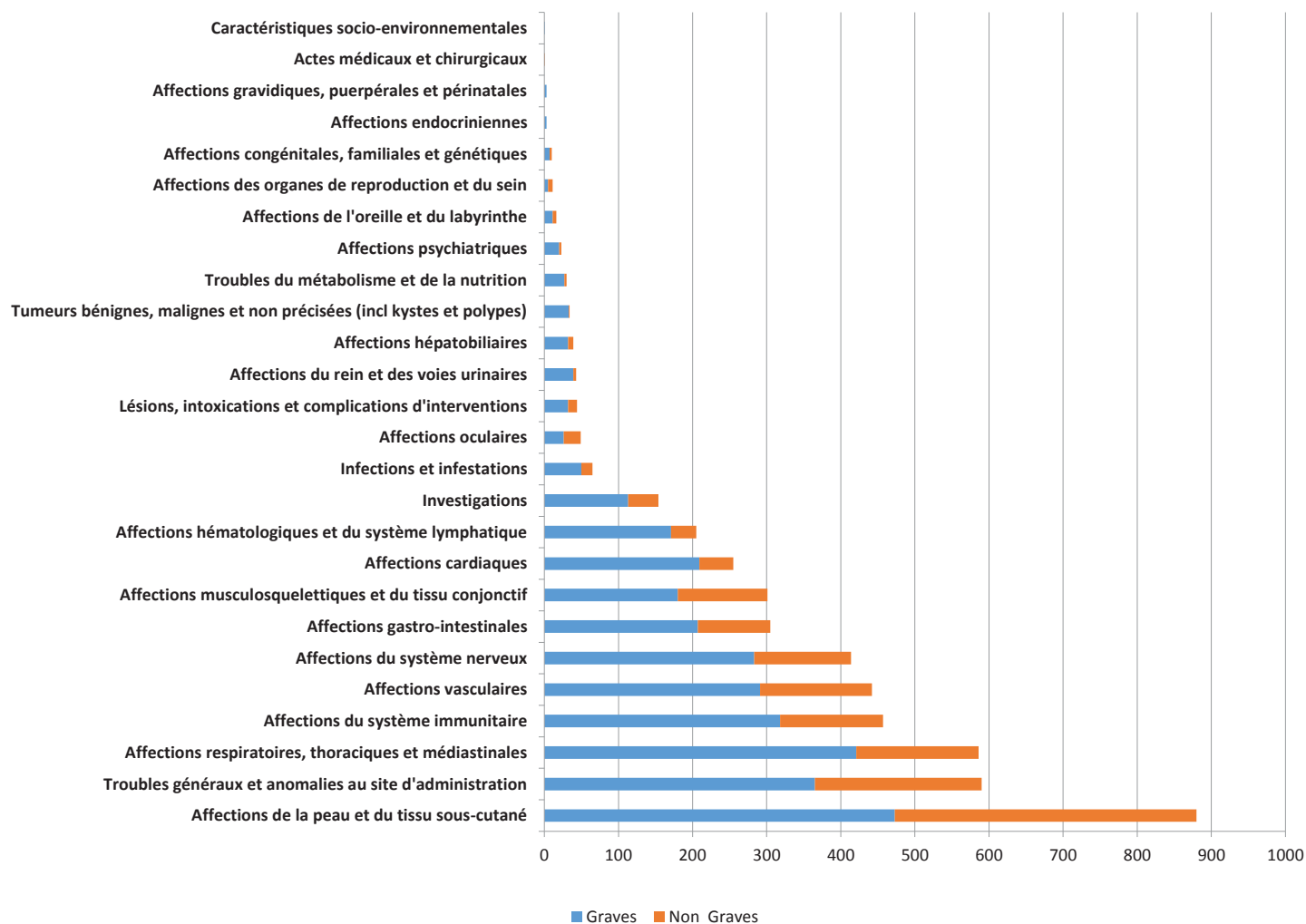
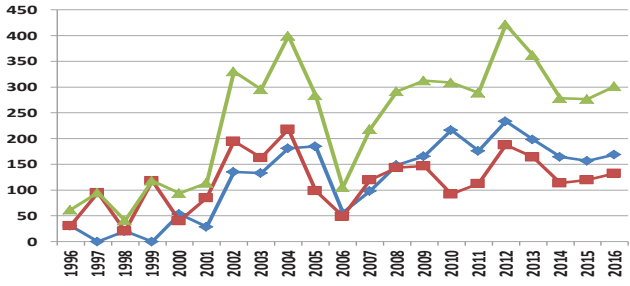


Figure 4. Répartition par SOC des cas graves et non graves

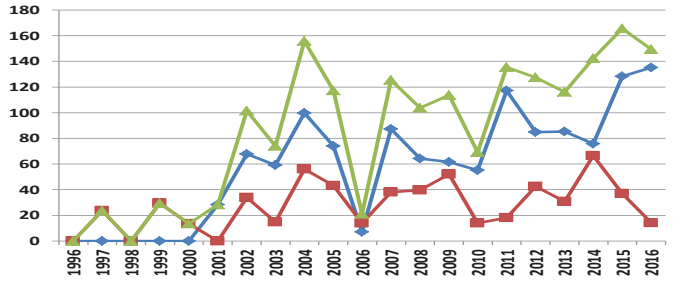
Les taux de notifications par année pour 100 000 patients exposés au paclitaxel (1700 mg/patient) et par SOC rassemblant au moins 50 cas (graves, non graves et totaux) sont les suivants :

- Les affections de la **peau et du tissu sous-cutané** représentent 17,7% des effets rapportés.
- Les **troubles généraux et anomalies au site d'administration** représentent 11,9% des effets rapportés :
- Les affections **respiratoires, thoraciques et médiastinales** représentent 11,8% des effets rapportés :
- Les affections du **système immunitaire** représentent 9,2% des effets rapportés :
- Les affections **vasculaires** représentent 8,90% des effets rapportés :
- Les affections du **système nerveux** représentent 8,3% des effets rapportés :
- Les affections **gastro-intestinales** représentent 6,19% des effets rapportés :
- Les affections **musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** représentent 6,1% des effets rapportés :
- Les affections **cardiaques** représentent 5,1% des effets rapportés :
- Les affections **hématologiques et du système lymphatique** représentent 4,13% des effets rapportés :

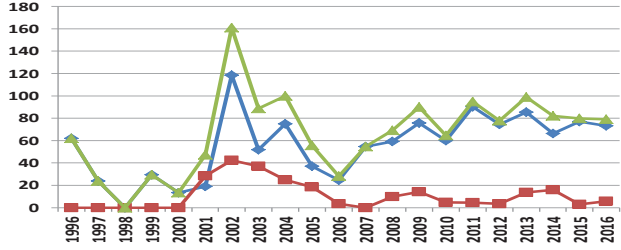
Affections de la peau et du tissu sous-cutané



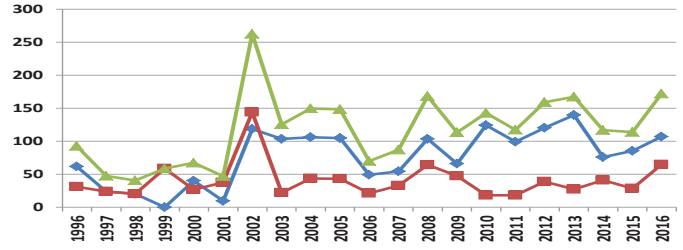
Affections gastro-intestinales



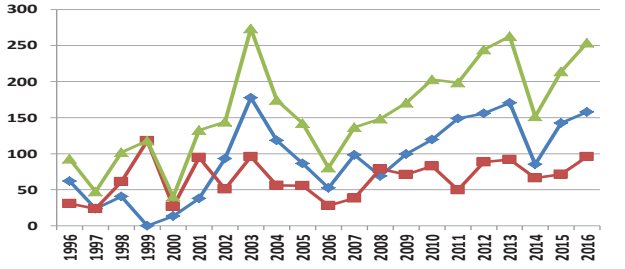
Affections hématologiques



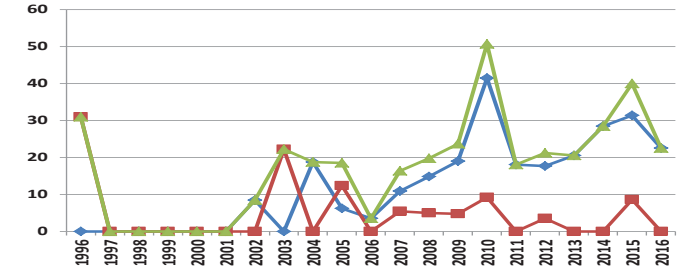
Affections du système nerveux



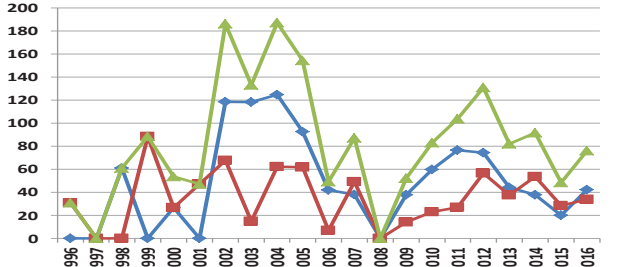
Troubles généraux et anomalies au site d'admin



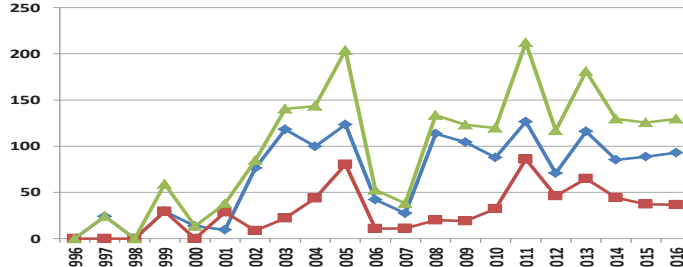
Infections et infestations



Affections musculo-squelettiques

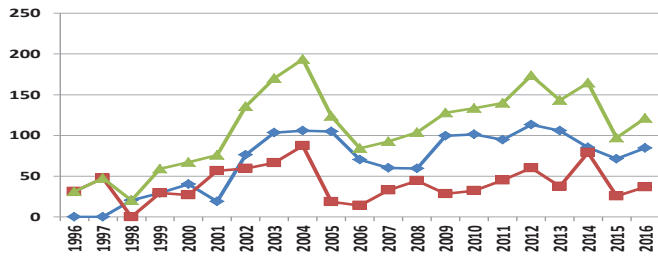


Affections du système immunitaire

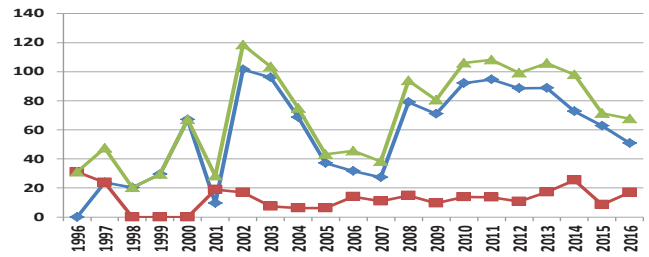


— GRAVE — NON GRAVE — TOTAL

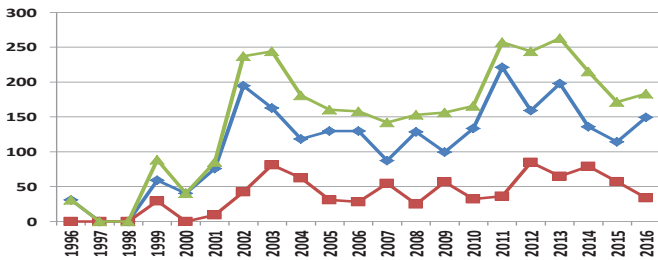
Affections vasculaires



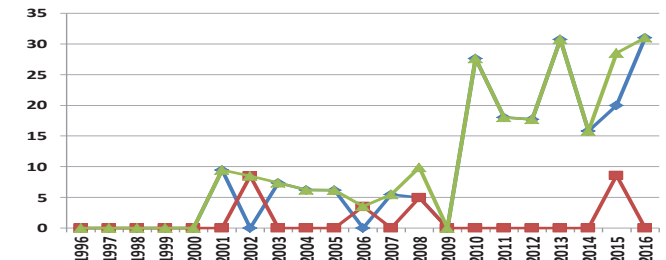
Affections cardiaques



Affections respiratoires



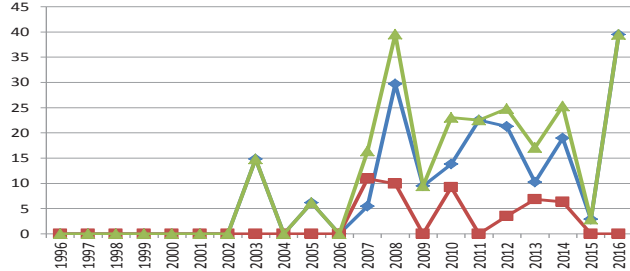
Affections du rein et des voies urinaires



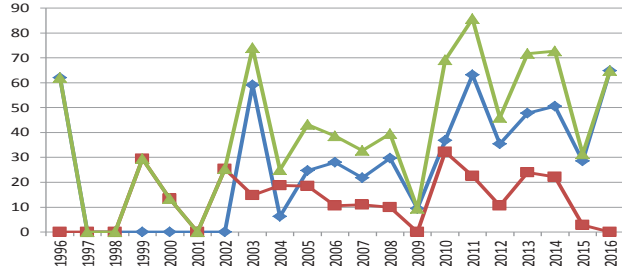
— GRAVE — NON GRAVE — TOTAL

Les SOC suivants sont présentés ci-dessous :

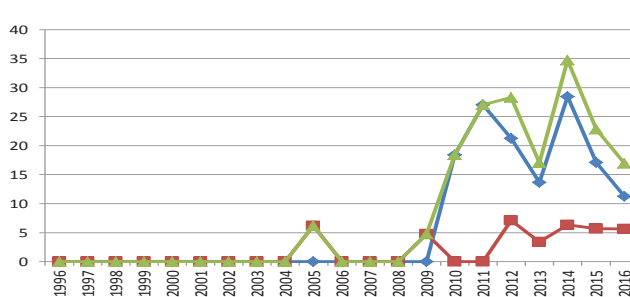
Affections hépatobiliaires



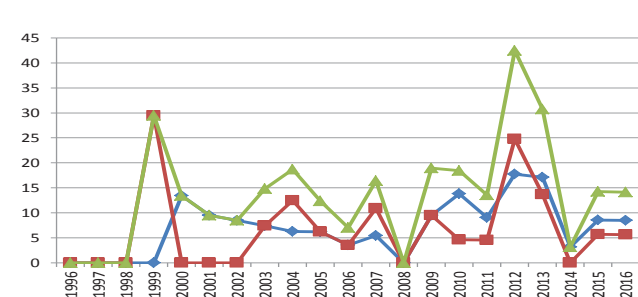
Investigations



Lésions, intoxications



Affections oculaires



B. Données en France

1. Cas notifiés période du 01/01/1985 au 03/04/2017

Depuis le début de la commercialisation du paclitaxel en France jusqu'au 3/04/17, 1739 cas d'effets indésirables graves ont mis en cause ce médicament et sont enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance, ainsi que 912 cas d'effets non graves. De ces cas, l'ANSM a extrait les cas d'intérêt pour cette analyse à savoir les cas de décès, les cas de mise en jeu du pronostic vital ainsi que les cas de séquelles, temporaires ou durables.

Tableau 5. Répartition des cas notifiés avec le paclitaxel

Périodes	1996-31/08/2016 (~20 ans)	01/09/2016- 07/02/2017 (160 jours)	08/02/2017- 03/04/2017 (55 jours)	Total N (%)
Total	2479	123	49	2651
Grave	1601 (64%)	102 (83%)	36 (73%)	1739 (65%)
Non grave	878	21	13	912
Sexe (F)	1842	96	41	1979 (75%)
Age moy ± ET [min-max]	60,5 ± 12,8 [2 – 93]	60,7 ± 12,5 [28 -86]	62 ± 14 [31-86]	60,6 ± 12,8 [2-93]
Médiane	61	62	63	61
Récidive	8	0	1	9
Métastases	312	23	11	344
Sein	390	34	15	439
Ovaire	290	16	8	314
Poumon	269	12	2	283
autres	179	22	7	208
NR	1351	39	17	1407

2. Evolution des notifications ciblées par l'analyse

Le nombre de notifications d'effets indésirables du paclitaxel selon la gravité (décès, mise en jeu du pronostic vital, séquelles-incapacité) est présenté dans le tableau 6.

En termes de gravité, les cas rapportés avec le paclitaxel les plus fréquents sont ceux qui mettent en jeu du pronostic vital (52%), puis les cas avec des séquelles ou responsables d'invalidité (27%), et enfin les décès (22%).

Tableau 6 Evolution du nombre de notifications d'effets indésirables d'intérêt du paclitaxel

Période	Nb cas décès (%)	Nb cas MPV (%)	Nb cas séquelles (%)
Du 01/01/85 au 31/08/16	91	213	103
Du 01/09/16 au 07/02/17	2	13	12
Du 08/02/17 au 03/04/17	13	4	3
Total	96 (22%)	230 (52%)	118 (27%)

3. Analyse détaillée

Compte-tenu de la faible répartition des cas graves pour le paclitaxel pour les périodes d'analyse 2 et 3 (< 20), une seule période d'analyse des cas a été retenue : du 01/01/1985 au 03/04/2017. L'analyse détaillée est présentée par type de gravité (décès ; mise en jeu du pronostic vital ; séquelles-invalidité). Au sein de chaque gravité, l'analyse par SOC priorisé a été faite.

a. Décès

Sur l'ensemble de la période allant du 01/01/1985 au 03/04/2017, 129 cas d'évolution fatale ont été rapportés sans préjuger de la responsabilité du paclitaxel dans ces évolutions. Après lecture et exclusion des doublons, 96 cas ont été retenus pour cette analyse (figure 2).

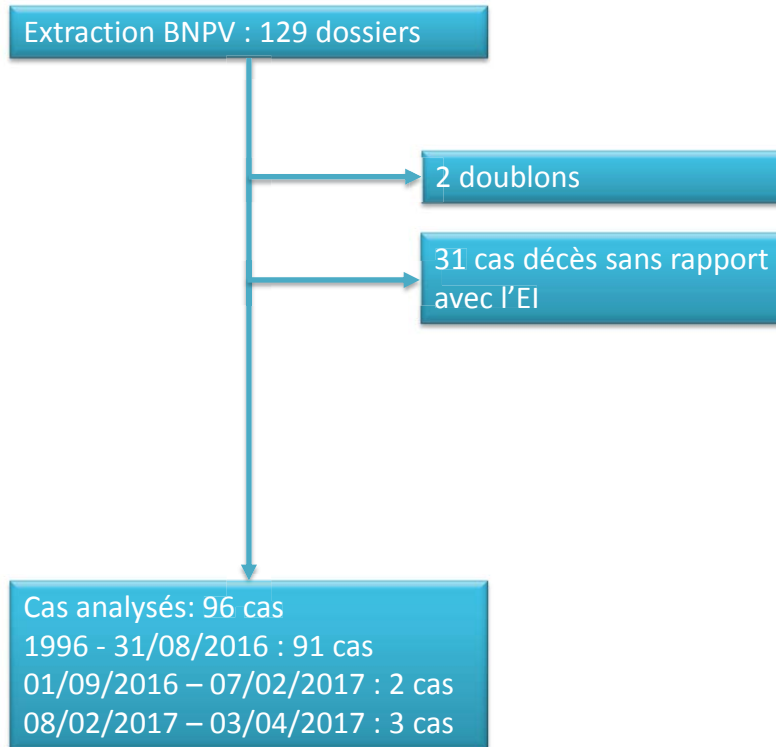


Figure 5. *Flow chart* des cas de décès du 1/01/1985 au 3/04/2017

La répartition des cas selon les périodes d'intérêt est la suivante :

- 91 cas du 01/01/1985 au 31/08/2016 ;
- 2 cas du 1/09/2016 au 7/02/2017 ;
- 3 cas du 8/02/17 au 3/04/2017.

Compte-tenu du faible nombre de cas pour les périodes 2 et 3 (n=5), nous avons regroupé les 3 périodes en une seule.

Les taux de notification des décès par année et pour 100 000 patients sont résumés dans le tableau 7 :

Tableau 7. Taux de notification des décès

Année	Nombre estimé de patients exposés par an	Décès	Taux de notification de décès pour 100 000 patients	Intervalle de confiance
1996	3227,0	0	0,0	
1997	4203,4	0	0,0	
1998	4910,0	0	0,0	
1999	3392,4	2	59,0	[7,14 – 212]
2000	7444,9	1	13,4	[0,34 – 74,8]
2001	10569,9	2	18,9	[2,29 – 68,36]
2002	11809,6	5	42,3	[13,74 – 98,8]
2003	13527,4	8	59,1	[25,5 – 116,5]
2004	16034,0	4	24,9	[6,79 – 63,87]
2005	16195,1	3	18,5	[3,8 – 54]
2006	28503,2	1	3,5	[0,09 – 19,55]
2007	18327,7	3	16,4	[3,38 – 47,84]
2008	20233,2	5	24,7	[8 – 57,66]
2009	21120,6	3	14,2	[2,92 – 47,5]
2010	21710,8	7	32,2	[12 – 66]
2011	22168,3	4	18,0	[4,9 – 45]
2012	28246,9	10	35,4	[16,97 – 65]
2013	29297,1	7	23,9	[9,6 -49,2]
2014	31636,0	5	15,8	[5,13 -36,88]
2015	35045,9	13	37,1	[19,75 – 63,43]
2016	35481,8	9	25,4	[11,59 – 48,15]
TOTAL	383085,1	92	24,0	[19,35 – 29,45]

Le tableau 8 présente les caractéristiques de ces 96 cas de décès, sur toute la durée de l'étude. Parmi ces 96 cas, 64% concernent des femmes. L'âge moyen est 62 ± 12 ans, avec des extrêmes allant de 31 à 88 ans.

Le paclitaxel a été prescrit pour traiter 11 types de cancer différents. Les 2 principales indications représentées dans ces décès sont les cancers de sein (30%) et du poumon (30%). L'indication n'est pas renseignée dans 5% des cas de décès. Une rechute in situ sans mention de métastase est rapportée chez 12% des patients, et dans 56% des cas, le patient était en situation métastatique. Il faut néanmoins souligner que cette information n'est pas toujours disponible dans les observations.

Tableau 8. Caractéristiques des cas de décès du 1/01/1985 au 3/04/2017 (n = 96)

Caractéristiques	Indications							
	Total	Ovaire	Poumon	Sein	Utérus	Œsophage	ORL	Autres*
Nb de cas (%)	96	16 (17%)	29 (30%)	29 (30%)	2 (2%)	4 (4%)	4 (4%)	12 (13%)
Age moyen ± ET (min ; max)	61,8 ± 12,2 [31-88]	59,1 ± 13,7 [31-81]	65,1 ± 9,6 [43-87]	63,4 ± 12,6 [41 -88]	69,5 ± 9,2 [63-76]	61 ± 6 [52-65]	70,5 ± 14 [53-87]	54,5 ± 14 [31-78]
Age médian	61	61	64	62	69,5	63,5	71	53
Sexe F (%)	62 (64%)	16 (100%)	6 (20,7%)	28 (96,5%)	2 (100%)	2 (50%)	1 (25%)	6 (50%)
IMC médian	26 (74NR)	23 (8NR)	24 (11NR)	23	22	19 (3NR)	28,5	24
Récidive (%)	23 (24%)	4 (25%)	3 (10,3%)	10 (34,5%)	1 (50%)	1 (25%)	2 (50%)	2 (16,6%)
Métastases (%)	66 (68,7%)	12 (75%)	20 (69%)	20 (69%)	2 (100%)	4 (100%)	2 (50%)	6 (50%)
SOC priorisé :								
- Infectieux	19	3	7	1		2	3	3
- Respiratoire	16		8	6			1	
- Immunitaire	13	5	3	3				2
- Cardiaque	9	3	1	2	2	1		
- Hématologique	9		3	4				2
- Néoplasique	7	1	2	4				
- Nerveux	6**	1	1	2				2
- Gastroentérologique	5		1	1		1		2
- Généraux	5	1	1	2				1
- Hépatique	3			3				
- Vasculaire	2	1	1					
- Dermatologique	1			1				
- Métabolisme	1	1						
Traitement anticancéreux :								
- seul	19	3	4	4		2	2	4
- sels de platine	36	8	21	1	1		2	3
- zumab (béva, trastu...)	24	1	1	19		2		2
- platine+zumab	4		1	2				
- alkylant	1			1				
- platine alkylant	1							1
- gemcitabine	2							2
- gemcitabine zumab	1	1						
- NR	8	3	2	2	1			
Autres suspects	26	4	7	10	0	1	0	3
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0	0	0	0	0

*Autres : pancréas 2, cancer urologique et testiculaire 3, syndrome de Kaposi 1, mélanome 1, non renseigné dans 5 cas.

** cas

❖ SOC affections cardiaques (n = 9)

Parmi les décès retenus, 19 ont un effet entrant sous le SOC affections cardiaques. Après analyse des dossiers, nombre de ces effets se révèlent symptomatiques d'une autre affection et seuls 9 cas, tous rapportés sur la période allant de 1995 au 31/08/2016, ont été retenus pour ce SOC.

Ces cas concernent des patients traités pour 3 d'entre eux pour cancer ovarien, pour 2 dans l'indication cancer du sein et 2 autres pour cancer utérin. Les deux derniers décès sont survenus dans l'indication cancer du poumon pour l'un, cancer de l'œsophage pour l'autre. Dans 3 cas, il s'agissait de patients présentant des métastases.

L'âge moyen de ces patients est de 60,6 ans avec des extrêmes allant de 31 à 81 ans. Un cas est mentionné comme une récurrence de néoplasie, dans 5 cas, il s'agit de cancers avec métastases et trois patients avaient bénéficié de précédentes lignes de traitements. Comme nous l'avons déjà mentionné, il s'agit cependant d'éléments non systématiquement renseignés (Récidives non renseignées = 4 cas / Métastases non renseignées = 4 cas / administrations de Lignes antérieures non renseignées = 4 cas).

Cinq cas sont survenus dans les deux premières cures.

Le paclitaxel était le seul médicament de chimiothérapie suspecté dans 4 cas : dans 2 de ces cas, d'autres suspects étaient évoqués.

Ces cas rapportent pour 4 d'entre eux des infarctus du myocarde, survenus en début de traitement par paclitaxel (1^{ière} et seconde cures – NR pour le dernier) dans un délai bref allant de 0 à 8 jours chez des patients traités par paclitaxel seul pour 2 d'entre eux, paclitaxel + carboplatine pour 1, paclitaxel + carboplatine + bevacizumab pour le dernier.

Les autres cas rapportent pour l'un, un tableau aigu évocateur de TAKOTSUBO chez une patiente de 63 ans aux antécédents d'hystéro-ovariectomie et ayant bénéficié de radiothérapie, lors d'une cure (rang non précisé) de paclitaxel (175 mg/m² -dose calculée-). Un autre rapporte un arrêt cardiaque survenu après un malaise dans les heures suivant la cure de paclitaxel/carboplatine, un troisième une insuffisance cardiaque à J5 d'une 3^e cure de paclitaxel hebdomadaire chez une patiente traitée pour cancer du sein et ayant bénéficié antérieurement de cures de doxorubicine, docetaxel et cyclophosphamide.

Le 4^e cas décrit la survenue à J5 de la dernière cure de paclitaxel trastuzumab (J28 de la première administration) d'une pleuro-péricardite d'évolution défavorable avec défaillance hépatique et rénale.

Le dernier enfin, décrit la survenue d'extrasystoles apparues dans l'heure suivant le début d'une cure de paclitaxel réalisée en urgence avec prémédication par ondansétron, méthylprednisolone, maléate de dexchlorphéniramine et ranitidine : le tableau de décès n'est dans ce cas pas clairement explicité.

Tableau 9. Décès et SOC Affections cardiaques

SOC CARDIO	TOUS	SEIN	OVAIRE	UTERIN	ŒSOPHAGE	POUMON
Nombre de cas (%)	9	2 (22%)	3 (34%)	2 (22%)	1 (11%)	1 (11%)
Age moy ± ET []	60.6 ± 14.2 [31-81]	52 ± 1.41 [51-53]	58,3 ± 25,3 [31-81]	69,5 ± 9,2 [63-76]	65	69
Médiane	63	52	63	69,5		
Sexe F (%)	7 (80%)	2	3	2	0	0
IMC médian	25	26	23	22	NP	24
Récidive (%)	1 (11%)	0	0	1	0	0
Métastases (%)	5 (56%)	0	2	2	1	0
Lignes antérieures	3	1	1	0	1	0
Effet retenu						
Arrêt cardiaque	1		1			
IDM	4		2	1		1
TAKOTSUBO	1			1		
ESV	1				1	
Choc cardiogénique	1	1				
Pleuro-péricardite	1	1				
SOC associés			neuro			vasculaire
Traitement						
seul	4	1	1		1	1
trastuzumab	1	1				
carboplatine	2		1	1		
carboplatine bévacizumab	1		1			
NR	1			1		
Autres suspects	2	1	1			
Interaction médicamenteuse	0					
G-CSF	0					
Nb de cures :						
1	2			1	1	
2	3		2			1
> 2	1	1				
NR	3	1	1	1		
Délai d'apparition :						
- Pendant perfusion	1			1		
- Après perfusion	1		1			
- J 0	2				1	1
- J 1	1		1			
-]J 1-J 8]	4	2	1	1		
Posologie (mg/m²) :						
80 mg/m ² +/- 20	4	1	2**			1*
175 mg/m ² +/- 20	3		1*	2		
NR	2	1			1	
Autre étiologie possible	2	1			1	
- Progression de la maladie	1				1	
- Anthracyclines	1	1				

* calculée * estimée / SC standard

❖ SOC Affections hématologiques et du système lymphatique (n=26)

Parmi les décès, 25 ont un effet entrant dans le SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique » et 1 dans le SOC « Affections congénitales, familiales et génétiques » correspondant à une aplasie médullaire.

Parmi ces 26 cas, 17 s'associent à des troubles infectieux dont un compliquant une perforation colique et sont vus plus particulièrement avec ces SOC ; il s'agit de neutropénies/agranulocytoses/aplasies fébriles.

Pour les 9 cas restants, il s'agit de thrombopénies de haut grade, de CIVD, responsables de saignements avec déglobulisations symptomatiques. Egalement, deux cas d'atteinte de la lignée blanche sans autre symptomatologie rapportée, jugés ayant pu concourir au décès.

Quatre sont survenus dans l'indication « cancer du sein » : trois rapportent une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), le 4^e décrit une thrombopénie de grade IV chez une patiente présentant déjà avant le début du traitement par paclitaxel/bevacizumab une thrombopénie sur envahissement médullaire et qui décède dans un tableau d'hémorragie digestive majeure. Tous ces cas de CIVD sont survenus alors que les patientes étaient traitées par l'association paclitaxel –zumab (bevacizumab dans 2 cas, trastuzumab dans 1 cas). L'effet est survenu au décours de la 1^o (1 cas) et de la seconde cure (1 cas) ; le nombre de cures antérieures n'est pas mentionné dans le 3^o cas.

Cas CRPV	Sexe	Age	IMC	RECIDIVE	METASTASES	LIGNES ANTERIEURES	Délai (jours)	N° cure	EFFETS	Protocole chimio	G-CSF	MEDIC SUSPECTS AUTRES	IA méd.	dose pacli mg/m ²
	F	62		non	oui	non	0	1	CIVD	paclitaxel bevacizumab	NR	NR	non	NR
	F	56		non	oui	non	15	2	CIVD	paclitaxel bevacizumab	non	non	non	50
	F	47		oui	oui	NR	7	1	THROMBOPENIE	paclitaxel bevacizumab	NR	non	non	90 Puis 70
	F	41	22	NR	NR	NR	3	NR	CIVD	Paclitaxel trastuzumab	NR	non	non	88

Trois cas sont survenus dans l'indication « cancer du poumon » chez des patients de sexe masculin traités par paclitaxel/carboplatine. Trois de ces patients présentaient des métastases et pour l'un il s'agissait d'une récursive métastatique. Nous n'avons pas d'information pour le 4^e.

L'un de ces patients a présenté une réaction anaphylactique d'évolution favorable sur le plan hémodynamique lors de la 2^e administration de taxanes réalisée en report de cure après la survenue d'une gêne respiratoire lors de la 1^o cure par paclitaxel qui est donc *switché* pour docetaxel (en association au carboplatine) lui-même interrompu après quelques minutes du fait de la survenue d'un flush sans autre manifestation clinique ; lors de la tentative de reprise d'une chimiothérapie à J9 de paclitaxel et J3 des quelques ml de docetaxel, on constate une thrombopénie à 59 Giga/l avec, au myélogramme un aspect évocateur de syndrome d'activation macrophagique. Le patient décède dans un tableau d'hémoptyxies majeures récidivantes.

Le second est décédé dans un tableau de décompensation cardio-pulmonaire sur déglobulisation majeure survenue sur hémorragies diffuses alors que le patient présentait une thrombopénie de grade IV apparue à J4 d'une cure de paclitaxel carboplatine de second cycle de 28 jours (2 administration).

Le 3^o patient est décédé dans un tableau défaillance multiviscérale avec agranulocytose fébrile sans point d'appel infectieux mentionnée.

Cas CRPV	Sexe	Age	IMC	RECIDIVE	METASTASES	LIGNES ANTERIEURES	Délai (jours)	N° cure	EFFETS	Protocole chimio	G-CSF	MEDIC SUSPECTS AUTRES	IA méd.	dose pacli mg/m ²
	M	55	19	NR	NR	NR	NR	2	SAM	paclitaxel carboplatine	NR	TAXOTERE	non	200
	M	87	31	NR	Oui	NR	4	NR	THROMBOPENIE / HEMORAGIE DIGESTIVE	paclitaxel carboplatine	NR	Non	non	90
	M	62	26	NR	Oui	NR			AGRANULOCYTOSE FEBRILE	paclitaxel carboplatine	non	Non	non	NR

Les deux derniers décès sont survenus l'un chez un patient de 78 ans traité pour cancer urothélial invasif traité par cystoprostatectomie en 2010 avec rechute péritonéale et hépatique traité par paclitaxel, et qui présente à J 15 de la 3^e administration de paclitaxel hebdomadaire, une thrombopénie symptomatique avec méléna sans doute favorisé par la présence d'une lésion tumorale au contact de la grande courbure et l'autre chez une patiente de 31 ans, traitée pour mélanome métastatique et ayant présenté une neutropénie en cours de traitement par paclitaxel/carboplatine (6 cures reçues) : le décès, pour lequel nous ne disposons pas de détail et jugé lié, est survenu à distance de la dernière administration de chimiothérapie et la responsabilité de l'évolution de la maladie ne peut définitivement pas être écartée.

Tableau 10. Décès et SOC Affections hématologiques (n=26)

SOC HEMATO	TOUS	SEIN	OVAIRE	ORL	DIGESTIF	POUMON	AUTRES
Nombre de cas (%)	26	4 (15%)	3 (11%)	3 (11%)	2 (8%)	9 (35%)	5 (20%)
Age moy +/- ET []	62,8 ± 13,9 [32-87]	51,5 ± 9,3 [41-62]	62 ± 7 [55-62]	76,3 ± 9,4 [69-87]	63,5 [63-64]	68 ± 12,4 [52-80]	56 ± 19,8 [39-78]
Médiane	62,5	51,5	62,0	73,0	63,5	66,5	61,0
Sexe F (%)	12	4	3	1	1	1	2
IMC médian	24,5	22	26	31	NP	26	24
Récidive (%)	7	1	1	1		2	2
Métastases (%)	19	3	3	1	2	8	2
Lignes antérieures	5		1	1		2	1
Effet retenu							
Pneumopathie / Syndrome respiratoire aigu grave	3			1		1	1
Choc septique / agranulocytose	13		3	2	1	5	2
Diarrhées fébriles / iléite	2				1	1	
Perforation colique-péritonite							
Coagulation intravasculaire disséminée	3	3					
Thrombopénie	3	1				1	1
Histiocytose hémaphagique	1					1	
Pancytopenie	1						1
SOC associés :							
pneumo	3			1		1	1
infectieux	16		3	3	2	6	2
gastro	3		1		1	1	
Immuno	2	1				1	
Traitement							
seul	3			1	1		1

Sels de platine	15		3	2		8	2
-zumab	6	4			1		1
Platine et –zumab	1					1	
Platine alkylant	1						1
Autres suspects							
Interaction médicamenteuse							
G-CSF	0	0	0	0	0	0	0
Nb de cures :							
1	10	2	2	1		3	2
2	6	1	1	1		2	1
> 2	4			1	1		2
NR	6	1			1	4	
Délai d'apparition :							
0	2	1				1	
[J1-J10]	20	2	3	3	2	7	3
[J10 –J18]	3	1					2
NR	1					1	
Posologie (mg/m²) :							
80 mg/m ² +/- 20	6	3				3	
100 mg/m ² +/- 20	1		1				
175 mg/m ² +/- 20	4		1	1		2	
> 195 mg/m ²	1					1	
NR	14	1	1	2	2	3	5

❖ SOC Infections et infestations

Après lecture et analyse de l'ensemble des cas de décès, 22 patients sont décédés dans un tableau infectieux (effet codé ou mentionné dans le commentaire).

Deux cas font suite à des perforations digestives (vu dans le SOC GASTRO) et pour un cas, le rôle de l'infection ne paraît pas au premier plan (altération de l'état général, complications hémodynamiques liées à la pancytopenie, SOC HEMATO).

Pour 19 d'entre eux, il s'agit du SOC principal.

Il existe un contexte d'atteinte hématologique, agranulocytose, neutropénie, pancytopenie.

Dans 5 cas (23,8%), la forme initiale est celle d'un tableau gastro-entérologique, potentiellement favorisé par l'association à un –zumab, présent dans 3 des cas, avec atteinte hématologique pour 4 cas ; pour 5 autres cas (23,8%), il s'agit d'une atteinte pulmonaire avec atteinte hématologique pour 2 d'entre eux (un 3^o patient était en plus du contexte carcinologique, traité par immunosuppresseur en prévention de rejet de greffe).

Tableau 11. Décès et SOC Infections et infestations

SOC INFECTIEUX	TOUS	SEIN	OVAIRE	ORL	GESOPHAGE	POUMON	AUTRES
Nombre de cas (%)	22	2 (9%)	3 (14%)	3 (14%)	2 (9%)	9 (40%)	3 (14%)
Age moy +/- ET []	65 +/- 11,6 [39-87]	71 +/- 12,7 [62-80]	62 +/- 7 [55-69]	76 +/- 89,45 [69-87]	63,5 +/- 07 [63-64]	67 +/- 12,25 [43-80]	57 +/- 15,9 [39-70]
Médiane	64	71	62	73	63,5	64	61
Sexe F (%)	8 ()	2	3	1	1 (50%)	1	1
IMC médian	24	16	32	31	NP	24	24
Récidive (%)	6	1	1	1		2	1
Métastases (%)	17	2	3	1	2	9	
Lignes antérieures	6		1	1	1	3	
Effet retenu							
Pneumopathie / Syndrome respiratoire aigu grave	5	1		1		3	
Choc septique	9		2	2	1	3	3
Diarrhées fébriles /iléite	4		1		1	2	
Perforation colique-péritonite	2	1				1	
SOC associés :							
pneumo	5	1		1		3	
hémato	15		3	2	2	7	3
gastro	5	1	1		2	1	
Traitement							
seul	2			1	1		
Sels de platine	11		3	2		7	1
-zumab	4	2			1		1
Platine et -zumab	1					1	
Platine alkylant	1						1
Autres suspects		ondansétron dexaméthason e				Evérolimus tacrolimus	
Interaction médicamenteuse							
G-CSF							
Nb de cures :							
1	9		2	1		4	2
2	5	1	1	1		1	1
> 2	4	1		1	1	1	
NR	4				1	3	
Délai d'apparition :							
- J 1	1					2	
-]J 1-J 10]	22	2	3	5	2	7	3
Posologie (mg/m²) :							
80 mg/m ² +/- 20	5	1	1			3	
175 mg/m ² +/- 20	1			1		1	
NR	13	1	2	2	2	4	3
Autre étiologie possible		Métastase infiltrante					

❖ SOC Affections gastro-intestinales

11 cas présentent une symptomatologie digestive dont beaucoup s'accompagnent d'infections responsables du décès dans un contexte d'atteintes hématologiques et sont vus également sous le SOC infectieux.

Le premier cas rapporte une Iléite avec choc septique chez une patiente neutropénique en cours de chimiothérapie par Taxol et auparavant en association au Cyramza, arrêté récemment.

Le second cas rapporte également un choc septique à point de départ digestif chez une patiente en agranulocytose traitée pour cancer ovarien en rechute. Egalement un cas de colite infectieuse dans un contexte d'aplasie médullaire profonde, pancytopénie : la cause du décès semble être multifactorielle laissant un grande place à l'évolution de la maladie et aux complications de la déglobulisation sur la fonction cardiaque davantage que l'infectieux qui n'est pas codé parmi les effets indésirables ; pour cette raison, ce cas est traité avec le SOC hématologique. Deux autres cas d'hémorragies digestives sont également rapportés, toutes deux survenues chez des patients présentant des thrombopénies de grade IV et semblent devoir être rapprochées du SOC hématologique.

Cinq cas ont une présentation digestive préférentielle.

Trois rapportent des perforations coliques survenues chez des patients traités par –zumab, l'une sur métastases mésentériques d'un adénocarcinome mammaire (complications infectieuse), l'une au niveau d'une récurrence anastomotique d'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (NB pas d'envahissement tumoral de la pièce opératoire), le dernier au niveau colique et compliqué de sepsis, chez un patient en aplasie post-chimiothérapie pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique.

Un autre décrit une diarrhée apparue sous colchicine et aggravée par l'administration de paclitaxel associé à la gemcitabine. Le dernier rapporte une hémorragie digestive massive, responsable du décès du patient, traité par paclitaxel pour tumeur des voies urinaires en progression : dans ce cas, le SOLUMEDROL (méthylprednisolone 40 mg) administré en plus du SOLUPRED (prednisolone) est co-suspecté.

Cas CRPV	Sexe	Age	IMC	Indication	RECIDIVE	METASTASES	LIGNES ANTERIEURES	Délai En Jours	N° de cure	EFFETS	Protocole chimio	Co-SUSPECTS	dose mg/m ²	SOC associés
	F	62	16	Sein	N	O	N	4	4	Perforation intestinale	paclitaxel bevacizumab	ondansetron dexamethasone	92*	O
	M	70	30	Pancréas	N	O	N	N R	2	Diarrhées	paclitaxel (ABRAXANE) gemcitabine	colchicine	125	
	M	61	26	Poumon	O	O	O	4	1	Perforation colique	paclitaxel carboplatine bevacizumab	N	170 *	O
	F	52	19	Œsophage	O	O	NR	6	3	Rupture anastomose	paclitaxel ramucirumab	N	80	
	M	48		Uro	N	O	O	0	2	Hémorragie digestive	paclitaxel hebdomadaire	prednisone	NR	

Tableau 12. Décès et SOC Affections gastro-intestinales

SOC GASTRO	TOUS	SEIN	PANCREAS	ŒSOPHAGE	POUMON	VESSIE	OVAIRE
Nombre de cas (%)	11	2 (18%)	1 (9%)	2 (18%)	4 (37%)	1 (9%)	1 (9%)
Age moy ± ET [min-max]	62,9 ± 12,4 [47-87]	55,5 ± 12 [62 – 47]	70	57,5 ± 7,7 [52-63]	73,7 ± 10,8 [61 -87]	48	55
Médiane	62	55,5		57,5	73,5		
Sexe F (%)	5 (50%)	2	0	2	1	0	1
IMC médian	27,5		30	NR	28,5	NR	32
Récidive (%)	5 (50%)	1		1	2		1
Métastases (%)	11 (100%)	2	1	2	4	1	1
Lignes antérieures	5		1	1	1	1	1
Effet retenu							
<i>perforation colique</i>	3	1		1	1		
<i>lléite, colite</i>	3			1	1		1
<i>Hémorragie digestive haute</i>	3	1			1	1	
<i>Diarrhées</i>	2		1		1		
SOC associés :							
infectieux	6	1		1	3		1
hémato	7	1		1	4		1
Traitement							
seul	2		Abraxane®			1	
sels de platine	4		(+)		3		1
sels de platine -zumab	1				1		
-zumab	4	2		2			
Autres suspects	3	Ondansétron, dexaméthason e	colchicine			prednisone	
Interaction médicamenteuse			? (NR)				
G-CSF	0						
Nb de cures :							
1	4	1			2		1
[2 – 4]	4	1	1	1		1	
NR	3			1	2		
Délai d'apparition :							
- j0	1					1	
[3 - 8]	9	2		2	4		1
NR	1		1				
Posologie (mg/m ²) :							
80 mg/m ² +/- 20	5	2		1	2		
100 mg/m ² +/- 20	1		1				
175 mg/m ² +/- 20	3				2		1
NR	2			1		1	
RMQ			AVANT LE C1				

❖ **SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Parmi les décès, 21 cas ont des effets entrant sous le SOC « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales» dont 5 d'allure infectieuse et vu sous ce SOC.

Parmi les 16 décès liés à une cause pneumologique, on note l'importance des pneumopathies interstitielles et fibroses (12 cas, 12% des décès) avec pour 5 d'entre elles, la notion retrouvée de radiothérapie.

Cas CRPV	Sexe	Age	IMC	Indication	RECIDIVE	METASTASES	LIGNES ANTERIEURES	Délai (en jour)	N° de cure	EFFETS (PT)	Protocole chimio	G-CSF	CO- SUSPECTS	dose mg/m ²
	M	43	19	Poumon	N	O	NR	7	1	pneumopathie infectieuse	paclitaxel carboplatine	N	O	NR
	M	66		Poumon	NR	O	O	1	3	SDRA	paclitaxel carboplatine	NR	N	NR
	F	80		Sein	O	O	NR	8	2	pneumopathie infectieuse	paclitaxel trastuzumab	N	N	NR
	M	87		ORL	O	NR	NR	6	3	pneumopathie neutropénie	paclitaxel	NR		NR
	M	52	24	Poumon	N	O	O	6	NR	pneumopathie pneumocoque	paclitaxel carboplatine	N	N	60

Cas CRPV	Sexe	Age	Indication	RECIDIVE	METASTASES	LIGNES ANTERIEURES	Délai en jours	N° de cure	EFFETS (PT)	Radiothérapie	Protocole chimio	G-CSF	Co-suspects	Dose mg/m ²
	F	62	Sein	NR	O	NR	NR	NR	Pn. Interstitielle	NR	paclitaxel	NR	N	NR
	F	88	Sein	O	O	NR	5	6	Fibrose pulmonaire	O	paclitaxel trastuzumab	N	N	175
	M	59	Poumon	N	O	N	0	1	Pn. Interstitielle	N	paclitaxel	NR	N	NR
	M	60	Poumon	N	O	O	*	2	Pn. Interstitielle	**	paclitaxel carboplatine	NR	o	NR
	M	62	Poumon	N	NR	N	7	1	Pn. Interstitielle	N	paclitaxel carboplatine	NR	N	NR
	M	53	ORL	O	O	O	14	4	Pn. Interstitielle	N	paclitaxel hebdomadaire	NR	N	80
	F	62	Sein	O	O	O	6	4	Pn. Interstitielle	O	paclitaxel bevacizumab	NR	N	NR
	M	78	Sein	N	O	N	17	2	Pn. Interstitielle	N	paclitaxel trastuzumab	NR		85
	F	65	Poumon	N	O	O	34	6	Pn. Interstitielle	O	paclitaxel hebdomadaire	NR	N	90
	F	75	Sein	O	O	O	6	2	Pn. Interstitielle	O	paclitaxel trastuzumab pertuzumab	N	N	NR
	M	64	Poumon	N	NR	N	28	8	Pn. Radique	O	paclitaxel carboplatine	NR	N	NR
	M	58	Poumon	NR	NR	NR	NR	NR	Fibrose	O	paclitaxel	NR	N	NR

* Apparu sous docétaxel avant paclitaxel/ réhospitalisé à 3 jours de la 2^{ème} administration paclitaxel carboplatine pour réaggravation → docétaxel et paclitaxel sont co-suspects

** ATCD fibrose pulmonaire avec atteinte interstitielle d'étiologie inconnue

Tableau 13. Décès et SOC Affections respiratoires

SOC PNEUMO	TOUS	SEIN	ORL	POUMON
Nombre de cas (%)	16	6 (38%)	1 (6%)	9 (56%)
Age moy ± ET [min-max]	64,6 ± 10,4 [47-88]	68,6 ± 14,5 [47-88]	53	63,2 ± 6,37 [56-77]
Médiane	62	68,5		62
Sexe F (%)	7 (44%)	5	0	2
IMC médian	22	22	26	26
Récidive (%)	5 (31%)	4	1	
Métastases (%)	13 (81%)	6	1	6
Lignes antérieures	6	3	1	2
Effet retenu				
Embolie pulmonaire	1	1		
Détresse respiratoire	2			2
Fibrose pulmonaire	2	1		1
Pneumopathie interstitielle	10	4	1	5
HTAP	1			1
SOC associés :	0			
Traitement				
seul	6	1	1	4
- sels de platine	5			5
- zumab (béva, trastu...)	5	5		
Autres suspects	1	0	0	1 (docétaxel, gemcitabine)
Radiothérapie	6	3	NP	3
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0
G-CSF	0	0	0	0
Nb de cures :				
1	4			4
> 1	9	5	1	3
NR	3	1		2
Délai d'apparition (jours) :				
- Pendant perfusion	3			3
- [4 – 7]	5	2	1	2
- [8 - 20]	3		1	2
-[21-40]	2			2
- NR	3	1		2
Posologie (mg/m²) :				
80 mg/m ² +/- 20	3	1		2
175 mg/m ² +/- 20	1	1		
NR	12	4	1	7
Autres		LMC, allergie ATB		

❖ **SOC Affections hépatobiliaires**

Parmi les décès, 3 cas entrent dans le SOC « Affections hépatobiliaires»

On rapprochera de ce SOC, un cas d'encéphalopathie hépatique, survenu chez une patiente de 61 ans traitée par paclitaxel/bevacizumab, apparu le soir d'une cure, pour lequel nous n'avons pas d'autre élément et enregistré sous le SOC neurologie.

Cas CRPV	Sexe	Age	IMC	Indication	RECIDIVE	METASTASES	LIGNES ANTERIEURES	Délai en jours	N° de cure	EFFETS	Protocole chimio	G-CSF	Co-suspects	dose g/m ²
	F	61	28	NR	NR	NR	NR	1	NR	Encéphalopathie hépatique	paclitaxel bévacizumab	N	N	170*
	F	46	23	Sein	O	O	O	115	4	Insuffisance hépatique	paclitaxel bévacizumab	NR	N	80*
	F	59	17	Sein	N	O	N	84	6	Cirrhose	paclitaxel bévacizumab	N	N	90
	F	66	18	Sein	N	O	N	5	NR	Hépatite	paclitaxel bévacizumab	NR	O*	NR

* SOLUMEDROL (méthylprednisolone), RANIPLEX (ranitidine), ZOPHREN (ondansetron), DUROGESIC (fentanyl), LASILIX (furosémide)

Tableau 14. Décès et SOC Affections hépatobiliaires

SOC HEPATO	TOTAL	SEIN	AUTRE
Nombre de cas (%)	4	3 (75%)	1 (25%)
Age moy ± ET [min-max]	58 ± 8,5 [46 – 66]	57 ± 10,1 [46-66]	61
Médiane	60	59	
Sexe F (%)	4 (100%)	3	1
IMC médian	20,5	18	28
Récidive (%)	1 (25%)	1	
Métastases (%)	3 (75%)	3	
Lignes antérieures	1	1	
Effet retenu			
Encéphalopathie hépatique	1		1
Hépatite	1	1	
Cirrhose	1	1	
Insuffisance hépatique	1	1	
SOC associés :	0		
Traitement			
seul			
- sels de platine			
- zumab (béva, trastu...)	4	3	1
Autres suspects		SOLUMEDROL RANIPLEX ZOPHREN DUROGESIC LASILIX	
Interaction médicamenteuse			
G-CSF			
Nb de cures :			
1	0		
> 1	2	2	
NR	2	1	1
Délai d'apparition (jours) :			
- Pendant perfusion			
- J1 J2	1		1
- [4-20]	1	1	
- mois	2	2	
Posologie (mg/m²) :			
80 mg/m ² ± 20	2	2	
175 mg/m ² ± 20	1		1
NR	1	1	
Autres			

❖ **SOC Affections du système nerveux**

Parmi les décès, 6 patients ont présenté un effet entrant dans le SOC « Affections du système nerveux » responsable du décès.

Un cas d'encéphalopathie hépatique, survenu chez une patiente de 61 traitée pour une indication non précisé, a été rapproché du SOC hépatique.

On retrouve par ailleurs, 3 AVC dont un associé à un infarctus du myocarde et deux PRES syndrome chez des patients traités l'un pour carcinome pancréatique et l'autre pour cancer de l'ovaire tous deux métastatiques.

Tableau 15. Décès et SOC Affections du système nerveux

SOC NEURO	TOUS	SEIN	PANCREAS	POUMON	OVAIRE
Nombre de cas (%)	6	2 (33%)	1 (17%)	1 (17%)	2 (33%)
Age moy ± ET [min-max]	62,7 ± 6,1 [52-71]	63 [62-64]	52	64	67 ± 5,6 [63-71]
Médiane	63,5	63			67
Sexe F (%)	5	2	1	0	2
IMC médian	25		NP	22	-
Récidive (%)	1	1			
Métastases (%)	4	1	1		2
Lignes antérieures	5	2	1	0	2
Effet retenu					
AVC	3	1		1	1
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible	2		1		1
Encéphalopathie	1	1			
SOC associés :					Cardio*
Traitement					
seul	1				1
- sels de platine	1			1	
- zumab (béva, trastu...)	2	2			
- sels de platine –zumab	1				1
gemcitabine	1		1		
Autres suspects					
Interaction médicamenteuse					
G-CSF					
Nb de cures :					
1		1		1	
> 1		1			1
NR			1		1
Délai d'apparition :					
- J0		1			
- J1 J2			1		
- [4-10]		1		1	2
Posologie (mg/m²) :					
80 mg/m ² +/- 20		1			1
NR		1	1	1	1
Autres					

* Cas compté deux fois car effets différents simultanés : AVC et IDM.

❖ **SOC Affections vasculaires**

Parmi les décès, 2 cas ont présenté un effet entrant dans le SOC « Affections vasculaires» ayant participé à l'issue fatale.

Tableau 16. Décès et SOC Affections vasculaires

SOC VASCULAIRE	TOUS	POUMON	OVAIRE
Nombre de cas (%)	2	1 (50%)	1 (50%)
Age moy ± ET [min-max]	66 ± 22,6	82	50
Médiane	66		
Sexe F (%)	2	1	1
IMC médian	24,5	27	22
Récidive (%)	0		
Métastases (%)	2 (100%)	1	1
Lignes antérieures	1		1
Effet retenu			
Choc hémodynamique	1	1	
Syndrome d'hyperperméabilité capillaire	1		1
SOC associés :			
Traitement			
seul	1	1	
- sels de platine			
- zumab (béva, trastu...)			
- sels de platine –zumab			
Gemcitabine -zumab	1		1
Autres suspects			KENZEN
Interaction médicamenteuse			
G-CSF			
Nb de cures :			
1	1	1	
> 1			
NR	1		1
Délai d'apparition :			
- J0			
- J1 J2	1	1	
- NR	1		1
Posologie (mg/m²) :			
175 mg/m ² +/- 20	1	1	
NR	1		1
Autres			

❖ **SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Parmi les décès, 5 patients ont été retenus dans le SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration »

Il s'agit de patients décédés sans qu'une cause spécifique ait pu être retenue. On note le délai très bref par rapport à la dernière cure.

Tableau 17. Décès et SOC Troubles généraux

SOC GENERAUX	TOUS	SEIN	POUMON	OVAIRE	NP
Nombre de cas (%)	5	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)
Age moy ± ET [min-max]	59 ± 16,27 [40-84]	71 ± 18,3 [58-84]	62	51	40
Médiane	58	71			
Sexe F (%)	4 (80%)	2	0	1	1
IMC médian	25,5	25,5	NP	NP	NP
Récidive (%)	1 (20%)	1			
Métastases (%)	3 (60%)	1	1	1	
Lignes antérieures	1	1			
Effet retenu					
Décès et mort subite	5	2	1	1	1
SOC associés :					
Traitement					
seul	1	1			
- sels de platine	3	1		1	1
- zumab (béva, trastu...)	1		1		
- sels de platine –zumab					
Gemcitabine -zumab					
Autres suspects				ZANTAC POLARAMINE SOLUMEDROL KYTRIL LOPERAMIDE	Dose cumulée
Interaction médicamenteuse					
G-CSF					
Nb de cures :					
1					
> 1		2	1	1	
NR					1
Délai d'apparition :					
- J0 après fin de la cure	4	1	1	1	1
- J1 J2					
- [3-10]	1		1		
-[21-40]					
- NR					
Posologie (mg/m²) :					
80 mg/m ² +/- 20	2	2			
NR	3		1	1	1
Autres					

❖ **SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées**

Parmi les décès, 7 patients ont un effet entrant dans le SOC « Tumeurs bénignes, malignes et non précisées » et potentiellement responsable de leur décès. Tous ces cas sont survenus plusieurs années après de multiples lignes de chimiothérapie.

Tableau 18. Décès et SOC Tumeurs

SOC TUMEURS	TOUS	SEIN	POUMON	OVAIRE
Nombre de cas (%)	7	4 (57%)	2 (29%)	1 (14%)
Age moy ± ET	62,1 ± 9,3		58	53
Médiane	59	67		
Sexe F (%)	6	4	1	1
IMC médian	29	29	NP	29
Récidive (%)				
Métastases (%)				
Lignes antérieures				
Effet retenu				
HLT Syndromes myélodysplasiques	1	1		
HLT Leucémies myéloïdes aiguës	5	2	2	1
HLT Leucémies aiguës NCA	1	1		
SOC associés :				
Traitement				
seul				
- sels de platine		1		1
- zumab (béva, trastu...)		2		
- sels de platine –zumab				
cyclophosphamide		1		
Autres suspects		FEC DOCETAXEL GEMCITABINE NOVANTRONE / HYDREA	CISPLATINE VINORELBINE / ALIMTA SELS DE PLATINE NP TARCEVA	CAELYX
Interaction médicamenteuse				
G-CSF				
Nb de cures :				
> 1			1	
NR		4	1	1
Délai d'apparition :				
- Années		4	2	1
Posologie (mg/m²) :				
80 mg/m ² +/- 20				
100 mg/m ² +/- 20				
175 mg/m ² +/- 20				
> 195 mg/m ²				
NR		4		
Autres				

❖ SOC affections du système immunitaire

Parmi les décès, 13 cas de réaction d'allure immune ont été responsables du décès et entrent dans le SOC « Affections du système immunitaire »

Ces cas sont survenus chez des patients traités pour cancer de l'ovaire dans 31% des cas, du poumon dans 10% des cas et du sein (10%); l'âge médian des patients est de 61 ans en majorité chez des femmes. Dans 8 cas, il s'agissait de cancers métastasés et pour deux patients ont retrouvé la notion de lignes antérieures de chimiothérapie. Tous avaient bénéficié de prémédication et seul un patient traité pour un Kaposi avait eu une prémédication allégée en corticoïdes du fait du risque d'aggravation de la maladie. Les effets surviennent rapidement après la pose de la 1^o ou de la seconde perfusion de paclitaxel, généralement après quelques millilitres de solution.

Tableau 19. Décès et SOC Affections du système immunitaire

SOC IMMUNE	TOUS	SEIN	POUMON	OVAIRE	AUTRES
Nombre de cas (%)	13	3 (23%)	3 (23%)	5 (38%)	2 (15%)
Age moy ± ET [min-max]	61,4 ± [37-85]	69,5 ± 22 [54-85]	69,3 ± 3 [66-72]	56,5 ± 14,3 [37-71]	51,5 ± 3,5 [49-54]
Médiane	61	69,5	70	59	51,5
Sexe F (%)	10 (77%)	3 (100%)	1 (33%)	5 (100%)	1 (50%)
IMC médian	24,5	31	23,5	23	NP
Récidive (%)	2 (15%)	1		1	
Métastases (%)	8 (61%)	3	2	2	1
Lignes antérieures	2	1		1	
Effet retenu					
LLT Décompensation myocardique	2			2	
LLT Arrêt cardiorespiratoire	1		1		
LLT Bronchospasme aggravé	1			1	
LLT Détresse respiratoire	3	1		1	1
PT Choc anaphylactique	6	2	2	1	1
SOC associés :	1			Hémato (CIVD)	
Traitement					
seul	1				1
- sels de platine	4		2 (platine non reçu)	1 (platine non reçu)	1 (platine non reçu)
- <i>zumab</i> (béva, trastu...)	2	2			
NR	6	1	1	4	
Autres suspects					
Interaction médicamenteuse					
G-CSF					
Nb de cures :					
1	3	1	1		1
2	6	2	1	2	1
NR	4		1	3	
Délai d'apparition :					
- J0 en cours de perfusion	13	3	0	5	2
Posologie (mg/m²) :					
80 mg/m ² +/- 20	4	2	2		
100 mg/m ² +/- 20					

175 mg/m ² +/- 20	3			3	
NR	6	1	1	2	2

❖ **Parmi les décès, on note par ailleurs :**

1 cas d'acidose métabolique d'évolution fatale, survenu le soir du C4 de paclitaxel hebdomadaire chez une patiente de 75 ans, aux antécédents d'hypertension artérielle et de tumeur maligne ovarienne récidivante a été enregistré dans ce SOC faute d'information quant au primum movens (pas d'information quant à une déshydratation, un trouble de la kaliémie, la fonction rénale).

Dans le SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », on retrouve enfin un cas de syndrome de Stevens-Johnson, survenu chez une patiente de 67 ans, traité pour néoplasie mammaire métastasée, quelques jours après la dernière administration de Taxotère® + Herceptin® et à J21 d'une administration de paclitaxel (2 administrations au total ?). L'évolution de la maladie joue ici un rôle semble t'il prépondérant.

b. Mise en jeu du pronostic vital (MPV)

Toute période confondue, après lecture des cas, 230 cas d'effet indésirable imputés au paclitaxel et mettant en jeu le pronostic vital ont été analysés (figure suivante).

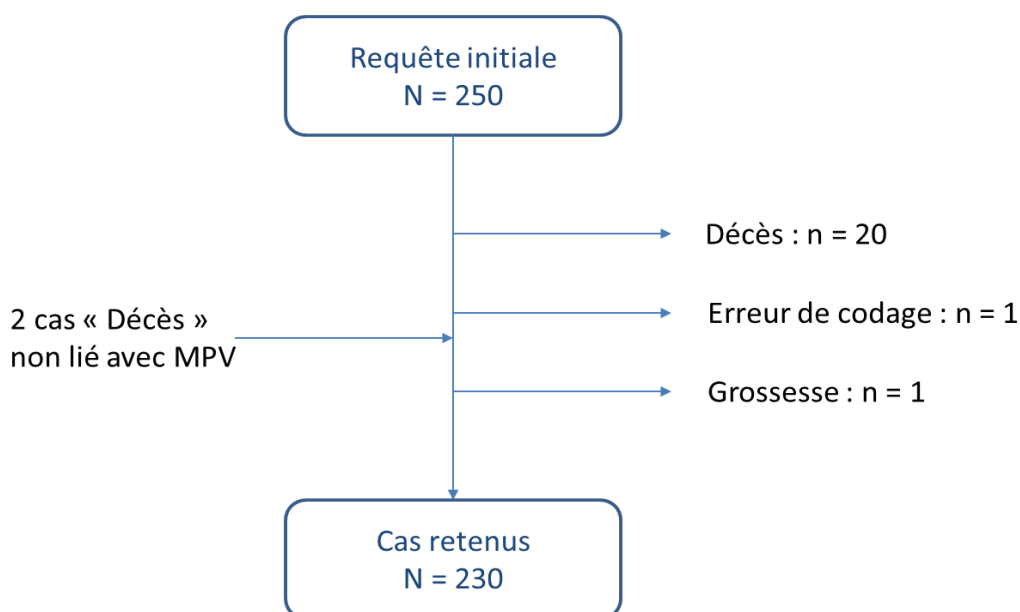


Figure 6. Flow chart des cas de mise en jeu du pronostic vital du 1/01/1985 au 3/04/2017

La répartition des cas selon les périodes d'intérêt est la suivante :

- 213 cas du 01/01/1985 au 31/08/2016 ;
- 13 cas du 01/09/2016 au 7/02/2017 ;
- 4 cas du 08/02/2017 au 3/04/2017.

Le tableau 20 présente les caractéristiques des 230 cas avec mise en jeu du pronostic vital (MPV), sur toute la durée de l'étude. Parmi ces 230 cas, 74% sont des femmes. L'âge moyen est $59,8 \pm 13,1$ ans, il varie peu selon l'indication.

Le paclitaxel est prescrit en oncologie dans 17 indications différentes. Les cancers de l'ovaire (25,2%) et du poumon (25,2%) sont les plus fréquents. L'indication n'est pas renseignée dans 11,7% des cas de mise en jeu du pronostic vital. Un tiers des cas sont traités pour un cancer métastatique, 4% pour une récurrence. A noter que ces informations ne sont pas toujours disponibles dans les observations.

Tableau 20. Caractéristiques des cas de mise en jeu du pronostic vital du 1/01/1985 au 3/04/2017

Caractéristiques	Indications						
	Total	Ovaire	Poumon	Sein	Utérus	Autres*	
Nb de cas (%)	230	58 (25%)	58 (25%)	51 (22%)	10 (4%)	53 (24%)	
Age moyen ± ET (min ; max)	59,8 ± 13,1 (20 ; 86)	59,4 ± 12,7 (27 ; 84)	60,6 ± 12,6 (20 ; 84)	58,2 ± 12,9 (28 ; 86)	62 ± 12,1 (42 ; 80)	60,4 ± 14,5 (28 ; 82)	
Age médian	60	61,5	59,5	58	66,5	62	
Sexe F (%)	170 F (74%)	58 F (100%)	18 F (31%)	51 F (100%)	10 F (100%)	33 F (62%)	
IMC médian	24	24	24	24,5	30	24	
Récidive (%)	10 (4%)	3 (5%)	2 (3%)	3 (6%)	1 (10%)	1 (2%)	
Métastases (%)	75 (33%)	27 (46%)	25 (43%)	30 (59%)	3 (30%)	14 (26%)	
SOC priorisé :							
-Immunitaire	157 (62%)	43 (68%)	49 (77%)	24 (41%)	7 (58%)	34 (59%)	
-Nerveux	22 (9%)	7 (11%)	4 (6%)	5 (9%)	3 (25%)	3 (5%)	
-Respiratoire	17 (7%)	3 (5%)	5 (8%)	6 (10%)	1 (8%)	2 (3%)	
-Cardiaque	16 (6%)	2 (3%)	1 (2%)	9 (16%)	0	4 (7%)	
-Hématologique	12 (5%)	1 (2%)	2 (3%)	3 (5%)	0	6 (10%)	
-Néoplasique	10 (4%)	3 (5%)	1 (2%)	4 (7%)	0	2 (3%)	
-Vasculaire	6 (2%)	2 (3%)	0	3 (5%)	0	1 (2%)	
-Infectieux	4 (2%)	0	2 (3%)	0	0	2 (3%)	
-Cutané	3 (1%)	1 (3%)	0	0	0	2 (3%)	
-Gastroentérologique	3 (1%)	0	0	1 (2%)	1 (8%)	1 (2%)	
-Hépatique	3 (1%)	0	0	2 (3%)	0	1 (2%)	
-Musculaire	1 (<1%)	0	0	1 (2%)	0	0	
Traitement anticancéreux :							
seul	65 (28%)	13	15	20	1	16	
+ sels de platine	104 (45%)	41	37	3	8	15	
+ zumab (béva, trastu)	30 (13%)	1	2	26	0	1	
+ platine+zumab	6 (3%)	0	2	1	0	3	
+ autres	8 (3%)	0	0	1	0	7	
NR	17 (7%)	3	2	0	1	11	
Autres médicaments suspects	74 cas (32%)	19 cas (33%)	14 cas (24%)	24 cas (47%)	4 cas (40%)	13 cas (24%)	
Interaction médicamenteuse	1	0	1	0	0	0	

* Autres : pancréas, œsophage, testicule, angiosarcome, lymphome, mélanome, non renseigné...

❖ SOC Affections du système immunitaire (n = 157)

Les affections du système immunitaires représentent environ les deux tiers des effets indésirables (63%) du paclitaxel qui mettent en jeu le pronostic vital (tableau suivant). Quelle que soit l'indication, c'est le 1^{er} type de réaction rapporté avec ce médicament (tableau suivant).

Il s'agit exclusivement de **réaction d'hypersensibilité immédiate**. Le codage de ces cas met parfois en avant la symptomatologie **vasculaire** (74 chocs ou collapsus), ou **cardiaque** (22 troubles du rythme dont 13 arrêts cardiorespiratoires), ou **respiratoire** (31 anomalies respiratoires type détresse respiratoire, etc., 21 bronchospasmes, 8 œdèmes des voies aériennes), ou encore **cutanée** (n=38) et **gastro-intestinale** (n=8).

Concernant l'apparition, 85% de ces réactions d'hypersensibilité surviennent au décours de la perfusion. Il n'est pas possible de calculer le délai médian d'apparition au cours de la cure car il n'est pas connu avec précision, il est souvent renseigné « en début de cure » ou « dès les premières gouttes ». Dans 5% des cas, l'information n'est pas renseignée. Parmi les 10% restants, la réaction survient le jour même dans 15 cas/16. Dans le dernier cas, le délai d'apparition est de 3 jours après la perfusion de paclitaxel-bévacizumab mais 1 jour après l'injection d'acide zolédronique, aussi considéré comme suspect .

Près d'un tiers de ces réactions surviennent dès la 1^{ère} exposition au paclitaxel (31%). Le nombre médian de cure avant apparition de l'hypersensibilité est de 2.

Une réaction croisée paclitaxel-docétaxel a été suspectée dans 1 cas et objectivée par des tests allergo-dermatologiques dans un autre cas .

Dans 87% des cas, le paclitaxel est le seul médicament suspect. Dans les 19 autres cas, le carboplatine est co-suspect dans 17 cas et le bévacizumab dans 2 cas. Un seul cas fait mention d'un cosuspect non anticancéreux, l'acide zolédronique. Parmi les 17 cas où le paclitaxel et le carboplatine sont co-suspects, la réaction survenait dans 11 cas pendant la perfusion de carboplatine, après celle de paclitaxel. Dans les 6 autres cas, l'ordre de perfusion n'est pas renseigné.

La posologie de paclitaxel n'est pas renseignée dans 40% des cas. S'il s'agit d'anaphylaxie (IgE dépendante), cette information n'est pas primordiale car le mécanisme n'est pas connu pour être dose-dépendant. Dans l'hypothèse de réaction non IgE-médiée, par exemple d'histaminolibération, la vitesse de perfusion est une donnée qui serait intéressante à connaître.

Sur les 10 cas documentés avec réintroduction au paclitaxel, 8 cas sont positifs et 2 négatifs.

L'évolution est majoritairement favorable dans 94% des cas. Des séquelles ont été constatées chez 3 patients, sinon l'évolution n'est pas renseignée ou inconnue dans 2 cas.

Des convulsions ou myoclonies sont survenues chez 10 patients au décours de la réaction d'hypersensibilité, ces cas sont détaillés dans le SOC Affections neurologiques.

Tableau 21. MPV et SOC Affections du système immunitaire (n = 157)

Indications	Total	Ovaire	Poumon	Sein	Utérus	Autres
Nb de cas	157	43 (27%)	49 (31%)	24 (15%)	7 (4%)	34 (22%)
Age moyen \pm ET (ans)	59,4 \pm 13,5	59,3 \pm 12,6	59,8 \pm 13	55 \pm 14,3	65,1 \pm 10,7	60,9 \pm 15,1
Age médian (ans)	60	61,5	59	51,5	68	66,5
Sexe F (%)	111 (70%)	43 F (100%)	14 F (29%)	24 F (100%)	7 F (100%)	23 F (68%)
IMC médian	24	24	24	27	31,5	24
Récidive (%)	6 (4%)	3 (7%)	1 (2%)	1 (4%)	1 (14%)	0
Métastases (%)	62 (40%)	16 (37%)	19 (39%)	15 (62%)	3 (43%)	9 (26%)
Effet retenu :						
Immunitaire						
Réaction anaphylactique (PT)	16	3	6	2	2	3
Hypersensibilité (PT)	21	5	6	7	0	3
Vasculaire						
Choc/Collapsus (PT)	74	23	18	10	2	21
Cardiaque						
Troubles du rythme (HLT)	22	7	6	4	1	4
Dont arrêt cardiorespiratoire (PT)	13	2	3	4	1	2
Respiratoire						
Anomalies respiratoires (HLT)	31	8	10	5	3	6
Bronchospasme (HLT)	21	4	8	3	1	8
Œdèmes voies aériennes (HLT)	8	2	3	3	0	1
Cutanée	38	12	15	4	2	5
Gastro-entérologie	8	5	1	0	0	2
SOC associés :						
Nerveux	10	2 (convulsions)	4 (convulsions)	1 (convulsions)	2 (myoclonies convulsions)	1 (convulsions)
Traitement anticancéreux :						
seul	55 (35%)	9	15	15	1	15
+ sels de platine	77 (49%)	31	31	0	5	10
+ zumab (bévac, trastu)	10 (6%)	0	1	9	0	0
+ autre	1 (0,6%)	0	0	0	0	1
NR	14 (9%)	3	2	0	1	8
Autres suspects	1	0	Ac. zolédonique	0	0	0
Nb de cures :						
1	49 (31%)	9	16	13	3	8
> 1	72 (46%)	26	25	8	3	11
NR	35 (22%)	8	8	3	1	15

Indications	Total	Ovaire	Poumon	Sein	Utérus	Autres
Délai d'apparition :						
- Pendant perfusion	133 (85%)	32	40	23	7	31
- Après perfusion	16 (10%)	8	6	0	0	2
- NR	8 (5%)	3	3	1	0	1
Posologie (mg/m²) :						
< 60 mg/m ²	6 (4%)	0	3	1	1	2
80 mg/m ² ± 20	34 (22%)	5	8	12	1	8
125 mg/m ² ± 25	7 (4%)	3	2	0	0	2
175 mg/m ² ± 25	46 (29%)	13	22	1	2	8
NR	63 (40%)	22	14	10	3	14
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0	0	0

❖ **SOC Affections neurologiques (n = 22)**

Le 2^{ème} SOC responsable de mise en jeu du pronostic vital par ordre de fréquence est celui des affections neurologiques (9%).

Ces affections neurologiques concernent surtout des **crises et troubles convulsifs** dont la plupart surviennent au décours d'une réaction d'hypersensibilité (n=10), toujours en début de perfusion de paclitaxel. Le 11^{ème} cas de convulsion est associé à une crise hypertensive chez une patiente de 27 ans traitée par bévacizumab et paclitaxel pour un cancer de l'ovaire, 30 jours après la dernière cure.

Les **perturbations de la conscience** concernent 5 patients, dont 4 associés à des convulsions lors d'un choc anaphylactique en début de perfusion. Le 5^{ème} cas est une syncope brutale, lors d'une cure de paclitaxel en monothérapie.

Les **neuropathies périphériques** surviennent chez 4 patients traités par paclitaxel-carboplatine, les 2 médicaments étant co-suspects à chaque fois. Dans les 2 cas où la posologie de paclitaxel est renseignée, elle se situe autour de 175 mg/m². La médiane du délai d'apparition est de 11 jours après la dernière cure de paclitaxel. Le début des troubles apparaît après un nombre médian de 3 cures de paclitaxel. L'évolution est favorable sans séquelle dans la moitié des cas. Dans un cas, elle est en cours de guérison et dans le dernier, inconnue.

Deux **états comateux** ont été rapportés : l'un en début de perfusion de paclitaxel sans autre signe décrit, l'autre dans un contexte de défaillance hépatique, 12 jours après une cure de paclitaxel-bévacizumab et associé à plusieurs anti-infectieux : amikacine, ceftazidime, ceftriaxone, fluconazole.

Concernant les 3 cas isolés suivants, le paclitaxel n'est pas le seul suspect, il est toujours associé au trastuzumab ou bévacizumab :

Un **accident vasculaire cérébral** (sans autre information) a été décrit chez une patiente de 58 ans traitée pour un cancer du sein métastatique par paclitaxel-trastuzumab, 1 mois après la dernière cure. La guérison est sans séquelle.

Une patiente de 74 ans a présenté aphasie et hémiplégie 48 heures après la dernière cure de paclitaxel-bévacizumab pour un cancer du sein métastatique. La guérison est sans séquelle.

Enfin, un cas d'**encéphalopathie hypertensive** est survenu chez une femme de 60 ans traitée par paclitaxel et bévacizumab pour un cancer du sein et de l'ovaire. Ces troubles sont apparus 22 jours après la dernière administration. Le sujet n'était pas encore rétabli au moment où ce cas a été enregistré.

Tableau 22. MPV et SOC Affections neurologiques (n = 22)

Indications	Total	Ovaire	Poumon	Sein	Utérus	Autres
Nb de cas	22	7 (32%)	4 (18%)	5 (23%)	3 (14%)	3 (14%)
Age moyen ± ET (ans)	59,9 ± 14,7	53,1 ± 17,2	65,3 ± 15,4	56,6 ± 15,3	72,7 ± 6,4	61 ± 4,6
Age médian (ans)	61	58	65	58	70	60
Sexe F (%)	19 F (86%)	7 F (100%)	2 F (50%)	5 F (100%)	3 F (100%)	2 F (67%)
IMC médian	25	22	22	26	31	25,5
Récidive (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Métastases (%)	13 (59%)	5 (71%)	3 (75%)	4 (80%)	1 (33%)	NR
Effet retenu (HLT) :						
Crises et troubles convulsifs	11	4	4	1	1	1
Perturbations de la conscience	5	3	0	0	2	0
Neuropathies périphériques	4	1	0	1	1	1
États comateux	2	1	0	1	0	0
Hémorragies du SNC et accidents vasculaires	1	0	0	1	0	0
Dysfonction corticale	1	0	0	1	0	0
Encéphalopathies	1	0	0	0	0	1
SOC associés :						
Immun	10	2 hypersensibilités	4 hypersensibilités	1 hypersensibilité	2 hypersensibilités	1 hypersensibilité
Vasc	1	1 (HTA)	0	0	0	0
Traitement anticancéreux :						
seul	4 (18%)	2	1	0	0	1
+ sels de platine	12 (54%)	4	3	1	3	1
+ zumab (bévacici, trastu)	6 (27%)	1	0	4	0	1
+ autre	0	0	0	0	0	0
NR	0	0	0	0	0	0
Autres suspects	1	0	0	Antiinfectieux	0	0
Nb de cures :						
1	5 (23%)	3	1	0	2	0
> 1	13 (59%)	2	3	4	1	2
NR	4 (18%)	2	0	1	0	1
Délai d'apparition médian (jour)	1	1	1	12	1	24
Posologie (mg/m²) :						
80 mg/m ² ± 20	6 (27%)	1	2	2	0	1
175 mg/m ² ± 25	6 (27%)	1	1	1	2	1

NR	10 (46%)	5	1	2	1	1
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0	0	0

❖ SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n = 17)

Les affections respiratoires représentent le 3^{ème} SOC (7%) des effets indésirables liés au paclitaxel, qui mettent en jeu le pronostic vital. Les cas en lien avec une réaction d'hypersensibilité ne sont pas présentés ici.

Le principal effet indésirable respiratoire est la survenue d'**œdèmes pulmonaires** (n=9). Ceux-ci sont isolés (n=6) ou associés des troubles hypertensifs (n=3). Ces œdèmes surviennent dans quasi la moitié des cas lors de la 1^{ère} exposition au paclitaxel (n=4). Celui-ci est le seul suspect dans les ¾ des cas. Parmi les co-suspects, nous retrouvons le carboplatine (n=2) et le bévacizumab (n=1). L'œdème pulmonaire apparaît au cours de la perfusion dans 4 cas, dans la journée qui suit dans 3 cas. Dans 1 cas, le délai d'apparition n'a pas été renseigné. Dans le dernier cas, l'œdème pulmonaire apparaît 4 jours après la cure mais une cardiomyopathie est présente.

Les **thromboses et embolies pulmonaires** sont le 2^{ème} type d'effet indésirable respiratoire, il s'agit uniquement d'embolie pulmonaire (n=4). Le paclitaxel n'est jamais le seul médicament suspect, il est associé au carboplatine (n=2), bévacizumab (n=1), cisplatine (n=1) et Eprex® (n=1). L'embolie pulmonaire survient 14 jours après la dernière administration de paclitaxel (médiane). Dans la moitié des cas, le cancer est métastatique. La dose de paclitaxel n'est jamais renseignée.

Concernant les 3 autres cas isolés :

Une patiente a présenté une **hypoxie** isolée, 3h après le début de la 1^{ère} perfusion de paclitaxel, qui était le seul médicament suspect. Le diagnostic final était une insuffisance respiratoire (SAI).

Un cas de **pneumopathie interstitielle** non infectieuse a été rapporté chez une patiente traitée pour un cancer du sein par 5 chimiothérapies anticancéreuses différentes sur 4 mois. Les 5 chimiothérapies ont été considérées comme suspectes. L'évolution a été favorable sous corticothérapie.

Un cas de **fistule oesophago-bronchique** a été décrit chez une patiente traitée pour un cancer pulmonaire métastatique par paclitaxel et bévacizumab, 15 jours après la 5^{ème} administration. Ces 2 médicaments ont été retenus comme suspects. Cet effet indésirable est bien décrit et connu avec le bévacizumab.

Tableau 23. MPV et SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n = 17)

Indications	Total	Ovaire	Poumon	Sein	Utérus	Autres
Nb de cas	17	3 (18%)	5 (29%)	6 (35%)	1 (6%)	2 (12%)
Age moyen ± ET (ans)	65,1 ± 12,3	56,7 ± 13,3	65 ± 10,1	72,2 ± 12,3	-	63 ± 14,4
Age médian (ans)	62	50	59	74,5	52	63
Sexe F (%)	13 F (76%)	3 F (100%)	2 F (40%)	6 F (100%)	1 F (100%)	1 F (50%)
IMC médian	23	19	26	22	26	NR
Récidive (%)	2 (12%)	NR	1 (20%)	1 (17%)	NR	NR
Métastases (%)	8 (47%)	2 (67%)	3 (60%)	3 (50%)	NR	NR
Effet retenu (HLT) :						
CÉdèmes pulmonaires	9	2	2	4	0	1
Thromboses et embolies pulmonaires	4	1	1	0	1	1
Anomalies respiratoires	1	0	1	0	0	0
Pneumopathies	1	0	0	1	0	0
Affections bronchiques	1	0	1	0	0	0
SOC associés :						
Vasculaire	3	1 (HTA)	0	2 (HTA)	0	0
Cardiaque	1	0	0	1 (cardiomyopathie)	0	0
Traitement anticancéreux :						
seul	5 (29%)	2	0	3	0	0
+ sels de platine	8 (47%)	1	3	2	1	1
+ zumab (bévac, trastu)	2 (12%)	0	1	1	0	0
+ autre	1 (6%)	0	1	0	0	0
NR	1 (6%)	0	0	0	0	1
Autre(s) suspect(s)	2	Eprex®	Skénan®	0	0	0
Nb de cures :						
1	6 (35%)	0	3	3	0	0
> 1	7 (41%)	3	2	1	1	0
NR	4 (24%)	0	0	2	0	2
Délai d'apparition médian (j)	1	1	1	1	120	7
Posologie (mg/m²) :						
80 mg/m ² ± 20	4	1	1	2	0	0
175 mg/m ² ± 25	1	0	1	0	0	0
NR	12	2	3	4	1	2
Interaction médicamenteuse	1	0	1	0	0	0

❖ SOC Affections cardiaques (n = 16)

Le 4^{ème} SOC le plus fréquemment décrit lors des mises en jeu du pronostic vital concerne la sphère cardiaque (6%). Parmi les patients concernés par les atteintes cardiaques, 81% sont des femmes et plus de la moitié sont traitées pour un « cancer du sein » (56%). Les troubles du rythme cardiaque et arrêts associés à une réaction d'hypersensibilité ne sont pas décrits ici.

La plupart des effets indésirables cardiaques surviennent à partir de la 2^{ème} cure de paclitaxel mais cette donnée n'est pas renseignée dans 37,5% des cas. Le délai médian d'apparition est 10,5 jours. Dans 3 cas seulement, le paclitaxel est le seul médicament suspect : 1 infarctus du myocarde, 1 angine de poitrine, tous deux en cours de perfusion, et 1 syndrome coronarien aigu 3 jours après l'injection de paclitaxel en monothérapie. Dans les 13 autres cas, le paclitaxel est toujours co-suspect.

Les 7 cas de **troubles artériels coronaires** concernent majoritairement des troubles ischémiques d'origine coronarienne – dont 4 syndromes coronariens aigus et 2 crises d'angor – et une coronaropathie (SAI). Le délai médian d'apparition de ces troubles coronariens est 2 jours après l'administration de paclitaxel et ils surviennent dès la 1^{ère} cure dans 4 cas/7. Le paclitaxel est le seul médicament suspect dans 3 cas, sinon il est associé au carboplatine (n=1), au carboplatine et bévacizumab (n=1), au trastuzumab (n=1) ou à la gemcitabine (n=1). La posologie médiane de paclitaxel est 175 mg/m².

Parmi les 7 cas d'**insuffisance cardiaque**, le paclitaxel est toujours co-suspect avec d'autres médicaments : trastuzumab (n=3), bévacizumab (n=3), épirubicine-cyclophosphamide-5-fluorouracile (n=1) et carboplatine (n=1). Deux cas de décompensation ont été décrits dont 1 en cours de perfusion de paclitaxel-carboplatine. Le délai médian d'apparition de l'insuffisance cardiaque est de 30 jours après la dernière administration de paclitaxel. L'exposition antérieure à une anthracycline est mentionnée dans 2 cas. La posologie médiane de paclitaxel est 175 mg/m² (renseignée dans 2 cas).

Les 2 cas de **troubles du myocarde** concernent des cardiomyopathies, associées dans 1 cas à un œdème aigu pulmonaire. Le paclitaxel n'est jamais le seul médicament suspect, il est associé au carboplatine (n=1) ou à d'autres chimiothérapies (épirubicine, 5-fluorouracile, cyclophosphamide, farmorubicine) et au bisoprolol. Ce dernier cas s'est compliqué d'un arrêt cardiorespiratoire.

Parmi les SOC associés, une pancytopenie a été décrite de façon concomitante à une insuffisance cardiaque chez une patiente traitée par multiples chimiothérapies dont une anthracycline. Une patiente traitée pour un cancer du sein par paclitaxel-bévacizumab a développé un syndrome néphrotique en parallèle d'une insuffisance cardiaque .

Tableau 24. MPV et SOC Affections cardiaques (n = 16)

Indications	Total	Ovaire	Poumon	Sein	Utérus	Autres
Nb de cas	16	2 (13%)	1 (6%)	9 (56%)	0	4 (25%)
Age moyen \pm ET (ans)	64,8 \pm 10,3	71 \pm 9,9	-	60,4 \pm 9,5	-	71 \pm 11
Age médian (ans)	62	71	66	60	-	70,5
Sexe F (%)	13 F (81%)	2 F (100%)	0	9 F (100%)	-	2 F (50%)
IMC médian	25,5	28	22	23	-	24
Récidive (%)	NR	NR	NR	NR	-	NR
Métastases (%)	8 (50%)	2 (100%)	1 (100%)	5 (56%)	-	NR
Effet retenu (HLGT) :						
Troubles artériels coronaires	7	1	1	1	-	4
Insuffisances cardiaques	7	1	0	6	-	0
Cardiomyopathies	2	0	0	2	-	0
SOC associés :						
Respiratoire	1	0	0	1 (OAP)	-	0
Rénal	1	0	0	1 (SD néphrotique)	-	0
Hématologique	1	0	0	1 (pancytopenie)	-	0
Traitement anticancéreux :						
seul	1 (6%)	0	0	1	-	0
+ sels de platine	3 (19%)	2	0	0	-	1
+ zumab (bévac, trastu)	8 (50%),	0	0	8	-	0
+ autre	3 (19%)	0	1	0	-	2
NR	1 (6%)	0	0	0	-	1
Autres médicaments suspects	1	0	0	bisoprolol	-	0
Nb de cures :						
1	4 (25%)	1	1	0	-	2
> 1	6 (37,5%)	1	0	4	-	1
NR	6 (37,5%)	0	0	5	-	1
Délai d'apparition médian (j)	10,5	1	17	30	-	1,5
Posologie (mg/m²) :						
80 mg/m ² \pm 20	3 (19%)	1	0	1	-	1
175 mg/m ² \pm 25	5 (31%)	1	1	1	-	2
NR	8 (50%)	0	0	7	-	1
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0	-	0

❖ SOC Affections hématologiques et du système lymphatique (n = 12)

Le SOC Affections hématologiques représentent 5% des effets indésirables du paclitaxel qui ont mis en jeu le pronostic vital des patients. Le délai médian d'apparition de l'atteinte hématologique est de 6,5 jours après la dernière administration de paclitaxel. La toxicité est cumulative et apparaît à la 3^{ème} administration de paclitaxel. La posologie de paclitaxel n'est pas renseignée dans 3 cas sur 12.

La prescription de facteurs de croissances granulocytaires n'est pas renseignée dans les commentaires des cas.

Ces atteintes hématologiques concernent essentiellement des **insuffisances médullaires** (n=8) qui apparaissent dans un délai médian de 12 jours. Dans 1 cas, le paclitaxel est le seul suspect (seule chimiothérapie anticancéreuse prescrite). Dans les ¾ des cas, au moins un sel de platine est associé au paclitaxel. Lorsqu'elle est renseignée (n=2), la posologie du paclitaxel est supérieure ou égale à 175 mg/m².

Dans 4 cas, l'insuffisance médullaire a été suivie de complications : entérite avec perforation jéjunale et hémorragique digestive (n=1), sepsis (n=2), pneumopathie (n=1). Ces 4 cas sont décrits plus précisément dans le SOC Infections et infestations. Concernant l'autre SOC associé, il s'agit d'un cas d'insuffisance cardiaque chez une patiente traitée par trastuzumab et paclitaxel rapportée en même temps qu'une pancytopenie.

Deux cas de **thrombocytopénies** ont été rapportés. Le paclitaxel est toujours associé à d'autres chimiothérapies anticancéreuses, dont bévacizumab (n=2), oxaliplatine-5-fluorouracile (n=1). Le délai d'apparition est d'un jour dans les 2 cas. Des manifestations liées à la thrombocytopénie sont présentes dans 1 cas (épistaxis, ecchymoses, pétéchies). L'imputabilité d'anti sécrétoires gastriques (ésoméprazole, ranitidine) a aussi été retenue dans cette thrombocytopénie.

Une **neutropénie** est apparue chez un patient traité pour un cancer de l'estomac, 4 jours après sa 1^{ère} cure de paclitaxel monothérapie. L'évolution a été favorable.

Un cas de **thrombocytose** a été rapporté le jour même de l'administration d'une 3^{ème} cure de paclitaxel-carboplatine. Il n'y a pas d'autres médicaments suspects. La chronologie est douteuse.

Tableau 25. MPV et SOC Affections hématologiques et du système lymphatique (n = 12)

Indications	Total	Ovaire	Poumon	Sein	Utérus	Autres
Nb de cas	12	1 (8%)	2 (17%)	3 (25%)	0	6 (50%)
Age moyen ± ET (ans)	59,8 ± 11,8	-	70,5 ± 9,2	59 ± 2	-	55,7 ± 14,7
Age médian (ans)	60	66	70,5	59	-	51
Sexe F (%)	8 F (67%)	1 F (100%)	1 F (50%)	3 F (100%)	-	3 F (50%)
IMC médian	26	NR	26	31	-	25
Récidive (%)	NR	NR	NR	NR	-	NR
Métastases (%)	6 (50%)	1 (100%)	2 (100%)	1 (33%)	-	2 (33%)
Facteur de croissance	NR	NR	NR	NR	-	NR
Effet retenu (HLGT) :						
Insuffisances médullaires	8	1	2	2	-	3
Thrombocytopénies	2	0	0	1	-	1
Neutropénies	1	0	0	0	-	1
Thrombocytoses	1	0	0	0	-	1
SOC associés :						
Infectieux	3	0	2 (sepsis, pneumop)	0	-	1 (sepsis)
Gastrique	1	0	0	0	-	1 (entérite)
Cardiaque	1	0	0	1 (insuff. cardiaque)	-	0
Traitement anticancéreux :						
seul	2 (17%)	0	0	1	-	1
+ sels de platine	5 (42%)	1	2	0	-	2
+ zumab (bévac, trastu)	2 (17%)	0	0	2	-	0
+ autre	3 (25)	0	0	0	-	3
NR	0	0	0	0	-	0
Autres médicaments suspects	2	0	0	ésoméprazole, ranitidine	-	0
Nb de cures :						
1	4 (33%)	0	1	1	-	2
> 1	6 (50%)	1	0	1	-	4
NR	2 (17%)	0	1	1	-	0
Délai médian d'apparition	6,5 jours	7 jours	39 jours	11 jours	-	5 jours
Posologie (mg/m²) :						
80 mg/m ² ± 20	1 (17%)	0	0	1	-	0
125 mg/m ² ± 25	1 (17%)	0	0	0	-	0
> 200 mg/m ²	1 (17%)	0	1	0	-	1
NR	9 (75%)	1	1	2	-	5
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0	-	0

❖ SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (n = 10)

Dix cas de cancer secondaire imputés aux chimiothérapies anticancéreuses ont été notifiés. L'âge moyen de ces patients semble plus jeune que les autres SOC, bien que l'effectif soit faible. La moitié des patients sont en situation métastatique, on peut supposer qu'ils ont été exposés à plusieurs lignes de chimiothérapie antérieurement, bien que cette information ne soit pas toujours mentionnée dans les cas. En moyenne, 4,5 chimiothérapies anticancéreuses sont suspectes.

Parmi ces cancers secondaires, 90% sont des **leucémies aiguës myéloïdes**. Le paclitaxel n'est jamais le seul médicament suspect. Le délai d'apparition par rapport à la dernière cure de paclitaxel varie entre 8 mois et 3 ans, la médiane est 12 mois. La posologie médiane de paclitaxel n'est renseignée que dans 1 seul cas (175 mg/m²).

Le dernier cas concerne un **lymphome malin non hodgkinien à cellules T**, apparu chez une patiente de 45 ans, traitée pour un cancer du sein, qui a reçu plusieurs lignes de chimiothérapie qui sont toutes suspectes : cyclophosphamide, épirubicine, trastuzumab. Le diagnostic a été fait 2,5 ans après les dernières cures de paclitaxel.

Tableau 26. MPV et SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (n = 10)

Indications	Total	Ovaire	Poumon	Sein	Utérus	Autres
Nb de cas	10	3 (30%)	1 (10%)	4 (40%)	0	2 (20%)
Age moyen ± ET (ans)	54,8 ± 13,6	60 ± 6	-	55 ± 14,4	-	50 ± 28,3
Age médian (ans)	55	60	48	50,5	-	50
Sexe F (%)	9 F (90%)	6 F (100 F)	1 F (100%)	4 F (100%)	-	1 F (50%)
IMC médian	25	NR	NR	21	-	25
Récidive (%)	1 (10%)	NR	NR	NR	-	1 (50%)
Métastases (%)	5 (50%)	2 (67%)	NR	2 (50%)	-	1 (50%)
Effet retenu (HLT) :						
Leucémies aiguës myéloïdes	9	3	1	3	-	2
Lymphomes	1	0	0	1	-	0
SOC associés :	0	-	-	-	-	-
Traitement anticancéreux :						
seul	0	0	0	0	-	0
+ sels de platine	5 (50%)	3	1	0	-	0
+ zumab (bévac, trastu)	2 (20%)	0	0	2	-	0
+ autre	3 (30%)	0	0	2	-	2 (1 Abraxane®)
NR	0	0	0	0	-	0
Autres suspects :						
Alkylants						
-Sels de platine	2	Cisplatine		Carboplatine		
-Moutardes à l'azote	2	Cyclophosphamide				Ifosfamide
Inhib. de topoisomérase						
-Anthracyclines	3	Doxorubicine		Farmorubicine Etoposide		Doxorubicine Etoposide Irinotécan
-Δ podophyllotoxines	2					
-Δ camptothécines	1					
Antimétabolites	3			5-FU		5-FU, gemcitabine
Vinca-alkaloïdes	1			Vinorelbine		
Autres	2			Hydréa®, Vercyte®, Xagrid®		Bléomycine
Nb de cures :						
1	0	0	0	0	-	0
> 1	7 (70%)	3	1	2		1
NR	3 (30%)	0	0	2		1
Délai d'apparition médian	14,5 mois	12 mois	12 mois	33 mois	-	14,5 mois
Posologie (mg/m²) :						
80 mg/m² ± 20	1 (10%)	0	0	1	-	0
175 mg/m² ± 25	1 (10%)	0	0	0		1
NR	8 (80%)	3	1	3		1
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0	-	0

❖ SOC Affections vasculaires (n = 6)

Les affections vasculaires représentent 2% des effets indésirables du paclitaxel mettant en jeu le pronostic vital. Ils surviennent chez des patients de sexe féminin, majoritairement en situation métastatique (83%).

Quatre patientes ont présenté des **troubles hypertensifs vasculaires**, toujours associés à un autre tableau : dans 3 cas à un œdème aigu du poumon (OAP) et dans 1 cas à une crise convulsive. L'hypertension artérielle survenait en cours de perfusion (n=2) ou dans les 24-48h qui suivaient la cure (n=2). Les posologies de paclitaxel sont globalement faibles, autour de 60 mg/m² (médiane). Dans 3 cas, le paclitaxel est en monothérapie et le seul suspect. Dans le 4^{ème} cas, il est associé à bévacizumab.

Un cas de **thrombose** a été déclaré : il s'agissait d'un thrombus intracardiaque, chez une patiente de 52 ans, traitée par paclitaxel-trastuzumab pour un cancer du sein métastatique. Ce thrombus a été découvert 11 mois après le début de la chimiothérapie, la date par rapport à la dernière administration n'est pas mentionnée dans le dossier.

Le dernier cas concerne une patiente de 72 ans traitée pour un cancer du pancréas avec carcinose péritonéale par l'association Abraxane® et gemcitabine. Un **syndrome d'hyperperméabilité capillaire** a été diagnostiqué 7 jours après l'ajout d'Abraxane® . Le recours à des facteurs de croissance type G-CSF n'est pas mentionné dans le commentaire.

Tableau 27. MPV et SOC Affections vasculaires (n = 6)

Indications	Total	Ovaire	Poumon	Sein	Utérus	Autres
Nb de cas	6	2 (33%)	0	3 (50%)	0	1 (17%)
Age moyen ± ET (ans)	59,7 ± 20,9	38,5 ± 16,3	-	69,7 ± 17	-	-
Age médian (ans)	61,5	38,5	-	71	-	72
Sexe F (%)	6 F (100%)	2 F (100%)	-	3 F (100%)	-	1 F (100%)
IMC médian	20	19,5	-	24	-	NR
Récidive (%)	NR	NR	-	NR	-	NR
Métastases (%)	5 (83%)	2 (100%)	-	2 (67%)	-	1 (100%)
Effet retenu (HLGT) :						
Troubles hypertensifs vasculaires	4	2		2		0
Embolies et thromboses	1	0		0		1 (Abraxane®)
Baisses et troubles non spécifiques de la pression artérielle	1	0		1		0
SOC associés :						
Respiratoire	2	1 (OAP)	-	1 (OAP)	-	0
Nerveux	1	1 (convulsions)		0		0
Traitement anticancéreux :						
seul	3 (50%)	1		2		0
+ sels de platine	0	0		0		0
+ zumab (bévac, trastu)	2 (33%)	1		1		0
+ autre	1 (17%)	0		0		1 (Abraxane®)
NR	0	0		0		0
Autre(s) suspect(s)	0	0	-	0	-	0
Nb de cures :						
1	2 (33%)	0	-	2	-	0
> 1	3 (50%)	2		0		1
NR	1 (17%)	0		1		0
Délai d'apparition médian (j)	1,5	1,5	-	1	-	7
Posologie (mg/m ²) :						
80 mg/m ² ± 20	3 (50%)	2	-	1	-	0
NR	3 (50%)	0		2		1
Interaction médicamenteuse	0	0	-	0	-	0

❖ SOC Infections et infestations (n = 4)

Quatre infections ont été responsable de mise en jeu du pronostic vital, toutes étaient consécutives à une insuffisance médullaire induite par la chimiothérapie.

Le paclitaxel est toujours prescrit en association, jamais en monothérapie : carboplatine (n=2), carboplatine et trastuzumab (1), ifosfamide et cisplatine (n=1). La posologie n'est renseignée que dans la moitié des cas mais elles sont dans la fourchette haute : 175 mg/m² (cancer du poumon) et 250 mg/m² (cancer des testicules).

Le délai d'apparition de l'infection est lié à celui de l'atteinte hématologique, il est globalement court : 8 jours.

La mention de prescription de facteurs de croissance, avant l'apparition de l'atteinte hématologique et de l'infection n'est pas mentionnée dans ces 4 cas.

Deux **chocs septiques** sont déclarés, l'un à point de départ digestif chez une patiente de 77 ans traitée par paclitaxel-carboplatine pour un cancer pulmonaire métastatique ; l'autre à point de départ urinaire chez un homme de 41 ans traité par une 2^{ème} ligne de chimiothérapie pour un cancer des testicules, par une 1^{ère} cure de paclitaxel, ifosfamide et cisplatine .

Une **pneumonie infectieuse** apparait 10 jours après la 2^{ème} cure de paclitaxel-carboplatine pour un cancer du poumon chez un patient de 64 ans

Le dernier cas est une **entérite infectieuse** dans un contexte de pancytopénie avec diarrhées et fièvre, chez une patiente de 62 ans traitée par paclitaxel, carboplatine et trastuzumab. Des perforations multiples du jéjunum ont conduit à une résection intestinale.)

Tableau 28. MPV et SOC Infections et infestations (n = 4)

Indication	Total	Poumon	Autres
Nb de cas	4	2 (50%)	2 (50%)
Age moyen ± ET	61 ± 14,9	70,5 ± 9,2	51,5 ± 14,8
(min ; max)	(41; 77)	(64; 77)	(41;62)
Age médian	63	70,5	51,5
Sexe F	2 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
Récidive	NR	NR	NR
Métastases	2 (50%)	2 (100%)	0
IMC médian	26	26	27,5
Effet retenu (HLT) :			
Etat septique, bactériémie, virémie et fongémie NCA	2	1	1
Infections des voies aériennes inférieures et des poumons	1	1	0
Infections abdominales et gastro-intestinales	1	0	1
SOC associés :			
Hématologique	4	2	2
Gastroentérologique	1	0	1 (perforation intestinale)
Traitement anticancéreux :			
seul	0	0	0
+ sels de platine	2 (50%)	2	0
+ zumab (béva, trastu)	0	0	0
+ platine+zumab	1 (25%)	0	1
+ autres	1 (25%)	0	1
Autres médicaments suspects	0	0	0
Interaction médicamenteuse	0	0	0
Nb de cures :			
1	2 (50%)	1	1
> 1	1 (25%)	0	1
NR	1 (25%)	1	0
Délai d'apparition médian (j)	8	6,5	9,5
Posologie paclitaxel (mg/m²) :			
80 mg/m ² ± 20	0	0	0
175 mg/m ² ± 20	1 (25%)	1	0
>	1 (25%)	0	1
NR	2 (50%)	1	1

❖ SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 3)

Les affections cutanées représentent 1% des effets indésirables du paclitaxel qui mettent en jeu le pronostic vital. Les informations concernant ces cas sont résumés dans le tableau suivant.

L'**affection des ongles et du lit unguéal** est une onycholyse apparue à partir de la 12^{ème} injection hebdomadaire de paclitaxel monothérapie. La sévérité du cas n'est pas explicitée dans le commentaire mais a conduit à un changement de ligne thérapeutique.

Le cas de **dermite** est un syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire apparu 2,5 mois après le début d'une chimiothérapie par paclitaxel-carboplatine-bévacizumab. Les posologies ne sont pas renseignées.

Le dernier cas est une **exfoliation cutanée**, péri-orifice du nez et de la bouche, associée à une mucite, en cours de traitement par paclitaxel (SAI).

Tableau 29. MPV et SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 3)

Indications	Total	Ovaire	Autres
Nb de cas	3	1 (50%)	2 (50%)
Age moyen ± ET (ans)	59,5 ± 9	-	55 ± 5,7
Age médian (ans)	57,5	56	55
Sexe F (%)	2 F (75%)	1 F (100%)	1 F (50%)
IMC médian	24	NR	24
Récidive (%)	NR	NR	NR
Métastases (%)	1 (25%)	0	1 (50%)
Effet retenu (HLT) :			
Affections des ongles et du lit unguéal	1	1	0
Dermites	1	0	1
Affections exfoliatrices	1	0	1
SOC associés :			
Hépatique	1	0	1 (cytolyse)
Traitement anticancéreux :			
seul	1 (25%)	1	0
+ sels de platine	1 (25%)	0	0
+ zumab (bévac, trastu)	0	0	0
+ autre	1 (25%)	0	1
NR	1 (25%)	0	1
Autre(s) suspect(s)	0	0	0
Nb de cures :			
1	0	0	0
> 1	3 (75%)	1	1
NR	1 (25%)	0	1
Délai d'apparition médian (j)	79,5	84	75
Posologie (mg/m²) :			
80 mg/m ² ± 20	0	0	0
125 mg/m ² ± 25	0	0	0
175 mg/m ² ± 25	0	0	0
NR	3 (100%)	1	2
Interaction médicamenteuse	0	0	0

❖ SOC Affections gastro-intestinales (n = 3)

Les affections gastro-intestinales représentent 1% des effets indésirables du paclitaxel qui mettent en jeu le pronostic vital.

Une **pancréatite aiguë** est apparue 5 jours après une 1^{ère} cure de paclitaxel-carboplatine. Il n'y a pas eu de rechallenge des 2 suspects. La guérison était en cours au moment du codage.

Dans un contexte de pancytopenie, une patiente de 62 ans a présenté une **entérite leucopénique**, compliquée d'hémorragie et perforation jéjunale et choc, 13 jours après la 2^{ème} cure de chimiothérapie par paclitaxel, carboplatine et trastuzumab. Le type de cancer n'est pas précisé. L'évolution est favorable et il n'y a pas eu de rechallenge. Ce cas a été développé dans les SOC Affections hématologiques et Infections.

Le dernier cas est une **nécrose œsophagienne**, chez une patiente traitée pour un cancer du sein métastatique par paclitaxel et bévacizumab. L'effet est apparu 12 jours après la 10^{ème} cure. Il n'y a pas eu de rechallenge, le sujet n'était pas encore rétabli au moment du codage.

Tableau 30. MPV et SOC Affections gastro-intestinales (n = 3)

Indications	Total	Sein	Utérus	Autres
Nb de cas	3	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
Age moyen ± ET (ans)	53,3 ± 10,3	-	-	-
Age médian (ans)	56	56	42	62
Sexe F (%)	3 F (100%)	1 F (100%)	1 F (100%)	1 F (100%)
IMC médian	29	22	29	35
Récidive (%)	NR	NR	NR	NR
Métastases (%)	1 (33%)	1 (100%)	0	0
Effet retenu (HLT) :				
Pancréatites aigue et chronique	1 (33%)	0	1	0
Troubles inflammatoires GI*	1 (33%)	0	0	1
Nécrose et gangrène GI*	1 (33%)	1	0	0
SOC associés :				
Hématologique	1	0	0	1 (pancytopenie)
Traitement anticancéreux :				
seul	0	0	1	0
+ sels de platine	1 (33%)	0	0	0
+ zumab (bévac, trastu)	1 (33%)	1	0	0
+ autre	1 (33%)	0	0	1
NR	0	0	0	0
Autre(s) suspect(s)	0	0	0	0
Nb de cures :				
1	1 (33%)	0	1	0
> 1	2 (67%)	1	0	1
NR	0	0	0	0
Délai d'apparition médian (j)	12	12	5	13
Posologie (mg/m²) :				
80 mg/m ² ± 20	1 (33%)	0	1	0
175 mg/m ² ± 25	0	0	0	0
NR	2 (67%)	1	0	1
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0

* GI : gastro-intestinaux

❖ SOC Affections hépatobiliaires (n = 3)

Les affections hépatobiliaires représentent 2% des effets indésirables du paclitaxel qui mettent en jeu le pronostic vital.

Deux cas de **cytolyse hépatique** ont été décrits. Dans un cas, des anti-infectieux (amikacine, ceftazidime, ceftriaxone, fluconazole) ont été prescrits après la dernière cure de chimiothérapie (paclitaxel-bévacizumab) dans un contexte de neutropénie fébrile. Un coma hépatique survient 12 jours après. Le 2^{ème} cas de cytolyse est peu informatif.

Le cas d'**hépatite** survient au décours d'un choc anaphylactique pendant la perfusion de paclitaxel.

Tableau 31. MPV et SOC Affections hépatobiliaires (n = 3)

Indications	Total	Sein	Autres
Nb de cas	3	2 (37%)	1 (33%)
Age moyen ± ET (ans)	52,3 ± 13,1	53 ± 18,4	-
Age médian (ans)	51	53	51
Sexe F (%)	3 F (100%)	2 F (100%)	1 F (100%)
IMC médian	41	41	NR
Récidive (%)	NR	NR	NR
Métastases (%)	2 (67%)	2 (100%)	NR
Effet retenu (HLT) :			
Cytolyse hépatique	2	1	1
Hépatite	1	1	0
SOC associés :			
Nerveux	1	1 (coma)	0
Immun	1	1 (choc)	0
Cutané	1	0	1 (exfoliation cutanée)
Traitement anticancéreux :			
seul	0	0	0
+ sels de platine	0	0	0
+ zumab (bévac, trastu)	2 (67%)	2	0
+ autre	0	0	0
NR	1 (33%)	0	1
Autre(s) suspect(s)	1	Anti-infectieux	0
Nb de cures :			
1	1 (33%)	1	0
> 1	0	0	0
NR	2 (67%)	1	1
Délai d'apparition médian (j)	6,5	6,5	NR
Posologie (mg/m²) :			
80 mg/m ² ± 20	0	0	0
175 mg/m ² ± 25	1 (33%)	1	0
NR	2 (67%)	1	1
Interaction médicamenteuse	0	0	0

❖ SOC Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (n = 1)

Une patiente de 52 ans traitée pour un cancer du sein récidivant par paclitaxel et bévacicumab a présenté une **nécrose de la paroi thoracique**, 2 mois après le début des cures. La chimiothérapie a été arrêtée et le sujet n'était pas encore rétabli au moment de l'enregistrement du cas.

Tableau 32. MPV et SOC Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (n = 1)

Indications	Sein
Nb de cas	1
Age moyen ± ET (ans)	-
Age médian (ans)	52
Sexe F (%)	1 F (100%)
IMC médian	NR
Récidive (%)	1 (100%)
Métastases (%)	NR
Effet retenu (HLT) :	
Signes et symptômes musculosquelettiques	1
SOC associés :	0
Traitement anticancéreux :	
seul	0
+ sels de platine	0
+ zumab (bévac, trastu)	1 (100%)
+ autre	0
NR	0
Autre(s) suspect(s)	0
Nb de cures :	
1	0
> 1	1 (100%)
NR	0
Délai d'apparition médian (j)	60
Posologie (mg/m ²) :	
< 50	0
≤ 50 < 100	0
≤ 100 < 150	0
150 ≤	0
NR	1 (100%)
Interaction médicamenteuse	0

Une synthèse des cas graves de décès et de mise en jeu du pronostic vital a été faite **par année** de 2002 à 2017, afin de rechercher une évolution des caractéristiques des patients ou des pratiques au fil des ans.

Tableau 33. Synthèse par année des cas de mise en jeu du pronostic vital (MPV)

MPV	2002	2004	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
OVAIRE	5	4	3	4	3	3	5	1	4	2	5	
POUMON	2	10	3	1	3	7	4	4	2	3	4	2
SEIN		3	1	7	5	3	6	3	3	3	7	3
UTERUS			1				1	1	2	1	2	
ORL		1							1			
URO				1			1			1		
NR et AUTRES	2	4	3	3	1	1		1	4	5	2	3
META	3	11	5	8	8	9	4	7	7	7	8	3
RECIDIVE		3	0	0	0	1	2	1	0	1	0	1
Traitement												
Paclitaxel	1	5	4	4	6	6	4	1	3	5	7	4
P+ platine	7	17	6	5	2	3	8	6	8	6	10	2
P –zumab		2	1	5	4	2	4	2	4	2	3	
P platine zumab				1		2	1	1				
NR et autres	1	2		1			1		1	2	2	2
SOC principal de l'atteinte												
HEMATO						1		1	2		1	1
IMMUN	5	21	10	11	7	8	13	7	9	13	10	4
GASTRO						1			1			
NEURO	1	1		1	3	1			2	1		
VASCULAIRE									1		3	1
INFECTIEUX			1					1		1		
CARDIO	1	2		1	1	1	3				3	
PNEUMO	2	1			1	1	1				4	1
DERMATO		1						1				
MUSCULAIRE							1					
TUMEURS				3								1

Tableau 34. Synthèse par année des cas de décès

DECES	2002	2004	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
OVAIRE	1	2	2		2		2			2	2	
POUMON	1		1	2	3	3	3	3	2	3	2	
SEIN	2	2	3	1	1		3	4	1	5	2	1
UTERUS	1							1				
ORL								1			1	
URO							1			1		1
NR et AUTRES		1			1				2	1	3	1
META	4	2	6	3	7	2	5	6	2	10	7	2
RECIDIVE	2	0	1	2	0	0	2	1	0	7	1	2
Traitement												
Paclitaxel	1	1	1					2	1	5	2	1
P+ platine	2	1	1	2	6	1	4	4	2	3	4	
P –zumab	2	1	4	1	1	1	2	3	1	4	1	2
P platine zumab							1				1	
NR et autres		2				1	1		1		2	
SOC principal de l'atteinte												
HEMATO		1	2	1			1	1				
IMMUN		2	2			1		1	1		1	1
GASTRO			1						1	2	1	
NEURO	1							2		1	1	
VASCULAIRE			1									
INFECTIEUX		1		2		1	1	2	1	2	3	1
CARDIO	2						1	2			1	
PNEUMO	2						1	1	1	4	1	1
DERMATO		1										
MUSCULAIRE												
TUMEURS							3		1	1	1	
GENERAUX						1				2	1	
HEPATO							1					

Tableau 35. Synthèse par année des cas de décès et MPV

MPV et DECES	2002	2004	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
OVAIRE	6	6	5	4	5	3	7	1	4	4	7	0
POUMON	3	10	4	3	6	10	7	7	4	6	6	2
SEIN	2	5	4	8	6	3	9	7	4	8	9	4
UTERUS	1	0	1	0	0	0	1	2	2	1	2	0
ORL	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
URO	0	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	1
NR et AUTRES	2	5	3	3	2	1	0	1	6	6	5	4
META	7	13	11	11	15	11	9	13	9	17	15	5
RECIDIVE	2	3	1	2	0	1	4	2	0	8	1	3
Traitement												
Paclitaxel	2	6	5	4	6	6	4	3	4	10	9	5
P+ platine	9	18	7	7	8	4	12	10	10	9	14	2
P –zumab	2	3	5	6	5	3	6	5	5	6	4	2
P platine zumab	0	0	0	1	0	2	2	1	0	0	1	0
NR et autres	1	4	0	1	0	1	2	0	2	2	4	2
SOC principal de l'atteinte												
HEMATO	0	1	2	1	0	1	1	2	2	0	1	1
IMMUN	5	23	12	11	7	9	13	8	10	13	11	5
GASTRO	0	0	1	0	0	1	0	0	2	2	1	0
NEURO	2	1	0	1	3	1	0	2	2	2	1	0
VASCULAIRE	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	3	1
INFECTIEUX	0	1	1	2	0	1	1	3	1	3	3	1
CARDIO	3	2	0	1	1	1	4	2	0	0	4	0
PNEUMO	4	1	0	0	1	1	2	1	1	4	5	2
DERMATO	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
MUSCULAIRE	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
TUMEURS	0	0	0	3	0	0	3	0	1	1	1	1

La figure 7 représente le taux de notification cumulé pour les cas de décès et mise en jeu du pronostic vital par an, de 2002 à 2016. On observe un pic de notification en 2004 suivi d'un autre en 2012 et qu'une légère réascension du taux de notification à partir de 2015.

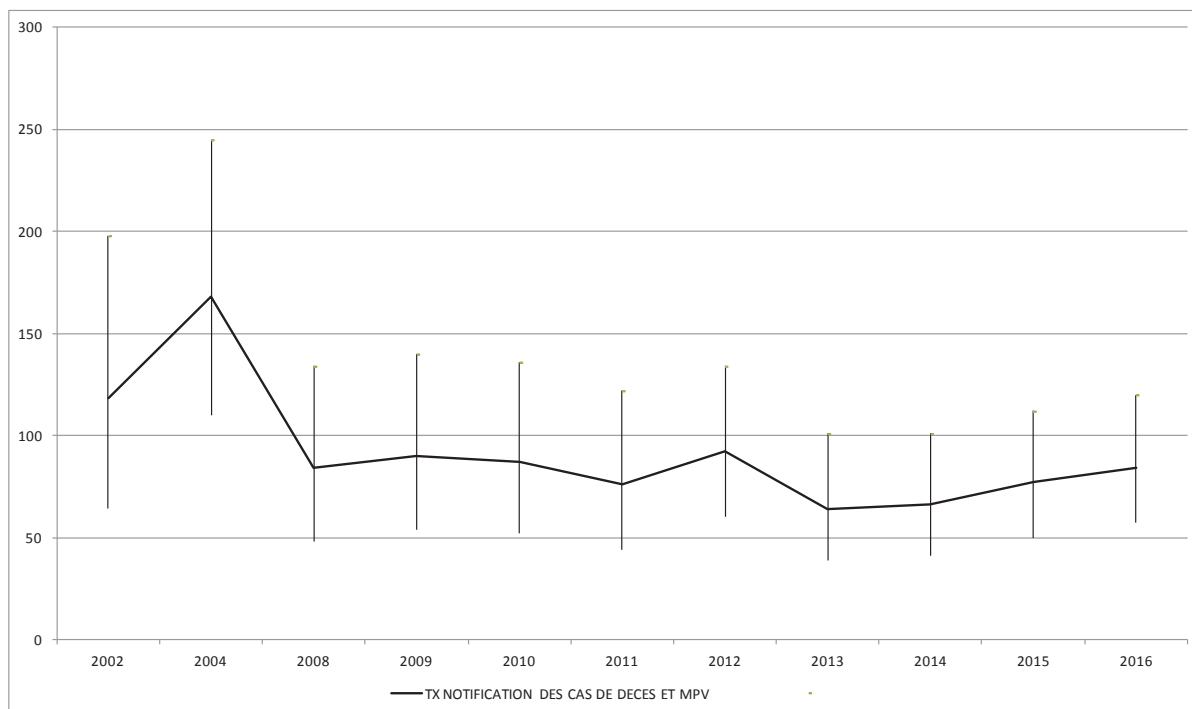


Figure 7. Taux de notification des cas de décès et de MPV par année

La figure 8 a été réalisée afin de rechercher une différence d'âge (âge médian) entre les patients qui ont présenté des effets indésirables sévères (décès, MPV) au cours de temps, depuis 2002.

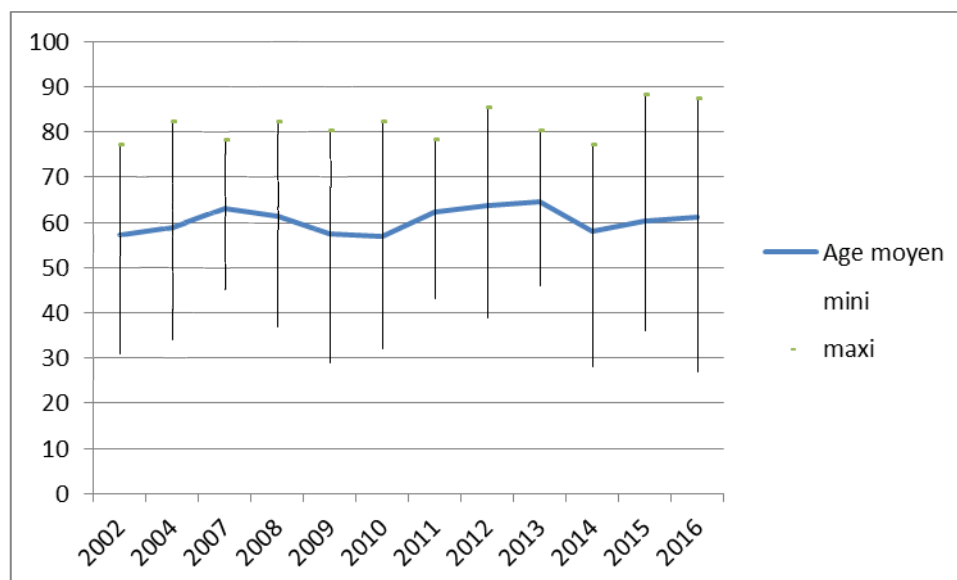


Figure 8. Taux de notification des cas de décès et de MPV selon l'âge et l'année

La figure 9 a été réalisée afin d'évaluer une différence de BMI (médian) entre les patients qui ont présenté des effets indésirables sévères (décès, MPV) au cours de temps, depuis 2002.

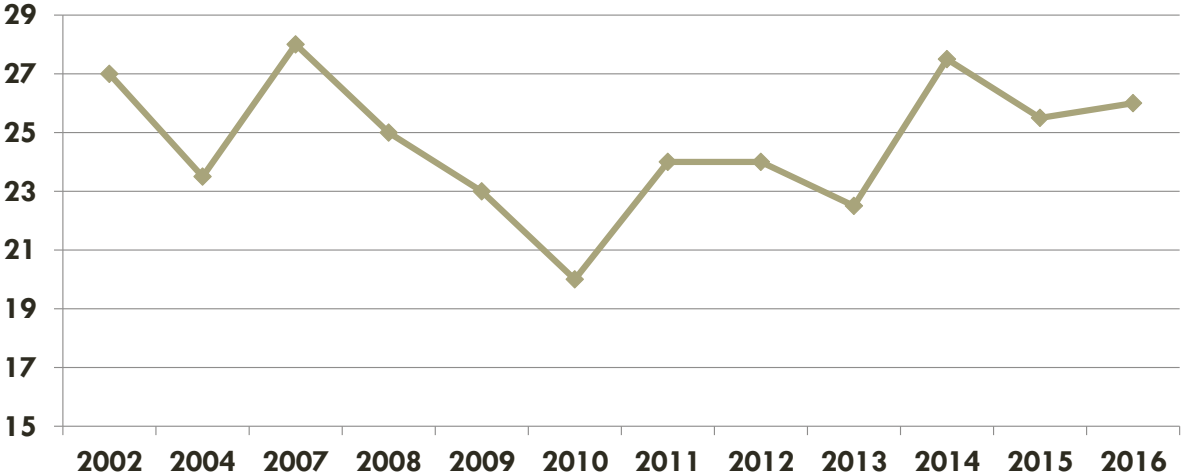


Figure 9. Taux de notification des cas de décès et de MPV selon l'IMC et l'année

c. Incapacité/invalidité et évolution guérison avec séquelle

Parmi les 120 cas de gravité « incapacité/invalidité » ou ceux d'évolution « avec séquelles » imputés au paclitaxel, 4 cas ont été exclus après relecture (figure suivante) et 2 cas ajoutés de décès sans lien avec les médicaments, soit un total de 118 cas.

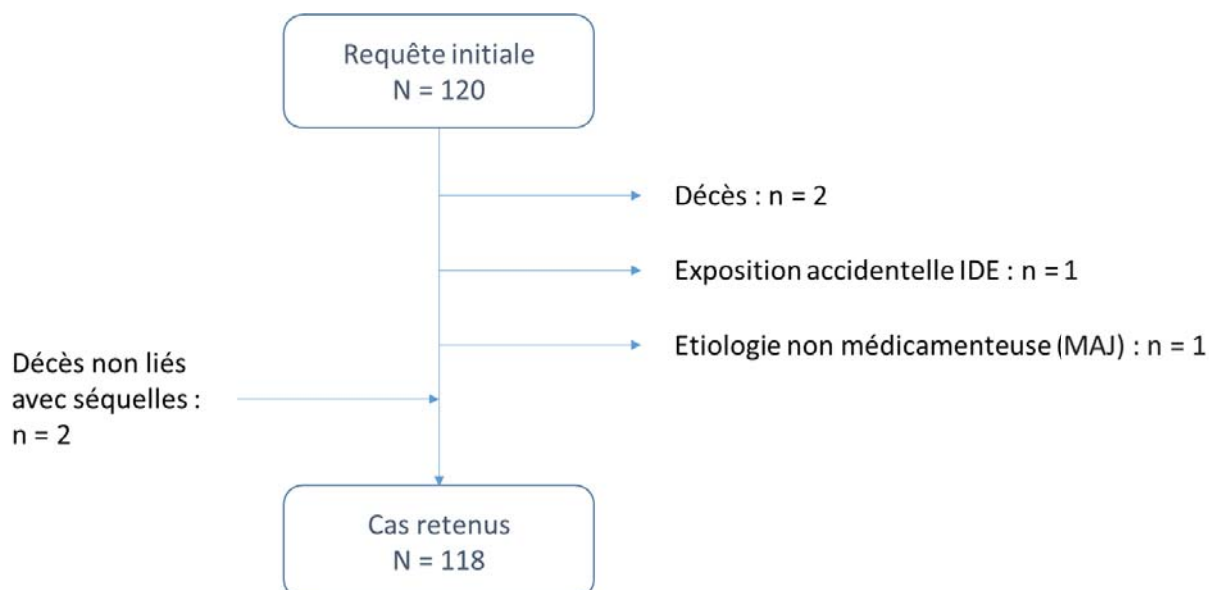


Figure 10. Flowchart des cas séquellaires du paclitaxel du 01/01/1985 au 3/04/2017

La répartition des cas selon les périodes d'intérêt est la suivante :

- 103 cas du 01/01/1985 au 31/08/2016 (période 1) ;
- 12 cas du 1/09/2016 au 7/02/2017 (période 2) ;
- 3 cas du 8/02 au 3/04/2017 (période 3).

Compte-tenu du faible nombre de cas au cours des périodes 2 et 3 (n=15), les 3 périodes ont été regroupées en 1 seule, du 01/01/1985 au 3/04/2017.

Les caractéristiques de ces cas sont présentées dans le tableau 36.

Tableau 36. Caractéristiques des cas avec séquelles et/ou incapacité du 01/01/1985 au 03/04/2017 (n = 118)

Caractéristiques	Indication						
	Total	Sein	Ovaire	Poumon	Utérus	Autres	
Nb de cas (%)	118	53 (45%)	29 (25%)	20 (17%)	6 (5%)	10 (8%)	
Age moyen ± ET	62,9 ± 10,7	63,4 ± 11,2	63,5 ± 10,3	64,8 ± 7,8	62,2 ± 9,1	59,2 ± 15,9	
(min ; max)	(33; 86)	(41; 86)	(43; 79)	(49; 78)	(52; 75)	(33; 79)	
Age médian	64	62,5	64	65	62,5	61	
Sexe F (%)	95 F (81%)	51 F (96%)	29 F (100%)	4 (20%)	6 (100%)	5 (50%)	
Récidive (%)	12 (10%)	7	3	1	1	NR	
Métastases (%)	52 (44%)	30 (57%)	11 (38%)	7 (35%)	1 (17%)	3 (30%)	
IMC médian	24	24	24	26	35	25	
SOC priorisé :							
-Nerveux	55 (46%)	14	18	13	3	7	
-Cardiaque	16 (13%)	13	2	1	0	0	
-Cutanée	10 (8%)	9	0	0	1	0	
-Ophtalmologique	8 (7%)	5	2	0	0	1	
-Respiratoire	7 (6%)	5	0	1	1	0	
-Immunitaire	6 (5%)	1	2	1	1	1	
-Musculaire	6 (5%)	4	2	0	0	0	
-Auditif	5 (4%)	2	2	0	0	1	
-Gastroentérologique	2 (2%)	0	1	0	0	1	
-Vasculaire	4 (3%)	1	0	3	0	0	
-Infectieux	1 (1%)	0	0	1	0	0	
Traitement anticancéreux :							
seul	36 (31%)	25	3	5	0	3	
+ sels de platine	45 (38%)	0	23	12	6	4	
+ zumab (béva, trastu)	30 (25%)	27	1	2	0	0	
+ platine+zumab	4 (3%)	0	2	1	0	1	
autres	3 (3%)	1	0	0	0	2	
Autres suspects	2	Zometa®, Lytos®	0	0	0	0	
Interaction médicamenteuse	2	2	0	0	0	0	
Conséquences :							
Séquelles (%)	74 (63%)	32	18	14	4	6	
Incapacité transitoire (%)	36 (30%)	18	10	4	1	3	
Inconnu (%)	8 (7%)	3	1	2	1	1	

❖ SOC Affections neurologiques (n = 55)

Parmi les effets indésirables du paclitaxel responsable de séquelles, les affections neurologiques en représentent presque la moitié (46%). Dans 24%, le paclitaxel est le seul anticancéreux prescrit, sinon il est majoritairement associé à un sel de platine.

Ces effets indésirables sont principalement des **neuropathies périphériques** (71%). La posologie médiane de paclitaxel est 120 mg/m², le délai médian d'apparition de 25,5 jours. Parmi ces cas, 59% des patients sont traités par une association de paclitaxel et sels de platine (carboplatine), 28% par paclitaxel monothérapie, 8% par une association paclitaxel-zumab et 5% par une autre association (5-fluorouracile, gemcitabine). Concernant l'évolution, 2/3 de ces neuropathies n'ont pas régressé, 23% ont évolué favorablement et l'évolution n'est pas connue dans 10%.

Des **paresthésies et dysesthésies** sont aussi rapportées (20%). La posologie médiane de paclitaxel est 90 mg/m² mais cette donnée est approximative car la posologie n'est renseignée que dans 3 cas sur 11. Le délai médian d'apparition est 18 jours. De la même façon que pour les neuropathies périphériques, la majorité des patients (73%) sont traités par l'association paclitaxel et carboplatine. Dans les 3 cas restants, les médicaments suspects sont le paclitaxel seul (n=1), ou en association avec gemcitabine (n=1) ou trastuzumab (n=1). Des séquelles persistent chez 73% des patients. Deux patients ont récupéré et l'évolution n'est pas connue dans un cas.

Les 4 cas d'**hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires** concernent 3 AVC ischémiques et 1 infarctus cérébral. Les 4 patients étaient en situation métastatique, dont 1 avec des métastases cérébrales. Deux étaient traités par l'association paclitaxel-carboplatine, 1 par paclitaxel-trastuzumab et 1 par paclitaxel-carboplatine-bévacizumab. Les posologies ne sont pas renseignées. Le délai d'apparition après la dernière cure de paclitaxel varie entre 3 jours et 4 mois. Des séquelles sont présentes dans tous les cas.

Les **paralysies et parésies** concernent 2 cas : un patient de 72 ans a présenté une paralysie flasque avec paraplégie après 2 cures de paclitaxel hebdomadaire pour un cancer du poumon ; une autre a présenté aphasie et hémiparésie 3 jours après la dernière cure de paclitaxel-bévacizumab pour un cancer du sein métastatique

Une patiente de 60 ans a présenté une **atrophie cérébelleuse** avec troubles de la marche en cours de traitement par paclitaxel-carboplatine-bévacizumab, sans résolution.

Un **état confusionnel** est décrit chez un homme de 59 ans, après 4 cures de paclitaxel-bévacizumab pour un cancer du poumon métastatique. Des séquelles ont persisté.

Une **ataxie cérébelleuse** avec positivité d'anticorps antineuronal est rapportée chez une femme de 67 ans traitée par paclitaxel-carboplatine pour un cancer de l'ovaire. Une dégénérescence paranéoplasique a été retenue, ce qui fait douter de l'imputabilité des médicaments.

Enfin, l'**affection du système nerveux** non classé ailleurs (NCA) est une dégénérescence cérébrale en cours de traitement paclitaxel-bévacizumab, décrite chez une femme de 67 ans suivie pour un cancer du sein métastatique. L'évolution est séquelle.

Les 3 cas avec les SOC liés (musculaire, ophtalmologique et cardiaque) sont décrits dans les SOC concernés.

Tableau 37. Séquelles et SOC Affections neurologiques (n = 55)

Indication	Total	Sein	Ovaire	Poumon	Utérus	Autres
Nb de cas	55	14 (25%)	18 (33%)	13 (24%)	3 (5%)	7 (13%)
Age moyen \pm ET (min ; max)	65,3 \pm 9,8 (33; 83)	67,6 \pm 9,1 (50; 83)	65,1 \pm 9,8 (45; 79)	64,7 \pm 6,9 (54; 75)	64,7 \pm 11,1 (53; 75)	62,4 \pm 15,8 (33; 76)
Age médian	66	67	65,5	65	66	70
Sexe F	37 F (67%)	12 F (86%)	18 (100%)	1 F (8%)	3 F (100%)	3 F (43%)
Récidive	5 (9%)	2 (14%)	1 (6%)	1 (8%)	1 (33%)	NR
Métastases	20 (36%)	9 (64%)	4 (22%)	4 (31%)	NR	3 (43%)
IMC médian	26	26	25	26	35	24
Effet retenu (HLT) :						
Neuropathies périphériques NCA	39	10	14	8	2	5
Paresthésies et dysesthésies	11	3	3	3	1	1
Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires	4	1	0	2	0	1
Paralysies et parésies (excl d'un nerf crânien)	2	1	0	1	0	0
Affections de la structure cérébrale NCA	1	0	1	0	0	0
Confusion et désorientation	1	0	0	1	0	0
Perturbations de la coordination et de l'équilibre	1	0	1	0	0	0
Affections du système nerveux NCA	1	1	0	0	0	0
SOC associés :						
Ophtalmologique	1	0	0	0	0	1 (cataracte)
Cardiologique	1	0	0	1 (IDM)	0	0
Musculaire	1	1 (myopathie)	0	0	0	0
Traitement anticancéreux :						
seul	13	7	1	3	0	2
+ sels de platine	31	0	16	8	3	4
+ zumab (béva, trastu)	7	6	0	1	0	0
+ platine+zumab	2	0	1	1	0	0
autres	2	1	0	0	0	1
Autres médicaments suspects	0	0	0	0	0	0
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0	0	0
Nb de cures :						
1	7	1	3	2	0	1
> 1	38	8	13	11	2	4
NR	10	5	2	0	1	2

Indication	Total	Sein	Ovaire	Poumon	Utérus	Autres
Délai d'apparition médian (j)	21	18	21	21	15,5	25,5
Posologie paclitaxel (mg/m²) :						
80 mg/m ² ± 20	10	5	2	3	0	0
175 mg/m ² ± 20	9	1	5	0	1	2
NR	36	8	11	10	2	5
Conséquences :						
Séquelles (%)	41	9	14	10	2	6
Incapacité transitoire (%)	10	5	3	1	0	1
Inconnu (%)	4	0	1	2	1	0

❖ SOC Affections cardiaques (n = 16)

Seize cas entrent dans le SOC « affections cardiaques ».

Tableau 38. Séquelles et SOC Affections cardiaques

SOC CARDIO	TOUS	SEIN	POUMON	OVAIRE
Nombre de cas (%)	16 (13,5%)	13 (24,5%)	1 (5%)	2 (6,7%)
Age moy +/- ET [min-max]	62,8 ± 10,6 [41-81]	63 ± 11,8 [41-81]	65	61
Médiane	63,5	65		
Sexe F (%)	16 (100%)	13	1	2
IMC médian	23	23	NP	NP
Récidive (%)	4 (25%)	4		
Métastases (%)	6 (37%)	5	1	
Lignes antérieures	8	8		
Effet retenu				
Coronaropathie	1	1		
HLT Troubles ischémiques d'origine coronarienne	3	2	1	
HLT - Insuffisances cardiaques	5	5		
PT Fraction d'éjection diminuée	1	1		
LLT Syndrome d'Adams-Stokes	1			1
HLT cardiomyopathie	4	3		1
PT Affection cardiaque	1	1		

SOC associés :				
Traitement				
seul	4	4		
platine	3		1	2
-zumab	9	9		
Autres suspects		Ondansetron/ farmorubicine/ anthracyclines (2) / SOLUMEDROL		
Interaction médicamenteuse				
G-CSF				
Nb de cures :				
1	2	2		
2	2	1		1
[3-7]	7	6	1	
]7-12]	2	2		
>12				
NR	3	2		1
Délai d'apparition :				
0	2	2		
1-3	2		1	1
-]J 3-15]	4	4		
mois	3	3		1
NR	2	2		
Posologie (mg/m²) :				
80 mg/m ² +/- 20	1	1		
100 mg/m ² +/- 20				
175 mg/m ² +/- 20				
> 195 mg/m ²				
NR	1		1	
Conséquences :				
Séquelles (%)	1		1	
Incapacité transitoire (%)				
Inconnu				

❖ SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 10)

Dix cas entrent dans le SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané ». Huit sont considérés comme en séquelles, 2 comme ayant souffert d'une incapacité transitoire. Dans 9 cas, il s'agit de patientes traitées pour une néoplasie du sein, 1 cas concerne une patiente traitée pour un cancer de l'utérus (incapacité transitoire).

Tableau 39. Séquelles et SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané

SOC PEAU	TOUS	SEIN	UTERUS
Nombre de cas (%)	10	9 (90%)	1 (10%)
Age moy +/- ET [min-max]	58,3 ± 8,76 [44 – 69]	57,2 ± 9,3 [44 – 69]	59
Médiane	60	60	
Sexe F (%)	10	9	1
IMC médian	21,5	21	41
Récidive (%)			
Métastases (%)	5 (50%)	5	
Lignes antérieures			
Effet retenu			
LLT Alopécie	4	4	
LLT Dermatite	1	1	
HLT Affections des ongles et du lit unguéal	3	3	
LLT Eruption bulleuse	1	1	
LLT Toxidermie	1		1
SOC associés :			
Traitement			
seul	8	8	
platine	1		1
-zumab	1	1	
Autres suspects		FEC DOCETAXEL ARIMIDEX (AROMASINE) 4 cas +1 / SOLUPRED VOGALENE	
Interaction médicamenteuse		ZOMETA	
G-CSF			
Nb de cures :			
1	1	1	
2	1	1	
[3-7]	2	1	1
]7-12]	2	2	
>12	1	1	
NR	3	3	
Délai d'apparition :			
0			
1-3			
-]J 3-15]	3	3	
mois	1		1
NR	6	6	
Posologie (mg/m²) :			
80 mg/m ² +/- 20	6	6	
100 mg/m ² +/- 20			
175 mg/m ² +/- 20	2	1	1
> 195 mg/m ²			
NR	2	2	

Conséquences :			
Séquelles (%)	9	9	
Incapacité transitoire (%)	1		1
Inconnu			

❖ SOC Affections oculaires (n = 8)

Parmi les dossiers dont l'évolution n'était pas favorables, 8 entrent dans le SOC « affections oculaires », 6 correspondent à des séquelles, 1 à une incapacité transitoire ; pour le dernier dossier (1), l'évolution est inconnue(1). Tous sauf un ont été notifiés sur la période allant de 1985 à ; l'OVCR a été rapportée en mars 2017. Un cas s'associe à des troubles neurologiques périphériques.

Tableau 40. Séquelles et SOC Affections oculaires

SOC OPHTALMO	TOUS	SEIN	OVAIRE	AUTRES
Nombre de cas (%)	8	5 (62%)	2 (25%)	1 (13%)
Age moy +/- ET [min-max]	67 ± 13	67 ± 16 [46-86]	65,5 ± 14,8 [55-76]	72
Médiane	70	67	65,5	72
Sexe F (%)	8 (100%)	5	2	1
IMC médian	24	23	NP	NP
Récidive (%)	2 (25%)		2	NP
Métastases (%)	6 (75%)	4	2	NP
Lignes antérieures	2	2	NP	NP
Effet retenu				
Baisse de l'acuité visuelle	2	2		
Névrite optique	1	1		
Œdème maculaire	2	1	1	
Occlusion vasculaire rétinienne	1	1		
Vision anormale	1		1	
Cataracte				1
SOC associés :				Neuro1
Traitement				
seul		2		
platine			1	1
-zumab		3	1	
Autres suspects		0	1	0
Interaction médicamenteuse		0	0	0
G-CSF			1	
Nb de cures :				
> 2			1	
NR			1	
Délai d'apparition :				
-]J 1-J 8]			1	
mois			1	1
Posologie (mg/m²) :				
80 mg/m ² +/- 20				
100 mg/m ² +/- 20				
175 mg/m ² +/- 20				
> 195 mg/m ²				
NR		5	2	1
Conséquences :				
Séquelles (%)	6	4	1	1
Incapacité transitoire (%)	1		1	
Inconnu	1	1		

❖ SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n = 7)

Le SOC des affections respiratoires représentent 6% des cas avec séquelles-invalidité. Parmi ces cas, le paclitaxel est le seul médicament suspect dans 1 cas, sinon il est toujours associé à un sel de platine ou à un anticorps monoclonal. La synthèse des cas est présentée dans le tableau suivant.

Deux cas d'**hypertension pulmonaire** ont été rapportés : une patiente de 65 ans traitée pour un cancer du sein récidivant a présenté une HTAP après 6 mois de paclitaxel et 9 mois de bévacizumab . Les 2 médicaments ont été arrêtés et une dyspnée persistait 1 an après. L'autre patiente de 52 ans a développé 2 embolies pulmonaires après 7 cures de paclitaxel et cisplatine, puis l'hypertension pulmonaire a été diagnostiquée 1 an après.

Parmi les 2 cas de **pneumopathie** déclarés, l'une concerne une femme de 45 ans traitée par 3 cures de paclitaxel hebdomadaire et trastuzumab pour un cancer du sein avant diagnostic d'une pneumopathie étiquetée immuno-allergique (éosinophiles au LBA) L'autre patiente est une femme de 65 ans, traitée pour un cancer du sein par paclitaxel hebdomadaire qui a présenté une pneumopathie interstitielle après 7 cures.

Le cas d'**embolie pulmonaire** est celui associé à une hypertension pulmonaire, présenté plus haut.

Deux patientes ont présenté une **perforation de la cloison nasale** alors qu'ils étaient traités par paclitaxel et bévacizumab pour un cancer du sein depuis 2 et 3 mois. L'imputabilité du bévacizumab dans ce type d'effet indésirable est bien documentée dans la littérature.

Le dernier cas est l'apparition d'une **fistule oesophago-bronchique** chez une femme de 57 ans traitée pour un cancer pulmonaire par paclitaxel et bévacizumab. Le rôle du bévacizumab est bien connu dans ce type d'effet indésirable.

Tableau 41. Séquelles et SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n = 7)

Indication	Total	Sein	Poumon	Utérus
Nb de cas	7	5 (72%)	1 (14%)	1 (14%)
Age moyen ± ET	54,7 ± 8,3	54,8 ± 10	-	-
(min ; max)	(45; 63)	(45; 65)	-	-
Age médian	54	54	57	52
Sexe F	7 (100%)	5 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Récidive	1 (14%)	1 (20%)	NR	NR
Métastases	3 (43%)	2 (40%)	NR	NR
IMC médian	25	23,5	26	26
Effet retenu (HLT) :				
Hypertensions pulmonaires	2	1	0	1
Pneumopathies NCA	2	2	0	0
Affections nasales NCA	2	2	0	0
Thromboses et embolies pulmonaires	1	0	0	1
Affections bronchiques NCA	1	0	1	0
SOC associés :	0	0	0	0
Traitement anticancéreux :				
seul	1 (14%)	1	0	0
+ sels de platine	1 (14%)	0	0	1
+ zumab (béva, trastu)	5 (72%)	4	1	0
+ platine+zumab	0	0	0	0
autres	0	0	0	0
Autres médicaments suspects	0	0	0	0
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0
Nb de cures :				
1	0	0	0	0
> 1	6 (86%)	4	1	1
NR	1 (14%)	1	0	0
Délai d'apparition médian (j)	75	60	NR	180
Posologie paclitaxel (mg/m²) :				
80 mg/m ² ± 20	3 (43%)	3	0	0
175 mg/m ² ± 20	0	0	0	0
>	0	0	0	0
NR	4 (57%)	2	1	1
Conséquences :				
Séquelles (%)	5 (72%)	4	0	1
Incapacité transitoire (%)	1 (14%)	0	1	0
Inconnu (%)	1 (14%)	1	0	0

❖ SOC Affections du système immunitaire (n = 6)

Six réactions d'**hypersensibilité immédiate** ont induit des séquelles ou incapacités. Toutes ces réactions ont eu lieu au décours de la perfusion de paclitaxel, dans les 5 à 10 minutes après le début. La moitié de ces réactions d'hypersensibilité sont survenues dès la 1^{ère} cure de paclitaxel. Il n'y a pas de notion de réaction croisée avec docétaxel.

Le paclitaxel est le seul suspect dans les 4 cas. Dans les 2 autres cas, la prémédication a aussi été retenue comme suspecte. Une éventuelle réintroduction de la prémédication n'a pas été renseignée.

Dans la moitié des cas la symptomatologie respiratoire (dyspnée, œdème, gêne) et/ou cutanée (urticaire, érythème) a été mise en évidence. Deux chocs sont rapportés. Il n'y a pas eu de réaction sévère de grades 3 ou 4.

Concernant la réintroduction du paclitaxel, elle a été réalisée dans 2 cas : 1 cas avec réapparition des symptômes, 1 cas sans réapparition des symptômes.

Dans 3 cas, des séquelles à la réaction d'hypersensibilité ont été retenues mais ces séquelles ne sont pas développées dans le commentaire du cas. Il n'est pas donc pas possible de les détailler.

Tableau 42. Séquelles et SOC Affections du système immunitaire (n = 6)

Indication	Total	Sein	Ovaire	Poumon	Utérus	Autres
Nb de cas	6	1 (17%)	2 (33%)	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)
Age moyen \pm ET (min ; max)	62,8 \pm 9,1 (49; 75)	-	58 \pm 12,7 (49; 67)	-	-	-
Age médian	63,5	58	58	75	68	60
Sexe F	6	1 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Récidive	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Métastases	4 (67%)	1 (100%)	2 (100%)	0	1 (100%)	0
IMC médian	26	24	NR	26	NR	29
Effet retenu (PT) :						
Immun						
Hypersensibilité	2	0	0	0	1	1
Réaction anaphylactique	1	0	0	1	0	0
Choc anaphylactique	2	1	1	0	0	0
Cutané (urticaire, érythème)	3	0	1	1	0	1
Respiratoire (dyspnée...)	2	0	1	0	0	1
SOC associés :	0	0	0	0	0	0
Traitement anticancéreux :						
seul	4 (67%)	1	1	1	0	1
+ sels de platine	2 (33%)	0	1	0	1	0
+ zumab (béva, trastu)	0	0	0	0	0	0
+ platine+zumab	0	0	0	0	0	0
autres	0	0	0	0	0	0
Autres médicaments suspects	2	Azantac	0	0	0	Polaramine, Solumédrol, Zophren
Interaction médicamenteuse	0	0	0	0	0	0
Nb de cures :						
1	3 (50%)	0	1	0	1	1
>1	2 (33%)	1	0	1	0	0
NR	1 (17%)	0	1	0	0	0
Délai d'apparition médian (j)	1	1	1	1	1	1
Posologie paclitaxel (mg/m²) :						
80 mg/m ² \pm 20	1 (17%)	1	0	0	0	0
175 mg/m ² \pm 20	1 (17%)	0	0	1	0	0
NR	4 (67%)	0	2	0	1	1

Conséquences :												
Séquelles (%)	3 (50%)	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Incapacité transitoire (%)	3 (50%)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1

❖ SOC Affections musculaires (n = 6)

Six cas d'affections musculaires ont été responsables de séquelles ou incapacités.

Parmi ces cas, nous retrouvons 2 cas d'**ostéonécrose de la mâchoire**, transitoire. A chaque fois, un biphosphonate (acide clodronique, acide zolédronique) était aussi imputé. Le cas avec l'acide clodronique a été codé comme interaction médicamenteuse avec le paclitaxel et le bévacizumab

Un cas de douleurs musculaires intenses, étiquetée **myopathie**, en association à une neuropathie périphérique (SOC Nerveux lié) est décrite chez une patiente de 61 ans, traitée pour un cancer du sein métastatique par paclitaxel et bévacizumab. Le délai d'exposition à ces chimiothérapies ni la posologie ne sont pas renseignés. Seul le paclitaxel a été arrêté. L'évolution est séquellaire. Par ailleurs la patiente était diabétique et traitée par pravastatine (concomitante).

Une patiente de 43 ans rapporte des **douleurs osseuses** transitoires, 2 jours après la 4^{ème} cure de paclitaxel-carboplatine pour un cancer de l'ovaire sans mention de métastase. Les douleurs réapparaissant après chaque cure, un arrêt de la chimiothérapie est décidé à la 14^{ème} cure.

Un cas de **myosite bilatérale** au niveau des cuisses est survenu chez une patiente de 46 ans, traitée par une 1^{ère} cure de paclitaxel monothérapie pour un cancer du sein. D'autres médicaments sont suspects : Durogésic®, Solumédrol® introduits quelques jours avant. L'évolution a été lentement favorable. Seul le paclitaxel a été arrêté et non repris.

Enfin, le dernier cas concerne l'apparition d'une **sclérodémie** chez une femme de 70 ans traitée pour un cancer de l'ovaire par paclitaxel monothérapie après 6 mois. L'arrêt du paclitaxel est suivi de l'amélioration des symptômes.

Tableau 43. Séquelles et SOC Affections musculaires (n = 6)

Indication	Total	Sein	Ovaire
Nb de cas	6 (100%)	4 (67%)	2 (33%)
Age moyen \pm ET	56 \pm 10	55,8 \pm 6,7	56,5 \pm 19,1
(min ; max)	(43; 70)	(46; 61)	(43; 70)
Age médian	58	58	56,5
Sexe F	6	4 (100%)	2 (100%)
Récidive	NR	NR	NR
Métastases	3 (50%)	3 (75%)	NR
IMC médian	24	24	NR
Effet retenu (PT) :			
Ostéonécrose de la mâchoire	2	2	0
Myopathie	1	1	0
Myosite	1	0	1
Douleur osseuse	1	0	1
Sclérodermie	1	0	1
SOC associés :			
Nerveux	1	1 (neuropathie périphérique)	0
Traitement anticancéreux :			
seul	2 (33%)	1	1
+ sels de platine	1 (17%)	0	1
+ zumab (béva, trastu)	3 (50%)	3	0
+ platine+zumab	0	0	0
autres	0	0	0
Autres médicaments suspects	2	Zometa®, Durogésic®	0
Interaction médicamenteuse	1	Lytos®	0
Nb de cures :			
1	1 (17%)	1	0
> 1	1 (17%)	0	1
NR	4 (66%)	3	1
Délai d'apparition médian (j)	40	40	61
Posologie paclitaxel (mg/m²) :			
80 mg/m ² \pm 20	0	0	0
175 mg/m ² \pm 20	0	0	0
>	0	0	0
NR	6 (100%)	4	2
Conséquences :			
Séquelles (%)	1 (17%)	1	0
Incapacité transitoire (%)	5 (83%)	3	2

❖ SOC Affections auditives (n = 5)

Sous le SOC « Affections de l'oreille et du labyrinthe », cinq cas de troubles de l'audition, 4 évoluant avec séquelles et un d'évolution inconnue.

Tableau 44. Séquelles et SOC Affections auditives

SOC AUDITION	TOUS	SEIN	TESTICULE	OVAIRE
Nombre de cas (%)	5	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
Age moy +/- ET [min-max]	59 ± 17,8	68 ± 4.24 [65-71]	33	63 ± 19,8 [49-77]
Médiane	65	68		63
Sexe F (%)	4	2	0	2
IMC médian	23,5	22	NP	27,7
Récidive (%)	1 (20%)			1
Métastases (%)	1 (20%)	1		
Lignes antérieures	1			1
Effet retenu				
HLT Pertes auditives	4	2		2
PT Ototoxicité	1		1	
SOC associés :				
Traitement				
seul	1	1		
Platine	2			2
Sels de platine – zumab	1	1		
Sels de platine ifosfamide etoposide	1		1	
Autres suspects				
Interaction médicamenteuse				
G-CSF				
Nb de cures :				
1	2	1	1	
2				
[3-7]	2			2
]7-12]				
>12				
NR	2	1		1
Délai d'apparition :				
0	1			1
1-3				
-]J 3-15]	2	1	1	
mois				
NR	2	1		1
Posologie (mg/m²) :				
80 mg/m ² +/- 20	2	1		1
NR	3	1	1	1
Conséquences :				
Séquelles (%)	4	2		2
Inconnu	1		1	

❖ SOC Affections vasculaires (n = 4)

Parmi les affections vasculaires imputées au paclitaxel, la moitié est responsable d'incapacité transitoire. Parmi les 2 cas de séquelles permanentes, ces séquelles ne sont pas détaillées. Dans seulement ¼ des cas, le paclitaxel est le seul médicament suspect.

Deux cas de **thromboses périphériques** ont été rapportés : 1 artérielle (iliaque), 1 veineuse (jambe). La thrombose de l'artère iliaque est survenue 2 mois après l'arrêt du paclitaxel, elle s'est compliquée d'**ischémie périphérique**. La patiente était alors traitée par carboplatine et étoposide pour une tumeur du poumon. L'évolution est séquellaire. La thrombose veineuse profonde est survenue 24h après le J8 d'une 1^{ère} cure de paclitaxel et bévacizumab, dans le cadre d'un cancer du sein

Le 2^{ème} cas de **vasoconstriction périphérique**, outre le cas associé à une thrombose artérielle (RN0400245), est une ischémie périphérique de la jambe, survenue dans un contexte d'arrêt de la double anti agrégation plaquettaire par clopidogrel et aspirine pour pose de chambre implantable. Il s'agissait de la 1^{ère} cure de paclitaxel et carboplatine. Le patient souffrait par ailleurs d'artériopathie oblitérantes des membres inférieurs. L'évolution est favorable avec une régression de l'ischémie.

Une **hypotension orthostatique** invalidante est survenue 2 jours après la 1^{ère} cure de paclitaxel monothérapie chez un patient de 49 ans traité pour un cancer pulmonaire métastatique. Dans les suites, la posologie des traitements antihypertenseurs a été diminuée.

Tableau 45. Séquelles et SOC Affections vasculaires (n = 4)

Indication	Total	Sein	Poumon
Nb de cas	4	1 (25%)	3 (75%)
Age moyen \pm ET	66 \pm 12,4	-	64,3 \pm 14,6
(min ; max)	(49; 78)	-	(49; 78)
Age médian	68,5	71	66
Sexe F	1 (25%)	1 (100%)	0
Récidive	NR	NR	NR
Métastases	1 (25%)	0	1 (33%)
IMC médian	20	NR	20
Effet retenu (HLT) :			
Embolies et thromboses périphériques	2	1	1
Vasoconstriction périphérique, nécrose et insuffisance circulatoires	2	0	2
Troubles hypotensifs vasculaires	1	0	1
SOC associés :	0	0	0
Traitement anticancéreux :			
seul	1 (25%)	0	1
+ sels de platine	2 (50%)	0	2
+ zumab (béva, trastu)	1 (25%)	1	0
+ platine+zumab	0	0	0
autres	0	0	0
Autres médicaments suspects	0	0	0
Interaction médicamenteuse	0	0	0
Nb de cures :			
1	2 (50%)	0	2
> 1	2 (50%)	1	1
NR	0	0	0
Délai d'apparition médian (j)	1,5	2	2
Posologie paclitaxel (mg/m²) :			
80 mg/m ² \pm 20	0	0	0
175 mg/m ² \pm 20	0	0	0
>	0	0	0
NR	4 (100%)	1	3
Conséquences :			
Séquelles (%)	2 (50%)	1	1
Incapacité transitoire (%)	2 (50%)	0	2

❖ SOC Affections gastro-intestinales (n = 2)

Tableau 46. Séquelles et SOC Affections gastro-intestinales

SOC GASTR%	TOUS	OVAIRE	NR
Nombre de cas (%)	2	1 (50%)	1 (50%)
Age moy +/- ET []	61,5 ± 0,7 [61-62]	61 -	62 -
Médiane			
Sexe F (%)	2	1	1
IMC médian	26,5	18	35
Récidive (%)			
Métastases (%)	1 (50%)		1
Lignes antérieures			
Effet retenu			
HLT Ulcères intestinaux et perforations intestinales	2	1	1
SOC associés :		Hémato infectieux	Hémato infectieux
Traitement			
seul			
Platine			
Sels de platine – zumab	2	1	1
-zumab			
Autres suspects			
Interaction médicamenteuse			
G-CSF			
Nb de cures :			
1			
2	1		1
[3-7]	1	1	
]7-12]			
>12			
NR			
Délai d'apparition :			
0			
1-3			
-]J 3-15]	1		1
mois	1	1	
NR			
Posologie (mg/m²) :			
80 mg/m ² +/- 20			
100 mg/m ² +/- 20			
175 mg/m ² +/- 20			
> 195 mg/m ²			
NR	2	1	1
Conséquences :			
Séquelles (%)	2	1	1

VI/ Discussion des résultats

Le profil de tolérance du paclitaxel, depuis sa commercialisation jusqu'à avril 2017 est globalement celui décrit dans la littérature. Parmi les 96 décès rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance, les 3 principales causes sont les infections (n=19 dont 17 en lien avec une atteinte hématologique sous-jacente), les réactions d'hypersensibilité immédiate (n=13) et les pneumopathies interstitielles (n=10). Ces réactions d'hypersensibilité mettent aussi fréquemment en jeu le pronostic vital (62%). Les séquelles sont principalement liées à des neuropathies périphériques (46%).

Population étudiée exposée au paclitaxel

Sur l'ensemble de la période, 2651 cas ont été notifiés, dont 1739 graves. La plupart des cas concernaient des femmes (75%). L'âge moyen était de 60,6 ± 12,8 ans [min 0 ans – max 99 ans] avec une médiane de 61 ans.

Ces patients étaient traités pour cancer du sein dans 439 cas, cancers de l'ovaire dans 314 cas, pour cancers pulmonaires dans 283 cas, pour cancer de l'utérus dans 80 cas. Dans 1407 cas, l'indication n'était pas renseignée. Une notion de récurrence n'était **strictement** rapportée que dans 9 cas, de métastases uniquement dans 344 cas.

Evolution de la notification dans le temps

Le nombre de patients exposés au paclitaxel augmente régulièrement depuis la mise sur le marché en dehors d'un pic en 2006 pour lequel nous n'avons pas d'explication ; entre 2015 et 2016, la pente de cette courbe semble néanmoins s'être infléchie pour ce médicament dont la HAS rappelait en 2014 le SMR important dans les indications de l'AMM.

En termes de clinique, les effets indésirables, graves et non graves, étaient distribués ainsi sur la période 1996 à 03/04/2017 comme il suit :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané 17,73%
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration 11,89%
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales 11,81%
- Affections du système immunitaire
- Affections vasculaires 8,90%
- Affections du système nerveux 8,34%
- Affections gastro-intestinales 6,19%
- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif 6,06%
- Affections cardiaques 5,14%
- Affections hématologiques et du système lymphatique 4,13%

L'analyse des effets indésirables déclarés avec paclitaxel dans la BNPV depuis sa commercialisation montre bien une évolution des déclarations au cours du temps.

De façon générale, on constate une augmentation de déclaration pour toutes les toxicités avec périodiquement des pics en terme de nombre de cas ne correspondant pas toujours avec de réelles augmentations du taux de notification global mais qui sont spécifiques de certaines atteintes. A ce titre, on remarque que le taux de notification entre 1996 et 2000 est relativement faible et stable (279 à 201), puis on note un premier pic en 2002, avec un taux de notification multiplié par 4,3 par

rapport à 2000 (872/100 000 patients, [711 – 1057]) qui porte plus particulièrement sur les cas de toxicité hématologique, cutanée, cardiaque, vasculaires, neurologiques et musculo-squelettiques. Ces taux diminuent ensuite sensiblement jusqu'en 2007 (512 /100 000 patients) où s'amorce une légère mais sensible remontée des taux de notification pour conduire, en 2012, à un nouveau pic avec des chiffres multipliés par 1,73, retrouvant le niveau de 2002 (885 / 100 000 patients [778 – 1000]) et lié essentiellement à une augmentation de la notification de troubles généraux, d'affections cutanées, SOC neurologiques et musculo-squelettique ainsi que d'affections respiratoires et, de façon moins marquée, cardiaques.

Après un infléchissement de ces chiffres sur 2013-2014, on note, en 2016, une nouvelle tendance à la hausse du taux de notification qui passe donc de 667 en 2014 [580 – 763] à 789 / 100 000 patients [669 – 887] en 2016 avec cette fois une augmentation portant sur les respiratoires et les troubles généraux, avec une augmentation nette des effets graves et notamment des décès alors que dans le même temps les affections hématologiques semblent peu concernées. On note également une augmentation des notifications de cas graves d'atteintes gastro-intestinale et ce depuis 2014.

Parallèlement, depuis 2010 on assiste à l'apparition de notifications de cas d'atteintes rénales, certes sur de petits effectifs mais nette et d'autant plus interpelant qu'il ne s'agit pas d'une toxicité classique du paclitaxel et pose la question de la responsabilité des thérapeutiques associées. Ces augmentations de notifications d'effets attendus, d'allure dose-dépendants, telles qu'on les observe également avec le docétaxel, posent la question des motivations conduisant à leur signalement ; si elles témoignent d'une réelle augmentation d'incidence des cas, elles interrogent sur d'éventuelles modifications du contexte d'utilisation de ce médicament, qu'il s'agisse de modifications touchant à la population traitée elle-même - *on constate par exemple que si la population concernée dans ce travail reste toujours majoritairement féminine compte tenu des indications, l'âge médian est passé de 57 ans en 2002 à 64 ans en 2012*- ou aux modalités d'associations thérapeutiques.

A ce titre, l'analyse comparée avec le docétaxel du nombre de déclarations d'effets indésirables « graves » dans la BNPV montre une évolution relativement parallèle depuis 2010 avec un pic en 2011-2012 et une augmentation à partir de 2015, suggérant ainsi davantage un problème des taxanes en général. Cette évolution parallèle se retrouve également pour les décès avec cependant pour le paclitaxel un pic apparent en 2015 qu'on ne retrouve pas pour le docétaxel avec un taux de notification de décès passant de 15,8 /100 000 en 2014 (IC95% [5,13 -36,88]) à 37,1 en 2015 (IC95% [19,75 – 63,43]) avec un nombre de cas passé de 5 à 13 avec la notification de 5 cas de décès par atteinte pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle/fibrose.

Profil des effets indésirables du paclitaxel : données de la littérature et de la base nationale de pharmacovigilance

La **myélosuppression** induite par le paclitaxel est un effet indésirable dose-limitant du paclitaxel fréquemment rencontré. La neutropénie survient dans un délai de 8 à 10 jours après la chimiothérapie, la normalisation en 15-21 jours. L'atteinte hématologique épargnerait globalement les lignées érythrocytaires et plaquettaires. L'incidence des neutropénies augmente avec la dose et la durée de perfusion : les schémas d'administration du paclitaxel sur 24h sont associés à des neutropénies plus sévères et fréquentes que les schémas sur 3h. Le recours à des facteurs de croissance granulocytaire en préventif après l'administration de paclitaxel n'était pas mentionné dans les cas inclus dans ce travail. Sur les 38 cas d'atteinte hématologique rapportés dans la base nationale et inclus, toute gravité confondue, une infection s'est développée dans 21 cas.

Les taxanes peuvent être responsables d'**atteinte colique**, indépendamment d'une neutropénie concomitante ou non. Leurs propriétés antimitotiques, antiangiogéniques et apoptotiques seraient

responsables de l'atteinte digestive. Les colites induites par les taxanes n'ont pas de présentation spécifique en imagerie : dans une série de 12 cas (3), la distribution de l'atteinte du colon était variable, n'importe quel segment pouvait être touché, 1 cas de pancolite était décrit. Cliniquement, la fièvre et la neutropénie ne sont pas toujours présentes. Le délai d'apparition serait plus court que lors d'une colite neutropénique, 6 jours après la cure en médiane. Dix cas d'atteinte gastroentérologique ont été déclarés dans la base nationale et analysés dans ce travail, dont 3 atteintes coliques (perforation, colite), et 3 autres perforations intestinales (dans les décès, un cas de récurrence avec carcinose métastatique, un cas sur récurrence digestive opérée, et le dernier sans lésion métastatique sur la pièce opératoire). Un anticorps monoclonal (bévacizumab, trastuzumab) était associé dans 8 cas.

Un autre effet indésirable dose-limitant du paclitaxel est sa **neurotoxicité**. Celle-ci est dose-dépendante, cumulative et se manifeste par une neuropathie périphérique sensitive et motrice. Le mécanisme sous-jacent est une dégénérescence axonale et une démyélinisation. Dans certains essais cliniques, certains effets indésirables, de type iléus paralytique, arythmie cardiaque ou hypotension orthostatique suggèrent que le paclitaxel peut également induire une neuropathie dysautonomique. Le schéma d'administration hebdomadaire est associé à une incidence plus élevée de développer une neuropathie périphérique grade 3 ou 4, comparée au schéma toutes les 3 semaines (4). Les symptômes peuvent persister plusieurs semaines ou mois. La majorité (67%) des neuropathies périphériques imputées au paclitaxel dans la base nationale n'avait pas régressé au moment de l'enregistrement des cas mais cela peut être lié au délai de suivi avant saisie dans la base nationale. Des convulsions ont aussi été rapportées dans la littérature, de même que des faiblesses musculaires. On retrouve aussi ce type de cas dans les déclarations de la base nationale, bien moins rapportées que les neuropathies.

Les réactions d'**hypersensibilité**, décrites dans les données de la base française de pharmacovigilance, sont superposables à celles décrites dans la littérature : apparition dans les 10 à 15 minutes suivant l'infusion ; réaction durant la première ou la seconde infusion dans 95% des cas. Selon les études, l'incidence varie entre 8 et 45%. En raison de l'administration concomitante ou rapprochée du paclitaxel et du carboplatine, la distinction entre une réaction d'hypersensibilité à l'un des deux médicaments peut être difficile. Le rôle des excipients du paclitaxel, à base d'huile de ricin polyoxyéthylénée et d'éthanol, est fortement suspecté dans la survenue de ces réactions d'hypersensibilité. La réalisation de la prémédication est primordiale pour diminuer les risques de développer des réactions d'hypersensibilité. Elle consiste en un corticoïde, un antihistaminique H1 et un antihistaminique H2. La spécialité Abraxane® contient du paclitaxel liée à des nanoparticules d'albumine, son avantage est de ne pas contenir d'huile de ricin, ainsi l'incidence des réactions d'hypersensibilité est diminuée comparée aux autres formulations de paclitaxel. Dans une étude rétrospective, 37 patientes atteintes de cancer gynécologique et ayant un antécédent d'hypersensibilité au paclitaxel ont été traitées par Abraxane®, avec une bonne tolérance, sans récurrence d'hypersensibilité. (5)

Les effets indésirables respiratoires sont généralement liés aux réactions d'hypersensibilité. Toutefois, on remarque 10 cas de pneumopathie interstitielle et 2 fibroses pulmonaires décrits dans la base nationale. La base mondiale de pharmacovigilance comporte 13 notifications de pneumopathie interstitielle (PT) et 65 fibroses pulmonaires (PT) imputés au paclitaxel. Une recherche dans la littérature médicale a retrouvé quelques cas rapportés avec le docétaxel surtout (6,7), et dans une moindre mesure le paclitaxel (8). Dans certaines indications non cancérologiques, le paclitaxel est même étudié à faible posologie chez l'animal pour réduire certaines pathologies fibrotiques (fibrose hépatique, tubulo-interstitielle, pulmonaire, arthritique...). Ces études sont toujours au stade expérimental chez le rat et la souris. L'effet stabilisateur des microtubules du paclitaxel inhiberait la voie du transforming growth factor-beta (TGF- β) impliqué dans les processus de fibrose. (9)

Le détail selon la gravité est le suivant :

- Décès (96 cas)

Les effets indésirables fatals les plus fréquents étaient : infectieux (19,8%), respiratoire (16,7%) et immunitaire (13,5%). Le paclitaxel était majoritairement prescrit en association : à un sel de platine (37,5%) ou à un anticorps monoclonal (25%). Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse codée comme telle. Les patients les plus concernés par ces décès étaient traités pour un cancer du sein (30,2%) ou du poumon (30,2%) ; parmi ces 96 cas on retrouve la notion de récurrence chez 26 patients (27% non exhaustif dont 4 récurrences sans mention de métastase) et de métastases chez 66 d'entre eux (68,75%, également non exhaustif). On remarque 2 pics de notifications de décès : l'un en 2012, l'autre en 2015 (relatif).

- Mise en jeu du pronostic vital (230 cas)

Les effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital les plus fréquents étaient : immunologique (62%), neurologique (9% - essentiellement des convulsions) et respiratoire (7% - essentiellement des œdèmes pulmonaires). L'hypersensibilité se manifestait au cours de la 1^{ère} perfusion de paclitaxel dans 31% des cas. Les pathologies sous-jacentes les plus concernées par ce type de gravité étaient les cancers de l'ovaire (25,2%) et du poumon (25,2%).

- Séquelles/invalidité (118 cas)

Les effets indésirables responsable de séquelles ou invalidité les plus fréquents étaient : neurologique (46%), cardiaque (13%) et cutanée (8%). Les séquelles neurologiques concernent quasi exclusivement des neuropathies périphériques ou paresthésies-dysesthésies, le paclitaxel est associée à un sel de platine. Les séquelles cardiaques concernent des insuffisances cardiaques ou des cardiomyopathies, dont le rôle des anticorps monoclonaux ou des anthracyclines associés est suspecté. Enfin, les troubles cutanés concernent les alopecies et atteintes unguéales. Les patients traités pour un cancer du sein sont les plus touchés (45%).

VII/Conclusions et propositions du CRPV

Ce rapport s'est intéressé au profil global de tolérance du paclitaxel, en parallèle de celui du docétaxel. Au total, l'analyse réalisée ne met pas en évidence d'effets indésirables nouveaux avec le paclitaxel et confirme le profil de sécurité déjà établi de ce produit avec essentiellement une propension à induire des réactions anaphylactique imprévisibles et potentiellement fatales, une toxicité hématologique, dose-limitante et source d'une toxicité infectieuse surajoutée, mais bien connues des cliniciens, accessible à la surveillance et la prophylaxie, une toxicité respiratoire susceptible elle-aussi de grever l'espérance de vie, une toxicité neurologique altérant elle davantage la qualité de vie bien qu'elle puisse également être un facteur limitant. Le taux de notification de ces effets reste peu élevé mais l'augmentation des effets potentiellement liés à la dose incite à s'interroger sur d'éventuelles modifications des modalités d'utilisation de ce traitement, notamment quant à une évolution de la population-cible et des thérapeutiques conjointes.

Liste des tableaux

Tableau 1. Indications et posologies du paclitaxel (RCP)	9
Tableau 2. Indications et posologies d'Abraxane® (RCP)	9
Tableau 3. Exposition annuelle en paclitaxel (mg)	12
Tableau 4. Taux de notification pour 100 000 patients.....	13
Tableau 5. Répartition des cas notifiés avec le paclitaxel	18
Tableau 6 Evolution du nombre de notifications d'effets indésirables d'intérêt du paclitaxel.....	18
Tableau 7. Taux de notification des décès	20
Tableau 8. Caractéristiques des cas de décès du 1/01/1985 au 3/04/2017 (n = 96).....	21
Tableau 9. Décès et SOC Affections cardiaques	23
Tableau 10. Décès et SOC Affections hématologiques (n=26).....	25
Tableau 11. Décès et SOC Infections et infestations	27
Tableau 12. Décès et SOC Affections gastro-intestinales.....	29
Tableau 13. Décès et SOC Affections respiratoires	32
Tableau 14. Décès et SOC Affections hépatobiliaires.....	34
Tableau 15. Décès et SOC Affections du système nerveux.....	35
Tableau 16. Décès et SOC Affections vasculaires	36
Tableau 17. Décès et SOC Troubles généraux.....	37
Tableau 18. Décès et SOC Tumeurs.....	38
Tableau 19. Décès et SOC Affections du système immunitaire	39
Tableau 20. Caractéristiques des cas de mise en jeu du pronostic vital du 1/01/1985 au 3/04/2017	42
Tableau 21. MPV et SOC Affections du système immunitaire (n = 157).....	44
Tableau 22. MPV et SOC Affections neurologiques (n = 22)	47
Tableau 23. MPV et SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n = 17)	50
Tableau 24. MPV et SOC Affections cardiaques (n = 16)	52
Tableau 25. MPV et SOC Affections hématologiques et du système lymphatique (n = 12)	54
Tableau 26. MPV et SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (n = 10).....	56
Tableau 27. MPV et SOC Affections vasculaires (n = 6).....	58
Tableau 28. MPV et SOC Infections et infestations (n = 4)	60
Tableau 29. MPV et SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 3).....	61
Tableau 30. MPV et SOC Affections gastro-intestinales (n = 3)	62
Tableau 31. MPV et SOC Affections hépatobiliaires (n = 3).....	63
Tableau 32. MPV et SOC Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (n = 1)	64
Tableau 33. Synthèse par année des cas de mise en jeu du pronostic vital (MPV)	65
Tableau 34. Synthèse par année des cas de décès	66
Tableau 35. Synthèse par année des cas de décès et MPV.....	67
Tableau 36. Caractéristiques des cas avec séquelles et/ou incapacité du 01/01/1985 au 03/04/2017 (n = 118).....	71
Tableau 37. Séquelles et SOC Affections neurologiques (n = 55)	73
Tableau 38. Séquelles et SOC Affections cardiaques.....	75
Tableau 39. Séquelles et SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané	77
Tableau 40. Séquelles et SOC Affections oculaires	80
Tableau 41. Séquelles et SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n = 7)	83
Tableau 42. Séquelles et SOC Affections du système immunitaire (n = 6).....	85
Tableau 43. Séquelles et SOC Affections musculaires (n = 6)	88
Tableau 44. Séquelles et SOC Affections auditives	89
Tableau 45. Séquelles et SOC Affections vasculaires (n = 4).....	91
Tableau 46. Séquelles et SOC Affections gastro-intestinales	92
Figure 1. Evolution du nombre de patients exposés par an au paclitaxel	12
Figure 2. Répartition des cas d'effets indésirables du paclitaxel par année.....	13
Figure 3. Evolution des taux de notification annuel sur la période 1996-2016.....	14
Figure 4. Répartition par SOC des cas graves et non graves	15
Figure 5. Flow chart des cas de décès du 1/01/1985 au 3/04/2017	19
Figure 6. Flow chart des cas de mise en jeu du pronostic vital du 1/01/1985 au 3/04/2017.....	41
Figure 7. Taux de notification des cas de décès et de MPV par année	68

Figure 8. Taux de notification des cas de décès et de MPV selon l'âge et l'année.....	68
Figure 9. Taux de notification des cas de décès et de MPV selon l'IMC et l'année	69
Figure 10. Flowchart des cas séquellaires du paclitaxel du 01/01/1985 au 3/04/2017	70

Bibliographie

1. Bernabeu E, Cagel M, Lagomarsino E, Moretton M, Chiappetta DA. Paclitaxel: What has been done and the challenges remain ahead. *Int J Pharm.* 30 juin 2017;526(1-2):474-95.
2. Stage TB, Bergmann TK, Kroetz DL. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel Monotherapy: An Updated Literature Review. *Clin Pharmacokinet.* 13 juin 2017;
3. Kaur H, Loyer EM, David CL, Sawaf H, DuBrow RA, Ibrahim NK. Radiologic findings in taxane induced colitis. *Eur J Radiol.* avr 2008;66(1):75-8.
4. Balayssac D, Ferrier J, Descoeur J, Ling B, Pezet D, Eschalièr A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin Drug Saf.* mai 2011;10(3):407-17.
5. Maurer K, Michener C, Mahdi H, Rose PG. Universal tolerance of nab-paclitaxel for gynecologic malignancies in patients with prior taxane hypersensitivity reactions. *J Gynecol Oncol.* juill 2017;28(4):e38.
6. Grande C, Villanueva MJ, Huidobro G, Casal J. Docetaxel-induced interstitial pneumonitis following non-small-cell lung cancer treatment. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* sept 2007;9(9):578-81.
7. Leimgruber K, Negro R, Baier S, Moser B, Resch G, Sansone S, et al. Fatal interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration in a patient with hormone-refractory prostate cancer. *Tumori.* déc 2006;92(6):542-4.
8. Ostoros G, Pretz A, Fillinger J, Soltesz I, Dome B. Fatal pulmonary fibrosis induced by paclitaxel: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* févr 2006;16 Suppl 1:391-3.
9. Zhang D, Yang R, Wang S, Dong Z. Paclitaxel: new uses for an old drug. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:279-84.

Tableaux complémentaires

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	Procédure d'enregistrement
ABRAXANE 5 mg/ml, poudre pour suspension injectable pour perfusion	14/01/2008	Valide	Commercialisée	Procédure centralisée
PACLITAXEL AHCL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	29/12/2010	Valide	Commercialisée	Procédure décentralisée
PACLITAXEL ARROW 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	20/01/2009	Valide	Commercialisée	Procédure décentralisée
PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	16/03/2006	Valide	Commercialisée	Procédure nationale
PACLITAXEL HOSPIRA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	23/11/2007	Valide	Commercialisée	Procédure nationale
PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	15/04/2009	Valide	Commercialisée	Procédure décentralisée
PACLITAXEL TEVA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	04/10/2005	Valide	Commercialisée	Procédure de reconnaissance mutuelle

SOC	ANNEE	Nombre de Cas			Taux de notification /100 000 patients			IC 95%	
		GRAVE	NON GRAVE	TOTAL	GRAVE	NON GRAVE	TOTAL		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1996	1	1	2	30,9887602	30,9887602	61,9775204	7,5	223
	1997		4	4	0	95,1599947	95,1599947	26	243
	1998	1	1	2	20,3665256	20,3665256	40,7330512	4,93	147
	1999		4	4	0	117,910624	117,910624	32	301
	2000	4	3	7	53,7282677	40,2962008	94,0244685	37	193
	2001	3	9	12	28,3825771	85,1477313	113,530308	58	198
	2002	16	23	39	135,483267	194,757196	330,240463	454	739
	2003	18	22	40	133,063438	162,633091	295,696528	211	402
	2004	29	35	64	180,865578	218,286043	399,151621	307	509
	2005	30	16	46	185,241472	98,7954517	284,036924	207	378
	2006	16	14	30	56,134068	49,1173095	105,251378	70	150
	2007	18	22	40	98,2119267	120,036799	218,248726	159	297
	2008	30	29	59	148,271523	143,329139	291,600662	222	376
	2009	35	31	66	165,714715	146,77589	312,490605	241	397
	2010	47	20	67	216,482195	92,1200828	308,602277	239	391
	2011	39	25	64	175,926718	112,773537	288,700255	223	368
	2012	66	53	119	233,653659	187,630968	421,284627	348	504
	2013	58	48	106	197,972095	163,838975	361,81107	296	437
	2014	52	36	88	164,369713	113,794417	278,164129	223	342
	2015	55	42	97	156,937137	119,842905	276,780042	224	337
2016	60	47	107	169,100629	132,462159	301,562788	247	364	
2017	9	7	16						

SOC	ANNEE	Nombre de Cas			Taux de notification /100 000 patients			IC 95%	
		GRAVE	NON GRAVE	TOTAL	GRAVE	NON GRAVE	TOTAL		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1996	1		1	30,9887602	0	30,9887602	0,78	172
	1997			0	0	0	0		
	1998			0	0	0	0		
	1999	2	1	3	58,9553119	29,4776559	88,4329678	18	258
	2000	3		3	40,2962008	0	40,2962008	8,3	117
	2001	8	1	9	75,6868723	9,46085903	85,1477313	38	161
	2002	23	5	28	194,757196	42,3385209	237,095717	15,75	342
	2003	22	11	33	162,633091	81,3165453	243,949636	167	342
	2004	19	10	29	118,498137	62,3674408	180,865578	121	259
	2005	21	5	26	129,66903	30,8735787	160,542609	104	235
	2006	37	8	45	129,810032	28,067034	157,877066	115	211
	2007	16	10	26	87,2994904	54,5621815	141,861672	92	207
	2008	26	5	31	128,501987	24,7119205	153,213907	104	217
	2009	21	12	33	99,428829	56,8164737	156,245303	107	219
	2010	29	7	36	133,57412	32,242029	165,816149	116	229

	2011	49	8	57	221,036132	36,0875318	257,123664	194	333
	2012	45	24	69	159,309313	84,9649668	244,27428	190	309
	2013	58	19	77	197,972095	64,8529277	262,825023	207	328
	2014	43	25	68	135,921109	79,0239004	214,945009	167	271
	2015	40	20	60	114,1361	57,0680498	171,20415	130	220
	2016	53	12	65	149,372222	33,8201257	183,192348	141	233
	2017	13		13					

SOC	ANNEE	Nombre de Cas			Taux de notification /100 000 patients			IC 95%	
		GRAVE	NON GRAVE	TOTAL	GRAVE	NON GRAVE	TOTAL		
Affections du système immunitaire	1995			0	GRAVE	NON GRAVE	TOTAL		
	1996			0	0	0	0		
	1997	1		1	23,7899987	0	23,7899987	0,6	132
	1998			0	0	0	0		
	1999	1	1	2	29,4776559	29,4776559	58,9553119	7,14	212
	2000	1		1	13,4320669	0	13,4320669	0,34	74
	2001	1	3	4	9,46085903	28,3825771	37,8434361	10	96
	2002	9	1	10	76,2093376	8,46770418	84,6770418	40	155
	2003	16	3	19	118,278611	22,1772396	140,455851	84	219
	2004	16	7	23	99,7879052	43,6572085	143,445114	90	215
	2005	20	13	33	123,494315	80,2713045	203,765619	140	286
	2006	12	3	15	42,100551	10,5251378	52,6256888	29	86
	2007	5	2	7	27,2810908	10,9124363	38,1935271	15	78
	2008	23	4	27	113,674834	19,7695364	133,444371	88	194
	2009	22	4	26	104,163535	18,9388246	123,10236	80	180
	2010	19	7	26	87,5140787	32,242029	119,756108	78	175
	2011	28	19	47	126,306361	85,7078881	212,014249	155	282
	2012	20	13	33	70,804139	46,0226904	116,826829	80	164
	2013	34	19	53	116,052607	64,8529277	180,905535	135	236
	2014	27	14	41	85,3458124	44,2533842	129,599197	93	175
2015	31	13	44	88,4554773	37,0942324	125,54971	91	168	
2016	33	13	46	93,0053458	36,6384696	129,643815	95	173	
2017	9	2	11						

SOC	ANNEE	Nombre de Cas			Taux de notification /100 000 patients			IC 95%	
		GRAVE	NON GRAVE	TOTAL	GRAVE	NON GRAVE	TOTAL		
Affections du système nerveux	1995	1	2	3	GRAVE	NON GRAVE	TOTAL		
	1996	2	1	3	61,9775204	30,9887602	92,9662806	19	271
	1997	1	1	2	23,7899987	23,7899987	47,5799974	5,76	172
	1998	1	1	2	20,3665256	20,3665256	40,7330512	4,9	147
	1999		2	2	0	58,9553119	58,9553119	7	212
	2000	3	2	5	40,2962008	26,8641339	67,1603346	21	156
	2001	1	4	5	9,46085903	37,8434361	47,3042952	15	110
	2002	14	17	31	118,547858	143,950971	262,498829	178	372
	2003	14	3	17	103,493785	22,1772396	125,671025	73	202
	2004	17	7	24	106,024649	43,6572085	149,681858	95	227
	2005	17	7	24	104,970167	43,2230101	148,193178	94	220
	2006	14	6	20	49,1173095	21,0502755	70,167585	42	108
	2007	10	6	16	54,5621815	32,7373089	87,2994904	50	141
	2008	21	13	34	103,790066	64,2509933	168,041059	116	234
	2009	14	10	24	66,285886	47,3470614	113,632947	72	169
	2010	27	4	31	124,362112	18,4240166	142,786128	97	202
	2011	22	4	26	99,2407125	18,0437659	117,284478	76	172
	2012	34	11	45	120,367036	38,9422765	159,309313	116	213
	2013	41	8	49	139,945791	27,3064959	167,252287	123	221
	2014	24	13	37	75,8629443	41,0924282	116,955373	82	161
2015	30	10	40	85,6020748	28,5340249	114,1361	81	155	
2016	38	23	61	107,097065	64,8219077	171,918973	131	220	
2017	16		16						

SOC	ANNEE	Nombre de Cas			Taux de notification /100 000 patients			IC 95%	
		GRAVE	NON GRAVE	TOTAL	GRAVE	NON GRAVE	TOTAL		
Affections gastro-intestinales	1996			0	0	0	0		
	1997		1	1	0	23,7899987	23,7899987	0,6	132
	1998			0	0	0	0		
	1999		1	1	0	29,4776559	29,4776559	0,74	164
	2000		1	1	0	13,4320669	13,4320669	0,34	74,83
	2001	3		3	28,3825771	0	28,3825771	5,85	89,29
	2002	8	4	12	67,7416334	33,8708167	101,61245	52,5	177,49
	2003	8	2	10	59,1393057	14,7848264	73,9241321	35,44	136
	2004	16	9	25	99,7879052	56,1306967	155,918602	101	230
	2005	12	7	19	74,0965888	43,2230101	117,319599	70,63	183,2
	2006	2	4	6	7,0167585	14,033517	21,0502755	7,72	45,81
	2007	16	7	23	87,2994904	38,1935271	125,493017	79,5	188,3
	2008	13	8	21	64,2509933	39,5390728	103,790066	64,24	158,65
	2009	13	11	24	61,5511799	52,0817676	113,632947	72,8	169
	2010	12	3	15	55,2720497	13,8180124	69,0900621	38,66	114
	2011	26	4	30	117,284478	18,0437659	135,328244	31	193
	2012	24	12	36	84,9649668	42,4824834	127,44745	89	176
	2013	25	9	34	85,3327996	30,7198079	116,052607	80	162
	2014	24	21	45	75,8629443	66,3800763	142,243021	103	190
	2015	45	13	58	128,403112	37,0942324	165,497345	125	213
2016	48	5	53	135,280503	14,0917191	149,372222	111	195	
2017	12	6	18						

SOC	ANNEE	Nombre de Cas			Taux de notification /100 000 patients			IC 95%	
		GRAVE	NON GRAVE	TOTAL	GRAVE	NON GRAVE	TOTAL		
Affections cardiaques	1996		1	1	0	30,9887602	30,9887602	78	176
	1997	1	1	2	23,7899987	23,7899987	47,5799974	5,76	172
	1998	1		1	20,3665256	0	20,3665256	0,51	113
	1999	1		1	29,4776559	0	29,4776559	0,74	164
	2000	5		5	67,1603346	0	67,1603346	21	156
	2001	1	2	3	9,46085903	18,9217181	28,3825771	5,85	89
	2002	12	2	14	101,61245	16,9354084	118,547858	64,8	199
	2003	13	1	14	96,1013717	7,39241321	103,493785	56,58	173
	2004	11	1	12	68,6041848	6,23674408	74,8409289	38	130
	2005	6	1	7	37,0482944	6,17471573	43,2230101	17,37	89
	2006	9	4	13	31,5754133	14,033517	45,6089303	24,84	80
	2007	5	2	7	27,2810908	10,9124363	38,1935271	15,35	78,7
	2008	16	3	19	79,0781456	14,8271523	93,9052979	56,53	146,64
	2009	15	2	17	71,0205921	9,46941229	80,4900044	46,88	128,87
	2010	20	3	23	92,1200828	13,8180124	105,938095	67,15	159
	2011	21	3	24	94,729771	13,5328244	108,262595	69,36	161
	2012	25	3	28	88,5051738	10,6206209	99,1257946	65,86	143,23
	2013	26	5	31	88,7461116	17,0665599	105,812672	71,89	150
	2014	23	8	31	72,7019883	25,2876481	97,9896364	66,5	139
	2015	22	3	25	62,7748548	8,56020748	71,3350623	46,16	105,3
2016	18	6	24	50,7301886	16,9100629	67,6402515	43,33	100,64	
2017	4		4						

SOC	ANNEE	Nombre de Cas			Taux de notification /100 000 patients			IC 95%	
		GRAVE	NON GRAVE	TOTAL	GRAVE	NON GRAVE	TOTAL		
Affections hématologiques et du système lymphatique	1995	1		1	GRAVE	NON GRAVE	TOTAL		
	1996	2		2	61,9775204	0	61,9775204	7,5	223
	1997	1		1	23,7899987	0	23,7899987	0,6	135
	1998			0	0	0	0		
	1999	1		1	29,4776559	0	29,4776559	0,75	164
	2000	1		1	13,4320669	0	13,4320669	0,34	74
	2001	2	3	5	18,9217181	28,3825771	47,3042952	15	110
	2002	14	5	19	118,547858	42,3385209	160,886379	96	251
	2003	7	5	12	51,7468925	36,962066	88,7089585	45	154
	2004	12	4	16	74,8409289	24,9469763	99,7879052	57	162
	2005	6	3	9	37,0482944	18,5241472	55,5724416	25	105
	2006	7	1	8	24,5586548	3,50837925	28,067034	12	55
	2007	10		10	54,5621815	0	54,5621815	26	100
	2008	12	2	14	59,3086092	9,8847682	69,1933774	37	116
	2009	16	3	19	75,7552983	14,2041184	89,9594167	54	140
	2010	13	1	14	59,8780538	4,60600414	64,484058	35	108
	2011	20	1	21	90,2188295	4,51094148	94,729771	58	144
	2012	21	1	22	74,344346	3,54020695	77,8845529	48	117
	2013	25	4	29	85,3327996	13,6532479	98,9860476	66	142
	2014	21	5	26	66,3800763	15,8047801	82,1848564	53	120
2015	27	1	28	77,0418673	2,85340249	79,8952698	53	115	
2016	26	2	28	73,2769391	5,63668762	78,9136267	52	114	
2017	10		10						