

CASE REPORT



Assessment of the relationship between paclitaxel use and the occurrence of a severe adverse event: a case report

Amira AYADI¹, Hocine GACEM², Nesrine BOULEFKHAD¹, Ahmed BOUDRAA³, Nawel ACHACHI², Chahinez NEHAL⁴

1. CHU Ben Badis, Constantine – Algérie.
2. CHU Benflis Touhami, Batna – Algérie.
3. HMRU de Constantine – Algérie.
4. CHU Beni Messous, Alger – Algérie.

ABSTRACT

Our case deals with a patient who was treated in the medical oncology department at the Constantine University Hospital for breast cancer. She underwent mastectomy and was put on adjuvant AC (Doxorubicin, Cyclophosphamide) and T (Paclitaxel) therapy. She complained of allergic manifestations during her first course, and during the second course, about ten minutes after the start of the infusion, she became agitated and dyspneic, and a skin reaction appeared on the arm where the infusion was placed and spread to the other limb; her pulse was impalpable. Despite attempts at resuscitation, the patient died a few minutes later. Our patient had a history of heart disease and was on medication; her preventive pre-medication was carried out according to current recommendations. The most implicated molecule was Paclitaxel, and the imputability calculation concluded with an imputability score of 15. The investigation conducted by our team highlighted the rare occurrence of certain adverse effects in oncology, but whose outcome could be very serious or even fatal.

ARTICLE HISTORY

Received 08 Feb 2024
Accepted 15 May 2024

KEYWORDS

Pharmacovigilance, oncology, paclitaxel, monitoring.

CORRESPONDING AUTHOR

Amira AYADI
amira.ayadi@univ-constantine3.dz

1. INTRODUCTION

L'étude "Pharmacovigilance of anti-cancer medicines: opportunities and challenges" publiée dans "Expert Opinion on Drug Safety" a mis la lumière sur les défis uniques liés à la pharmacovigilance des médicaments anticancéreux [1]. Elle souligne que les patients cancéreux sont particulièrement assujettis aux développements des effets secondaires en raison de la complexité de la maladie néoplasique et de son traitement qui fait appel à des molécules à index thérapeutique étroit. De plus,

la situation est compliquée par la présence de comorbidités, d'immunodépression notamment chez les patients âgés [2].

Cette observation s'est vérifiée dans le CHU de Constantine au service d'oncologie médicale où un effet indésirable grave et fatal a été observé chez une patiente atteinte de comorbidités cardiaques et mise sous traitement adjuvant ACT. La pharmacovigilance du paclitaxel est un domaine important en oncologie, en particulier en raison de sa pharmacocinétique et de ses effets secondaires potentiels [3].

2. OBSERVATION

Il s'agit de la patiente B.Y âgée de 75 ans avec des antécédents médicaux HTA avec cardiopathie associée, sous traitement : Bisoprolol/ Irbesartan /Hydrochlorothiazide, admise au niveau du service d'oncologie médicale le 28 Mai 2023 pour la prise en charge d'un cancer du sein, La patiente a poursuivi trois cures du protocole EC : Cyclophosphamide 1130 Mg / Epirubicine 170 Mg. Après avoir terminé le protocole EC, la patiente a été mise sous Paclitaxel 280 mg. Le 2 Aout 2023 elle recoit sa première cure de Paclitaxel. A J 10 la patiente a fait une réaction allergique cutanée généralisée. Le 23 Aout 2023 au cours de sa deuxième cure et après instauration d'une corticothérapie prophylactique IV précédée par une corticothérapie en ambulatoire per Os comme le veulent les recommandations, la malade a développé une réaction indésirable de type : suffocation, rougeur au niveau du membre de perfusion avec extension à l'autre membre, hypotension. Malgré l'instauration d'un traitement symptomatique d'urgence (Plasmagel, Adrenaline et corticothérapie) la malade décède suite à un arrêt cardiaque après des tentatives de réanimation.

Description de la réaction indésirable

Il s'agit de la patiente B.Y traitée au niveau du service d'oncologie du CHU de Constantine pour un cancer du sein ; mastectomisée et mise sous traitement adjuvant AC.T. Suite à sa mise sous paclitaxel la patiente s'est plainte de brulure au niveau du bras où se faisait la perfusion faisant penser à une réaction allergique à ce niveau. A jour 10 la patiente de la survenu de manifestation allergique également. A la deuxième cure de paclitaxel et après une dizaine de minutes du début de la perfusion ; la patiente était en agitation ; dyspnéique ; une réaction cutanée est apparue au niveau du bras où était placé la perfusion et s'est déplacée à l'autre membre ; son pouls était imprenable. Après quelques minutes la patiente décède malgré des tentatives de réanimation

Estimation de l'imputabilité : selon la méthode française réactualisée : Critères chronologiques : C2. Critères sémiologiques : S3. Score d'imputabilité (tableau 1).

Tableau 1. Score d'imputabilité.

Combinaison des scores chronologique et sémiologique	Score D'imputabilité intrinsèque
C0 ou S0	10
C1S1	11
C1S2	12
C2S1	12
C2S2	13
C1S3	14
C3S1	14
C2S3	15
C3S2	15
C3S3	16

3. DISCUSSION

Dans ce cas clinique, nous avons décrit le dénouement tragique d'une réaction d'hypersensibilité aiguë survenue lors de la perfusion de paclitaxel, malgré l'administration d'un schéma de prémédication largement adopté.

Le paclitaxel est couramment utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire, du sein, du cancer du poumon non à petites cellules et d'autres types de cancers. En raison sa solubilité médiocre, il doit être dissous dans du Cremophor EL, un dérivé de l'huile de ricin potentiellement allergisant. Il est connu que l'incidence des réactions d'hypersensibilité lié au paclitaxel sont de l'ordre de moins de 44 % pour les formes dites légères et à moins de 10 % pour les formes dites plus graves, les décès demeurent cependant rares [4]

L'étiologie des réactions d'hypersensibilité associées au paclitaxel est multifactorielle, et plusieurs mécanismes ont été suggérés : une dégranulation des mastocytes idiosyncratique non médiée par l'IgE provoquée par le paclitaxel ou le Cremophor EL [5] ; ou l'activation du complément [6]La survenue rapide et fulgurante de la réaction d'hypersensibilité, telle qu'observée chez notre patient, ne correspond pas au déroulement naturel d'une réaction d'hypersensibilité de type IgE et oriente vers l'un des deux autres mécanismes suscités.

Notre patiente avait des comorbidités cardiaque cependant les données actuelles sont insuffisantes pour formuler des recommandations de traitement pour les patients atteints de maladies cardiaques et ceux prenant des médicaments qui modifient la conduction cardiaque tel le Taxol [7], excluant la probabilité de l'existence d'un lieu de causalité entre son état physiopathologique, la thérapeutique s'y afférant et l'issue fatale dont elle a été victime comme le suggère le rapport d'imputabilité décrit plus haut, la piste de l'hypersensibilité retardée semble la plus crédible selon les données personnels que nous disposons er après une recherche bibliographique plus ou moins exhaustive.

Le score d'imputabilité calculé nous a révélé un chiffre de 15 selon la méthode française actualisée de 2011 mettant en cause directement le produit suspectée ou son excipient dans la survenu de la manifestation allergique à l'issue malheureusement fatale.

4. CONCLUSION

En conclusion, l'issue fatale de l'hypersensibilité retardée associé au paclitaxel chez notre patient illustre la nécessité d'une sensibilisation continue et remet en question l'importance de la prémédication IV systématique pour l'administration de paclitaxel qui doit être systématiquement renforcée par une prémédication en ambulatoire per OS. Une des solutions proposées au niveau du service d'oncologie médicale du CHU

Constantine est d'instaurer des protocoles de désensibilisation permettent aux patients ayant des réactions allergiques aux taxanes de continuer leur traitement de chimiothérapie en toute sécurité. Ces protocoles débutent par l'administration de doses très faibles du médicament, augmentées progressivement, pour réduire la sévérité des réactions allergiques. Avec des expositions répétées, le risque de réactions récurrentes diminue.

Declaration of conflicting interests: The authors declare no conflict of interest

REFERENCES

1. Crestan D, Trojniak MP, Francescon S, Fornasier G, Baldo P. Pharmacovigilance of anti-cancer medicines: opportunities and challenges. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Jul;19(7):849-860. doi: 10.1080/14740338.2020.1772751. Epub 2020 Jun 18.
2. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm.* 2018 Aug;40(4):832-841. doi: 10.1007/s11096-018-0706-9. Epub 2018 Aug 1.
3. Stage TB, Bergmann TK, Kroetz DL. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel Monotherapy: An Updated Literature Review. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Jan;57(1):7-19. doi: 10.1007/s40262-017-0563-z.
4. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, Baker JR Jr, Van Echo DA, Von Hoff DD, Leyland-Jones B. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol.* 1990 Jul;8(7):1263-8. doi: 10.1200/JCO.1990.8.7.1263.
5. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer.* 2001 Sep;37(13):1590-8. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00171-x.
6. Kloover JS, den Bakker MA, Gelderblom H, van Meerbeeck JP. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. *Br J Cancer.* 2004 Jan 26;90(2):304-5. doi: 10.1038/sj.bjc.6601303.
7. Arbusk SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, Oakes M, McGuire W, Reed E, Gibbs H, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;(15):117-30.