

HORMONOTHÉRAPIE : ACÉTATE D'ABIRATÉRONE

/Anticancéreux par voie orale :
informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables

HORMONOTHÉRAPIE : ACÉTATE D'ABIRATÉRON

/Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables

Ce document est destiné aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organe, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment. Il propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L. 1415-2 du code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 21/06/2019.



La molécule concernée par cette recommandation est une hormonothérapie de nouvelle génération :
l'acétate d'abiratéronne (Zytiga®).

INDICATIONS

L'acétate d'abiratéronne (Zytiga®) est indiqué à ce jour dans l'Union Européenne en association avec la prednisone ou la prednisolone dans :

- le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique ;
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC métastatique) chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ;
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel.

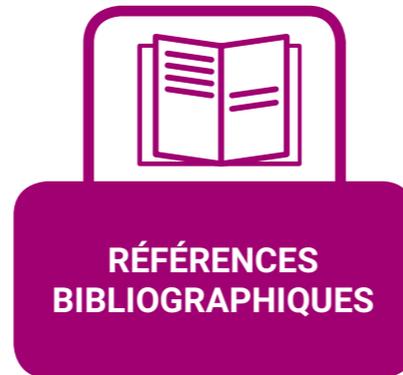
MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Acétate d'abiratéronne (Zytiga® comprimés 250 mg et 500 mg)

- Traitement à dose recommandée de 1 000 mg par jour en une seule prise quotidienne par voie orale.
- À prendre sans nourriture (aucune nourriture ne doit être prise au moins 2 heures avant et au moins 1 heure après la prise de ce médicament).
- Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.
- Si une dose est oubliée, prendre la dose habituelle le jour suivant.

Nous aborderons les effets indésirables par ordre d'importance en termes de fréquence et/ou gravité et/ou de mesures de prévention/suivi/traitement à mettre en œuvre pour la classe médicamenteuse considérée.

Les grades des effets indésirables sont évalués selon l'échelle de classification clinique internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 et 5.0 de l'Institut National du Cancer américain (NCI).





LIAISON VILLE – HÔPITAL



LIAISON AVEC LES PROFESSIONNELS DE PREMIER RECOURS

Il est recommandé qu'à l'instauration du traitement, le service de cancérologie référent ou le service de spécialité traitant des cancers communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmier) les contacts à joindre et leurs coordonnées durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde.

Il est recommandé que les résultats des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables soient communiqués par le service de cancérologie ou de spécialité référent au patient et à son médecin traitant.





INFORMATIONS À DONNER AUX PATIENTS



D'une manière générale, les informations à donner aux patients concernant la nature, la prévention et la gestion des effets indésirables sont d'abord délivrées par l'équipe hospitalière et ensuite relayées par l'ensemble des professionnels de santé.

Les informations sur les effets indésirables fournies par les équipes hospitalières pourront être consultées dans le Programme personnalisé de soin (PPS) qui sera remis au patient au début de la prise en soins.

- 1** INFORMATIONS GÉNÉRALES
- 2** BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE
- 3** CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION
- 4** CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN
- 5** INFORMATION DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE





1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Les patients doivent être informés qu'une mauvaise adhésion au traitement, et ce pendant toute la durée prescrite, peut nuire à l'efficacité de leur traitement.

Afin de favoriser la compréhension et l'adhésion, des outils tels qu'un « plan de prise » ou un « carnet de suivi » peuvent être remis au patient.

D'une façon générale, il est essentiel de prodiguer des conseils au patient (et à son entourage) quant aux modalités de prises. Pour ces produits, une attention particulière doit aussi être portée et les consignes rappelées quant aux conditions de conservation, aux précautions à prendre pour la manipulation des anticancéreux ainsi que pour l'élimination des médicaments non utilisés.

Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée, y compris avec la phytothérapie et autres compléments alimentaires ; l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement (cf. interactions médicamenteuses).

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable auprès de l'ANSM (www.ansm.sante.fr ; rubrique « déclarer un effet indésirable » ou bien <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>).





2 BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

Avant mise sous acétate d'abiratérone, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé comprenant :

- une numération et formule sanguine (NFS) ;
- un bilan rénal (créatininémie, ionogramme sanguin) ;
- un bilan hépatique complet dont bilirubinémie ;
- un bilan cardiaque pour les patients à haut risque cardiovasculaire (consultation de cardiologie avec électrocardiogramme (ECG) et échographie cardiaque) ;
- un bilan dentaire (si traitement ciblé sur les os : biphosphonates ou anticorps monoclonal appelé dénosumab) ;
- une ostéodensitométrie.





3 CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION

Pour prévenir l'hypertension artérielle, le traitement des facteurs de risque (tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension, obésité, sédentarité...) ainsi qu'un contrôle régulier de la tension artérielle avec un tensiomètre d'automesure peuvent être mis en place en concertation avec le patient.

Pour prévenir les infections urinaires basses, le patient doit beaucoup boire pour clarifier les urines (eau non gazeuse). La consommation hydrique devra être adaptée aux comorbidités du patient. La consommation de thé et de café doit être limitée.

4 CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN

Signes d'infection, notamment fièvre et/ou brûlure mictionnelle.





5 INFORMATIONS DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE

L'utilisation d'un préservatif est nécessaire en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte, en raison du risque de toxicité de l'acétate d'abiratérone sur le fœtus.

L'utilisation d'un préservatif associée à une autre méthode de contraception efficace est nécessaire en cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer pendant au moins 3 mois suivant l'arrêt du traitement par l'acétate d'abiratérone en raison du risque de toxicité sur le système reproducteur.

Le médicament est susceptible de provoquer une baisse de la fertilité voire une infertilité qui n'est pas forcément définitive. En concertation avec le médecin oncologue, une consultation dans une structure spécialisée dans la conservation des gamètes et tissus germinaux (CECOS) peut être proposée. Il est en effet possible d'envisager une congélation de sperme avant de commencer le traitement. Les spermatozoïdes sont recueillis et congelés pour une utilisation ultérieure.





MODALITÉS DE PRÉVENTION, DE SUIVI ET DE GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES



Il est rappelé que face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant l'acétate d'abiratéroné, les autres étiologies qu'un effet de l'acétate d'abiratéroné ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer.

En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le cancérologue dans les 24 heures. D'une façon générale, toutes les décisions d'initiation d'un médicament anticancéreux devront

être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement sera initié à la suite du colloque singulier entre soigné et soignant, le malade ayant la possibilité de refuser le traitement.

L'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin cancérologue. La reprise ou non du traitement devra faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

4 TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES

5 TOXICITÉS HÉPATOBIILAIRES

6 TOXICITÉS ENDOCRINIENNES

7 TOXICITÉS INFECTIONS ET INFESTATIONS

8 TOXICITÉS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTÉMIQUES





1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

Effets indésirables	Mesures préventives et modalités de détection précoce
Hypertension artérielle	<ul style="list-style-type: none">■ Consultation de cardiologie chez les patients à haut risque cardiovasculaire.■ Traitement optimal des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires sous-jacentes.
Hypokaliémie	<ul style="list-style-type: none">■ Traiter les diarrhées et les vomissements.
Augmentation des transaminases	<ul style="list-style-type: none">■ Faire un bilan hépatique avant l'instauration du traitement.
Insuffisance surrénalienne	<ul style="list-style-type: none">■ Chez les patients sous prednisone ou prednisolone sujets à un stress inhabituel, une augmentation de la dose de corticoïdes avant, pendant et après la période de stress peut être indiquée.
Infections du tractus urinaire	<ul style="list-style-type: none">■ Hydratation orale adaptée (en fonction des comorbidités du patient) et alerter en cas de fièvre et/ou brûlure mictionnelle.





2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de suivi
Hypertension artérielle	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une augmentation de la pression artérielle. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Surveillance régulière de la pression artérielle à adapter au cas par cas en fonction des facteurs de risque. ■ Consultation de cardiologie tous les 6 mois chez les patients à haut risque cardiovasculaire.
Hypokaliémie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une hypokaliémie. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Surveillance régulière de la kaliémie.
Augmentation des transaminases	<ul style="list-style-type: none"> ■ L'utilisation de l'acétate d'abiratérone doit être évaluée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, chez lesquels le bénéfice doit être nettement supérieur au risque potentiel. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dosage des transaminases sériques à l'initiation de l'acétate d'abiratérone puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois.
Insuffisance surrénalienne		<ul style="list-style-type: none"> ■ Prudence et surveillance de l'insuffisance corticosurrénale en cas d'arrêt de l'administration de la prednisone ou de la prednisolone.
Hyperglycémie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients diabétiques. ■ Nota : L'utilisation de glucocorticoïdes peut augmenter l'hyperglycémie. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ La glycémie doit être fréquemment contrôlée chez les patients diabétiques.
Infections du tractus urinaire		<ul style="list-style-type: none"> ■ Face à des symptômes évocateurs d'infection urinaire, effectuer un ECBU.
Sepsis		<ul style="list-style-type: none"> ■ Être vigilant aux signes et symptômes d'infection et de sepsis.
Myopathie et rhabdomyolyse	<ul style="list-style-type: none"> ■ Association avec des inhibiteurs du CYP450, association avec des médicaments connus pour induire une myopathie/rhabdomyolyse. 	

... / ...





Dans le cadre du suivi partagé des patients, il est proposé une liste d'effets indésirables devant faire l'objet d'une vigilance particulière ; ces effets indésirables ont été sélectionnés dans la mesure où ils nécessitent un traitement spécifique ou en raison de leur gravité potentielle.

En plus du suivi clinique, des examens complémentaires sont utiles au suivi des patients. La fréquence de réalisation des examens de détection précoce des

effets indésirables est précisée par le cancérologue référent et doit être adaptée au patient et à la situation. Le rythme de surveillance est transmis au patient et à son médecin traitant. En l'absence de recommandation particulière du médecin spécialiste ou en l'absence de résultats disponibles (défaut de transmission, mauvaise compliance), il est proposé à titre indicatif et au minimum les fréquences de réalisation qui sont listées ci-dessus.





3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Il est rappelé que le code de la santé publique prévoit que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (article L. 5121-25). Le signalement des effets indésirables se fait auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend¹.

Le CRPV a pour mission d'évaluer l'imputabilité du médicament dans la survenue de cet effet indésirable. Il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance.

L'aide du CRPV peut être sollicitée pour rechercher une autre cause médicamenteuse que l'acétate d'abiratérone face à la survenue d'un événement indésirable.

1. Les coordonnées et territoires géographiques d'intervention des CRPV sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037)





4 TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES¹

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ($\geq 1/10$) observés :
 - hypertension artérielle ;
 - hypokaliémie ;
 - œdèmes périphériques (rétention hydro-sodée).
- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observés :
 - dysfonction systolique ventriculaire gauche (baisse de la fraction d'éjection) ;
 - insuffisance cardiaque ;
 - angor ;
 - fibrillation atriale.
- Les effets indésirables suivants ont été peu fréquemment ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) observés :
 - autres troubles du rythme cardiaque.
- Les autres effets indésirables observés avec une fréquence indéterminée ont été les suivants :
 - infarctus du myocarde ;
 - allongement de l'intervalle QT.

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE



1. Voir aussi les mesures de prévention/suivi/conduite à tenir décrites pour « Toxicité du métabolisme et de la nutrition » (hypokaliémie) et « Toxicité générale et anomalie au site d'administration » (œdème).





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- Compte tenu des effets indésirables cardiovasculaires potentiels, une consultation de cardiologie (incluant prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, bilan lipidique, kaliémie, glycémie, calcul du débit de filtration glomérulaire) doit être effectuée chez les patients considérés à haut risque cardiovasculaire (symptômes cardiovasculaires, ou patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée, ou patients avec ECG initial anormal, ou âge ≥ 75 ans, ou ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaires hormis l'âge).
- L'acétate d'abiratérone doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients, de même que chez ceux présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une augmentation de la pression artérielle, par une hypokaliémie (par exemple, patients traités par des glucosides cardiotoniques), ou par une rétention hydrique (par exemple, patients présentant une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale sévère).
- Le traitement des facteurs de risque (tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension, obésité, sédentarité...) et maladies cardiovasculaires sous-jacents doit être optimal lors de l'instauration d'acétate d'abiratérone. De même, les facteurs favorisant l'hypokaliémie (diarrhées, vomissements) devront être traités.
- Les associations avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT doivent être prises en compte.





SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- Pour tous les patients, une surveillance de la pression artérielle, de la kaliémie, des signes de rétention hydrique (prise de poids, œdèmes) et d'insuffisance cardiaque doit être instaurée toutes les 2 semaines pendant 3 mois puis tous les mois.
- Pour les patients considérés à haut risque cardiovasculaire (symptômes cardiovasculaires, ou patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée, ou patients avec ECG initial anormal, ou âge ≥ 75 ans, ou ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaires hormis l'âge), le bilan ci-dessus doit être complété par une consultation de cardiologie (incluant prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, bilan lipidique, kaliémie, glycémie, calcul du débit de filtration glomérulaire) au moins tous les 6 mois.
- Le patient peut être éduqué pour effectuer sa propre surveillance de la courbe de poids et de la pression artérielle. L'acquisition d'un tensiomètre d'automesure peut être conseillée même s'il n'est pas pris en charge par la sécurité sociale.
- La surveillance sera adaptée au cas par cas en fonction de l'apparition d'effets indésirables.





CONDUITES À TENIR

- HYPERTENSION ARTÉRIELLE
- HYPOKALIÉMIE
- ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES
- ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT
- INSUFFISANCE CARDIAQUE, BAISSÉ DE LA FRACTION D'ÉJECTION DU VENTRICULE GAUCHE, TROUBLES DU RYTHME, ANGINE DE POITRINE, INFARCTUS DU MYOCARDE





CONDUITES À TENIR

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hypertension artérielle	1 (Pré-Hypertension)	Pression artérielle comprise entre 120/80 et 139/89 mmHg.	
	2	Pression artérielle comprise entre 140/90 et 159/99 mmHg à plusieurs reprises lors d'au moins 2 consultations ou $\geq 135/85$ mmHg en automesure.	Pour tous les patients : <ul style="list-style-type: none">- réduire la consommation sodée ;- rechercher une protéinurie sur échantillon avec préférentiellement rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) ou à défaut protéinurie sur 24 h (si positive, avis néphrologue) ;- instauration d'un traitement médicamenteux. Si patient à haut risque cardiovasculaire ou si hypertension résistante au traitement : <ul style="list-style-type: none">- consultation de cardiologie.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hypertension artérielle	3	Pression artérielle > à 160/100 mmHg à plusieurs reprises lors d'au moins 2 consultations ou \geq 135/85 mmHg en automesure.	<p>Pour tous les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réduire la consommation sodée ; - rechercher une protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) ou à défaut protéinurie sur 24 h (si positive, avis néphrologue) ; - instauration d'un traitement médicamenteux ; - interrompre transitoirement le traitement par acétate d'abiratérone malgré l'administration d'un traitement anti-hypertenseur bien conduit jusqu'à diminution de la pression artérielle à un grade \leq 1 ou état initial. <p>Si patient à haut risque cardiovasculaire ou si hypertension résistante au traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - consultation de cardiologie.
	4	Engageant le pronostic vital. Intervention en urgence.	<p>Hospitalisation, avis cardiologique. Réduire la consommation sodée. Rechercher une protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) ou à défaut protéinurie sur 24 h (si positive, avis néphrologue préconisé). Instauration d'un traitement médicamenteux (selon modalités grade 2). Interrompre transitoirement le traitement par acétate d'abiratérone malgré l'administration d'un traitement anti-hypertenseur bien conduit jusqu'à diminution de la pression artérielle à un grade \leq 1 ou état initial.</p>

... / ...





CONDUITES À TENIR

- La consommation sodée doit être réduite (seuil à adapter au cas par cas).
- Un traitement médicamenteux doit être instauré dès lors que la pression artérielle est $\geq 140/90$ mmHg à plusieurs reprises lors d'au moins 2 consultations ou $\geq 135/85$ mmHg en automesure (moyenne de 3 mesures faites matin et soir pendant 3 jours successifs) ou en mesure ambulatoire (MAPA).
- Une consultation de cardiologie doit être prescrite en cas d'hypertension artérielle survenant chez des patients à haut risque cardiovasculaire (cf. au-dessus) ou en cas d'hypertension résistante au traitement.
- Rechercher systématiquement une protéinurie (de préférence sur échantillon avec rapport protéinurie/créatininurie ou bien protéinurie des 24 h) (si positive, avis néphrologue).
- En cas d'instauration de diurétiques hypokaliémisants, la kaliémie doit être surveillée de façon plus rapprochée.
- L'acétate d'abiratérone doit être interrompu transitoirement en cas d'hypertension de grade ≥ 3 ($\geq 160/100$ mmHg) malgré l'administration d'un traitement anti-hypertenseur bien conduit jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 1 (120/80 et 139/89 mmHg) ou retour à l'état initial.





CONDUITES À TENIR

HYPOKALIÉMIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hypokaliémie	1	Asymptomatique ; < Limite inférieure à la normale-3,0 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhée, vomissements...). Supplémentation potassique.
	2	Symptomatique ; < Limite inférieure à la normale-3,0 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhée, vomissements...). Supplémentation potassique. Interrompre le traitement si QTc ≥ 501 ms ou augmentation > 60 ms : maintien d'une kaliémie > 4,0 mmol/L si hypokaliémie sous acétate d'abiratéroné. Réintroduction du traitement uniquement si retour à un grade ≤ 1 ou état initial. Si modification de l'ECG : - prévoir une consultation de cardiologie ; - hospitalisation si nécessaire.
	3 et 4	Grade 3 < 3,0-2,5 mmol/L. Grade 4 < 2,5 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhée, vomissements...). Supplémentation potassique. Interrompre le traitement si QTc ≥ 501 ms ou augmentation > 60 ms : maintien d'une kaliémie > 4,0 mmol/L si hypokaliémie sous abiratéroné. Réintroduction du traitement uniquement si retour à un grade ≤ 1 ou état initial. Hypokaliémie sévère ou modification de l'ECG : - prévoir une consultation de cardiologie ; - hospitalisation si nécessaire.

... / ...





CONDUITES À TENIR

- Les facteurs favorisants doivent être corrigés (diarrhées, vomissements...).
- Une supplémentation potassique doit être prescrite.
- Interrompre le traitement si QTc \geq 501 ms ou augmentation $>$ 60 ms : maintien d'une kaliémie $>$ 4 mmol/L si hypokaliémie sous abiratérone. Réintroduction du traitement uniquement si retour à un grade \leq 1 ou état initial.
- Une consultation de cardiologie voire une hospitalisation peut s'avérer nécessaire en cas d'hypokaliémie sévère ou en cas de modifications de l'ECG.
- L'acétate d'abiratérone doit être interrompu transitoirement en cas d'hypokaliémie de grade \geq 3 ($<$ 3,0-2,5 mmol/L) et ne doit pas être réintroduit tant que les symptômes de toxicité n'ont pas régressé au grade 1 ou à l'état initial.





CONDUITES À TENIR

ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Œdèmes périphériques			Réduction de la consommation sodée. Consultation de cardiologie pour rechercher une insuffisance cardiaque ou une autre cause cardiovasculaire. Protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) ou à défaut protéinurie sur 24 h (si positive, avis néphrologue).

- La consommation sodée doit être réduite (seuil à adapter au cas par cas).
- Éliminer une cause non cardiovasculaire. Rechercher une cause rénale d'œdèmes périphériques notamment une rétention sodée ou une protéinurie néphrotique en réalisant un ionogramme urinaire de préférence un sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) (à défaut une protéinurie des 24 heures) et une albuminémie (si positive, avis néphrologue).
- Une consultation de cardiologie doit être prescrite afin de rechercher une insuffisance cardiaque ou une autre cause cardiovasculaire.





CONDUITES À TENIR

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Allongement de l'intervalle QT	1	QTc moyen compris entre 450-480 ms.	
	2	QTc moyen compris entre 481-500 ms.	Traitement des facteurs associés responsables d'allongement du QT : <ul style="list-style-type: none">- hypokaliémie ;- hypocalcémie ;- hypomagnésémie ;- traitements associés.

.../...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Allongement de l'intervalle QT	3	QTc moyen \geq 501 ms ou augmentation $>$ 60 ms.	Traitement des facteurs associés responsables d'allongement du QTc : - hypokaliémie ; - hypocalcémie ; - hypomagnésémie ; - traitements associés. Interrompre le traitement et ne pas le reprendre tant que les symptômes n'ont pas régressé à un grade \leq 1 ou à l'état initial.
	4	Torsades de pointes ; - tachycardie ventriculaire polymorphe ; - signes/symptômes d'arythmie sévère.	Traitement des facteurs associés responsables d'allongement du QTc : - hypokaliémie ; - hypocalcémie ; - hypomagnésémie ; - traitements associés. Interrompre le traitement et ne pas le reprendre tant que les symptômes n'ont pas régressé à un grade \leq 1 ou à l'état initial.

- Les autres facteurs responsables d'allongement du QT doivent être traités ou pris en compte (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, traitements associés...).

- En cas de toxicité de grade \geq 3 (QTc \geq 501 ms sur au moins deux ECG différents), l'acétate d'abiratérone doit être suspendu et ne doit pas être réintroduit tant que les symptômes de toxicité n'ont pas régressé au grade 1 (QTc compris entre 450-480 ms) ou à l'état initial.





CONDUITES À TENIR

INSUFFISANCE CARDIAQUE, BAISSÉ DE LA FRACTION D'ÉJECTION DU VENTRICULE GAUCHE, TROUBLES DU RYTHME, ANGINE DE POITRINE, INFARCTUS DU MYOCARDE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Insuffisance cardiaque, baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche, troubles du rythme, angine de poitrine, infarctus du myocarde			Une consultation de cardiologie doit être prescrite. Le traitement des autres facteurs favorisants doit être effectué. Un traitement optimal cardiologique doit être effectué. Interrompre le traitement tant que l'état cardiovasculaire n'est pas stabilisé. La reprise ou non du traitement sera décidée au cas par cas lors d'une évaluation pluridisciplinaire entre cardiologues et cancérologues.

- Une consultation de cardiologie doit être prescrite.
- Un traitement des autres facteurs favorisants doit être effectué.
- Un traitement optimal cardiologique doit être effectué.

L'acétate d'abiratérone doit être interrompu tant que l'état cardiovasculaire n'est pas stabilisé. La reprise ou non du traitement sera décidée au cas par cas lors d'une évaluation pluridisciplinaire entre cardiologues et cancérologues.

Ces préconisations sont à adapter au cas par cas : le cancérologue pourra selon la situation individuelle du patient envisager une autre conduite. Un avis de spécialiste est fortement conseillé, notamment en cas de toxicité persistante.





5 TOXICITÉS HÉPATOBIILAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une augmentation de l'Aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'Alanine aminotransférase (ALAT) a été très fréquemment ($\geq 1/10$) observée.

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Faire un bilan hépatique avant l'instauration du traitement (taux des transaminases et bilirubine).

L'utilisation de l'acétate d'abiratéronne doit être évaluée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B), chez lesquels le bénéfice doit être nettement supérieur au risque potentiel.

L'acétate d'abiratéronne ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C).

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- AUGMENTATION DES TRANSAMINASES

L'activité sérique des transaminases doit être mesurée à l'initiation de l'acétate d'abiratéronne puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois.





CONDUITES À TENIR

AUGMENTATION DES TRANSAMINASES

En cas d'apparition de symptômes cliniques ou de signes révélant le développement d'une hépatotoxicité, l'activité sérique des transaminases doit être mesurée immédiatement.

Si au cours du traitement, les ALAT ou ASAT augmentent de plus de 5 fois par rapport à la limite supérieure de la normale, le traitement doit être immédiatement interrompu et les fonctions hépatiques étroitement surveillées. Après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales, la reprise du traitement peut être effectuée à une dose réduite de 500 mg une fois par jour.

Chez les patients pour qui le traitement a été réintroduit, l'activité sérique des transaminases doit être mesurée au minimum toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois et ensuite tous les mois. Si l'hépatotoxicité réapparaît à la dose réduite d'acétate d'abiratéronne de 500 mg par jour, le traitement doit être arrêté.

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALAT ou ASAT 20 fois supérieures à la limite supérieure de la normale) à un moment quelconque du traitement, celui-ci doit être arrêté et ne doit pas être réintroduit chez ces patients.





6 TOXICITÉS ENDOCRINIENNES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une insuffisance surrénalienne a été peu fréquemment observée ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Elle s'observe notamment à l'arrêt des corticoïdes. Rappeler au patient de ne pas arrêter brutalement son traitement par corticoïdes.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE

Le patient doit prévenir son médecin s'il est sujet à un stress inhabituel. En effet, chez les patients sous prednisone ou prednisolone sujets à un stress inhabituel, une augmentation de la dose de corticoïdes avant, pendant et après la période de stress peut être indiquée sur avis de l'endocrinologue.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE

La prudence est recommandée et une surveillance de l'insuffisance corticosurrénale doit être mise en place en cas d'arrêt de l'administration de la prednisone ou de la prednisolone.

En cas de poursuite de l'administration de l'acétate d'abiratéroné après sevrage des corticoïdes, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler les signes d'un hyperaldostérionisme (par exemple, apparition d'une hypertension artérielle, hypokaliémie).

- HYPERGLYCÉMIE (liée à la prescription concomitante de corticostéroïdes)

L'utilisation de glucocorticoïdes pouvant augmenter l'hyperglycémie, la glycémie doit être fréquemment contrôlée chez les patients diabétiques.





7 TOXICITÉS INFECTIONS ET INFESTATIONS

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ($\geq 1/10$) observés :
 - infections du tractus urinaire.
- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observés :
 - sepsis.

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

● INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE

Hydratation orale adaptée en fonction des comorbidités du patient.

Alerter un médecin (par exemple le médecin traitant) en cas de fièvre et/ou brûlure mictionnelle.

● SEPSIS

Alerter le médecin en cas de fréquence respiratoire accélérée, et/ou de diminution de la pression artérielle, et/ou de confusion. Le médecin devra alors surveiller les signes de sepsis :

- pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg ;
- fréquence respiratoire ≥ 22 /mn ;
- confusion.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

● INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE

Face à des symptômes évocateurs d'infection urinaire, effectuer un ECBU.

● SEPSIS

Être vigilant aux signes et symptômes d'infection (fièvre, brûlure mictionnelle) et aux signes de sepsis (diminution de la pression artérielle, et/ou augmentation de la fréquence respiratoire, et/ou confusion).





CONDUITES À TENIR

INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE

Hydratation orale adaptée en fonction des comorbidités du patient. En cas de signes cliniques, traitement habituel des infections urinaires basses selon les recommandations en vigueur.

SEPSIS

Un traitement approprié doit être instauré dans les plus brefs délais (antibiotiques, ou antifongiques, en tenant compte des interactions médicamenteuses associées).





8 TOXICITÉS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTÉMIQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été peu fréquemment ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) observés :
 - myopathie ;
 - rhabdomyolyse.

Ces effets sont surtout observés lors d'association de l'acétate d'abiratéroné avec d'autres médicaments induisant ces effets.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- MYOPATHIE ET RHABDOMYOLYSE

La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément avec des médicaments connus pour induire une myopathie/rhabdomyolyse.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- MYOPATHIE ET RHABDOMYOLYSE

En cas de myopathie / rhabdomyolyse, arrêter le traitement par l'acétate d'abiratéroné et tout autre médicament susceptible d'induire une rhabdomyolyse.





INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



Une analyse de l'ensemble des médicaments pris par le patient doit être réalisée au moment de la première prescription de l'hormonothérapie, puis en cas de nouvelles co-prescriptions. Toutes les décisions d'initiation d'un médicament anticancéreux devront être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement sera initié à la suite du colloque singulier entre soigné et soignant, le malade ayant la possibilité de refuser le traitement. L'automédication doit faire l'objet d'une vigilance particulière en raison du risque d'interactions médicamenteuses potentielles ; un avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement médicamenteux.

L'ensemble des interactions médicamenteuses n'a pas pu être envisagé dans le cadre de ce travail. Une information plus exhaustive est disponible

dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP¹) des médicaments (hormonothérapie et médicaments coprescrits).

L'ANSM met également à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail ad hoc (groupe de travail sur les interactions médicamenteuses de l'ANSM) et regroupées dans un thésaurus des interactions médicamenteuses².

Ce thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés.

Il doit être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription.

... / ...

1. Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)





Dans ce travail, les principales interactions médicamenteuses du thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM et les principales informations du RCP de l'acétate d'abiratéronne sont traitées.

Ce thésaurus comporte 4 niveaux de contrainte :

Contre-indication : la contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée

Association déconseillée : l'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.

Précaution d'emploi : l'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc.).

À prendre en compte : le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association. Les principales informations du RCP d'AMM des médicaments sont également exposées.

1 PRINCIPALES INFORMATIONS DU RCP D'AMM DE L'ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE

2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DÉTAILLÉES DANS LE THÉSaurus DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ANSM



1 PRINCIPALES INFORMATIONS DU RCP D'AMM DE L'ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE

L'administration concomitante d'acétate d'abiratéronne avec des inducteurs du cytochrome CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital, millepertuis...) doit être évitée au cours du traitement, à moins qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique.

L'acétate d'abiratéronne est aussi inhibiteur des Cytochromes P450 2D6 et 2C8 : l'administration concomitante de médicaments substrats de ces cytochromes (dextrométhorphanne, propranolol, venlafaxine, pioglitazone...) doit être conforme au RCP de l'enzalutamide et au thésaurus de l'ANSM. La prudence est recommandée lors de l'administration avec des médicaments activés ou métabolisés par le CYP2D6 (métoprolol, propranolol, désipramine, venlafaxine, halopéridol, rispéridone, propafénone, flécaïnide, codéine, oxycodone et tramadol), en particulier ceux ayant une marge thérapeutique étroite. En outre, les patients doivent être surveillés pour des

signes de toxicité liés à un substrat du CYP2C8 (pioglitazone) à index thérapeutique étroit, s'ils sont utilisés de façon concomitante.

Par ailleurs, le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, la prudence est conseillée lorsque l'acétate d'abiratéronne est administré avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques...

Enfin, la spironolactone se lie aux récepteurs des androgènes et peut augmenter le taux d'antigène prostatique spécifique (PSA). L'utilisation avec l'acétate d'abiratéronne n'est pas recommandée.



2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DÉTAILLÉES DANS LE THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ANSM

- Anticonvulsivants Inducteurs Enzymatiques

Association déconseillée

Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratéronne, avec risque de moindre efficacité.

- Flécaïnide

Précaution d'emploi

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par l'abiratéronne. Risque d'augmentation des effets indésirables du flécaïnide, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratéronne.

- Propafenone, Metoprolol

Précaution d'emploi

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la propafenone ou du métoprolol pendant le traitement par l'abiratéronne.

Risque d'augmentation des effets indésirables de la propafenone, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratéronne.

Chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratéronne.

- Rifampicine

Association déconseillée

Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratéronne, avec risque de moindre efficacité.





ABRÉVIATIONS

- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **BU** : Bandelette urinaire
- **CPRC** : cancer de la prostate résistant à la castration
- **CRPV** : Centre régional de pharmacovigilance
- **DIU** : Dispositif intra-utérin
- **ECBU** : Examen cyto bactériologique des urines
- **ECG** : Électrocardiogramme
- **FEVG** : Fraction d'éjection du ventricule gauche
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **RCP** : résumé des caractéristiques du produit





RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES



DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques du produit ZYTIGA® et XTANDI, <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- EU Safety Risk Management Plan, abiraterone acetate (ZYTIGA®), laboratoire Janssen-Cilag International, version 10.0, document remis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, enzalutamide (XTANDI®), laboratoire Astellas, version 9.0, document remis à disposition par l'ANSM

BASES DE DONNÉES CONSULTÉES

- Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Classification CTCAE du NIH : https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- Orphanet (détail du diagnostic de l'insuffisance surrénalienne) : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=95409
- Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)

PUBLICATIONS DANS LITTÉRATURE MÉDICALE

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016, 315(8): 801-10.





AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte
Mise au point, texte court – SPILF 2015
- Douleur et cancer : prévenir et soulager la douleur tout au long de la maladie – Guide d'information pour les personnes malades et leurs proches – La Ligue contre le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Union Internationale Contre le Cancer, Institut National du Cancer ; 2007
- Fatigue et cancer – Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches ; Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, La Ligue nationale contre le cancer, Institut National du cancer ; 2005
- Haute Autorité de Santé : Recommandation de bonne pratique : Transfusion de plaquettes : produits, indications ; octobre 2015





GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET



COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **BERMUDEZ Elisabeth**, chef de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament – participation depuis janvier 2017
- **NEGELLEN Sophie**, responsable du département médicament, Direction des recommandations et du médicament
- **DAHAN Muriel**, directrice, Direction des recommandations et du médicament – participation depuis octobre 2016

GROUPE DE TRAVAIL

Les experts du groupe de travail participent *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Conformément à son dispositif de prévention et gestion des conflits d'intérêts¹, l'Institut s'assure, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposent de l'indépendance

nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts. L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts et analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations publiques d'intérêts des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE².

... / ...

1. <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise>
2. Avant le 1^{er} mars : DPI disponibles sur le site de l'INCa <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Declarations-publiques-d-interets-DPI> et à partir du 1^{er} mars sur le site DPI-SANTE <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>





- **ALLIOT Carol**, oncologue médical, CH Alpes Leman, Contamine sur Arve – participation jusqu'en octobre 2016
- **BIOUR Michel**, pharmacovigilant, CRPV Saint-Antoine, Paris
- **BONDON Emmanuelle**, pharmacovigilante, Service de pharmacologie médicale et clinique, CHU, Toulouse, – participation jusqu'en octobre 2016
- **CLAIRAZ Béatrice**, pharmacien d'officine, Chatenay-Malabry – participation jusqu'en octobre 2016
- **DUBOIS Éliane**, infirmière, Centre George François Leclerc, Dijon
- **FRECHE Bernard**, médecin généraliste, Royan
- **GOSSELIN-PAOLI Bérengère**, pharmacien PUI, CH, Mont de Marsan
- **GRUDE Françoise**, pharmacien, OMEDIT Pays de la Loire/Bretagne
- **JEUDY Géraldine**, onco-dermatologue, CHU, Dijon
- **LAINÉ Pascale**, pharmacovigilante CRPV, CHU, Angers – participation jusqu'en octobre 2016
- **LEMOINE Laëtitia**, coordonnateur, Réseau Régional de Cancérologie Oncopaca, Loos – participation jusqu'en octobre 2016
- **NEGRIER Sylvie**, oncologue médical, centre Léon Bérard, Lyon (+ contribution écrite en 2019)
- **PACAUT-VASSAL Cécile**, oncologue médical, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint Priest en Jarez (+ contribution écrite en 2019)
- **ROUGE-BUGAT Marie-Ève**, médecin généraliste, Cabinet médical de la Providence, Toulouse
- **SAHALI Djilali**, néphrologue, AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil – contribution écrite en juillet 2018
- **SALDANA Carolina**, oncologue médical, AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil (+ contribution écrite en 2019)
- **SERRATE Camille**, oncologue médical, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon, Paris (+ contribution écrite en 2019)
- **THUNY Franck**, cardiologue, AP-HM, Marseille (réunion du groupe de travail 1 : participation – réunion groupe de travail 2 : contribution écrite)

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **BRUNEL Liora**, évaluatrice de pharmacovigilance, ANSM – participation jusqu'en octobre 2016

... / ...





- **FRAGNE Anne**, évaluateur publicité et plan de gestion des risques, ANSM – participation depuis avril 2018
- **GAZIN Vincent**, chef de pôle oncologie solide, ANSM
- **GROSJEAN Ghislain**, évaluateur publicité et plan de gestion des risques, ANSM – participation jusqu'en octobre 2016
- **PATRAS DE CAMPAIGNO Émilie**, évaluatrice de pharmacovigilance, ANSM – participation depuis avril 2018
- **WILMOUTH Quentin**, évaluateur de pharmacovigilance, ANSM – participation depuis avril 2018

AUTRES CONTRIBUTEURS POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **BIGOT Aïda**, interne en pharmacie – participation de mai 2016 à octobre 2016
- **BELORGEY Chantal**, directrice, Direction recommandations, médicament et qualité de l'expertise – participation jusqu'en juin 2016
- **DAVOINE Claire**, interne en pharmacie – participation de novembre 2017 à avril 2018
- **DE PERETTI Camille**, documentaliste, Direction des recommandations et du médicament
- **ROY Petronille**, interne en pharmacie – participation de mai 2018 à septembre 2018
- **SCMAMA Olivier**, responsable du département recommandations et bon usage du médicament – participation jusqu'en janvier 2016

RELECTEURS EXTERNES

- **AITICHOU Myriam**, pharmacien, Centre Léon Berard, Lyon
- **ANGELLIER Élisabeth**, oncologue médical, Institut Curie, Saint-Cloud
- **BARBU Céline**, infirmière, Gustave Roussy, Villejuif
- **BARDIN Christophe**, pharmacien PUI, AP-HP Hôpital Cochin, Paris
- **BENSADOUN René-Jean**, oncologue médical, Centre de Haute Énergie, Nice
- **BEROD Thierry**, pharmacien PUI, CH, Martigues

... / ...





- **BREILH Dominique**, pharmacien PUI, CHU, Bordeaux
- **CAUTELA Jennifer**, cardiologue, AP-HM Hôpital nord, Marseille
- **CHARRA Clément**, médecin généraliste, cabinet privé, Lacroix Serrigny
- **CHEVRIER Régine**, pharmacien PUI, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand
- **DE LA TAILLE Alexandre**, urologue, AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil
- **DEBARD Monique**, infirmière, CH, Pau
- **DEBOURDEAU Philippe**, oncologue médical, Institut Sainte Catherine, Avignon
- **DESCOTTES Jean-Luc**, urologue, CHU, Grenoble
- **DEWAS Sylvain**, oncologue médical, hôpital privé Le Bois, Lille
- **DI PALMA Mario**, oncologue médical, Hôpital Américain, Neuilly
- **DRUEL Vladimir**, médecin généraliste, cabinet privé, Toulouse
- **FAGNONI Philippe**, Pharmacien PUI, CHU Dijon/OMEDIT BFC
- **FAROUX Roger**, hépato-gastroentérologue, Centre hospitalier départemental, La Roche sur Yon
- **FEISSAT Bernard**, patient
- **FLECHON Aude**, oncologue médical, centre Léon Bérard, Lyon
- **GIMEL Pierre**, urologue, cabinet privé, Cabestany
- **GODARD Jean**, médecin généraliste, cabinet privé, Val de Saane
- **GOUERANT Sophie**, oncologue médical, CHU Charles Nicolle, Rouen
- **GRAVIS Gwenaëlle**, oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- **GROSS GOUPIL Marine**, oncologue médical, CHU Hôpital Saint-André, Bordeaux
- **GUILLOT Aline**, oncologue médical, institut de cancérologie Lucien Neuwirth, Saint Priest en Jarez
- **HASSANI Yasmine**, pharmacien OMEDIT, Île de France
- **HONORE Stéphane**, pharmacien PUI, AP-HM hôpital de La Timone, Marseille
- **JORET DESCOUD Perrine Sabine**, pharmacien PUI, CH, Vimoutiers
- **LECHEVALLIER Éric**, urologue, AP-HM Hôpital de la Conception, Marseille
- **LOGNOS Béatrice**, médecin généraliste, cabinet privé, Saint Georges d'Orques
- **LORTAL – CANGUILHEM Barbara**, pharmacien PUI, Institut Bergonié, Bordeaux ... / ...





- **MADÉLAINE Isabelle**, pharmacien PUI, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris
- **MONTAUDIE Henri**, dermatologue, CHU, Nice
- **MONZAT Doreya**, Pharmacien, OMEDIT Normandie, Rouen
- **OUZAID Idir**, urologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris
- **OUZZANE Adil**, urologue, CHU ; Lille
- **PARENT Damien**, pharmacien PUI, Institut de cancérologie Jean Godinot, Reims

- **PLOUSSARD Guillaume**, urologue, Oncopole, Toulouse
- **REBILLARD Xavier**, urologue, clinique du Beau-soleil, Montpellier
- **SASSOLAS Bruno**, dermatologue, CHRU Brest
- **THIERY VUILLEMIN Antoine**, oncologue médical, CHU, Besançon
- **TILLOU Xavier**, urologue, CHU Caen
- **TOURANI Jean Marc**, oncologue médical, CHU, Poitiers





PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES RECOMMANDATIONS

Ce document s'adresse aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organe, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment ; il constitue un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant une hormonothérapie.

Ce document propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe pluridisciplinaire d'experts (professionnels de santé ou représentants de patients) coordonné par l'Institut national du cancer.

Les recommandations élaborées ne sont pas strictement superposables aux RCP des molécules. Elles reposent sur les documents réglementaires en vigueur des molécules concernées (Résumés des Caractéristiques du Produit et Plan de Gestion de Risque fournis par l'ANSM) mais aussi sur une revue des recommandations publiées dans la littérature médicale et des données de pharmacovigilance.

Elles ont le plus souvent été formulées en l'absence de données robustes (par exemple issues d'essais cliniques comparant plusieurs conduites à tenir pour la prévention ou la gestion des effets indésirables) mais en s'appuyant sur l'expérience et l'avis du groupe de travail et les commentaires des relecteurs externes.

Des représentants de patients ont également été consultés sur les modalités de leur suivi et sur leur perception des effets indésirables.

La fréquence et la nature des effets indésirables sont susceptibles de varier en fonction des molécules. Des incertitudes demeurent sur ces différences en l'absence de données comparatives directes et en raison de données d'exposition hétérogènes entre toutes ces molécules (liées à des reculs d'utilisation et à des tailles de populations exposées différentes). Par ailleurs, les données de sécurité sont en grande partie issues des essais cliniques qui ne sont pas complètement représentatifs de la pratique quotidienne, en termes de caractéristiques de patients et de surveillance.

... / ...





Dans ce contexte, il a été retenu une présentation par classe d'effets indésirables considérant qu'une vigilance était nécessaire vis-à-vis de tous les effets indésirables associés aux hormonothérapies.

Le niveau de cette vigilance est à moduler en fonction de la molécule reçue et du contexte thérapeutique (notamment des facteurs de risque du patient).

Le choix a été fait de ne retenir dans le cadre de ce travail que les effets indésirables qui peuvent être prévenus ou pour lesquels une prise en soins spécifique peut être proposée. La fréquence et le niveau de gravité ont également été pris en compte dans le choix des effets indésirables abordés.

En outre, de nouvelles connaissances sur la tolérance des molécules peuvent être acquises par le biais de la pharmacovigilance après l'octroi d'AMM.

L'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM sont répertoriés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des molécules et les professionnels de santé doivent s'y référer pour obtenir une information exhaustive sur leur tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments¹ ou sur le site de l'EMA². Il en est de même s'agissant des médicaments et des règles de bon usage.

1. Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. <https://www.ema.europa.eu/en>

