

AVRIL 2023

VERSION INTERACTIVE

PRÉVENTION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICANCÉREUX

Référentiel

Hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein

Tamoxifène

Inhibiteurs de l'aromatase : anastrozole, létrozole, exémestane

Agonistes de la GnRH : goséréline, leuproréline, triptoréline

PRÉVENTION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICANCÉREUX

Référentiel

Hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein

Tamoxifène

Inhibiteurs de l'aromatase : anastrozole, létrozole, exémestane

Agonistes de la GnRH : goséréline, leuproréline, triptoréline

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 20/03/2023.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2023-18 en date du 05/06/2023, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.



SOMMAIRE

- 1 PRÉAMBULE**
- 2 INTRODUCTION GÉNÉRALE**

TAMOXIFÈNE

- 1 BOUFFÉES DE CHALEUR**
- 2 FATIGUE**
- 3 EFFETS INDÉSIRABLES PSYCHIQUES**
 - 3.1 SYNDROME DÉPRESSIF
 - 3.2 TROUBLES DU SOMMEIL
- 4 EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES**
 - 4.1 ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX
- 5 EFFETS INDÉSIRABLES SUR LES ORGANES DE LA REPRODUCTION ET RISQUE DE SECOND CANCER**
 - 5.1 PATHOLOGIES ENDOMÉTRIALES
 - 5.2 TROUBLES DU CYCLE, MÉNOMÉTRORRAGIES
 - 5.3 KYSTES FONCTIONNELS OVARIENS

- 5.4 MYOMES
- 5.5 ENDOMÉTRIOSE PELVIENNE
- 5.6 LEUCORRHÉES
- 5.7 PRURIT VULVAIRE
- 5.8 TROUBLES SEXUELS (BAISSE DE LA LIBIDO, DYSPAREUNIES, DYSFONCTION ÉRECTILE)

6 EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATIQUES

- 6.1 ÉLÉVATION DES TESTS HÉPATIQUES (TRANSAMINASES, PAL, GAMMA GT, BILIRUBINE), HÉPATITE AIGUË
- 6.2 STÉATOSE HÉPATIQUE, STÉATOHÉPATITE

7 EFFETS INDÉSIRABLES MUSCULOSQUELETTIQUES

- 7.1 DOULEURS ARTICULAIRES ET MUSCULOSQUELETTIQUES
- 7.2 CRAMPES DES MEMBRES INFÉRIEURS
- 7.3 RISQUE D'OSTÉOPOROSE

8 HYPERSENSIBILITÉ

9 EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS

- 9.1 RÉACTIONS CUTANÉES GRAVES
- 9.2 ÉRUPTION CUTANÉE

10 EFFETS INDÉSIRABLES DU SYSTÈME NERVEUX

- 10.1 CÉPHALÉES, VERTIGES
- 10.2 DYSGUEUSIE
- 10.3 TROUBLES COGNITIFS

11 EFFETS INDÉSIRABLES SUR LE MÉTABOLISME ET LA NUTRITION

11.1 PRISE DE POIDS

11.2 RÉTENTION HYDROSODÉE

11.3 HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE

12 EFFETS INDÉSIRABLES OPHTALMIQUES

13 EFFETS INDÉSIRABLES GASTRO-INTESTINAUX (DIARRHÉE, NAUSÉE, VOMISSEMENT, CONSTIPATION)

14 EFFETS INDÉSIRABLES HÉMATOLOGIQUES (ANÉMIE, THROMBOCYTOPÉNIE, LEUCOPÉNIE, NEUTROPÉNIE)

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

1 EFFETS INDÉSIRABLES MUSCULOSQUELETTIQUES

1.1 DOULEURS ARTICULAIRES ET MUSCULOSQUELETTIQUES

1.2 OSTÉOPOROSE, FRACTURE OSSEUSE

2 EFFETS INDÉSIRABLES SUR LES ORGANES DE LA REPRODUCTION ET DES VOIES URINAIRES

2.1 SYNDROME GÉNITO-URINAIRE

2.2 BAISSSE DE LA LIBIDO

2.3 SAIGNEMENT VAGINAL

3 EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES

3.1 HYPERTENSION ARTÉRIELLE

3.2 ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX

3.3 HYPERCHOLESTÉROLÉMIE

4 BOUFFÉES DE CHALEUR, SUEURS

5 FATIGUE

6 EFFETS INDÉSIRABLES PSYCHIQUES

6.1 SYNDROME DÉPRESSIF

6.2 TROUBLES DU SOMMEIL

7 EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS

7.1 ALOPÉCIE

7.2 RASH, ÉRUPTION CUTANÉE

7.3 SÉCHERESSE CUTANÉE, PRURIT

7.4 AUTRES TOXICITÉS CUTANÉES (VASCULARITE CUTANÉE)

8 AUGMENTATION DE L'APPÉTIT, PRISE DE POIDS

9 EFFETS INDÉSIRABLES DU SYSTÈME NERVEUX

9.1 CÉPHALÉES, VERTIGES

9.2 DYSGUEUSIE ET ANOREXIE

9.3 TROUBLES COGNITIFS

- 10** RÉACTIONS ALLERGIQUES DONT RÉACTION ANAPHYLACTIQUE, RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE
- 11** EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATIQUES
- 12** EFFETS INDÉSIRABLES GASTRO-INTESTINAUX (DIARRHÉE, NAUSÉE, VOMISSEMENT, CONSTIPATION)
- 13** EFFETS INDÉSIRABLES HÉMATOLOGIQUES (THROMBOCYTOPÉNIE, LEUCOPÉNIE)
- 14** CATARACTE

AGONISTES DE LA GNRH

- 1** BOUFFÉES DE CHALEUR, SUEURS
- 2** FATIGUE
- 3** EFFETS INDÉSIRABLES PSYCHIQUES
 - 3.1 SYNDROME DÉPRESSIF
 - 3.2 TROUBLES DU SOMMEIL
- 4** EFFETS INDÉSIRABLES SUR LES ORGANES DE LA REPRODUCTION ET DES VOIES URINAIRES
 - 4.1 SYNDROME GÉNITO-URINAIRE
 - 4.2 BAISSSE DE LA LIBIDO
 - 4.3 MÉTRORRAGIES

- 5 EFFETS INDÉSIRABLES MUSCULOSQUELETTIQUES**
 - 5.1 DOULEURS ARTICULAIRES ET MUSCULOSQUELETTIQUES
 - 5.2 OSTÉOPOROSE, FRACTURE OSSEUSE
- 6 EFFETS INDÉSIRABLES SUR LE MÉTABOLISME ET LA NUTRITION**
 - 6.1 PRISE DE POIDS
 - 6.2 DIMINUTION DE L'APPÉTIT
 - 6.3 HYPERGLYCÉMIE, INTOLÉRANCE AU GLUCOSE
- 7 EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS**
 - 7.1 ALOPÉCIE
 - 7.2 RASH
- 8 CÉPHALÉES, ÉTOURDISSEMENTS**
- 9 HYPERSENSIBILITÉ DONT RÉACTION ANAPHYLACTIQUE**
- 10 ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX**
- 11 EFFETS INDÉSIRABLES GASTRO-INTESTINAUX (DIARRHÉE, NAUSÉE, VOMISSEMENT)**
- 12 RÉACTIONS AU SITE D'INJECTION**
- 13 EFFETS INDÉSIRABLES DE L'HYPOPHYSE**

3 BIBLIOGRAPHIE

4 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

5 ANNEXES

ANNEXE 1 : PRINCIPALES INTERACTIONS DES HORMONOTHÉRAPIES ADJUVANTES

ANNEXE 2 : FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SELON LES RCP DES MÉDICAMENTS

ANNEXE 3 : GRADES CTCAE

1 PRÉAMBULE

Le présent référentiel aborde les effets indésirables les plus communément associés à la prise de médicaments d'hormonothérapies prescrits pour le traitement adjuvant des cancers du sein.

Il est destiné à l'ensemble des professionnels de santé (notamment oncologues, radiothérapeutes, gynécologues, médecins généralistes, chirurgiens, pharmaciens, internes en médecine, internes en pharmacie, infirmiers), exerçant en ville ou à l'hôpital, et prenant en soins des patients traités par hormonothérapies adjuvantes.

Les enjeux sont notamment :

- d'harmoniser au niveau national les pratiques de prévention et gestion des effets indésirables de ces traitements, et l'orientation vers les professionnels de santé selon les situations (identification du bon interlocuteur en fonction des situations rencontrées) ;
- de mettre en cohérence les informations délivrées aux patients par les professionnels des établissements de santé et de premier recours ;
- d'améliorer l'adhésion et l'observance des patients vis-à-vis des traitements par une bonne information des professionnels, en particulier de ville, sur les effets indésirables de ces médicaments.

MÉTHODOLOGIE

Pour élaborer ce document, l'Institut national du cancer a réuni un groupe de travail pluridisciplinaire qui a travaillé sur la base d'une synthèse des données bibliographiques disponibles constituée :

- des documents réglementaires des médicaments concernés (résumé des caractéristiques du produit (RCP), plan de gestion des risques (PGR));
- des extraits de recommandations de grands émetteurs internationaux (NCCN, ESMO, ASCO) portant sur certains effets indésirables isolés des médicaments concernés ;



- de conduites à tenir issues de précédents travaux de l'Institut portant sur la prévention et la gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux par voie orale ;
- d'articles scientifiques recherchés de façon ponctuelle pour certains effets indésirables.

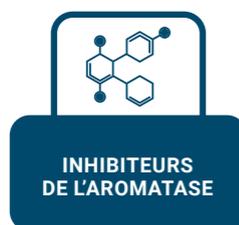
Le choix a été fait de retenir, dans ce référentiel, les effets indésirables les plus communément observés lors de l'utilisation d'une hormonothérapie adjuvante, ou plus rares mais graves, et pour lesquels des modalités de prévention et de gestion peuvent être proposées ou, à défaut, pour lesquels un impact important sur la vie quotidienne des patients peut être observé.

La liste finale des effets indésirables traités dans ce référentiel a été discutée et validée avec le groupe de travail, sur la base d'une première proposition rédigée par le département Médicament de l'Institut, à partir des RCP des médicaments concernés.

Le présent référentiel constitue un support d'information qui n'a pas vocation à se substituer aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments. Le RCP répertorie l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné et notamment obtenir une information exhaustive sur sa tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments¹ ou sur le site de l'EMA².

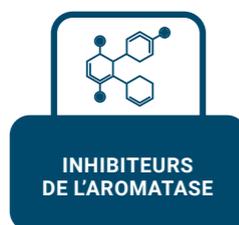
Une déclinaison du référentiel en fiches par médicament, spécifiquement destinées aux professionnels de santé de ville d'une part et aux patients (collection Cancer info) d'autre part, sera effectuée en lien avec le groupe de travail, une fois le contenu de l'expertise validé.

1. La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>



Rappel des indications des hormonothérapies adjuvantes concernées par le référentiel, figurant dans les RCP en vigueur au 15.02.2023

Type d'hormonothérapie	Statut ménopausique	Indication du RCP
Anti-œstrogène	Femme non ménopausée et femme ménopausée	<p>Tamoxifène NOLVADEX et ses génériques</p> <p>Traitement du carcinome mammaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences) ; ■ soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. <p>L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone.</p>
Inhibiteurs de l'aromatase	Femme ménopausée	<p>Anastrozole ARIMIDEX et ses génériques</p> <p>Arimidex est indiqué dans le :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ; ■ traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ; ■ traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans. <p>Létrozole FEMARA et ses génériques</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs. ■ Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans. ■ Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. ■ Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes. ■ Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée. <p>L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.</p>



Type d'hormonothérapie	Statut ménopausique	Indication du RCP
		<p>Exémestane AROMASINE et ses génériques</p> <p>Aromasine est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène.</p> <p>Aromasine est indiqué dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes.</p> <p>L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux estrogènes.</p>
Agonistes de la GnRH	Femme non ménopausée	<p>Goséréline ZOLADEX 3,6 mg</p> <p>Zoladex est indiqué chez les adultes dans le :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ traitement du cancer du sein métastatique hormonodépendant de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire. <p>Remarque : Ce médicament n'est en aucune façon le traitement adjuvant du cancer du sein non métastaté.</p> <p>Leuproréline ENANTONE L.P. 3,75 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Traitement du cancer du sein métastatique hormonodépendant de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire. <p>Triptoréline DECAPEPTYL L.P. 3 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Cancer du sein <p>Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).</p>



Le groupe de travail a décidé de ne pas inclure le **torémifène FARESTON** dans le référentiel, car cette molécule est très peu utilisée en pratique clinique.

À l'exception de la triptoréline (DECAPEPTYL L.P. 3 mg), **les agonistes de la GnRH n'ont pas d'AMM dans l'indication du traitement adjuvant du cancer du sein**, en association avec le tamoxifène ou avec un inhibiteur de l'aromatase, quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire. En accord avec l'ANSM, la goséréline et la leuproréline ont été incluses dans le référentiel dans la mesure où il s'agit d'un usage bien établi, une pratique courante pour l'ensemble de cette classe de médicaments.



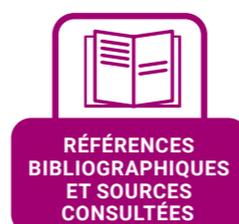
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



2 INTRODUCTION GÉNÉRALE

Ce document propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir et gérer certains effets indésirables des hormonothérapies prescrites en traitement adjuvant des cancers du sein.

L'identification des effets indésirables repose sur un diagnostic d'élimination. Le cancer peut aussi être à l'origine ou aggraver les manifestations cliniques de ces effets indésirables. Il est important de tenir compte des traitements antérieurs (médicamenteux, radiothérapie) et des éventuels effets indésirables survenus. Une vigilance toute particulière doit être portée aux populations les plus fragiles, notamment les personnes âgées.

L'observance du traitement par hormonothérapie en adjuvant dans le cancer du sein est un enjeu majeur. Les hormonothérapies adjuvantes sont en effet associées à une mauvaise adhésion des patients, du fait notamment des effets indésirables qu'elles peuvent provoquer, d'une incompréhension de l'utilité du traitement et du moment particulier de l'instauration de ce traitement dans le parcours de soins (transition hôpital-ville avec un suivi plus espacé, reprise d'une activité professionnelle).

Dans ce contexte, l'implication des patients dans la prise en soins passe notamment par :

- une **explication claire du mécanisme d'action de l'hormonothérapie** (en comparaison avec la chimiothérapie), des modalités d'administration, de la durée du traitement et de son objectif dans la stratégie thérapeutique globale de prise en soins du cancer du sein ;
- une **information quant aux symptômes évocateurs des effets indésirables**, et en particulier sur ceux qui nécessitent une alerte auprès de l'équipe soignante.



Certains effets indésirables des hormonothérapies adjuvantes peuvent avoir des répercussions significatives sur la qualité de vie des patients et notamment sur la vie sociale et professionnelle (bouffées de chaleur, fatigue, syndrome dépressif), sur la vie de couple et la vie sexuelle (saignements gynécologiques, sueurs, difficultés sexuelles), sur le sommeil (douleurs articulaires, sueurs nocturnes). L'impact psychologique de certains effets indésirables ou du risque de survenue d'un effet indésirable (induction d'une ménopause précoce pour les femmes jeunes, risque de second cancer) doit également être considéré par les professionnels de santé dans la prise en soins des patients.

Le médecin prescripteur du traitement d'hormonothérapie et tous les professionnels de santé accompagnant le patient dans son parcours de soins doivent évaluer régulièrement la tolérance du traitement. La qualité du dialogue entre le patient et l'équipe soignante est un élément essentiel de la prise en soins globale favorisant une bonne observance du traitement et une qualité de vie préservée.

À l'instauration du traitement, le **service d'oncologie référent ou le service de spécialité traitant des cancers** communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant et pharmacien d'officine, infirmier) :

- les contacts à joindre et leurs coordonnées durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde. Ces informations peuvent figurer dans le programme personnalisé de soins³ ;
- les résultats pertinents 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.

La mise en place d'entretiens pharmaceutiques en officine⁴, articulés le cas échéant avec les consultations pharmaceutiques hospitalières, peut être proposée aux patients. Si disponibles, des entretiens infirmiers d'éducation thérapeutique peuvent aussi être proposés.

3. Pour plus d'informations, consulter le site internet de l'Institut : <https://www.e-cancer.fr>

4. Pour plus d'informations, consulter la [Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie](#), publiée au Journal Officiel.



Une information peut également être faite auprès des patients concernant la plateforme nationale d'information Cancer Info (notamment guides par cancer, dossiers web et ligne téléphonique), et l'offre locale de soins de support⁵. Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support doit être suffisamment précoce. Plusieurs types de soutiens et de soins peuvent être proposés : soutien psychologique, traitement de la douleur, prévention et traitement des troubles de la nutrition, kinésithérapie, gestion de la fatigue, soutien social, accompagnement des proches, préservation de la santé sexuelle, etc. Les besoins sont identifiés par l'équipe hospitalière en lien avec le médecin généraliste tout au long du parcours de soins.

Il est possible de prescrire un ensemble de bilans et de consultations (bilan fonctionnel et motivationnel d'activité physique adaptée, bilan nutritionnel et/ou psychologique, consultations de suivi nutritionnel et/ou psychologique) aux patients recevant une hormonothérapie pour le traitement adjuvant d'un cancer du sein, dans le cadre de leur parcours de soins global après le traitement d'un cancer⁶.

En cas d'effets indésirables nécessitant une évolution du traitement (interruption, arrêt), le médecin traitant doit en référer au médecin prescripteur qui définira la modification à réaliser.

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 sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

5. Pour plus d'informations, consulter le site internet de l'Institut : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Soins-de-support-dans-le-parcours-de-soins>
6. Pour plus d'informations, consulter le site internet de l'Institut : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-de-soins-global-apres-les-traitements>



Bilan à effectuer avant l'initiation du traitement par hormonothérapies adjuvantes selon le groupe de travail

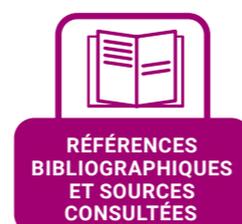
	Tamoxifène	Inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exémestane)	Agonistes de la GnRH (goséréline, leuproréline, triptoréline) en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase
Hémogramme	X	X	
Bilan lipidique et glycémie	X	X	
Bilan hépatique (transaminases, bilirubine totale et conjuguée, PAL, gamma GT)	X		
25-hydroxyvitamine D		X	X
Ostéodensitométrie	X*	X	X
Examen gynécologique complet avec échographie pelvienne	X		

* Chez les femmes non ménopausées qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose ou un antécédent de fracture par fragilité osseuse.

Principales interactions à prendre en compte avant l'initiation et au cours du traitement par hormonothérapie adjuvante :

Avant toute prescription d'une hormonothérapie adjuvante, il est notamment nécessaire d'évaluer les risques d'interactions médicamenteuses avec les traitements habituellement pris par les patients, avec ou sans prescription médicale, en particulier :

- les médicaments pris dans le contexte de prise en soins d'une autre pathologie chronique ;
- les produits de phytothérapie (le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec le tamoxifène), les compléments alimentaires, etc.



Des informations plus détaillées sur ces interactions, issues du RCP de chaque molécule, sont disponibles en ANNEXE 1. Pour consulter la liste exhaustive des classes thérapeutiques citées, se référer au Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM⁷.

TAMOXIFÈNE

Une interaction pharmacocinétique avec les **inhibiteurs du CYP2D6**, montrant une réduction de 65-75 % des taux plasmatiques de l'endoxifène, l'une des formes les plus actives du médicament, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études avec l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS – inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine – (exemple : paroxétine). Une réduction de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (exemple : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, terbinafine ou bupropion) doit être évitée chaque fois que possible.

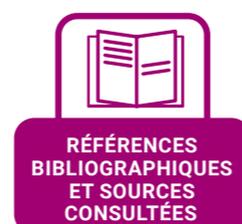
INHIBITEURS DE L'AROMATASE (LÉTROZOLE, EXÉMESTANE, ANASTROZOLE)

L'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'aromatase avec des **traitements anti-strogènes**, des **traitements contenant des strogènes** ou des produits phyto-strogène doit être évitée.

AGONISTES DE LA GNRH (GOSÉRÉLINE, LEUPRORÉLINE, TRIPTORÉLINE)

Les traitements par privation androgénique pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'un agoniste de la GnRH avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments pouvant induire des torsades de pointes tels que les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution.

7. Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable au lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>



> Grossesse

L'utilisation du tamoxifène, de l'anastrozole, du létrozole, de l'exémestane, de la goséréline, de la leuproréline et de la triptoréline est contre-indiquée pendant la grossesse.

Une contraception non hormonale, efficace et adaptée, doit être initiée chez la femme non ménopausée.

Les agonistes de la GnRH ont un effet contraceptif par leur effet antigonadotrope, mais ne possèdent pas d'indication en contraception. Selon le groupe de travail, une contraception non hormonale doit être associée aux agonistes de la GnRH pour éviter tout risque de grossesse, notamment en cas d'échappement de freination.

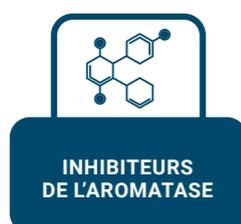
L'ordre des chapitres du référentiel correspond à la fréquence des effets indésirables en pratique clinique, des plus fréquents aux moins fréquents.

Les fréquences de survenue des effets indésirables traités dans ce référentiel et issues des RCP de chaque molécule sont précisées dans un tableau en ANNEXE 2. Dans le référentiel, la mention « médicaments concernés par cet/ces effet(s) indésirable(s) » détaille les médicaments dont l'effet indésirable en question est inscrit dans les données de leurs RCPs.

La gradation CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des toxicités abordées est disponible en ANNEXE 3.



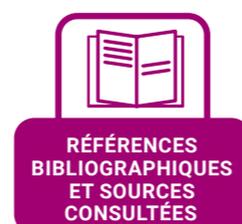
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



TAMOXIFÈNE



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



1 BOUFFÉES DE CHALEUR

La fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur sont variables selon la situation ovarienne de la femme. Elles **peuvent s'accroître progressivement lors des premières semaines** de traitement par tamoxifène avec un **plateau à 4 mois**, et **peuvent ensuite diminuer**.

Les symptômes vasomoteurs sont généralement plus sévères chez les patients jeunes en raison du changement brusque du climat hormonal. Ils sont majorés par une chimiothérapie antérieure ayant induit une aménorrhée. Le surpoids et l'obésité sont associés à des symptômes vasomoteurs plus fréquents, et peuvent majorer les bouffées de chaleur induites par le tamoxifène.

Les symptômes vasomoteurs peuvent avoir un **impact significatif sur la qualité de vie du patient et l'observance du traitement par tamoxifène**.

CONSEILS

- Selon leurs besoins, les patients peuvent être invités à **adapter leur environnement et leur mode de vie** notamment en :
 - étant attentifs à leur hygiène de vie incluant une alimentation équilibrée ;
 - ayant une activité physique régulière adaptée ;
 - évitant les aliments épicés, la caféine, l'alcool ;
 - restant, autant que possible, dans des pièces ou des endroits frais ;
 - portant plusieurs couches de vêtements légers.



GESTION

- **Les traitements hormonaux substitutifs et les phytoestrogènes sont contre-indiqués pour ces patients.**
- Certaines mesures d'adaptation de l'environnement et du mode de vie décrites en conseils peuvent également aider à diminuer l'intensité et la gravité des bouffées de chaleur.
- En complément, selon le groupe de travail, le recours au yoga, à l'hypnose et à la thérapie cognitivo-comportementale peut être envisagé selon les possibilités du patient.

Des essais cliniques ont évalué l'impact de l'acupuncture sur les bouffées de chaleur sous hormonothérapie. Cependant leurs résultats ne permettent pas de conclure sur son efficacité dans cette situation.

L'activité physique adaptée n'a pas montré d'effet significatif sur la gestion des bouffées de chaleur.

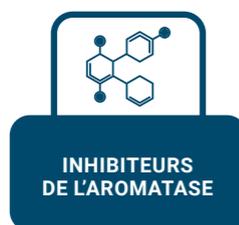
- Des traitements médicamenteux non hormonaux (antidépresseurs⁸ et antihypertenseurs centraux) ont montré leur efficacité en comparaison au placebo sur les bouffées de chaleur dans des essais cliniques randomisés, mais ne disposent pas d'une AMM dans cette indication à ce jour.
- Selon le groupe de travail, l'heure de prise et le nombre de prises quotidiennes du médicament peuvent être modifiés pour améliorer sa tolérance et son observance, sans incidence sur l'efficacité.
- **L'accompagnement du patient permet de favoriser son observance du traitement par tamoxifène.**



8. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études avec l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS – inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine – (exemple : paroxétine). Une réduction de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (exemple : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, terbinafine ou bupropion) doit être évitée chaque fois que possible.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES

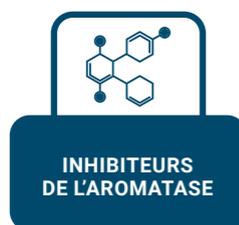


2 FATIGUE

La fatigue est multifactorielle. Elle peut être aggravée après l'initiation du tamoxifène en raison de la période de prise en soins du cancer (fin des traitements initiaux, transition entre hôpital et ville, retour à la vie quotidienne, reprise d'une activité professionnelle) et des effets indésirables du traitement par tamoxifène (bouffées de chaleur, troubles du sommeil).

PRÉVENTION

- La recherche de la fatigue doit être systématique lors des consultations médicales. Si le patient ressent une fatigue, une évaluation de son intensité peut être réalisée avec l'indice de performance de l'OMS ou le score de Karnofsky.
- **L'évaluation de la fatigue doit tenir compte du contexte de chaque patient :**
 - âge ;
 - état de fatigue antérieur au cancer ;
 - stade de la maladie ;
 - traitement(s) en cours (effets indésirables et interactions médicamenteuses) ;
 - caractéristiques de la fatigue ressentie par le patient : apparition, signes, durée, changements au cours du temps (amélioration ou aggravation au cours de la journée), facteurs aggravants ou protecteurs, interférence avec le quotidien et la vie familiale ;
 - lien social et disponibilité de l'entourage ;
 - reprise d'une activité professionnelle après un arrêt maladie longue durée ou maintien d'une activité professionnelle au cours des traitements ;
 - état anxieux ou dépressif sous-jacent ;
 - ressources économiques.
- **L'activité physique régulière adaptée** constitue une mesure de prévention de la fatigue.
- À la demande du patient et selon ses possibilités, proposer des stratégies de réduction du stress, notamment non pharmacologiques (exemple : soutien psychologique).



GESTION

- **Rechercher les facteurs contributifs pouvant être traités, par exemple :**
 - bouffées de chaleur ;
 - comorbidités ;
 - douleur ;
 - dépression et anxiété ;
 - anémie ;
 - infection ;
 - déficit en vitamines, déséquilibre des électrolytes ;
 - dénutrition ;
 - perturbation du sommeil ;
 - trouble thyroïdien ;
 - trouble cardiaque.
- **Conseils et stratégies de gestion de la fatigue à donner au patient :**
 - avoir une activité physique régulière adaptée, autant que possible ;
 - selon la possibilité et le besoin du patient, initier une thérapie cognitivo-comportementale ;
 - prioriser ses activités, organiser un emploi du temps réaliste, déléguer, prévoir ses activités aux moments de pics d'énergie, économiser son énergie, limiter la durée des siestes à 30 minutes afin de préserver une bonne qualité de sommeil nocturne (se référer au chapitre sur les troubles du sommeil pour voir les mesures générales d'hygiène du sommeil), structurer son quotidien, faire une activité à la fois ;
 - se divertir et varier les activités de loisirs ;
 - selon la possibilité et le souhait du patient, reprendre une activité professionnelle à temps plein ou à temps partiel thérapeutique⁹.



9. Pour plus d'informations, consulter le site internet de l'Institut : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Vie-professionnelle-et-etudiante/Reprise-du-travail>



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



3 EFFETS INDÉSIRABLES PSYCHIQUES

3.1 SYNDROME DÉPRESSIF

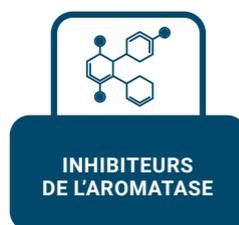
Selon le groupe de travail, plusieurs facteurs doivent être considérés face à l'apparition et (ou) l'aggravation d'un syndrome dépressif : le poids important que peut avoir la maladie cancéreuse, la période particulière de la prise en soins du cancer lors de l'initiation du tamoxifène, les effets indésirables du traitement (bouffées de chaleur, troubles du sommeil), l'aménorrhée hormono-induite et la vulnérabilité de gestion des émotions.

Les soins de support constituent un élément essentiel de la prise en soins des patients présentant des symptômes dépressifs.

PRÉVENTION

La recherche de symptômes anxieux ou dépressifs doit se faire chez les patients atteints de cancer durant toute la prise en soins, et notamment lors des consultations, des initiations de traitements et changements dans le protocole de traitement.

- Informer les patients de la particularité du parcours de soins lors de l'initiation du traitement par tamoxifène (transition hôpital-ville, suivi médical plus espacé, reprise d'une activité professionnelle, traitement de longue durée), et du risque de survenue ou d'aggravation d'un syndrome dépressif en post cancer indépendamment des thérapeutiques administrées.

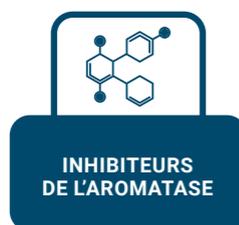


- Évaluer plus attentivement les patients les plus à risque de syndrome dépressif (notamment patients jeunes, avec un antécédent de maladie psychiatrique, avec une situation socioéconomique modeste, en situation d'isolement social).
- Informer le patient et son entourage sur les sujets suivants :
 - stratégies de réduction du stress, notamment non pharmacologiques (exemple : soutien psychologique, activité physique adaptée) ;
 - sources de soutien (groupes animés par des professionnels de santé, associations de patients) ;
 - conseils sur l'hygiène du sommeil et l'autogestion de la fatigue.

GESTION

- Si nécessaire et selon l'intensité des symptômes, un traitement pharmacologique peut être initié par le médecin généraliste. En cas de situation complexe, d'éléments anxieux ou dépressifs intenses ou selon la demande du patient, adresser à un psychiatre pour mettre en place une psychothérapie et/ou un traitement.
- Le suivi du traitement pharmacologique est effectué par le médecin généraliste.
- Le choix d'un antidépresseur doit se fonder notamment sur **ses possibles interactions avec d'autres médicaments**¹⁰.
- Pour définir l'étiologie du syndrome dépressif, une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur du tamoxifène, peut être envisagée.

10. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études avec l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS – inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine – (exemple : paroxétine). Une réduction de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (exemple : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, terbinafine ou bupropion) doit être évitée chaque fois que possible.

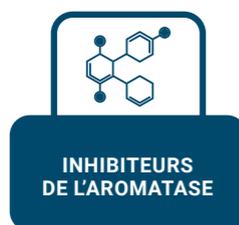


3.2 TROUBLES DU SOMMEIL

Selon le groupe de travail, les troubles du sommeil (insomnie, somnolence) ne sont pas imputables directement au tamoxifène. Ils sont observés en lien avec d'autres effets indésirables, dont les bouffées de chaleur et les crampes.

PRÉVENTION

- Les patients doivent être questionnés à intervalles réguliers sur la présence :
 - d'effets indésirables de type bouffées de chaleur, douleurs articulaires qui ne cèdent pas au repos ;
 - de difficulté à s'endormir, à rester endormi ou de réveil trop précoce ;
 - d'une somnolence excessive (somnolence ou endormissement dans des situations qui ne s'y prêtent pas, temps de sommeil plus long que dans le passé sur une période de 24 heures) ;
 - de ronflements fréquents ou d'apnée du sommeil.
- **Mesures générales d'hygiène du sommeil** (à mettre en œuvre autant que possible, selon la possibilité de chaque patient) :
 - maintenir des horaires réguliers de lever et de coucher tous les jours ;
 - se livrer à une activité physique régulière le matin et/ou l'après-midi. Éviter les activités physiques modérées à intenses 3 heures avant le coucher ;
 - augmenter l'exposition à une source lumineuse naturelle la journée ;
 - réduire l'exposition aux sources lumineuses telles que les écrans d'ordinateur et de téléphone ou les autres sources lumineuses proches des yeux, dans les quelques heures précédant le coucher et pendant la nuit ;
 - éviter les repas copieux et limiter la consommation de liquide 3 heures avant le coucher ;
 - éviter la consommation d'alcool et de nicotine trop proche du coucher ;



- limiter la consommation de caféine dans la journée et l'éviter au moins 4 heures avant le coucher ;
- optimiser l'environnement (chambre sombre et au calme, température confortable) ;
- éviter de regarder l'heure lors des réveils nocturnes ;
- si nécessaire, se limiter à une courte sieste dans l'après-midi (30 minutes au plus) ;
- éteindre les appareils électroniques et les sources lumineuses la nuit.

GESTION

- Si le patient présente un ou plusieurs troubles du sommeil, une **anamnèse** et un **examen clinique** doivent être effectués.
- Les facteurs contributifs qui peuvent être modifiés ou traités doivent être évalués, tels que :
 - les comorbidités : consommation excessive d'alcool, consommation de drogue, obésité, dysfonction cardiaque, dysfonction endocrine, anémie, anxiété, syndrome dépressif, troubles neurologiques dont neuropathie périphérique chimioinduite, troubles psychiatriques ;
 - la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil en cas de facteurs de risques tels que le surpoids ou l'obésité ;
 - les traitements concomitants : somnifères, analgésiques, antiémétiques, stimulants, antidépresseurs, antipsychotiques, sédatifs/hypnotiques, opiacés, antihistaminiques, corticoïdes ;
 - les symptômes vasomoteurs ;
 - la prise de caféine, de nicotine ;
 - l'agenda sommeil-éveil ;
 - la douleur ;
 - la fatigue ;
 - les écrans ;
 - les horaires de travail.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



- Pour un patient présentant des **symptômes d'insomnie** (difficulté à s'endormir, à rester endormi ou réveil précoce), depuis plus de 4 semaines et au moins 3 fois par semaine, le clinicien doit obtenir des informations sur les caractéristiques et l'évolution de l'insomnie :
 - Si le patient présente une insomnie qui entraîne une perturbation des activités quotidiennes, une mauvaise qualité de vie ou une souffrance :
 - les causes secondaires doivent être évaluées et solutionnées : causes médicales, neurologiques, psychiatriques, douleur, horaires de travail, traitements qui pourraient engendrer une insomnie, environnementales, hygiène du sommeil ;
 - le traitement recommandé comprend le suivi des conseils d'hygiène du sommeil. En complément, selon les possibilités du patient, une thérapie cognitivo-comportementale et des techniques de relaxation peuvent être proposées ;
 - une intervention pharmacologique est envisagée en seconde intention ou en cas de troubles sévères et persistants en consultation médicale avec le médecin généraliste ;
 - dans le cas de symptômes chroniques ou réfractaires (≥ 3 mois) adresser au médecin généraliste ou à un psychiatre ;
 - selon le groupe de travail, l'heure de prise et le nombre de prises quotidiennes du médicament peuvent être modifiés pour améliorer sa tolérance et son observance, sans incidence sur l'efficacité.
 - Si le patient présente un trouble du rythme circadien :
 - le patient doit être incité à suivre les conseils d'hygiène du sommeil ;
 - le patient doit être adressé au médecin généraliste ou à un psychiatre.
- Dans le cas où le patient présente des **symptômes de somnolence excessive**, il doit être adressé à son médecin généraliste ou à un psychiatre.



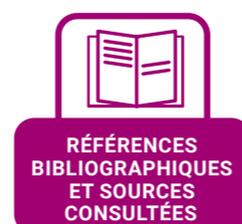
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



4 EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES

Les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être évalués attentivement chez les patients sous tamoxifène et ne doivent pas être négligés dans l'approche médicale globale du suivi du cancer du sein.

- Interroger le patient sur la prise éventuelle de traitements connus pour allonger l'intervalle QT, y compris en automédication (la liste des substances susceptibles de donner des torsades de pointes est consultable dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM¹¹). Dans des études cliniques, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été observés après l'administration de tamoxifène à des doses plusieurs fois supérieures à la dose recommandée. Le groupe de travail souligne que le risque de torsades de pointes sous tamoxifène est très rare.
- Adresser les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires au médecin généraliste pour une évaluation cardiologique au cours du traitement par tamoxifène. Le médecin généraliste orientera les cas complexes vers un cardiologue.

11. Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable au lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>



4.1 ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX

Le tamoxifène entraîne une augmentation du risque d'événements thromboemboliques veineux.

PRÉVENTION

- Une surveillance attentive est recommandée chez les patients présentant un risque d'accidents thromboemboliques.
- **Le patient doit être informé de ce surrisque et doit recevoir des conseils de prévention généraux** : port de bas de contention lors de voyage en avion, maintien d'une mobilité, bonne hydratation.
- **Il est nécessaire d'informer les patients concernant les symptômes évocateurs de thrombose veineuse.**
- Le patient doit être averti de ne pas négliger ces symptômes et de **consulter immédiatement** un médecin (médecin généraliste, service d'oncologie référent) en cas de survenue.
- **Facteurs de risque nécessitant d'adresser le patient à une consultation hémostase** :
 - antécédents d'événements thromboemboliques veineux personnels ;
 - thrombophilie biologique connue ou suspectée (exemple : mutation du facteur V de Leiden).

Les antécédents familiaux (au premier degré) d'événements thromboemboliques ou de thrombophilie biologique doivent conduire à une recherche de thrombophilie biologique.

Après concertation avec le service d'oncologie référent, l'avis spécialisé en hémostase peut permettre soit la mise en place d'une prophylaxie, soit la mise en place d'une autre hormonothérapie, adaptée au statut ménopausique de la femme.

Les patients recevant une prophylaxie doivent bénéficier d'un suivi plus rapproché à l'instauration du tamoxifène.



- **Facteurs de risque devant amener à une vigilance** (c'est-à-dire qui nécessitent une information au patient pour l'amener à consulter en cas de symptôme évoquant une thrombose veineuse) :
 - présence d'une tumeur active ;
 - âge (> 65 ans) ;
 - traitement concomitant par chimiothérapie ;
 - obésité et syndrome métabolique ;
 - immobilisation ou alitement ;
 - chirurgie à risque thrombogène ;
 - présence de varices ;
 - présence d'un cathéter veineux central ;
 - médicaments à risques thromboemboliques veineux ;
 - tabagisme chronique ;
 - traumatisme d'un membre.
- Un **traitement prophylactique systématique n'est pas recommandé** chez les patients recevant du tamoxifène en adjuvant.
- En cas de programmation de chirurgie à risque thrombogène élevé, une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sera instaurée.

GESTION

- **En cas de survenue d'un événement thromboembolique, le traitement par tamoxifène doit être arrêté.** Il est recommandé de remplacer le tamoxifène par une autre hormonothérapie, adaptée au statut ménopausique de la femme, après avis du service d'oncologie référent.
- Une reprise du tamoxifène sera discutée au cas par cas et après avis du cardiologue.
- **En cas de suspicion d'accident thromboembolique, la prise en soins doit être faite selon les recommandations en vigueur.**

En cas de forte suspicion d'accident thromboembolique et en l'absence de contre-indication, il est nécessaire de débiter au plus vite le traitement anticoagulant, avant les résultats d'imagerie.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GnRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



5 EFFETS INDÉSIRABLES SUR LES ORGANES DE LA REPRODUCTION ET RISQUE DE SECOND CANCER

5.1 PATHOLOGIES ENDOMÉTRIALES

DESCRIPTION DES RISQUES

- Cancer de l'endomètre
- Hyperplasie endométriale
- Polypes endométriaux

PRÉVENTION

- Un examen gynécologique complet avec une échographie pelvienne initiale, à la recherche d'une anomalie endométriale préexistante, est nécessaire avant la mise en route du traitement par tamoxifène, associé ensuite à une **surveillance gynécologique clinique au moins annuelle**.
- Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre tels qu'une hypertension artérielle, un diabète, un indice de masse corporelle élevé (> 30), un antécédent de traitement hormonal substitutif séquentiel, le syndrome des ovaires polykystiques et des antécédents familiaux pouvant faire évoquer un syndrome de Lynch, sont à considérer.
- Les patientes doivent être averties de la nécessité d'une **consultation rapide devant tout saignement vaginal anormal**.
- **En l'absence de saignement vaginal anormal, la réalisation régulière d'examens d'imagerie (échographie pelvienne) et de biopsies n'est pas recommandée.**



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



GESTION

- Face à un saignement vaginal anormal de type métrorragies, **la patiente doit être adressée à un gynécologue et/ou à son médecin généraliste**, pour une exploration rapide et approfondie comprenant un interrogatoire précis pour trancher entre métrorragie ou saignement menstruel, une échographie endovaginale et une biopsie si elle est justifiée.
- Une atrophie glandulo-kystique sous tamoxifène peut survenir et avoir un aspect échographique pouvant à tort faire penser à une hyperplasie endométriale. Cependant, chez les patientes asymptomatiques, il n'y a pas d'indication à l'hystérocopie systématique.
- Tout polype survenant sous tamoxifène doit être réséqué (sous hystérocopie).
- Après la fin du traitement par tamoxifène, un suivi habituel est repris. Il est nécessaire de rester vigilant en cas de saignement anormal.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



5.2 TROUBLES DU CYCLE, MÉNOMÉTRORRAGIES

Bien que le tamoxifène entraîne le plus souvent une spanioménorrhée (espacement des cycles), voire une aménorrhée, il est possible que certaines patientes présentent des ménométrorragies.

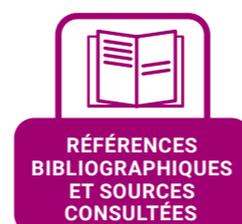
Une aménorrhée sous tamoxifène n'est pas synonyme de ménopause, et une contraception non hormonale, efficace et adaptée, doit être poursuivie chez toute femme non ménopausée au diagnostic. Une aménorrhée chez une patiente habituellement réglée doit également faire évoquer la possibilité d'une grossesse.

PRÉVENTION

- Les patientes doivent être averties de la nécessité d'une **consultation rapide devant tout saignement vaginal anormal (métrorragies en particulier).**

GESTION

- Face à un saignement vaginal anormal de type métrorragies, **la patiente doit être adressée à un gynécologue et/ou à son médecin généraliste**, pour une exploration rapide et approfondie comprenant un interrogatoire précis pour trancher entre métrorragie ou saignement menstruel, une échographie endovaginale et une biopsie si elle est justifiée.



5.3 KYSTES FONCTIONNELS OVARIENS

Le tamoxifène est inducteur d'ovulation et donc générateur de kystes ovariens fonctionnels le plus souvent asymptomatiques.

Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour cet effet indésirable.

GESTION

- En cas de douleurs pelviennes ou de métrorragies sous tamoxifène, pratiquer une échographie pelvienne.
- Si les kystes fonctionnels occasionnent des douleurs à répétition, discuter l'association d'une suppression ovarienne ponctuelle.
- La prise en soins se fait de manière habituelle, et notamment il n'y a pas d'indication systématique à une chirurgie d'emblée.



5.4 MYOMES

En cas de myome(s) préexistant(s) à l'hormonothérapie, la prise de tamoxifène peut favoriser la croissance de celui-ci (ceux-ci).

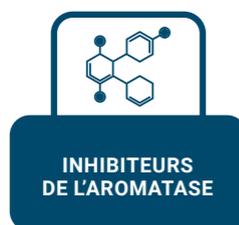
La présence d'un ou plusieurs myomes n'est pas une contre-indication au traitement par tamoxifène.

PRÉVENTION

- Un examen gynécologique complet avec une échographie pelvienne initiale, à la recherche d'une anomalie endométriale préexistante, est nécessaire avant la mise en route du traitement par tamoxifène, associé ensuite à une **surveillance gynécologique clinique au moins annuelle**.

GESTION

- En cas de myome symptomatique (pesanteur, douleur, ménorragies) avant traitement par tamoxifène : le traitement du myome avant la mise en route du tamoxifène ou le choix d'une autre hormonothérapie doivent être discutés.
- En cas de myome devenant symptomatique sous tamoxifène : le traitement du myome ou le choix d'une autre hormonothérapie doivent être discutés.



5.5 ENDOMÉTRIOSE PELVIENNE

L'endométriose n'est pas une contre-indication au traitement par tamoxifène.

Au cours du traitement par tamoxifène, une patiente peut présenter une aggravation des symptômes de l'endométriose ou d'une adénomyose : plusieurs stratégies peuvent être discutées dont un changement d'hormonothérapie.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



5.6 LEUCORRHÉES

Le tamoxifène augmente les sécrétions vaginales.

Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour cet effet indésirable.

GESTION

- Les patientes doivent être informées et rassurées sur le caractère bénin des leucorrhées qui peuvent disparaître au long cours. Un prélèvement vaginal peut être réalisé afin de ne pas méconnaître les autres causes de leucorrhée.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



5.7 PRURIT VULVAIRE

En pratique clinique et d'après le groupe de travail, le prurit vulvaire est peu fréquent. Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour cet effet indésirable.

GESTION

- Faire un examen clinique pour éliminer un diagnostic différentiel (lichen, mycose).



5.8 TROUBLES SEXUELS (BAISSE DE LA LIBIDO, DYSPAREUNIES, DYSFONCTION ÉRECTILE)

Selon le groupe de travail, les patients traités par tamoxifène peuvent éprouver des difficultés sexuelles comme une baisse de la libido, des dyspareunies chez la femme et une dysfonction érectile chez l'homme traité par tamoxifène pour un cancer du sein.

Le tamoxifène n'entraîne habituellement pas de sécheresse vaginale.

Il est important de prendre en compte les précédents traitements reçus (radiothérapie, chimiothérapie) et les traitements concomitants (agoniste de la GnRH), ainsi que la relation de couple.

Les troubles sexuels ne nécessitent pas toujours une prise en soins élaborée. Une réassurance et des conseils systématiques sur le plan médical, comportemental ou encore émotionnel (type hygiène de vie, communication dans le couple, maintien d'une activité sexuelle), peuvent s'avérer suffisants dans de nombreux cas.

PRÉVENTION

- Informer, rassurer et donner des conseils hygiénocomportementaux de base au patient suffit parfois à prévenir ou minimiser les impacts sexuels ou intimes et favoriser l'adhésion du patient au traitement par tamoxifène.

GESTION

- Aborder avec le patient la problématique de la santé sexuelle avec tact et mesure¹².

12. Préservation de la santé sexuelle et cancers, Synthèse, publié par l'Institut national du cancer, mai 2021 : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Preservation-de-la-sante-sexuelle-et-cancer-synthese>.



- Dysfonction érectile : selon le groupe de travail, la dysfonction érectile étant multifactorielle, il est important de rechercher à l'interrogatoire d'autres causes, dont une modification de l'humeur, puis discuter avec le patient et/ou le couple afin de déterminer des objectifs de traitement.
- Un traitement médical précoce peut être proposé si besoin, et en particulier si le patient est demandeur.
- Le patient doit être orienté vers un professionnel de santé (médecin, psychologue, sage-femme, infirmier, kinésithérapeute, pharmacien, psychomotricien) diplômé en sexologie lorsqu'il en émet le souhait, quelle qu'en soit la raison, ou en cas de problématique complexe de la vie sexuelle, intime ou relationnelle pour laquelle la réponse apportée par l'équipe soignante de première intention n'est pas suffisante ou satisfaisante.



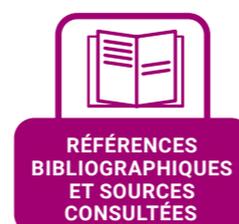
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



6 EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATIQUES

D'après les données de la littérature sur la toxicité hépatique du tamoxifène, un risque de stéatose hépatique ou d'aggravation de la stéatose hépatique existante, de progression d'une fibrose et de perturbation du bilan hépatique (ASAT/ALAT) a été observé chez les patients traités par ce médicament.

Selon le groupe de travail :

- **la fonction hépatique (transaminases, bilirubine totale et conjuguée, phosphatases alcalines, gamma GT) doit être évaluée avant l'initiation du tamoxifène puis au minimum tous les 2 ans** selon le tableau clinique et/ou les facteurs de risques (patients en surpoids, présentant une dyslipidémie ou ayant une consommation d'alcool excessive), quelle que soit la durée du traitement par tamoxifène ;
- **un bilan lipidique et un dosage de la glycémie doivent être réalisés à l'initiation du tamoxifène puis régulièrement selon les contextes cliniques des patients.**

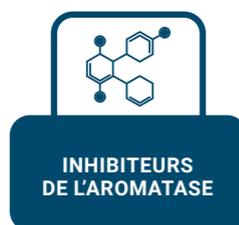
Si le bilan initial n'est pas normal, un contrôle doit être fait et le patient doit être adressé pour avis spécialisé si nécessaire.

Les facteurs de risque de développer une toxicité hépatobiliaire :

- hépatopathie chronique ;
- surpoids, obésité ;
- prise concomitante de médicaments hépatotoxiques ;
- stéatose hépatique, stéatohépatite.

Les patients et les professionnels de santé doivent pouvoir reconnaître les premiers signes et symptômes d'une toxicité hépatique et les patients doivent être pris en soins rapidement.

En cas d'insuffisance hépatique sévère, une autre hormonothérapie, adaptée au statut ménopausique de la femme, sera privilégiée.



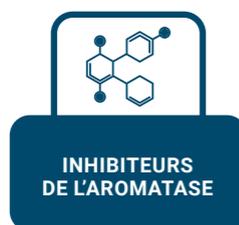
6.1 ÉLÉVATION DES TESTS HÉPATIQUES (TRANSAMINASES, PAL, GAMMA GT, BILIRUBINE), HÉPATITE AIGÜE

Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour cet effet indésirable.

GESTION

- **En cas d'hépatite aiguë, le traitement par tamoxifène doit être arrêté.**
- Il est important de déterminer la cause de la toxicité hépatique détectée. Outre le traitement par tamoxifène, **exclure les autres causes possibles d'une hépatotoxicité** (notamment médicamenteuse) notamment à l'aide d'examens d'imagerie. Une surveillance biologique est préconisée.
- En cas d'augmentation des tests hépatiques ou de survenue d'une hépatite aiguë, une prise en soins peut être proposée en fonction du taux sanguin des enzymes hépatiques :
 - < 3N : prise en soins selon les modalités habituelles ;
 - > 3N : adresser le patient à un spécialiste des maladies du foie.
- Avant d'adresser le patient à un spécialiste, faire un bilan étiologique comprenant :
 - échographie doppler hépatique ;
 - sérologies virales (EBV, CMV, VZV, HSV, VHA, VHB, VHC, VHD, VHE) ;
 - bilan de coagulation.

Un bilan auto immunitaire (dosage pondéral des immunoglobulines IgG, anticorps anti muscles lisses, anti LKM1, anti mitochondries, anti nucléaires) peut être réalisé dans un second temps par le spécialiste des maladies du foie.



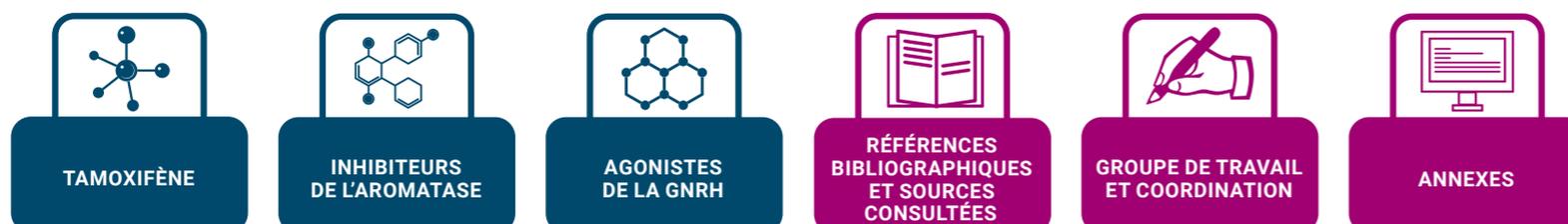
6.2 STÉATOSE HÉPATIQUE, STÉATOHÉPATITE

PRÉVENTION

- Informer les patients du risque de stéatose en cas de traitement de longue durée par tamoxifène. Le risque de fibrose et de cirrhose apparaît après 3 à 5 ans de traitement. En pratique clinique et selon le groupe de travail, l'évolution vers la fibrose hépatique est exceptionnelle.
- Inciter à maintenir une activité physique régulière, à limiter la consommation d'alcool et les apports en sucre et graisses pour limiter la prise de poids.
- Orienter vers une consultation diététique lorsque le patient en émet le souhait, ou en cas de problématique complexe pour laquelle la réponse apportée par l'équipe soignante de première intention n'est pas suffisante ou satisfaisante.

GESTION

- En cas d'apparition d'une stéatose au décours du traitement par tamoxifène, évaluer la fibrose hépatique par des tests non invasifs (score FIB-4 par exemple). Un changement vers une autre hormonothérapie, adaptée au statut ménopausique de la femme, peut être discuté.
- En cas de cirrhose, une réévaluation du bénéfice/risque du tamoxifène doit être faite conjointement avec le médecin prescripteur du tamoxifène et le spécialiste des maladies du foie. La discussion d'une autre hormonothérapie se fait au cas par cas.



7 EFFETS INDÉSIRABLES MUSCULOSQUELETTIQUES

7.1 DOULEURS ARTICULAIRES ET MUSCULOSQUELETTIQUES

Les douleurs articulaires et musculosquelettiques sous tamoxifène sont nettement moins fréquemment rapportées qu'avec les inhibiteurs de l'aromatase. **Elles peuvent également être attribuées à l'aménorrhée hormono-induite par carence strogénique et/ou à l'âge du patient.** Les antécédents rhumatologiques ne sont pas un facteur prédictif d'apparition de ces douleurs.

Le surpoids aggrave les douleurs articulaires et musculosquelettiques.

PRÉVENTION

- Il est recommandé de rechercher systématiquement lors des consultations médicales les symptômes musculosquelettiques, dont la douleur.
- **Les patients doivent être encouragés à avoir une activité physique régulière.**
- Facteurs de risque :
 - douleurs préexistantes avant l'instauration du tamoxifène ;
 - antécédent de traitement par taxane ;
 - présence d'une arthrose ;
 - patiente en aménorrhée hormono-induite.



GESTION

- Rassurer les patients sur ces douleurs et expliquer leur étiologie (mécanique, arthrosique) et les inciter à **maintenir une activité physique régulière adaptée.**
- Proposer un **traitement antalgique ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens** en cures courtes et en prenant en compte le bénéfice/risque, selon la sévérité des arthralgies.
- Discuter les **approches non pharmacologiques** telles que kinésithérapie, physiothérapie, balnéothérapie, acupuncture, techniques de relaxation.
- Selon le groupe de travail, l'heure de prise et le nombre de prises quotidiennes du médicament peuvent être modifiés pour améliorer sa tolérance et son observance, sans incidence sur l'efficacité.
- Selon le groupe de travail, pour des douleurs suspectées d'être imputables à un excipient ou à une formulation particulière, un changement vers une spécialité avec une formulation ou un excipient différent pourrait être bénéfique, si disponible.
- En cas de douleur sévère :
 - maintenir une activité physique régulière adaptée ;
 - demander un avis rhumatologique en cas de douleurs articulaires avec manifestations inflammatoires pour éliminer un rhumatisme inflammatoire débutant ;
 - en dernier recours, à visée de test diagnostique devant une imputabilité a priori faible du tamoxifène, une interruption temporaire du traitement, encadrée et en accord avec le médecin prescripteur du tamoxifène, peut être envisagée.
- **Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement par tamoxifène.**



7.2 CRAMPES DES MEMBRES INFÉRIEURS

Les crampes musculaires peuvent avoir plusieurs causes : déshydratation, déséquilibre électrolytique, origine vasculaire, troubles métaboliques, médicaments anticancéreux ainsi que d'autres médicaments.

Le tamoxifène peut être associé à des crampes qui apparaissent à l'instauration du traitement.

PRÉVENTION

- Règles hygiéno-diététiques :
 - activité physique régulière adaptée ;
 - bonne hydratation ;
 - port de bas de contention si nécessaire.

GESTION

- **Rechercher les causes sous-jacentes** des crampes musculaires via un bilan métabolique et un interrogatoire du patient (préexistence à l'initiation du tamoxifène, crampes diurnes ou nocturnes), et traiter ces causes selon les modalités habituelles.



7.3 RISQUE D'OSTÉOPOROSE

Le tamoxifène n'a pas le même effet sur la densité minérale osseuse en fonction du statut hormonal de la patiente à l'instauration du traitement :

- **chez la femme ménopausée**, le tamoxifène en lui-même n'est pas générateur d'ostéoporose ;
- **chez la femme non ménopausée**, pris seul, le tamoxifène ne protège pas de la perte osseuse. Lorsque le tamoxifène est pris en association avec d'autres traitements susceptibles d'induire une perte osseuse (notamment les agonistes de la GnRH, se référer au chapitre dédié), un risque d'ostéoporose est observé.

PRÉVENTION

- **Une ostéodensitométrie initiale doit être réalisée chez les femmes non ménopausées qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose ou un antécédent de fracture par fragilité osseuse.**
- **Facteurs de risque d'ostéoporose :**
 - Facteurs de risque non modifiables :
 - âge avancé (en particulier après 65 ans) ;
 - antécédents personnels de fractures non traumatiques après 40 ans ;
 - antécédents familiaux (parents) de fracture de l'extrémité supérieure du fémur ;
 - antécédents d'endocrinopathies ;
 - prise de glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une posologie > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone ;



- Facteurs de risque modifiables :
 - tabagisme actif ;
 - consommation excessive d'alcool ;
 - mobilité réduite ;
 - faible IMC (< 19 kg/m²);
 - chutes fréquentes (en particulier si > 2 au cours des 12 derniers mois) ;
 - carence en vitamine D ;
 - carence profonde en protéines ou en calcium.

GESTION

- Quel que soit le statut ménopausique de la femme, en cas de densité minérale osseuse anormale, ou si le patient a un antécédent de fracture, un bilan biologique et étiologique de fragilité osseuse doit être réalisé. Un avis spécialisé est nécessaire chez la femme non ménopausée. La prise en soins se fait selon les recommandations nationales dans cette population¹³.
- L'indication d'un traitement par bisphosphonates en dehors de tout contexte d'ostéoporose n'est pas discutée dans ce référentiel.



13. B. Bouvard et al., French recommendations on strategies for preventing and treating osteoporosis induced by adjuvant breast cancer therapies. Joint Bone Spine. 2019 Oct ; 86(5):542-553.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



8 HYPERSENSIBILITÉ

En pratique clinique et d'après le groupe de travail, l'hypersensibilité au tamoxifène est rare. Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour cet effet indésirable.

GESTION

- Inciter le patient à prendre contact sans attendre avec son médecin généraliste et/ou le médecin prescripteur du tamoxifène devant des symptômes d'hypersensibilité.
- **En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, arrêter immédiatement le tamoxifène.**
- Le diagnostic de la réaction d'hypersensibilité est clinique. Elle doit être prise en soins en urgence selon les modalités habituelles.
- En cas de suspicion de réaction anaphylactique, réaliser un dosage sanguin de la tryptase le plus tôt possible après avoir débuté le traitement d'urgence. Un deuxième échantillon est à prélever idéalement 1 à 2 heures après le début de l'épisode sans dépasser 4 heures.
- Informer le médecin prescripteur du tamoxifène de l'événement.
- Envisager la réintroduction de la molécule après avis allergologique et discussion pluridisciplinaire avec le service d'oncologie référent, en considérant la mise en place d'un **protocole d'accoutumance rapide en milieu spécialisé.**



9 EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS

9.1 RÉACTIONS CUTANÉES GRAVES

Des réactions cutanées **rare**s et **grave**s (érythème polymorphe, angio-œdème, syndrome de Stevens-Johnson, pemphigoïde bulleuse, vascularite cutanée) ont été observées avec le tamoxifène et peuvent nécessiter une prise en soins en urgence.

Devant toute éruption cutanée notamment si elle est étendue, rechercher les signes de gravité présentés dans le tableau 1, qui nécessitent, s'ils sont présents, l'arrêt immédiat du tamoxifène et l'orientation du patient en urgence vers un spécialiste en dermatologie et/ou une hospitalisation. Le médecin prescripteur du tamoxifène doit être informé.

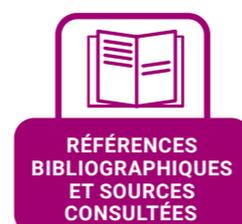


Tableau 1 : Symptômes et signes cliniques et biologiques de gravité à rechercher devant un exanthème maculopapuleux

Signes généraux	Fièvre ≥ 39 °C Malaise général Adénopathies Nausées, vomissements Arthralgies, myalgies
Signes dermatologiques	Exanthème très étendu voire érythrodermie (> 90 %) Infiltration, œdème (en particulier du visage) Douleurs, brûlures cutanées Desquamation, suintement Détachement cutané (signe de Nikolsky), bulles Atteinte muqueuse (oculaire, orale, anogénitale)
Signes biologiques	Hyperéosinophilie ($> 1\ 500$) Lymphocytose hyperbasophile Neutropénie (< 500) Transaminases > 3 fois la normale Créatininémie $> 1,5$ fois la valeur de base

En cas d'angio œdème à bradykinine héréditaire, un avis auprès du centre de référence doit être demandé avant l'instauration du tamoxifène, car quelques cas d'exacerbation ont été rapportés.

En cas de recrudescence de poussées, d'apparition d'un lupus systémique, ou d'un angio œdème à bradykinine, événements rarement observés, un avis spécialisé en médecine interne ou en dermatologie est nécessaire. Un changement d'hormonothérapie, adaptée au statut ménopausique de la femme, doit également être fait.



9.2 ÉRUPTION CUTANÉE

En pratique clinique et d'après le groupe de travail, les rashes et éruptions cutanées sous tamoxifène sont rares et ne doivent pas obligatoirement amener à un arrêt du traitement. Les formes graves sont très rares. Il est important de rechercher une autre cause.

GESTION

- Faire un diagnostic par examen clinique ou à défaut d'examen clinique, conseiller aux patients de faire des photos à transmettre à un professionnel de santé (médecin généraliste, dermatologue, médecin prescripteur du tamoxifène).



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



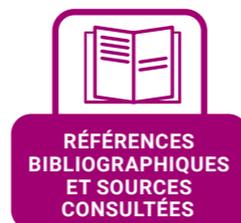
10 EFFETS INDÉSIRABLES DU SYSTÈME NERVEUX

10.1 CÉPHALÉES, VERTIGES

Selon le groupe de travail, les vertiges sont rares sous tamoxifène. Il est important de rechercher une autre cause. Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour ces effets indésirables.

GESTION

- Réaliser un bilan étiologique et prendre en soins ces effets indésirables selon les modalités habituelles.
- Selon le groupe de travail, l'heure de prise et le nombre de prises quotidiennes du médicament peuvent être modifiés pour améliorer sa tolérance et son observance, sans incidence sur l'efficacité.



10.2 DYSGUEUSIE

Le groupe de travail souligne que la dysgueusie est rare sous tamoxifène et n'est pas liée à ce traitement, bien que ce symptôme soit listé dans le RCP du tamoxifène. Il est important de rechercher une autre cause (mycose, traitement antérieur par chimiothérapie, traitements concomitants) et de la traiter s'il y a lieu.

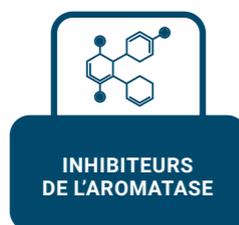
La dysgueusie peut altérer la qualité de vie des patients et avoir un impact clinique notamment sur leur alimentation.

PRÉVENTION

- Donner des conseils diététiques selon les besoins des patients :
 - privilégier les repas moins copieux, mais plus fréquents, améliorer l'aspect visuel et les assaisonnements des plats ;
 - mâcher lentement pour augmenter l'insalivation et la perception des saveurs.

GESTION

- Surveiller le poids du patient et prendre en soins ce symptôme selon les modalités habituelles.



10.3 TROUBLES COGNITIFS

Les patients traités par tamoxifène peuvent évoquer des troubles cognitifs **qui s'amoiindrissent dans le temps**. Ils peuvent être subjectifs ou objectivés par des tests neurocognitifs.

Il est important de ne pas sous-estimer ces troubles, et de prendre en compte les nombreux facteurs possibles de troubles cognitifs notamment les traitements antérieurs (chimiothérapie, chirurgies avec anesthésie) et leurs durées, les pathologies associées, la fatigue, les troubles du sommeil, la ménopause hormono-induite et le bouleversement psychologique et sociofamilial.

À la demande du patient ou avec son accord, l'entourage peut être informé de ces troubles pour qu'il puisse être source de soutien.

PRÉVENTION

- Informer le patient et l'interroger régulièrement sur la survenue éventuelle de symptômes de troubles cognitifs (difficultés de concentration, de mémoire, déficit de la fonction exécutive), et détecter les signes avant-coureurs de syndrome anxieux ou dépressif.
- Encourager les patients à entretenir leurs facultés cognitives et à maintenir un lien social.



GESTION

- Conseiller au patient de mettre en place des **stratégies compensatoires** (agenda, rappels automatiques, pilulier, carnet de notes).
- Dépister des facteurs réversibles pouvant contribuer aux troubles cognitifs (syndrome anxieux ou dépressif sous-jacent, troubles du sommeil, fatigue, douleur).
- Réaliser un bilan neuropsychologique si les troubles ont un impact important sur la vie du patient plus de 6 mois après l'initiation du tamoxifène, dans un premier temps par le médecin généraliste, puis adresser les cas complexes à une équipe de neuropsychologie. Orienter vers une consultation spécialisée selon le besoin et l'échelle de gravité.
- **Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement par tamoxifène.**



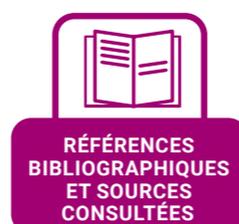
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



11 EFFETS INDÉSIRABLES SUR LE MÉTABOLISME ET LA NUTRITION

11.1 PRISE DE POIDS

D'après les données de la littérature, plusieurs études montrent une modification du poids des patients (hommes et femmes), avec un gain de poids dont l'incidence est variable selon les études, mais qui ne concerne pas la majorité des patients et ne diffère pas entre le tamoxifène et le placebo.

Il a cependant été démontré que certains facteurs étaient significativement associés à une prise de poids plus sévère (plus de 5 kg) : un âge inférieur à 60 ans, un tabagisme actif et un antécédent de mastectomie.

Le groupe de travail précise que :

- la prise de poids est **multifactorielle** secondairement à la prise en soins du cancer ;
- l'entrée dans une ménopause précoce peut être à l'origine d'une prise de poids ;
- **la prise de poids retarde la reprise du travail et majore le risque de récurrence.**

PRÉVENTION

- Anticiper la prise en soins en conseillant une activité physique régulière adaptée, des règles hygiéno-diététiques et une surveillance du poids. Moduler la prise en soins selon l'âge du patient en préservant la masse maigre chez les plus de 70 ans.
- Se renseigner sur l'offre de soins locale et proposer, selon la disponibilité, la participation à un programme d'éducation thérapeutique, une consultation diététique. Inciter les patients à sortir de leur isolement et à échanger entre eux.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



- **Avant l'initiation du tamoxifène, une attention particulière doit être portée en regard des patients présentant un surpoids (IMC > 25), ou une obésité (IMC > 30) :**
 - les patients présentant un surpoids sont encouragés à suivre des règles hygiéno-diététiques (alimentation, activité physique adaptée) ;
 - les patients présentant une obésité doivent se voir proposer une prise en soins spécifique :
 - soit dans un réseau de ville pour une obésité de classe 1 (IMC entre 30 et 34,5) ;
 - soit avec un médecin spécialiste de l'obésité ou dans un centre spécialisé de l'obésité avec un bilan et une prise en soins multidisciplinaire (nutrition, psychologie, activité physique adaptée) pour une obésité de classe 2 (IMC entre 35 et 39,9) ou de classe 3 (IMC > 40).

GESTION

- Orienter le patient vers des soins oncologiques de support adaptés et disponibles selon l'offre de soins locale (aide nutritionnelle, activité physique adaptée, soutien psychologique). Si disponibles, des soins d'aide à l'amélioration de l'image de soi peuvent également être proposés.
- Porter une attention particulière aux patients en difficulté socioéconomique.
- Si la prise de poids se poursuit au-delà de 2 ans malgré une réponse apportée par l'équipe soignante de première intention, et pour un patient présentant une obésité supérieure à classe 1, discuter un changement d'hormonothérapie.
- **Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement par tamoxifène.**



11.2 RÉTENTION HYDROSODÉE

Cet effet a été investigué et les données disponibles à ce jour ne permettent pas de conclure sur des conduites à tenir spécifiques pour les patients traités par tamoxifène.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES

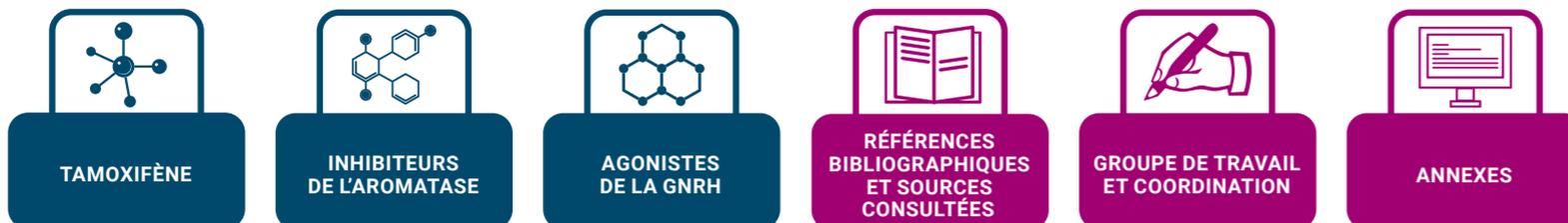


11.3 HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE

- Un **bilan lipidique et un dosage de la glycémie** doivent être réalisés à l'initiation du tamoxifène puis régulièrement selon les contextes cliniques des patients

GESTION

- Prendre en soins l'hypertriglycémie selon les modalités habituelles auprès du médecin généraliste.



12 EFFETS INDÉSIRABLES OPHTALMIQUES

Des troubles visuels incluant une atteinte rare de la cornée (cornea verticillata¹⁴), des cataractes, des rétinopathies et œdème maculaire (rare et dose dépendant) sont des effets qui ont été observés avec le tamoxifène.

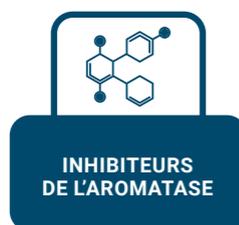
PRÉVENTION

- Informer les patients du risque rare de troubles oculaires sous traitement par tamoxifène.
- Les patients doivent être questionnés régulièrement par les professionnels de santé sur la survenue éventuelle de signes et symptômes visuels pendant le traitement par tamoxifène. Les diagnostics différentiels, dont les précédents traitements (notamment corticoïdes), doivent être pris en compte.
- Les patients doivent être incités à maintenir une bonne hydratation de l'œil et à signaler toute modification des sensations au niveau de l'œil.

GESTION

- En cas de trouble visuel, le patient doit être orienté vers une consultation en ophtalmologie.
- En cas de diagnostic de pathologie ophtalmologique, un suivi ophtalmologique est recommandé. Un arrêt du traitement par tamoxifène pourra être envisagé en fonction de la sévérité de la pathologie ophtalmologique.

14. Affection caractérisée par de fins dépôts en tourbillon ou en comète dans la partie inférieure de l'épithélium cornéen.



13 EFFETS INDÉSIRABLES GASTRO-INTESTINAUX (DIARRHÉE, NAUSÉE, VOMISSEMENT, CONSTIPATION)

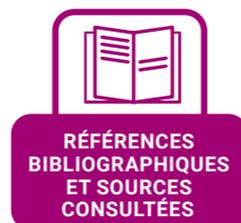
En pratique clinique et d'après le groupe de travail, les troubles gastro-intestinaux sont rares ou peu fréquents sous tamoxifène. Il est important de rechercher une autre cause.

PRÉVENTION

- Demander au patient de signaler toute modification de son transit intestinal.
- Conseiller au patient d'adapter ou de modifier certaines habitudes alimentaires.

GESTION

- Une **évaluation et un traitement, selon les modalités habituelles, de toutes les causes possibles des troubles gastro-intestinaux peuvent conduire à l'amélioration des symptômes.**
- Les phénomènes nauséux cèdent habituellement au fractionnement de la thérapeutique ou à la modification de l'horaire de prise du médicament.
- Selon le groupe de travail, pour un trouble gastro-intestinal suspecté d'être imputable à un excipient ou à une formulation particulière, un changement vers une spécialité avec une formulation ou un excipient différent pourrait être bénéfique, si disponible.
- Une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur du tamoxifène, peut être envisagée dans les situations où l'imputabilité de l'effet indésirable n'est pas connue.



14 EFFETS INDÉSIRABLES HÉMATOLOGIQUES (ANÉMIE, THROMBOCYTOPÉNIE, LEUCOPÉNIE, NEUTROPÉNIE)

En pratique clinique et d'après le groupe de travail, les effets indésirables hématologiques sous tamoxifène sont rares et doivent rester des diagnostics d'élimination.

- Un **hémogramme (NFS) complet doit être réalisé avant l'initiation du traitement par tamoxifène** puis autant de fois que nécessaire selon les contextes cliniques des patients.

GESTION

- Rechercher un diagnostic différentiel et traiter selon les modalités habituelles.



INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Par leur mode d'action, les inhibiteurs de l'aromatase majorent l'hypoestrogénie de la ménopause et accentuent de manière plus rapide les effets d'une ménopause (dont les bouffées de chaleur, les troubles musculosquelettiques et les troubles cognitifs).



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



1 EFFETS INDÉSIRABLES MUSCULOSQUELETTIQUES

1.1 DOULEURS ARTICULAIRES ET MUSCULOSQUELETTIQUES

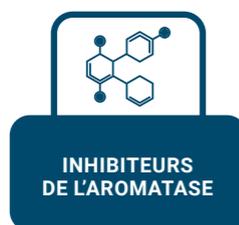
Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : anastrozole, létrozole, exemestane.

Les douleurs articulaires et musculosquelettiques sont les effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patients sous inhibiteur de l'aromatase et constituent la cause la plus fréquente de non-observance et d'arrêt précoce de l'hormonothérapie.

- Expliquer au patient le mécanisme de l'hormonothérapie et son objectif dans la stratégie thérapeutique. En pratique clinique, le groupe de travail a observé que les douleurs articulaires et musculosquelettiques sont vécues plus fortement par les patients lorsqu'ils ont une mauvaise compréhension du traitement.
- Expliquer également au patient que les douleurs articulaires et musculosquelettiques ne sont pas liées à une destruction ostéoarticulaire et qu'elles sont réversibles à l'arrêt de l'inhibiteur de l'aromatase.

Selon l'offre de soins locale, un entretien d'éducation thérapeutique peut être proposé pour favoriser la compréhension et l'adhésion au traitement par inhibiteur de l'aromatase.

- Parmi les douleurs articulaires, sont observés des arthralgies simples, des tendinopathies, des syndromes du canal carpien et des douleurs d'arthrose existantes. Elles peuvent persister ou s'améliorer au cours du traitement par inhibiteur de l'aromatase.
- Le surpoids aggrave les douleurs articulaires et musculosquelettiques.
- Les douleurs sont plus fréquemment observées chez les patients recevant un agoniste de la GnRH en association.



PRÉVENTION

- Informer les patients de la possibilité de survenue de douleurs articulaires ou d'aggravation de douleurs préexistantes et les **encourager à avoir une activité physique régulière adaptée**.
- Rechercher systématiquement lors des consultations médicales les symptômes musculosquelettiques dont la douleur.
- Facteurs de risque :
 - douleurs préexistantes avant l'instauration de l'inhibiteur de l'aromatase ;
 - antécédent de traitement par taxane ;
 - présence d'une arthrose ;
 - patiente avec une ménopause récente.

GESTION

- Un examen clinique et un interrogatoire précis doivent être réalisés pour établir le diagnostic et notamment identifier la cause de ces douleurs articulaires (pas forcément liées à l'inhibiteur de l'aromatase).
- Chez un patient qui présente :
 - des arthralgies distales sans signes cliniques objectifs, évoquer des arthralgies liées à l'inhibiteur de l'aromatase ;
 - des arthralgies distales (mains, poignets, chevilles, pieds) ou proximales (épaules, coudes, genoux) associées à des signes cliniques objectifs (gonflement articulaire, arthrite clinique, signes inflammatoires locaux, syndrome du canal carpien, doigt à ressaut), prendre l'avis d'un rhumatologue rapidement ;
 - des arthralgies proximales exclusives d'horaire inflammatoire sans signes cliniques objectifs, réaliser des examens de radiologie sur point d'appel clinique, prendre l'avis d'un rhumatologue sans urgence.
- Encourager les patients à **pratiquer une activité physique régulière adaptée**, ces douleurs ne cédant pas au repos.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



- **Optimiser le traitement antalgique**, les symptômes musculosquelettiques associés aux inhibiteurs de l'aromatase étant souvent réfractaires aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou au paracétamol. Orienter le patient vers un spécialiste de la douleur en cas de situation complexe.
- Discuter les **approches non pharmacologiques** telles que kinésithérapie, physiothérapie, balnéothérapie, acupuncture, techniques de relaxation.
- Selon le groupe de travail, l'heure de prise du médicament peut être modifiée pour améliorer sa tolérance et son observance, sans incidence sur l'efficacité.
- Selon le groupe de travail, pour des douleurs suspectées d'être imputables à un excipient ou à une formulation particulière, un changement vers une spécialité avec une formulation ou un excipient différent pourrait être bénéfique, si disponible.
- Envisager une interruption du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur de l'inhibiteur de l'aromatase pour permettre de définir l'étiologie des douleurs.
- Modifier la molécule d'hormonothérapie si les douleurs persistent 6 mois après le début du traitement antalgique. Environ 40 % des patients tolèrent un autre inhibiteur de l'aromatase. Un changement de molécule d'inhibiteur de l'aromatase peut être proposé en première intention. En cas de poursuite de douleurs invalidantes après changement de molécule, discuter un relais thérapeutique par tamoxifène en l'absence de contre-indication.
- **Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement par inhibiteur de l'aromatase.**



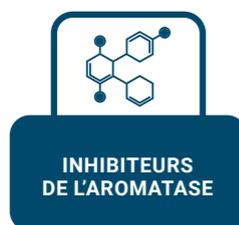
1.2 OSTÉOPOROSE, FRACTURE OSSEUSE

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : anastrozole (ostéoporose), létrozole, exemestane. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, des fractures osseuses peuvent également être observées avec l'anastrozole.

Les inhibiteurs de l'aromatase abaissant les taux des strogènes circulants, ils peuvent entraîner une diminution de la densité minérale osseuse et de la qualité osseuse avec comme conséquence possible un risque accru de fracture non traumatique.

Selon le groupe de travail, une attention particulière devra être portée aux femmes recevant en association un agoniste de la GnRH, cette association entraînant une perte osseuse plus rapide.

Les patients doivent être informés de la nécessité de prévenir le risque d'ostéoporose au moment de débiter le traitement par inhibiteur de l'aromatase.



PRÉVENTION

- **Avant de débiter le traitement par inhibiteur de l'aromatase, procéder à une évaluation rigoureuse du risque de fracture en prenant en compte les facteurs de risque cliniques, et de la densité minérale osseuse du patient selon la pratique et les recommandations cliniques actuelles.** La mesure de la densité minérale osseuse est remboursée dans ce contexte.
 - Si la mesure initiale de la densité minérale osseuse est normale (T-score > -1), en l'absence de fracture, renouveler cette mesure entre 3 à 5 ans.
 - Si la mesure initiale est anormale (T-score < -1), calculer le score FRAX®. Si le score est élevé, prendre l'avis du médecin généraliste et/ou d'un rhumatologue, et en cas de situation complexe d'un rhumatologue, pour traiter l'ostéoporose. Sinon, contrôler la mesure à 18 ou 24 mois.
 - Si la densité minérale osseuse est d'emblée très basse (T-score < -2,5), prendre l'avis du médecin généraliste et/ou d'un rhumatologue, et en cas de situation complexe d'un rhumatologue, pour traiter l'ostéoporose.
- Conseiller à tous les patients un **régime alimentaire approprié en calcium, soit 4 produits laitiers par jour.**
- **Il est recommandé de prescrire de la vitamine D** pour obtenir une concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D entre 30 et 40 ng/mL (entre 75 et 100 nmol/L). Un dosage initial de 25-hydroxyvitamine D doit être réalisé avant l'initiation de l'inhibiteur de l'aromatase (remboursement limité aux recommandations de la HAS¹⁵) pour adapter le schéma d'attaque de supplémentation en vitamine D :
 - si carence en 25-hydroxyvitamine D (< 10 ng/mL) : 8 prises de 50000 UI espacées de 8 jours puis traitement d'entretien à vie ;
 - si insuffisance en 25-hydroxyvitamine D (entre 10 et 20 ng/mL) : 6 prises de 50000 UI espacées de 8 jours puis traitement d'entretien à vie ;
 - si insuffisance en 25-hydroxyvitamine D (entre 20 et 30 ng/mL) : 4 prises de 50000 UI espacées de 8 jours puis traitement d'entretien à vie.

La posologie du traitement d'entretien dépend de l'IMC :

- si l'IMC est < 30, 1200 UI par jour ou 50 000 UI par mois ;
- si l'IMC est > 30, 2000 UI par jour ou 100 000 UI par mois.

15. HAS, Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Rapport d'évaluation, Octobre 2013.



Il est recommandé de répéter le dosage de 25-hydroxyvitamine D à 6-9 mois pour adapter les schémas d'entretien de la supplémentation, en particulier chez les patients ayant un IMC élevé. Si la concentration cible est atteinte, il faut poursuivre le traitement d'entretien et ne pas refaire de dosage.

- Conseiller une activité physique régulière adaptée.
- Rechercher et gérer, les facteurs de risque modifiables du patient au moment de la mise en route de la thérapeutique.
- **Facteurs de risque d'ostéoporose :**
 - Facteurs de risque non modifiables :
 - âge avancé (en particulier après 65 ans, risque très élevé après 75 ans) ;
 - antécédents personnels de fractures non traumatiques après 40 ans ;
 - antécédents familiaux (parents) de fracture de l'extrémité supérieure du fémur ;
 - antécédent de ménopause précoce (avant 40 ans) ;
 - antécédents d'endocrinopathies ;
 - statut postménopausique ;
 - prise de glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une posologie > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone ;
 - Facteurs de risque modifiables :
 - tabagisme actif ;
 - consommation excessive d'alcool ;
 - mobilité réduite ;
 - faible IMC (< 19 kg/m²) ;
 - chutes fréquentes (en particulier si > 2 au cours des 12 derniers mois) ;
 - carence en vitamine D ;
 - carence profonde en protéines ou en calcium.



GESTION

- **La découverte d'une ostéoporose implique la mise en route d'un traitement de fond**, accompagné d'un contrôle de la densité minérale osseuse à la fin de la séquence thérapeutique du traitement anti-ostéoporotique, selon les recommandations nationales pour cette population¹⁶. Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement de l'ostéoporose.
- En cas de densité minérale osseuse abaissée (T-score < - 1) ou devant toute fracture, une recherche d'ostéoporose doit être réalisée et une prise en soins appropriée sera débutée.
- L'indication d'un traitement par bisphosphonates en dehors de tout contexte d'ostéoporose n'est pas discutée dans ce référentiel.



16. B. Bouvard et al., French recommendations on strategies for preventing and treating osteoporosis induced by adjuvant breast cancer therapies. Joint Bone Spine. 2019 Oct ; 86(5):542-553.



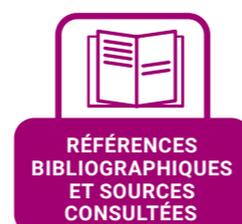
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



2 EFFETS INDÉSIRABLES SUR LES ORGANES DE LA REPRODUCTION ET DES VOIES URINAIRES

2.1 SYNDROME GÉNITO-URINAIRE

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : **anastrozole (sécheresse vaginale), létrozole (infections urinaires, sécheresse vulvo-vaginale, pollakiurie)**. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, une sécheresse vaginale peut également être observée avec l'exémestane.

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause est défini comme un ensemble de symptômes et de signes associés à une diminution des strogènes et d'autres stéroïdes sexuels impliquant des modifications des petites et grandes lèvres, du clitoris, du vestibule/introïtus, du vagin, de l'urètre et de la vessie.

Trois groupes de troubles composent ce syndrome :

- des **symptômes vulvo-vaginaux** : sécheresse (78 %), brûlures et irritation (30 %) ;
- des **symptômes sexuels** : dyspareunie (31 %) ;
- des **symptômes urinaires** : douleurs à la miction, infections à répétition (5 à 17 %), pollakiurie, nycturie, incontinence par urgenturie (15 à 35 % chez les femmes de plus de 60 ans).

Les symptômes peuvent être majorés lorsque le traitement par inhibiteur de l'aromatase est associé à un agoniste de la GnRH.



PRÉVENTION

- Informer les patientes de cet effet indésirable possible des inhibiteurs de l'aromatase et rechercher une sécheresse vaginale/dyspareunie et des infections urinaires à répétition à chaque consultation.
- Conseiller des mesures hygiénodététiques pour prévenir la sécheresse vaginale et les infections urinaires.

GESTION

- Pour la sécheresse vaginale :
 - les traitements hormonaux substitutifs strogestatifs par voie générale sont strictement contre-indiqués en cas de cancer du sein hormonodépendant. Cela doit bien être expliqué aux patientes ;
 - les traitements locaux non hormonaux doivent être prescrits en première intention : traitement de fond par hydratants et application de lubrifiants au moment des rapports. Ces traitements ne sont pas remboursés ;
 - un traitement par strogène local peut être envisagé en deuxième intention si échec des traitements non hormonaux, après évaluation de la balance bénéfique/risque oncologique et information éclairée pour les patientes ayant été traitées pour un cancer hormonodépendant ;
 - un traitement par laser peut s'envisager après information des risques (brûlure, douleur) et dans le cadre d'essais contrôlés randomisés. D'autres méthodes (injection d'acide hyaluronique, photomodulation) sont en cours d'évaluation.
- Pour les symptômes urinaires, une prise en soins selon les modalités habituelles par le médecin généraliste, la sage-femme ou le gynécologue selon les besoins, va permettre de réduire la charge symptomatique et par conséquent améliorer la santé sexuelle et minimiser les impacts sur la vie intime. Certaines affections urinaires peuvent nécessiter une consultation spécialisée en urologie.
- La patiente doit être orientée vers un professionnel de santé (médecin, psychologue, sage-femme, infirmier, kinésithérapeute, pharmacien, psychomotricien) diplômé en sexologie si les symptômes sont invalidants et pour dépister d'autres dysfonctions sexuelles associées (trouble de la libido, image de soi).



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



2.2 BAISSÉ DE LA LIBIDO

Selon le groupe de travail, les patients traités par inhibiteur de l'aromatase peuvent éprouver une baisse de la libido.

Il est important de prendre en compte les précédents traitements reçus (radiothérapie, chimiothérapie) et les traitements concomitants (agoniste de la GnRH), ainsi que la relation de couple.

Les troubles sexuels ne nécessitent pas toujours une prise en soins élaborée. Une réassurance et des conseils systématiques sur le plan médical, comportemental ou encore émotionnel (type hygiène de vie, communication dans le couple, maintien d'une activité sexuelle), peuvent s'avérer suffisants dans de nombreux cas.

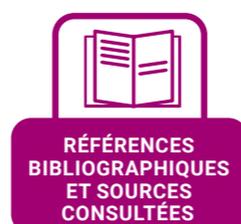
PRÉVENTION

- Informer, rassurer et donner des conseils hygiénocomportementaux de base au patient suffit parfois à prévenir ou minimiser les impacts sexuels ou intimes et favoriser l'adhésion du patient au traitement par inhibiteur de l'aromatase.

GESTION

- Aborder avec le patient la problématique de la santé sexuelle avec tact et mesure¹⁷.
- Le patient doit être orienté vers un professionnel de santé (médecin, psychologue, sage-femme, infirmier, kinésithérapeute, pharmacien, psychomotricien) diplômé en sexologie lorsqu'il en émet le souhait, quelle qu'en soit la raison, ou en cas de problématique complexe de la vie sexuelle, intime ou relationnelle pour laquelle la réponse apportée par l'équipe soignante de première intention n'est pas suffisante ou satisfaisante.

17. Préservation de la santé sexuelle et cancers, Synthèse, publié par l'Institut national du cancer, mai 2021.



2.3 SAIGNEMENT VAGINAL

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : anastrozole, létrozole. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, les saignements vaginaux sont peu fréquents.

Le groupe de travail souligne que le traitement par inhibiteur de l'aromatase n'entraîne habituellement pas de saignement vaginal, bien que cet effet soit listé dans les RCP des médicaments.

GESTION

- Tout saignement vaginal sous inhibiteur de l'aromatase doit être exploré par imagerie pelvienne et si nécessaire biopsie de l'endomètre +/- hystéroscopie selon le contexte (pour éliminer un cancer de l'endomètre). Selon l'âge de la patiente et le contexte (disparition des signes de carence hormonale ayant précédé les saignements), un bilan hormonal peut être nécessaire en cas de doute sur une reprise de sécrétion hormonale, et doit être réalisé le plus tôt possible. Dans le cas d'une reprise de sécrétion hormonale, les modalités de l'hormonothérapie doivent être réévaluées.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



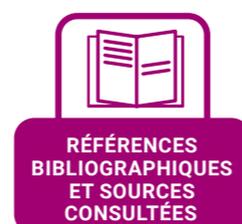
ANNEXES



3 EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES

- **Les inhibiteurs de l'aromatase sont associés à un risque plus élevé de survenue de maladie cardiovasculaire** chez les patients présentant un cancer du sein. Le risque de maladie cardiaque augmente chez les femmes ménopausées. Les inhibiteurs de l'aromatase entraînent une augmentation du taux de cholestérol et du risque de diabète. Un gain de poids important peut conduire à une hypertension artérielle et à une résistance à l'insuline, ce qui augmente encore le risque de maladies cardiovasculaires.
- Il est recommandé de **contrôler le bilan lipidique** et d'**assurer une surveillance cardiovasculaire des patients selon les recommandations cliniques actuelles pour les populations à haut risque**. Il est nécessaire de rechercher chez ces patients une hypertension artérielle, une résistance à l'insuline, un diabète, une dyslipidémie et de mettre en place un traitement approprié, le cas échéant.
- Cependant, un dépistage systématique des maladies cardiovasculaires chez les patients asymptomatiques, au-delà d'un interrogatoire approfondi, d'une surveillance des facteurs de risque (comprenant les traitements antérieurs) et d'un examen physique, n'est pas justifié.
- En cas de symptômes, le patient doit être adressé à un cardiologue.
- Les patients doivent également être informés :
 - des règles hygiéno-diététiques : arrêt du tabac, consultations diététiques et consultations d'activité physique adaptée qui peuvent être prescrites par le médecin traitant ou le cancérologue du patient et faire l'objet d'une prise en charge financière dans le cadre du parcours de soins global après le traitement d'un cancer¹⁸ ;
 - des facteurs de risque cardiovasculaires potentiels ;
 - de la nécessité de signaler les symptômes pertinents sans autre cause identifiable à un professionnel de santé.
- L'existence d'une maladie cardiovasculaire n'est pas une contre-indication à la prise d'un inhibiteur de l'aromatase.

18. Pour plus d'informations, consulter le site internet de l'Institut : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-de-soins-global-apres-les-traitements>



3.1 HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Médicament concerné par cet effet indésirable selon le RCP : létrozole.

PRÉVENTION

- Toute hypertension artérielle préexistante doit être efficacement contrôlée avant le début du traitement par létrozole. Les facteurs de risques cardiovasculaires doivent être pris en considération (âge, antécédents familiaux) et optimisés (surpoids, mode de vie, produits de santé pouvant favoriser l'hypertension pris par le patient y compris en automédication).
- Pour les patients ayant un antécédent d'hypertension artérielle ou ceux chez qui a été dépistée une hypertension artérielle, la **surveillance de la pression artérielle à domicile par le patient** doit être privilégiée. Pour cela, le patient doit être formé à la technique de l'automesure tensionnelle (et si besoin son entourage) :
 - utiliser un appareil validé et de préférence avec un brassard huméral ;
 - prendre les mesures après plusieurs minutes de repos, en position assise et avec l'avant-bras posé sur la table ;
 - effectuer la mesure en suivant la « règle des 3 » : 3 mesures le matin avant le petit-déjeuner et avant toute prise de médicaments puis 3 mesures le soir avant le coucher (avec un intervalle de quelques minutes entre chaque mesure) et ceci pendant 3 jours consécutifs ;
 - demander au patient de noter par écrit les valeurs de pression artérielle (systolique et diastolique) et de la fréquence cardiaque (FC) observées.
- **La pression artérielle doit être surveillée régulièrement par le médecin généraliste et au moins une fois par an lors d'une consultation médicale.**
- Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter un professionnel de santé (médecin généraliste, service d'oncologie référent) en cas d'augmentation de leur pression artérielle si la moyenne des mesures en ambulatoire est supérieure à **140/90 mmHg**.

GESTION

- Prendre en soins l'hypertension artérielle selon les modalités habituelles.



3.2 ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX

D'après les données de la littérature disponibles, il n'existe aucun argument en faveur d'une augmentation du risque d'événements thromboemboliques par les inhibiteurs de l'aromatase.



3.3 HYPERCHOLESTÉROLÉMIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : anastrozole, létrozole.

Le risque de développer une dyslipidémie est présent pendant toute la durée du traitement par inhibiteur de l'aromatase (anastrozole et létrozole).

L'exémestane ne confère pas de risque accru de développer une dyslipidémie avec augmentation du cholestérol non HDL. En revanche une dyslipidémie peut potentiellement être démasquée lors du relais du tamoxifène par de l'exémestane.

PRÉVENTION

- Faire un **bilan lipidique** et un **dosage de la glycémie** à l'initiation de l'inhibiteur de l'aromatase, puis entre 3 et 12 mois après l'initiation. Faire ensuite une évaluation annuelle.
- Conseiller des règles hygiéno-diététiques comportant une alimentation équilibrée, de préférence méditerranéenne, une activité physique régulière adaptée (au minimum 3 à 5 séances hebdomadaires de 20 minutes chacune) et d'atteindre le poids idéal théorique. Contrôler les autres facteurs de risque cardiovasculaires, notamment le sevrage tabagique.
- Préconiser une consultation de prévention primaire cardiovasculaire auprès du médecin généraliste.

GESTION

- En cas d'hypercholestérolémie, instaurer un traitement par statine selon les facteurs de risques cardiovasculaires du patient.
- La cible de cholestérol non HDL dépend de la présence ou non d'une maladie athéroscléreuse.
- La cible du cholestérol LDL dépend du risque cardiovasculaire, de l'existence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires et de la présence ou non d'une maladie athéromateuse.



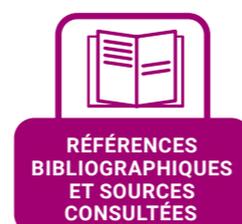
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



4 BOUFFÉES DE CHALEUR, SUEURS

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : anastrozole (bouffées de chaleur), létrozole, exémestane.

Les symptômes vasomoteurs sont généralement plus sévères chez les patients jeunes en raison du changement brusque du climat hormonal. Ils sont majorés par une chimiothérapie antérieure ayant induit une aménorrhée. Le surpoids et l'obésité sont associés à des symptômes vasomoteurs plus fréquents, et peuvent majorer les bouffées de chaleur induites par les inhibiteurs de l'aromatase.

Les symptômes vasomoteurs peuvent avoir un **impact significatif sur la qualité de vie du patient et l'observance du traitement par inhibiteur de l'aromatase.**

CONSEILS

- Selon leurs besoins, les patients peuvent être invités à **adapter leur environnement et leur mode de vie** notamment en :
 - étant attentifs à leur hygiène de vie incluant une alimentation équilibrée ;
 - ayant une activité physique régulière adaptée ;
 - évitant les aliments épicés, la caféine, l'alcool ;
 - restant, autant que possible, dans des pièces ou des endroits frais ;
 - portant plusieurs couches de vêtements légers.



GESTION

- **Les traitements hormonaux substitutifs et les phytoestrogènes sont contre-indiqués pour ces patients.**
- Certaines mesures d'adaptation de l'environnement et du mode de vie décrites en conseils peuvent également aider à diminuer l'intensité et la gravité des bouffées de chaleur.
- En complément, selon le groupe de travail, le recours au yoga, à l'hypnose et à la thérapie cognitivo-comportementale peut être envisagé selon les possibilités du patient.

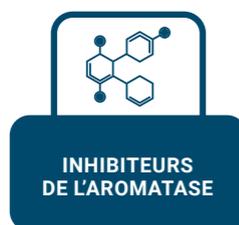
Des essais cliniques ont évalué l'impact de l'acupuncture sur les bouffées de chaleur sous hormonothérapie. Cependant leurs résultats ne permettent pas de conclure sur son efficacité dans cette situation.

L'activité physique adaptée n'a pas montré d'effet significatif sur la gestion des bouffées de chaleur.

- Des traitements médicamenteux non hormonaux (antidépresseurs et antihypertenseurs centraux) ont montré leur efficacité en comparaison au placebo sur les bouffées de chaleur dans des essais cliniques randomisés, mais ne disposent pas d'une AMM dans cette indication à ce jour.
- Selon le groupe de travail, l'heure de prise du médicament peut être modifiée pour améliorer sa tolérance et son observance, sans incidence sur l'efficacité.
- **L'accompagnement du patient permet de favoriser son observance du traitement par inhibiteur de l'aromatase.**



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



5 FATIGUE

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : anastrozole, létrozole, exémestane.

La fatigue est multifactorielle. Elle peut être aggravée par les inhibiteurs de l'aromatase en raison de la période de prise en soins du cancer (fin des traitements initiaux, transition entre hôpital et ville, retour à la vie quotidienne, reprise d'une activité professionnelle) et des effets indésirables du traitement par inhibiteur de l'aromatase (douleurs articulaires, troubles du sommeil).

PRÉVENTION

- La recherche de la fatigue doit être systématique lors des consultations médicales. Si le patient ressent une fatigue, une évaluation de son intensité peut être réalisée avec l'indice de performance de l'OMS ou le score de Karnofsky.
- **L'évaluation de la fatigue doit tenir compte du contexte de chaque patient :**
 - âge ;
 - état de fatigue antérieur au cancer ;
 - stade de la maladie ;
 - traitement(s) en cours (effets indésirables et interactions médicamenteuses) ;
 - caractéristiques de la fatigue ressentie par le patient : apparition, signes, durée, changements au cours du temps (amélioration ou aggravation au cours de la journée), facteurs aggravants ou protecteurs, interférence avec le quotidien ;
 - lien social et disponibilité de l'entourage ;
 - reprise d'une activité professionnelle après un arrêt maladie longue durée ou maintien d'une activité professionnelle au cours des traitements ;
 - état anxieux ou dépressif sous-jacent ;
 - ressources économiques.
- **L'activité physique régulière adaptée** constitue une mesure de prévention de la fatigue.



- À la demande du patient et selon ses possibilités, proposer des stratégies de réduction du stress, notamment non pharmacologiques (exemple : soutien psychologique).

GESTION

- **Rechercher les facteurs contributifs pouvant être traités, par exemple :**
 - douleurs articulaires ;
 - comorbidités ;
 - dépression et anxiété ;
 - anémie ;
 - infection ;
 - déficit en vitamines, déséquilibre des électrolytes ;
 - dénutrition ;
 - perturbation du sommeil ;
 - trouble thyroïdien ;
 - trouble cardiaque.
- **Conseils et stratégies de gestion de la fatigue à donner au patient :**
 - avoir une activité physique régulière adaptée, autant que possible ;
 - selon la possibilité et le besoin du patient, initier une thérapie cognitivo-comportementale ;
 - prioriser ses activités, organiser un emploi du temps réaliste, déléguer, prévoir ses activités aux moments de pics d'énergie, économiser son énergie, limiter la durée des siestes à 30 minutes afin de préserver une bonne qualité de sommeil nocturne (se référer au chapitre sur les troubles du sommeil pour voir les mesures générales d'hygiène du sommeil), structurer son quotidien, faire une activité à la fois ;
 - se divertir et varier les activités de loisirs ;
 - selon la possibilité et le souhait du patient, reprendre une activité professionnelle à temps plein ou à temps partiel thérapeutique¹⁹.



19. Pour plus d'informations, consulter le site internet de l'Institut : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Vie-professionnelle-et-etudiante/Reprise-du-travail>



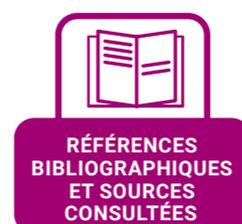
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



6 EFFETS INDÉSIRABLES PSYCHIQUES

6.1 SYNDROME DÉPRESSIF

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : létrozole, exemestane. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, un syndrome dépressif peut également être observé avec l'anastrozole.

Selon le groupe de travail, plusieurs facteurs doivent être considérés face à l'apparition et (ou) l'aggravation d'un syndrome dépressif : le poids important que peut avoir la maladie cancéreuse, la période particulière de la prise en soins du cancer lors de l'initiation de l'inhibiteur de l'aromatase, les effets indésirables du traitement (douleurs articulaires, troubles du sommeil, difficultés sexuelles) et la vulnérabilité de gestion des émotions.

Les soins de support constituent un élément essentiel de la prise en soins des patients présentant des symptômes dépressifs.

PRÉVENTION

La recherche de symptômes anxieux ou dépressifs doit se faire chez les patients atteints de cancer durant toute la prise en soins, et notamment lors des consultations, des initiations de traitement et changements dans le protocole de traitement.

- Informer les patients de la particularité du parcours de soins lors de l'initiation du traitement par inhibiteur de l'aromatase (transition hôpital-ville, suivi médical plus espacé, reprise d'une activité professionnelle,

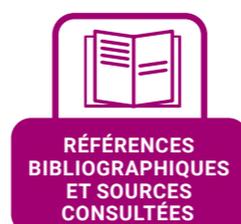


traitement de longue durée), et du risque de survenue ou d'aggravation d'un syndrome dépressif en post cancer indépendamment des thérapeutiques administrées.

- Évaluer plus attentivement les patients les plus à risque de syndrome dépressif (notamment patients jeunes, avec un antécédent de maladie psychiatrique, avec une situation socioéconomique modeste, en situation d'isolement social).
- Informer le patient et son entourage sur les sujets suivants :
 - stratégies de réduction du stress, notamment non pharmacologiques (exemple : soutien psychologique, activité physique adaptée) ;
 - sources de soutien (groupes animés par des professionnels de santé, associations de patients) ;
 - conseils sur l'hygiène du sommeil et l'autogestion de la fatigue.

GESTION

- Si nécessaire et selon l'intensité des symptômes, un traitement pharmacologique peut être initié par le médecin généraliste. En cas de situation complexe, d'éléments anxieux ou dépressifs intenses ou selon la demande du patient, adresser à un psychiatre pour mettre en place une psychothérapie et/ou un traitement.
- Le suivi du traitement pharmacologique est effectué par le médecin généraliste.
- Pour définir l'étiologie du syndrome dépressif, une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur de l'inhibiteur de l'aromatase, peut être envisagée.



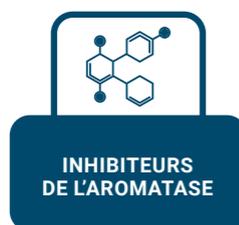
6.2 TROUBLES DU SOMMEIL

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : anastrozole (sommolence), létrozole, exemestane. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, une insomnie peut également être observée avec l'anastrozole.

Selon le groupe de travail, les troubles du sommeil (insomnie, somnolence) ne sont pas imputables directement à l'inhibiteur de l'aromatase. Ils sont observés en lien avec d'autres effets indésirables dont les douleurs articulaires.

PRÉVENTION

- Les patients doivent être questionnés à intervalles réguliers sur la présence :
 - d'effets indésirables de type bouffées de chaleur, sueurs, douleurs articulaires qui ne cèdent pas au repos ;
 - de difficulté à s'endormir, à rester endormi ou de réveil trop précoce ;
 - d'une somnolence excessive (sommolence ou endormissement dans des situations qui ne s'y prêtent pas, temps de sommeil plus long que dans le passé sur une période de 24 heures) ;
 - de ronflements fréquents ou d'apnée du sommeil.
- **Mesures générales d'hygiène du sommeil** (à mettre en œuvre autant que possible, selon la possibilité de chaque patient) :
 - maintenir des horaires réguliers de lever et de coucher tous les jours ;
 - se livrer à une activité physique régulière le matin et/ou l'après-midi. Éviter les activités physiques modérées à intenses 3 heures avant le coucher ;
 - augmenter l'exposition à une source lumineuse naturelle la journée ;
 - réduire l'exposition aux sources lumineuses telles que les écrans d'ordinateur et de téléphone ou les autres sources lumineuses proches des yeux, dans les quelques heures précédant le coucher et pendant la nuit ;



- éviter les repas copieux et limiter la consommation de liquide 3 heures avant le coucher ;
- éviter la consommation d'alcool et de nicotine trop proche du coucher ;
- limiter la consommation de caféine dans la journée et l'éviter au moins 4 heures avant le coucher ;
- optimiser l'environnement (chambre sombre et au calme, température confortable) ;
- éviter de regarder l'heure lors des réveils nocturnes ;
- si nécessaire, se limiter à une courte sieste dans l'après-midi (30 minutes au plus) ;
- éteindre les appareils électroniques et les sources lumineuses la nuit.

GESTION

- Si le patient présente un ou plusieurs troubles du sommeil, une **anamnèse** et un **examen clinique** doivent être effectués.
- Les facteurs contributifs qui peuvent être modifiés ou traités doivent être évalués, tels que :
 - les comorbidités : consommation excessive d'alcool, consommation de drogue, obésité, dysfonction cardiaque, dysfonction endocrine, anémie, anxiété, syndrome dépressif, troubles neurologiques dont neuropathie périphérique chimioinduite, troubles psychiatriques ;
 - la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil en cas de facteurs de risques tels que le surpoids ou l'obésité ;
 - les traitements concomitants : somnifères, analgésiques, antiémétiques, stimulants, antidépresseurs, antipsychotiques, sédatifs/hypnotiques, opiacés, antihistaminiques, corticoïdes ;
 - les symptômes vasomoteurs : bouffées de chaleur, sueurs ;
 - la prise de caféine ;
 - l'agenda sommeil-éveil ;
 - la douleur ;
 - la fatigue ;
 - les écrans ;
 - les horaires de travail.



- Pour un patient présentant des **symptômes d'insomnie** (difficulté à s'endormir, à rester endormi ou réveil trop tôt), depuis plus de 4 semaines et au moins 3 fois par semaine, le clinicien doit obtenir des informations sur les caractéristiques et l'évolution de l'insomnie :
 - Si le patient présente une insomnie qui entraîne une perturbation des activités quotidiennes, une mauvaise qualité de vie ou une souffrance :
 - les causes secondaires doivent être évaluées et solutionnées : causes médicales, neurologiques, psychiatriques, douleur, horaires de travail, traitements qui pourraient engendrer une insomnie, environnementales, hygiène du sommeil ;
 - le traitement recommandé comprend le suivi des conseils d'hygiène du sommeil. En complément, selon les possibilités du patient, une thérapie cognitivo-comportementale et des techniques de relaxation peuvent être proposées ;
 - une intervention pharmacologique est envisagée en seconde intention ou en cas de troubles sévères et persistants en consultation médicale avec le médecin généraliste ;
 - dans le cas de symptômes chroniques ou réfractaires (≥ 3 mois) adresser au médecin généraliste ou à un psychiatre ;
 - selon le groupe de travail, l'heure de prise du médicament peut être modifiée pour améliorer sa tolérance et son observance, sans incidence sur l'efficacité.
 - Si le patient présente un trouble du rythme circadien :
 - les conseils d'hygiène du sommeil doivent être suivis ;
 - le patient doit être adressé au médecin généraliste ou à un psychiatre.
- Dans le cas où le patient présente des **symptômes de somnolence excessive**, il doit être adressé à son médecin généraliste ou à un psychiatre.



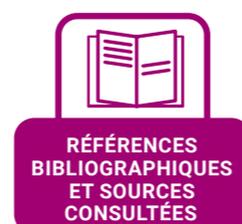
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



7 EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS

7.1 ALOPÉCIE

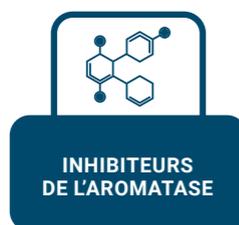
Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : anastrozole, létrozole, exemestane.

L'alopecie induite par les inhibiteurs de l'aromatase se caractérise par une **alopecie de grade 1** (voir la définition des grades CTCAE en ANNEXE 3) principalement au sommet du crâne avec un recul de la ligne de naissance des cheveux au niveau des tempes et du front. Elle semble être plus fréquente chez les femmes ménopausées recevant des inhibiteurs de l'aromatase et se développe habituellement entre 6 et 18 mois après initiation de l'inhibiteur de l'aromatase.

Les précédents traitements reçus par le patient doivent également être pris en compte.

PRÉVENTION

- Il n'existe pas de mesure de prévention de l'alopecie induite par les inhibiteurs de l'aromatase. L'utilisation d'un casque réfrigérant est inadaptée.
- Quelques conseils pratiques peuvent être donnés aux patients concernant le soin des cheveux :
 - se laver les cheveux à l'eau tiède, sans frotter ;
 - utiliser un shampoing doux, en petite quantité. Éviter les shampoings pour bébés qui graissent les cheveux ;
 - utiliser une brosse douce ;



- éviter tout ce qui peut agresser le cheveu ou le fragiliser (exemples : sèche-cheveux, fer chaud, brushing, coloration avec ammoniaque) ;
- si la perte de cheveux est totale, continuer à entretenir le cuir chevelu avec un shampoing ou un savon surgras et hydrater régulièrement le cuir chevelu avec une crème émolliente.
- Si disponibles, des soins d'aide à l'amélioration de l'image de soi peuvent être proposés.

GESTION

- Chez les patients présentant une alopécie induite par les inhibiteurs de l'aromatase, **les diagnostics différentiels doivent être exclus** par des analyses de laboratoire (fonction thyroïdienne (TSH et T4 libre), ferritine, vitamine D, zinc) et un examen clinique ; un avis dermatologique peut être également utile. La présence d'une alopécie persistante sous-jacente post-docetaxel doit aussi être éliminée.
- Un traitement par minoxidil à 2 % peut être proposé en l'absence de contre-indications. Ce traitement n'est pas remboursé.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



7.2 RASH, ÉRUPTION CUTANÉE

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : anastrozole, létrozole, exemestane. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, les rashes et éruptions cutanées sous inhibiteur de l'aromatase sont rares et ne doivent pas obligatoirement mener à un arrêt du traitement. Les formes graves sont très rares.

GESTION

- Faire un diagnostic par examen clinique ou à défaut d'examen clinique, conseiller aux patients de faire des photos à transmettre à un professionnel de santé (médecin généraliste, dermatologue, médecin prescripteur de l'inhibiteur de l'aromatase).



7.3 SÉCHERESSE CUTANÉE, PRURIT

Sécheresse cutanée : Médicament concerné par cet effet indésirable selon le RCP : létrozole.

Prurit : Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : létrozole, exémestane.

En pratique clinique et d'après le groupe de travail, une sécheresse cutanée et un prurit peuvent également être observés avec l'anastrozole et l'exémestane.

Les inhibiteurs de l'aromatase induisent une sécheresse cutanée et des muqueuses qui peut entraîner un prurit.

PRÉVENTION

- Des conseils peuvent être donnés au patient pour prévenir une sécheresse cutanée (hydratation de la peau).
- Si disponibles, des soins d'aide à l'amélioration de l'image de soi peuvent être proposés.

GESTION

- En l'absence de manifestations inflammatoires patentes, l'utilisation de corticoïdes n'est pas utile.
 - En cas de sécheresse s'étendant sur moins de 30 % de la surface corporelle (grade 1-2) :
 - utilisation d'un émollient ;
 - poursuite du traitement par inhibiteur de l'aromatase à la même posologie.
 - En cas de sécheresse s'étendant sur plus de 30 % de la surface corporelle (grade 3) :
 - utilisation d'un émollient ;
 - pas de modification du traitement en première intention ;
 - penser aux diagnostics différentiels ;
 - un avis dermatologique est préconisé en cas de situation complexe.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



7.4 AUTRES TOXICITÉS CUTANÉES (VASCULARITE CUTANÉE)

Médicament concerné par cet effet indésirable selon le RCP : anastrozole. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, une vascularite cutanée peut également être observée avec le létrozole et l'exémestane.

Les toxidermies sous inhibiteurs de l'aromatase sont exceptionnelles.

Quelques cas de **vascularites cutanées** sont rapportés dans la littérature ; la biopsie cutanée en confirme le diagnostic.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



8 AUGMENTATION DE L'APPÉTIT, PRISE DE POIDS

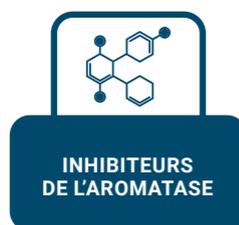
Médicament concerné par ces effets indésirables selon le RCP : létrozole. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, une augmentation de l'appétit et une prise de poids peuvent également être observées avec l'anastrozole et l'exémestane.

PRÉVENTION

- Anticiper la prise en soins en conseillant une activité physique régulière adaptée, des règles hygiéno-diététiques et une surveillance du poids. Moduler la prise en soins selon l'âge du patient en préservant la masse maigre chez les plus de 70 ans.
- Se renseigner sur l'offre de soins locale et proposer, selon la disponibilité, la participation à un programme d'éducation thérapeutique, une consultation diététique. Inciter les patients à sortir de leur isolement et à échanger entre eux.

GESTION

- Orienter le patient vers des soins oncologiques de support adaptés et disponibles selon l'offre de soins locale (aide nutritionnelle, activité physique adaptée, soutien psychologique). Si disponibles, des soins d'aide à l'amélioration de l'image de soi peuvent également être proposés.
- Porter une attention particulière aux patients en difficulté socioéconomique.
- **Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement par inhibiteur de l'aromatase.**



9 EFFETS INDÉSIRABLES DU SYSTÈME NERVEUX

9.1 CÉPHALÉES, VERTIGES

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : anastrozole (céphalées), létrozole, exemestane. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, des vertiges peuvent également être observés avec l'anastrozole.

Selon le groupe de travail, ces effets indésirables sont rares sous inhibiteurs de l'aromatase. Il est important de rechercher une autre cause.

Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour ces effets indésirables.

GESTION

- Réaliser un bilan étiologique et prendre en soins ces effets indésirables selon les modalités habituelles.
- Selon le groupe de travail, l'heure de prise du médicament peut être modifiée pour améliorer sa tolérance et son observance, sans incidence sur l'efficacité.



9.2 DYSGUEUSIE ET ANOREXIE

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : anastrozole, létrozole, exemestane (anorexie).

Le groupe de travail souligne que la dysgueusie est rare sous inhibiteur de l'aromatase et n'est pas liée à ce traitement, bien que ce symptôme soit listé dans les RCP des médicaments. Il est important de rechercher une autre cause (mycose, traitement antérieur par chimiothérapie, traitements concomitants) et de la traiter s'il y a lieu.

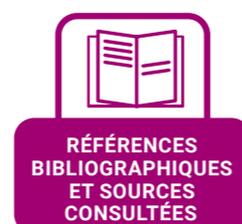
La dysgueusie peut altérer la qualité de vie des patients et avoir un impact clinique notamment sur leur alimentation.

PRÉVENTION

- Donner des conseils diététiques selon les besoins des patients :
 - privilégier les repas moins copieux, mais plus fréquents, améliorer l'aspect visuel des plats ;
 - mâcher lentement pour augmenter l'insalivation et la perception des saveurs.
- Surveiller le poids régulièrement et au minimum une fois par an lors d'une consultation médicale.

GESTION

- Surveiller le poids du patient et prendre en soins ce symptôme selon les modalités habituelles.



9.3 TROUBLES COGNITIFS

Médicament concerné par cet effet indésirable selon le RCP : létrozole. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, des troubles cognitifs peuvent également être observés avec l'anastrozole et l'exémestane.

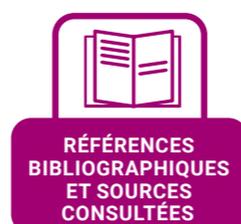
Selon le groupe de travail, **les troubles cognitifs sont plus fréquemment observés en pratique clinique chez les patients traités par inhibiteur de l'aromatase** par rapport à ceux traités par tamoxifène.

Il est important de ne pas sous-estimer ces troubles, et de prendre en compte les nombreux facteurs possibles de troubles cognitifs notamment les traitements antérieurs (chimiothérapie, chirurgies avec anesthésie) et leurs durées, les pathologies associées, la fatigue, les troubles du sommeil, la ménopause hormono-induite et le bouleversement psychologique et sociofamilial.

À la demande du patient ou avec son accord, l'entourage peut être informé de ces troubles pour qu'il puisse être source de soutien.

PRÉVENTION

- Informer le patient et l'interroger régulièrement sur la survenue éventuelle de symptômes de troubles cognitifs (difficultés de concentration, de mémoire, déficit de la fonction exécutive), et détecter les signes avant-coureurs de syndrome anxieux ou dépressif.
- Encourager les patients à entretenir leurs facultés cognitives et à maintenir un lien social.



GESTION

- Conseiller au patient de mettre en place des **stratégies compensatoires** (agenda, rappels automatiques, pilulier, carnet de notes).
- Dépister des facteurs réversibles pouvant contribuer aux troubles cognitifs (syndrome anxieux ou dépressif sous-jacent, troubles du sommeil, fatigue, douleur).
- Réaliser un bilan neuropsychologique si les troubles ont un impact important sur la vie du patient plus de 6 mois après l'initiation de l'inhibiteur de l'aromatase, dans un premier temps par le médecin généraliste, puis adresser les cas complexes à une équipe de neuropsychologie. Orienter vers une consultation spécialisée selon le besoin et l'échelle de gravité.
- **Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement par inhibiteur de l'aromatase.**



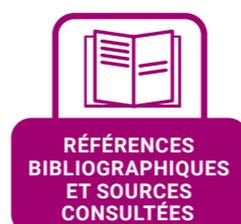
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



10 RÉACTIONS ALLERGIQUES DONT RÉACTION ANAPHYLACTIQUE, RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : anastrozole (réaction allergique et réaction anaphylactoïde), exemestane (hypersensibilité), létrozole (réaction anaphylactique).

En pratique clinique et d'après le groupe de travail, l'hypersensibilité aux inhibiteurs de l'aromatase est rare. Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour ces effets indésirables.

GESTION

- Inciter le patient à prendre contact sans attendre avec son médecin généraliste et/ou le médecin prescripteur de l'inhibiteur de l'aromatase devant des symptômes d'hypersensibilité.
- **En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, arrêter immédiatement l'inhibiteur de l'aromatase.**
- Le diagnostic de la réaction d'hypersensibilité est clinique. Elle doit être prise en soins en urgence selon les modalités habituelles.
- En cas de suspicion de réaction anaphylactique, réaliser un dosage sanguin de la tryptase le plus tôt possible après avoir débuté le traitement d'urgence. Un deuxième échantillon est à prélever idéalement 1 à 2 heures après le début de l'épisode sans dépasser 4 heures.
- Informer le médecin prescripteur de l'inhibiteur de l'aromatase de l'événement.
- Envisager la réintroduction de la molécule après avis allergologique et discussion pluridisciplinaire avec le service d'oncologie référent, en considérant la mise en place d'un **protocole d'accoutumance rapide en milieu spécialisé.**
- Un **changement de molécule d'inhibiteur de l'aromatase peut également être réalisé** en tenant compte du risque de réaction croisée entre les inhibiteurs de l'aromatase.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



11 EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATIQUES

Contrairement au tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas connus pour entraîner une stéatose, une stéatohépatite ou des cirrhoses.

Les événements hépatobiliaires rapportés sous inhibiteur de l'aromatase sont rares, transitoires, non graves et ne doivent pas entraîner l'arrêt du traitement.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



12 EFFETS INDÉSIRABLES GASTRO-INTESTINAUX (DIARRHÉE, NAUSÉE, VOMISSEMENT, CONSTIPATION)

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : anastrozole (diarrhée, nausée, vomissement), létrozole, exémestane.

En pratique clinique et d'après le groupe de travail, les effets indésirables gastro-intestinaux sont peu fréquents avec les inhibiteurs de l'aromatase. Il est important de rechercher une autre cause.

PRÉVENTION

- Demander au patient de signaler toute modification de son transit intestinal.
- Conseiller au patient d'adapter ou de modifier certaines habitudes alimentaires.

GESTION

- Une **évaluation et un traitement, selon les modalités habituelles, de toutes les causes possibles des troubles gastro-intestinaux peuvent conduire à l'amélioration des symptômes.**
- Selon le groupe de travail, l'heure de prise du médicament peut être modifiée pour améliorer sa tolérance et son observance, sans incidence sur l'efficacité.
- Selon le groupe de travail, pour un trouble gastro-intestinal suspecté d'être imputable à un excipient ou à une formulation particulière, un changement vers une spécialité avec une formulation ou un excipient différent pourrait être bénéfique, si disponible.
- Une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur de l'inhibiteur de l'aromatase, peut être envisagée dans les situations où l'imputabilité de l'effet indésirable n'est pas connue.



13 EFFETS INDÉSIRABLES HÉMATOLOGIQUES (THROMBOCYTOPÉNIE, LEUCOPÉNIE)

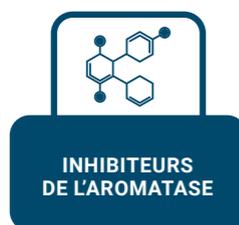
Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : exemestane, létrozole (leucopénie).

En pratique clinique et d'après le groupe de travail, les effets indésirables hématologiques sous inhibiteurs de l'aromatase sont rares et doivent rester des diagnostics d'élimination.

- Un **hémogramme (NFS) complet doit être réalisé avant l'initiation du traitement par inhibiteur de l'aromatase** puis autant de fois que nécessaire selon les contextes cliniques des patients.

GESTION

- Rechercher un diagnostic différentiel et traiter selon les modalités habituelles.



14 CATARACTE

Médicament concerné par cet effet indésirable selon le RCP : létrozole.

Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour cet effet indésirable.

GESTION

- En cas de trouble visuel ou de sensation de baisse de l'acuité visuelle, le patient doit être orienté vers une consultation en ophtalmologie. Un arrêt du traitement par inhibiteur de l'aromatase n'est envisagé qu'en cas d'atteinte sévère.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



AGONISTES DE LA GNRH



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



1 BOUFFÉES DE CHALEUR, SUEURS

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : goséréline, leuproréline, triptoréline.

Les bouffées de chaleur et sueurs sont liées au mode d'action de l'agoniste de la GnRH et à l'hypoestrogénie induite. Elles **peuvent persister après l'arrêt du traitement.**

Les symptômes vasomoteurs sont généralement plus sévères chez les patients jeunes en raison du changement brusque du climat hormonal. Ils sont majorés par une chimiothérapie antérieure ayant induit une aménorrhée. Le surpoids et l'obésité sont associés à des symptômes vasomoteurs plus fréquents, et peuvent majorer les bouffées de chaleur induites par les agonistes de la GnRH.

Les symptômes vasomoteurs peuvent avoir un **impact significatif sur la qualité de vie du patient et l'observance du traitement par hormonothérapie.**

CONSEILS

- Selon leurs besoins, les patients peuvent être invités à **adapter leur environnement et leur mode de vie** notamment en :
 - étant attentifs à leur hygiène de vie incluant une alimentation équilibrée ;
 - ayant une activité physique régulière adaptée ;
 - évitant les aliments épicés, la caféine, l'alcool ;
 - restant, autant que possible, dans des pièces ou des endroits frais ;
 - portant plusieurs couches de vêtements légers.



GESTION

- **Les traitements hormonaux substitutifs et les phytoestrogènes sont contre-indiqués pour ces patients.**
- Certaines mesures d'adaptation de l'environnement et du mode de vie décrites en conseils peuvent également aider à diminuer l'intensité et la gravité des bouffées de chaleur.
- En complément, selon le groupe de travail, le recours au yoga, à l'hypnose et à la thérapie cognitivo-comportementale peut être envisagé selon les possibilités du patient.

Des essais cliniques ont évalué l'impact de l'acupuncture sur les bouffées de chaleur sous hormonothérapie. Cependant leurs résultats ne permettent pas de conclure sur son efficacité dans cette situation.

L'activité physique adaptée n'a pas montré d'effet significatif sur la gestion des bouffées de chaleur.

- Des traitements médicamenteux non hormonaux (antidépresseurs et antihypertenseurs centraux) ont montré leur efficacité en comparaison au placebo sur les bouffées de chaleur dans des essais cliniques randomisés, mais ne disposent pas d'une AMM dans cette indication à ce jour.
- **L'accompagnement du patient permet de favoriser son observance du traitement par hormonothérapie.**



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



2 FATIGUE

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : leuproréline, triptoréline.

La fatigue est multifactorielle. Elle peut être aggravée après l'initiation des agonistes de la GnRH en raison de la période de prise en soins du cancer (fin des traitements initiaux, transition entre hôpital et ville, retour à la vie quotidienne, reprise d'une activité professionnelle) et des effets indésirables du traitement par agoniste de la GnRH (bouffées de chaleur, sueurs, troubles du sommeil).

PRÉVENTION

- La recherche de la fatigue doit être systématique lors des consultations médicales. Si le patient ressent une fatigue, une évaluation de son intensité peut être réalisée avec l'indice de performance de l'OMS ou le score de Karnofsky.
- **L'évaluation de la fatigue doit tenir compte du contexte de chaque patient :**
 - âge ;
 - état de fatigue antérieur au cancer ;
 - stade de la maladie ;
 - traitement(s) en cours (effets indésirables et interactions médicamenteuses) ;
 - caractéristiques de la fatigue ressentie par le patient : apparition, signes, durée, changements au cours du temps (amélioration ou aggravation au cours de la journée), facteurs aggravants ou protecteurs, interférence avec le quotidien ;
 - lien social et disponibilité de l'entourage ;
 - reprise d'une activité professionnelle après un arrêt maladie longue durée ou maintien d'une activité professionnelle au cours des traitements ;
 - état anxieux ou dépressif sous-jacent ;
 - ressources économiques.
- **L'activité physique régulière adaptée** constitue une mesure de prévention de la fatigue.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



- À la demande du patient et selon ses possibilités, proposer des stratégies de réduction du stress, notamment non pharmacologiques (exemple : soutien psychologique).

GESTION

- **Rechercher les facteurs contributifs pouvant être traités, par exemple :**
 - bouffées de chaleur, sueurs ;
 - comorbidités ;
 - douleur ;
 - dépression et anxiété ;
 - anémie ;
 - infection ;
 - déficit en vitamines, déséquilibre des électrolytes ;
 - dénutrition ;
 - perturbation du sommeil ;
 - trouble thyroïdien ;
 - trouble cardiaque.
- **Conseils et stratégies de gestion de la fatigue à donner au patient :**
 - avoir une activité physique régulière adaptée, autant que possible ;
 - selon la possibilité et le besoin du patient, initier une thérapie cognitivo-comportementale ;
 - prioriser ses activités, organiser un emploi du temps réaliste, déléguer, prévoir ses activités aux moments de pics d'énergie, économiser son énergie, limiter la durée des siestes à 30 minutes afin de préserver une bonne qualité de sommeil nocturne (se référer au chapitre sur les troubles du sommeil pour voir les mesures générales d'hygiène du sommeil), structurer son quotidien, faire une activité à la fois ;
 - se divertir et varier les activités de loisirs ;
 - selon la possibilité et le souhait du patient, reprendre une activité professionnelle à temps plein ou à temps partiel thérapeutique²⁰.



20. Pour plus d'informations, consulter le site internet de l'Institut : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Vie-professionnelle-et-etudiante/Reprise-du-travail>



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



3 EFFETS INDÉSIRABLES PSYCHIQUES

3.1 SYNDROME DÉPRESSIF

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : goséréline, leuproréline, triptoréline.

Il y a un risque accru de survenue d'un syndrome dépressif (potentiellement sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH. Les patients doivent être informés en conséquence et traités comme il convient en cas d'apparition de symptômes. Les patients souffrant de dépression ou ayant des antécédents connus de dépression doivent être surveillés attentivement pendant le traitement.

Selon le groupe de travail, plusieurs facteurs doivent également être considérés face à l'apparition et (ou) l'aggravation d'un syndrome dépressif : le poids important que peut avoir la maladie cancéreuse, la période particulière de la prise en soins du cancer lors de l'initiation de l'agoniste de la GnRH, les effets indésirables du traitement (bouffées de chaleur, sueurs, troubles du sommeil, difficultés sexuelles) et la vulnérabilité de gestion des émotions.

Les soins de support constituent un élément essentiel de la prise en soins des patients présentant des symptômes dépressifs.



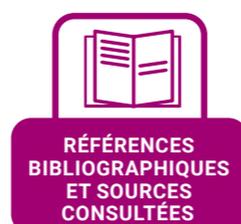
PRÉVENTION

La recherche de symptômes anxieux ou dépressifs doit se faire chez les patients atteints de cancer durant toute la prise en soins, et notamment lors des consultations, des initiations de traitement et changements dans le protocole de traitement.

- Informer les patients de la particularité du parcours de soins lors de l'initiation du traitement par agoniste de la GnRH (transition hôpital-ville, suivi médical plus espacé, reprise d'une activité professionnelle, traitement de longue durée), et du risque de survenue ou d'aggravation d'un syndrome dépressif en post cancer indépendamment des thérapeutiques administrées.
- Évaluer plus attentivement les patients les plus à risque de syndrome dépressif (notamment patients jeunes, avec un antécédent de maladie psychiatrique, avec une situation socioéconomique modeste, en situation d'isolement social).
- Informer le patient et son entourage sur les sujets suivants :
 - stratégies de réduction du stress, notamment non pharmacologiques (exemple : soutien psychologique, activité physique adaptée) ;
 - sources de soutien (groupes animés par des professionnels de santé, associations de patients) ;
 - conseils sur l'hygiène du sommeil et l'autogestion de la fatigue.

GESTION

- Si nécessaire et selon l'intensité des symptômes, un traitement pharmacologique peut être initié par le médecin généraliste. En cas de situation complexe, d'éléments anxieux ou dépressifs intenses ou selon la demande du patient, adresser à un psychiatre pour mettre en place une psychothérapie et/ou un traitement.
- Le suivi du traitement pharmacologique est effectué par le médecin généraliste.
- Pour définir l'étiologie du syndrome dépressif, une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur de l'agoniste de la GnRH, peut être envisagée.



3.2 TROUBLES DU SOMMEIL

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : leuproréline (insomnie), triptoréline (insomnie).

Selon le groupe de travail, les troubles du sommeil (insomnie, somnolence) ne sont pas imputables directement à l'agoniste de la GnRH. Ils sont observés en lien avec d'autres effets indésirables dont les bouffées de chaleur.

PRÉVENTION

- Les patients doivent être questionnés à intervalles réguliers sur la présence :
 - d'effets indésirables de type bouffées de chaleur, sueurs, douleurs articulaires qui ne cèdent pas au repos ;
 - de difficulté à s'endormir, à rester endormi ou de réveil trop précoce ;
 - d'une somnolence excessive (somnolence ou endormissement dans des situations qui ne s'y prêtent pas, temps de sommeil plus long que dans le passé sur une période de 24 heures) ;
 - de ronflements fréquents ou d'apnée du sommeil.
- **Mesures générales d'hygiène du sommeil** (à mettre en œuvre autant que possible, selon la possibilité de chaque patient) :
 - maintenir des horaires réguliers de lever et de coucher tous les jours ;
 - se livrer à une activité physique régulière le matin et/ou l'après-midi. Éviter les activités physiques modérées à intenses 3 heures avant le coucher ;
 - augmenter l'exposition à une source lumineuse naturelle la journée ;
 - réduire l'exposition aux sources lumineuses telles que les écrans d'ordinateur et de téléphone ou les autres sources lumineuses proches des yeux, dans les quelques heures précédant le coucher et pendant la nuit ;



- éviter les repas copieux et limiter la consommation de liquide 3 heures avant le coucher ;
- éviter la consommation d'alcool et de nicotine trop proche du coucher ;
- limiter la consommation de caféine dans la journée et l'éviter au moins 4 heures avant le coucher ;
- optimiser l'environnement (chambre sombre et au calme, température confortable) ;
- éviter de regarder l'heure lors des réveils nocturnes ;
- si nécessaire, se limiter à une courte sieste dans l'après-midi (30 minutes au plus) ;
- éteindre les appareils électroniques et les sources lumineuses la nuit.

GESTION

- Si le patient présente un ou plusieurs troubles du sommeil, une **anamnèse** et un **examen clinique** doivent être effectués.
- Les facteurs contributifs qui peuvent être modifiés ou traités doivent être évalués, tels que :
 - les comorbidités : consommation excessive d'alcool, consommation de drogue, obésité, dysfonction cardiaque, dysfonction endocrine, anémie, anxiété, syndrome dépressif, troubles neurologiques dont neuropathie périphérique chimioinduite, troubles psychiatriques ;
 - la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil en cas de facteurs de risques tels que le surpoids ou l'obésité ;
 - les traitements concomitants : somnifères, analgésiques, antiémétiques, stimulants, antidépresseurs, antipsychotiques, sédatifs/hypnotiques, opiacés, antihistaminiques, corticoïdes ;
 - les symptômes vasomoteurs : bouffées de chaleur, sueurs ;
 - la prise de caféine ;
 - l'agenda sommeil-éveil ;
 - la douleur ;
 - la fatigue ;
 - les écrans ;
 - les horaires de travail.



- Pour un patient présentant des **symptômes d'insomnie** (difficulté à s'endormir, à rester endormi ou réveil trop tôt), depuis plus de 4 semaines et au moins 3 fois par semaine, le clinicien doit obtenir des informations sur les caractéristiques et l'évolution de l'insomnie :
 - Si le patient présente une insomnie qui entraîne une perturbation des activités quotidiennes, une mauvaise qualité de vie ou une souffrance :
 - les causes secondaires doivent être évaluées et solutionnées : causes médicales, neurologiques, psychiatriques, douleur, horaires de travail, traitements qui pourraient engendrer une insomnie, environnementales, hygiène du sommeil ;
 - le traitement recommandé comprend le suivi des conseils d'hygiène du sommeil. En complément, selon les possibilités du patient, une thérapie cognitivo-comportementale et des techniques de relaxation peuvent être proposées ;
 - une intervention pharmacologique est envisagée en seconde intention ou en cas de troubles sévères et persistants en consultation médicale avec le médecin généraliste ;
 - dans le cas de symptômes chroniques ou réfractaires (≥ 3 mois) adresser à son médecin généraliste ou à un psychiatre.
 - Si le patient présente un trouble du rythme circadien :
 - les conseils d'hygiène du sommeil doivent être suivis ;
 - le patient doit être adressé au médecin généraliste ou à un psychiatre.
- Dans le cas où le patient présente des **symptômes de somnolence excessive**, il doit être adressé au médecin généraliste ou à un psychiatre.



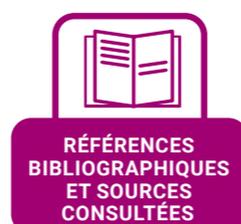
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



4 EFFETS INDÉSIRABLES SUR LES ORGANES DE LA REPRODUCTION ET DES VOIES URINAIRES

4.1 SYNDROME GÉNITO-URINAIRE

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : goséréline (sécheresse vulvo-vaginale), leuproréline (sécheresse vaginale, vaginite), triptoréline (sécheresse vulvo-vaginale, dyspareunie, incontinence urinaire).

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause est défini comme un ensemble de symptômes et de signes associés à une diminution des strogènes et d'autres stéroïdes sexuels impliquant des modifications des petites et grandes lèvres, du clitoris, du vestibule/introitus, du vagin, de l'urètre et de la vessie.

Trois groupes de troubles composent ce syndrome :

- des **symptômes vulvo-vaginaux** : sécheresse (78 %), brûlures et irritation (30 %) ;
- des **symptômes sexuels** : dyspareunie (31 %) ;
- des **symptômes urinaires** : douleurs à la miction, infections à répétition (5 à 17 %), pollakiurie, nycturie, incontinence par urgenturie (15 à 35 % chez les femmes de plus de 60 ans).

Les symptômes peuvent être majorés par une ménopause induite et lorsque le traitement par agoniste de la GnRH est associé à un inhibiteur de l'aromatase.



PRÉVENTION

- Informer les patientes de cet effet indésirable possible des agonistes de la GnRH et rechercher une sécheresse vaginale/dyspareunie à chaque consultation.
- Conseiller des mesures hygiénodététiques pour prévenir la sécheresse vaginale.

GESTION

- Pour la sécheresse vaginale :
 - les traitements hormonaux substitutifs strogestatifs par voie générale sont strictement contre-indiqués en cas de cancer du sein hormonodépendant. Cela doit bien être expliqué aux patientes ;
 - les traitements locaux non hormonaux doivent être prescrits en première intention : traitement de fond par hydratants et application de lubrifiants au moment des rapports. Ces traitements ne sont pas remboursés ;
 - un traitement par strogène local peut être envisagé en deuxième intention si échec des traitements non hormonaux, après évaluation de la balance bénéfique/risque oncologique et information éclairée pour les patientes ayant été traitées pour un cancer hormonodépendant ;
 - un traitement par laser peut s'envisager après information des risques (brûlure, douleur) et dans le cadre d'essais contrôlés randomisés. D'autres méthodes (injection d'acide hyaluronique, photomodulation) sont en cours d'évaluation.
- Pour les symptômes urinaires, une prise en soins selon les modalités habituelles par le médecin généraliste, la sage-femme ou le gynécologue selon les besoins, va permettre de réduire la charge symptomatique et par conséquent améliorer la santé sexuelle et minimiser les impacts sur la vie intime. Certaines affections urinaires peuvent nécessiter une consultation spécialisée en urologie.
- La patiente doit être orientée vers un professionnel de santé (médecin, psychologue, sage-femme, infirmier, kinésithérapeute, pharmacien, psychomotricien) diplômé en sexologie si les symptômes sont invalidants et pour dépister d'autres dysfonctions sexuelles associées (trouble de la libido, image de soi).



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



4.2 BAISSÉ DE LA LIBIDO

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : goséréline, leuproréline, triptoréline.

Il est important de prendre en compte les précédents traitements reçus (radiothérapie, chimiothérapie) et les traitements concomitants, ainsi que la relation de couple.

Les troubles sexuels ne nécessitent pas toujours une prise en soins élaborée. Une réassurance et des conseils systématiques sur le plan médical, comportemental ou encore émotionnel (type hygiène de vie, communication dans le couple, maintien d'une activité sexuelle), peuvent s'avérer suffisants dans de nombreux cas.

PRÉVENTION

- Informer, rassurer et donner des conseils hygiéno-comportementaux de base au patient suffit parfois à prévenir ou minimiser les impacts sexuels ou intimes et favoriser l'adhésion du patient au traitement par hormonothérapie.

GESTION

- Aborder avec le patient la problématique de la santé sexuelle avec tact et mesure²¹.
- Le patient doit être orienté vers un professionnel de santé (médecin, psychologue, sage-femme, infirmier, kinésithérapeute, pharmacien, psychomotricien) diplômé en sexologie lorsqu'il en émet le souhait, quelle qu'en soit la raison, ou en cas de problématique complexe de la vie sexuelle, intime ou relationnelle pour laquelle la réponse apportée par l'équipe soignante de première intention n'est pas suffisante ou satisfaisante.

21. Préservation de la santé sexuelle et cancers, Synthèse, publié par l'Institut national du cancer, mai 2021.



4.3 MÉTRORRAGIES

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : leuproréline, goséréline.

Au début du traitement par agoniste de la GnRH, certaines femmes peuvent présenter une hémorragie vaginale de durée et d'intensité variables. Ces hémorragies vaginales surviennent généralement au cours du premier mois suivant le début du traitement. Une telle hémorragie correspond probablement à une hémorragie de privation d'œstrogène et doit s'arrêter spontanément. Si elle persiste, il faut en rechercher la cause.

GESTION

- **En dehors du premier mois, la survenue de métrorragies au cours du traitement est anormale** et doit conduire à la réalisation d'un dosage du taux d'œstradiol plasmatique +/- d'une échographie pelvienne pour rechercher un échappement à la freination gonadotrope. Si celui-ci est inférieur à 50 pg/mL, la recherche d'éventuelles lésions organiques associées doit être effectuée.



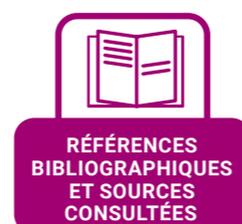
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



5 EFFETS INDÉSIRABLES MUSCULOSQUELETTIQUES

5.1 DOULEURS ARTICULAIRES ET MUSCULOSQUELETTIQUES

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : goséréline, leuproréline, triptoréline.

Les douleurs articulaires et musculosquelettiques sont fréquemment rapportées par les patients sous agoniste de la GnRH en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le tamoxifène et peuvent entraîner une mauvaise observance de l'hormonothérapie.

- Expliquer au patient le mécanisme de l'hormonothérapie et son objectif dans la stratégie thérapeutique. En pratique clinique, le groupe de travail a observé que les douleurs articulaires et musculosquelettiques sont vécues plus fortement par les patients lorsqu'ils ont une mauvaise compréhension du traitement.
- Expliquer également au patient que les douleurs articulaires et musculosquelettiques ne sont pas liées à une destruction ostéoarticulaire.

Selon l'offre de soins locale, un entretien d'éducation thérapeutique peut être proposé pour favoriser la compréhension et l'adhésion au traitement par hormonothérapie.

- Parmi les douleurs articulaires, sont observées des arthralgies simples et des douleurs d'arthroses existantes.
- Le surpoids aggrave les douleurs articulaires et musculosquelettiques.
- Les douleurs sont plus fréquemment observées chez les patients recevant un inhibiteur de l'aromatase en association.



PRÉVENTION

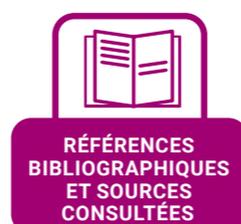
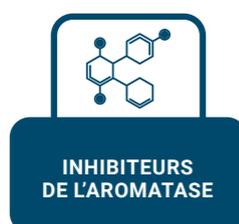
- Informer les patients de la possibilité de survenue de douleurs articulaires ou d'aggravation de douleurs préexistantes et les **encourager à avoir une activité physique régulière**.
- Rechercher systématiquement lors des consultations médicales les symptômes musculosquelettiques dont la douleur.
- Facteurs de risque :
 - douleurs préexistantes avant l'instauration de l'agoniste de la GnRH ;
 - antécédent de traitement par taxane ;
 - présence d'une arthrose.

GESTION

- Un examen clinique et un interrogatoire précis doivent être réalisés pour établir le diagnostic et notamment identifier la cause de ces douleurs articulaires.
- Encourager les patients à **pratiquer une activité physique régulière adaptée**, ces douleurs ne cédant pas au repos.
- Chez un patient qui présente des gonflements articulaires, une arthrite clinique :
 - éliminer les diagnostics différentiels ;
 - prendre un avis rhumatologique pour éliminer un rhumatisme inflammatoire débutant, des douleurs liées à une arthrose ou d'autres pathologies qui ne seraient pas liées aux agonistes de la GnRH.

Si aucun diagnostic n'est trouvé, retenir l'imputabilité des agonistes de la GnRH.

- Proposer un **traitement antalgique ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens** en cures courtes et en prenant en compte le bénéfice/risque, selon la sévérité des arthralgies.
- Discuter les **approches non pharmacologiques** telles que kinésithérapie, physiothérapie, balnéothérapie, acupuncture, techniques de relaxation.
- Envisager une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur de l'agoniste de la GnRH, pour permettre de définir l'étiologie des douleurs.



- Modifier la molécule d'agoniste de la GnRH si les douleurs persistent 6 mois après le début du traitement antalgique. En cas de poursuite de douleurs invalidantes après changement de molécule, discuter avec l'oncologue un arrêt de l'agoniste de la GnRH.
- **Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement par hormonothérapie.**



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



5.2 OSTÉOPOROSE, FRACTURE OSSEUSE

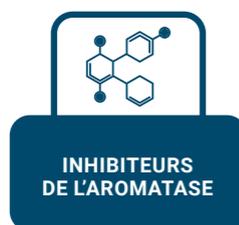
Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : goséréline (perte de densité minérale osseuse), leuproréline. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, une perte de densité minérale osseuse peut également être observé avec la triptoréline.

Une privation à long terme d'œstrogènes par administration d'agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse avec comme conséquence possible un risque accru de fracture. Selon le groupe de travail, une attention particulière devra être portée aux femmes ménopausées recevant en association un inhibiteur de l'aromatase, cette association entraînant une perte osseuse plus rapide.

Les patients doivent être informés de ce risque avant de débiter le traitement par agoniste de la GnRH.

PRÉVENTION

- **Avant de débiter le traitement par agoniste de la GnRH, procéder à une évaluation rigoureuse du risque de fracture en prenant en compte les facteurs de risque cliniques, et de la densité minérale osseuse du patient selon la pratique et les recommandations cliniques actuelles.** La mesure de la densité minérale osseuse est remboursée dans ce contexte.
 - Si la mesure initiale de la densité minérale osseuse est normale (T-score > -1), en l'absence de fracture, renouveler cette mesure entre 3 à 5 ans.
 - Si la mesure initiale est anormale (T-score < -1), calculer le score FRAX®. Si le score est élevé, prendre l'avis du médecin généraliste et/ou d'un rhumatologue, et en cas de situation complexe d'un rhumatologue, pour traiter l'ostéoporose. Sinon, contrôler la mesure à 18 ou 24 mois.
 - Si la densité minérale osseuse est d'emblée très basse (T-score < -2,5), prendre l'avis du médecin généraliste ou d'un rhumatologue, et en cas de situation complexe d'un rhumatologue, pour traiter l'ostéoporose.



- Conseiller à tous les patients un **régime alimentaire approprié en calcium, soit 4 produits laitiers par jour**.
- **Il est recommandé de prescrire de la vitamine D** pour obtenir une concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D entre 30 et 40 ng/mL (entre 75 et 100 nmol/L). Un dosage initial de 25-hydroxyvitamine D doit être réalisé avant l'initiation de l'agoniste de la GnRH (remboursement limité aux recommandations de la HAS²²) pour adapter le schéma d'attaque de supplémentation en vitamine D :
 - si carence en 25-hydroxyvitamine D (< 10 ng/mL) : 8 prises de 50000 UI espacées de 8 jours puis traitement d'entretien à vie ;
 - si insuffisance en 25-hydroxyvitamine D (entre 10 et 20 ng/mL) : 6 prises de 50000 UI espacées de 8 jours puis traitement d'entretien à vie ;
 - si insuffisance en 25-hydroxyvitamine D (entre 20 et 30 ng/mL) : 4 prises de 50000 UI espacées de 8 jours puis traitement d'entretien à vie.

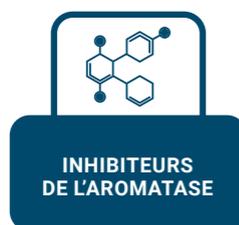
La posologie du traitement d'entretien dépend de l'IMC :

- si l'IMC est < 30, 1200 UI par jour ou 50 000 UI par mois ;
- si l'IMC est > 30, 2000 UI par jour ou 100 000 UI par mois.

Il est recommandé de répéter le dosage de 25-hydroxyvitamine D à 6-9 mois pour adapter les schémas d'entretien de la supplémentation, en particulier chez les patients ayant un IMC élevé. Si la concentration cible est atteinte, il faut poursuivre le traitement d'entretien et ne pas refaire de dosage.

- Conseiller une activité physique régulière adaptée.
- Rechercher et gérer les facteurs de risque modifiables du patient au moment de la mise en route de la thérapeutique.

22. HAS, Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Rapport d'évaluation, Octobre 2013.



- **Facteurs de risque d'ostéoporose :**
 - Facteurs de risque non modifiables :
 - âge avancé (en particulier après 65 ans, risque très élevé après 75 ans) ;
 - antécédents personnels de fractures non traumatiques après 40 ans ;
 - antécédents familiaux (parents) de fracture de l'extrémité supérieure du fémur ;
 - antécédents d'endocrinopathies ;
 - prise de glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois à une posologie > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone ;
 - Facteurs de risque modifiables :
 - tabagisme actif ;
 - consommation excessive d'alcool ;
 - mobilité réduite ;
 - faible IMC (< 19 kg/m²) ;
 - chutes fréquentes (en particulier si > 2 au cours des 12 derniers mois) ;
 - carence en vitamine D ;
 - carence profonde en protéines ou en calcium.

GESTION

- **La découverte d'une ostéoporose implique la mise en route d'un traitement de fond**, accompagné d'un contrôle de la densité minérale osseuse à la fin de la séquence thérapeutique du traitement anti-ostéoporotique, selon les recommandations nationales pour cette population²³. Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement de l'ostéoporose.
- En cas de densité minérale osseuse abaissée (T-score < -1) ou devant toute fracture, une recherche d'ostéoporose doit être réalisée et une prise en soins appropriée sera débutée.
- L'indication d'un traitement par bisphosphonates en dehors de tout contexte d'ostéoporose n'est pas discutée dans ce référentiel.



23. B. Bouvard et al., French recommendations on strategies for preventing and treating osteoporosis induced by adjuvant breast cancer therapies. Joint Bone Spine. 2019 Oct ; 86(5):542-553.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GnRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



6 EFFETS INDÉSIRABLES SUR LE MÉTABOLISME ET LA NUTRITION

6.1 PRISE DE POIDS

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon le RCP : goséréline, leuproréline.

PRÉVENTION

- Anticiper la prise en soins en conseillant une activité physique régulière adaptée, des règles hygiéno-diététiques et une surveillance du poids. Moduler la prise en soins selon l'âge du patient en préservant la masse maigre chez les plus de 70 ans.
- Se renseigner sur l'offre de soins locale et proposer, selon la disponibilité, la participation à un programme d'éducation thérapeutique, une consultation diététique. Inciter les patients à sortir de leur isolement et à échanger entre eux.

GESTION

- Orienter le patient vers des soins oncologiques de support adaptés et disponibles selon l'offre de soins locale (aide nutritionnelle, activité physique adaptée, soutien psychologique). Si disponibles, des soins d'aide à l'amélioration de l'image de soi peuvent également être proposés.
- Porter une attention particulière aux patients en difficulté socioéconomique.
- **Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement par hormonothérapie.**



6.2 DIMINUTION DE L'APPÉTIT

Médicament concerné par cet effet indésirable selon le RCP : leuproréline. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, la diminution de l'appétit sous leuproréline est rare. Il est important de rechercher une autre cause.

PRÉVENTION

- Donner des conseils diététiques selon les besoins des patients :
 - privilégier les repas moins copieux, mais plus fréquents, améliorer l'aspect visuel des plats ;
 - mâcher lentement pour augmenter l'insalivation et la perception des saveurs.
- Surveiller le poids régulièrement et au minimum une fois par an lors d'une consultation médicale.

GESTION

- Prendre en soins cet effet indésirable selon les modalités habituelles.



6.3 HYPERGLYCÉMIE, INTOLÉRANCE AU GLUCOSE

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon le RCP : leuproréline (intolérance au glucose), triptoréline.

L'inhibition de la production d'hormones sexuelles endogènes, comme lors du traitement de privation en strogènes, est associée à des modifications métaboliques (par exemple réduction de la tolérance au glucose ou aggravation de diabètes préexistants) ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

PRÉVENTION

- Les patients recevant un agoniste de la GnRH en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le tamoxifène, en particulier ceux à risque élevé de maladies métaboliques ou cardiovasculaires, doivent faire l'objet d'un suivi régulier concernant les facteurs de risque de diabète avec une surveillance régulière de la glycémie, et doivent être incités à suivre les règles hygiéno-diététiques.

GESTION

- Un traitement antidiabétique doit être initié si nécessaire, selon les recommandations nationales.



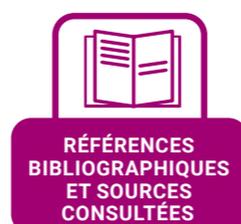
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



7 EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS

7.1 ALOPÉCIE

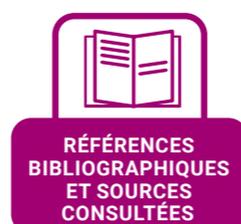
Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : goséréline, leuproréline.

L'alopecie induite par les agonistes de la GnRH se caractérise par une **alopecie de grade 1** (voir la définition des grades CTCAE en ANNEXE 3) principalement au sommet du crâne avec un recul de la ligne de naissance des cheveux au niveau des tempes et du front. Elle se développe habituellement entre 6 et 18 mois après initiation de l'agoniste de la GnRH.

Les précédents traitements reçus par le patient doivent également être pris en compte.

PRÉVENTION

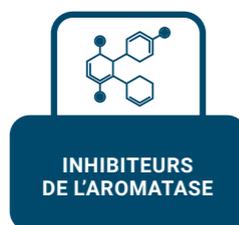
- Il n'existe pas de mesure de prévention de l'alopecie induite par les agonistes de la GnRH.
L'utilisation d'un casque réfrigérant est inadaptée.
- Quelques conseils pratiques peuvent être donnés aux patients concernant le soin des cheveux :
 - se laver les cheveux à l'eau tiède, sans frotter ;
 - utiliser un shampoing doux, en petite quantité. Éviter les shampoings pour bébés qui graissent les cheveux ;
 - utiliser une brosse douce ;



- éviter tout ce qui peut agresser le cheveu ou le fragiliser (exemples : sèche-cheveux, fer chaud, brushing, coloration avec ammoniaque) ;
- si la perte de cheveux est totale, continuer à entretenir le cuir chevelu avec un shampoing ou un savon surgras et hydrater régulièrement le cuir chevelu avec une crème émolliente.
- Si disponibles, des soins d'aide à l'amélioration de l'image de soi peuvent être proposés.

GESTION

- Chez les patients présentant une alopecie induite par les agonistes de la GnRH, **les diagnostics différentiels doivent être exclus** par des analyses de laboratoire (fonction thyroïdienne (TSH et T4 libre), ferritine, vitamine D, zinc) et un examen clinique ; un avis dermatologique peut être également utile. La présence d'une alopecie persistante sous-jacente post-docetaxel doit aussi être éliminée.
- Un traitement par minoxidil à 2 % peut être proposé en l'absence de contre-indications. Ce traitement n'est pas remboursé.



7.2 RASH

Médicament concerné par cet effet indésirable selon le RCP : goséréline. En pratique clinique et d'après le groupe de travail, le rash sous agoniste de la GnRH est rare. Il est important de rechercher une autre cause. Le rash est généralement léger, régressant souvent sans nécessiter l'arrêt du traitement.

GESTION

- Faire un diagnostic par examen clinique ou à défaut d'examen clinique, conseiller aux patients de faire des photos à transmettre à un professionnel de santé (médecin généraliste, dermatologue, médecin prescripteur de l'agoniste de la GnRH).



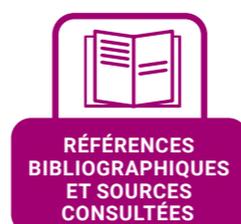
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



8 CÉPHALÉES, ÉTOURDISSEMENTS

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : goséréline (céphalées), leuproreline.
En pratique clinique et d'après le groupe de travail, les céphalées et étourdissements sous goséréline et leuproreline sont rares.

Les céphalées sont liées au mode d'action de l'agoniste de la GnRH et à l'hypoestrogénie induite. Elles sont généralement bien tolérées et ne conduisent que rarement à l'arrêt du traitement.
Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour ces effets indésirables.

GESTION

- Réaliser un bilan étiologique et prendre en soins ces effets indésirables selon les modalités habituelles.



9 HYPERSENSIBILITÉ DONT RÉACTION ANAPHYLACTIQUE

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : goséréline (hypersensibilité, réaction anaphylactique), leuproréline (réaction anaphylactique), triptoréline (hypersensibilité). En pratique clinique et d'après le groupe de travail, les réactions d'hypersensibilités sous agonistes de la GnRH sont rares. Il n'y a pas de mesure de prévention spécifique pour cet effet indésirable.

GESTION

- Inciter le patient à prendre contact sans attendre avec son médecin généraliste et/ou le médecin prescripteur de l'agoniste de la GnRH devant des symptômes d'hypersensibilité.
- **En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, arrêter immédiatement l'agoniste de la GnRH.**
- Le diagnostic de la réaction d'hypersensibilité est clinique. Elle doit être prise en soins en urgence selon les modalités habituelles.
- En cas de suspicion de réaction anaphylactique, réaliser un dosage sanguin de la tryptase le plus tôt possible après avoir débuté le traitement d'urgence. Un deuxième échantillon est à prélever idéalement 1 à 2 heures après le début de l'épisode sans dépasser 4 heures.
- Informer le médecin prescripteur de l'agoniste de la GnRH de l'événement.
- Envisager la réintroduction de la molécule après avis allergologique et discussion pluridisciplinaire avec le service d'oncologie référent, en considérant la mise en place d'un **protocole d'accoutumance rapide en milieu spécialisé.**
- Un **changement de molécule d'agoniste de la GnRH peut également être réalisé** en tenant compte du risque de réaction croisée entre les agonistes de la GnRH.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



10 ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX

Selon le groupe de travail, le traitement par agoniste de la GnRH n'augmente pas le risque de survenue d'événements thromboemboliques veineux.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



11 EFFETS INDÉSIRABLES GASTRO-INTESTINAUX (DIARRHÉE, NAUSÉE, VOMISSEMENT)

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : leuproréline, triptoréline (nausée).

En pratique clinique et d'après le groupe de travail, les effets indésirables gastro-intestinaux sont rares avec les agonistes de la GnRH. Il est important de rechercher une autre cause.

PRÉVENTION

- Demander au patient de signaler toute modification de son transit intestinal.
- Conseiller au patient d'adapter ou de modifier certaines habitudes alimentaires.

GESTION

- Une **évaluation et un traitement, selon les modalités habituelles, de toutes les causes possibles des troubles gastro-intestinaux peuvent conduire à l'amélioration des symptômes.**
- Une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur de l'agoniste de la GnRH, peut être envisagée dans les situations où l'imputabilité de l'effet indésirable n'est pas connue.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



12 RÉACTIONS AU SITE D'INJECTION

Médicaments concernés par cet effet indésirable selon les RCP : goséréline, leuproréline, triptoréline.

Des lésions au site d'injection incluant des douleurs, des hématomes, des hémorragies, et des lésions vasculaires ont été rapportées dans les RCP des médicaments.

PRÉVENTION

- Une prudence particulière est requise chez les patients ayant un IMC bas, et chez les patients traités par des anticoagulants, en raison du risque potentiel d'hématome au site d'injection.

GESTION

- Prendre en soins ces effets indésirables selon les modalités habituelles.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



13 EFFETS INDÉSIRABLES DE L'HYPOPHYSE

Médicaments concernés par ces effets indésirables selon les RCP : goséréline, leuproréline.

Très rarement, le traitement par les agonistes de la GnRH peut révéler la présence jusque-là inconnue d'un adé-
nome hypophysaire gonadotrope. Ces patients peuvent présenter une apoplexie pituitaire se caractérisant par
l'apparition d'une céphalée soudaine, de vomissements, de troubles visuels et d'une ophtalmoplégie.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



3 BIBLIOGRAPHIE

PRODUCTIONS DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- Avis d'experts Effets indésirables des inhibiteurs de PARP, septembre 2022. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/Referentiels-integraux>
- Avis d'experts Effets indésirables des inhibiteurs intracellulaires des récepteurs EGFR et HER2, septembre 2022. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/Referentiels-integraux>
- Référentiel Effets indésirables des chimiothérapies orales conventionnelles, validé en juillet 2020 et publié en février 2021. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/Referentiels-integraux>
- Outil pour la pratique des médecins généralistes Cancers du sein, du diagnostic au suivi, mars 2016
- Préservation de la santé sexuelle et cancers, Synthèse, publiée par l'Institut national du cancer, mai 2021. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Accompagnement-du-patient/Sante-sexuelle>
- Référentiel organisationnel, Repérage et traitement précoce de la souffrance psychique des patients atteints de cancer, janvier 2018. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Reperage-et-traitement-precoce-de-la-souffrance-psychique-des-patients-atteints-de-cancer-Avis-d-experts>
- Référentiel organisationnel, Soins oncologiques de support des patients adultes atteints de cancer, octobre 2021. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Soins-de-support-dans-le-parcours-de-soins>



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



PRODUCTIONS DE LA HAS

- Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Rapport d'évaluation, octobre 2013
- Recommandations pour la pratique clinique – Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale, décembre 2006
- Recommandations de bonne pratique – Obésité de l'adulte : prise en charge de 2^e et 3^e niveaux, juin 2022
- Recommandations de bonne pratique – Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie, octobre 2013

RECOMMANDATIONS DE GRANDS ÉMETTEURS INTERNATIONAUX

- NCCN clinical practice guidelines in oncology, Survivorship, v1.2021 Feb 2021
- NCCN clinical practice guidelines in oncology, Breast Cancer, v1.2021 Jan 2021
- Management of orphan symptoms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment, Aug 2020
- Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, Sep 2011
- Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, Apr 2018
- Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines, Nov 2020
- Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, Aug 2020
- American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline, Feb 2016
- Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline, Sep 2019
- Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update, Jan 2022



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GnRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES

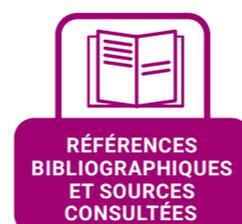


AUTRES RECOMMANDATIONS OU RÉFÉRENTIELS

- Trémollières F et al. Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court) [Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines (Short version)]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 May ; 49(5):305-317.
- B. Bouvard et al., French recommendations on strategies for preventing and treating osteoporosis induced by adjuvant breast cancer therapies. Joint Bone Spine. 2019 Oct ; 86(5):542-553.

ARTICLES COMPLÉMENTAIRES PROPOSÉS PAR LES EXPERTS DU GROUPE DE TRAVAIL ET DES RELECTEURS

- Portman DJ, et al. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Menopause N Y N. oct 2014 ; 21(10):1063-8.
- Nappi RE, et al. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. Climacteric J Int Menopause Soc. avr 2016 ; 19(2):188-97.
- Legendre G, et al. [Urinary incontinence and menopause]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. oct 2012 ; 22(11):615-21.
- Wasan K, et al. Lipid concentrations in postmenopausal women on letrozole after 5 years of tamoxifen: an NCIC CTG MA.17 sub-study, Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec ; 136(3):769-76.
- Liu X, et al. Acupuncture for Arthralgia Induced by Aromatase Inhibitors in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Integr Cancer Ther. 2021 Jan-Dec ; 20:1534735420980811.
- Daley A, et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 28 ; (11):CD006108.
- Bardwell WA, et al. Objective cancer-related variables are not associated with depressive symptoms in women treated for early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Jun 1 ; 24(16):2420-7.
- Vardy JL, et al. Cancer-induced cognitive impairment : practical solutions to reduce and manage the challenge. Future Oncol. 2017 Apr ; 13(9):767-771.



- Treanor CJ, et al. Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 16 ; 2016(8):CD011325.
- Markopoulos C, et al. Lipid changes in breast cancer patients on exemestane treatment: final results of the TEAM Greek substudy. Ann Oncol. 2009 Jan ; 20(1):49-55.
- Wagner LI, et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. J Clin Oncol. 2020 Jun 10 ; 38(17):1875-1886.
- Hershman DL, et al. Effect of Acupuncture vs Sham Acupuncture or Waitlist Control on Joint Pain Related to Aromatase Inhibitors Among Women With Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Jul 10 ; 320(2):167-176.
- Franco MA, et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. Lancet Oncol. 2021 Jul ; 22(7):e303-e313.
- Anderson DJ, et al. Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies. Am J Obstet Gynecol. 2020 May ; 222(5):478.e1-478.e17.

ARTICLES RESSORTIS LORS DE RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES SPÉCIFIQUES, RÉALISÉES SUR LA DEMANDE DES EXPERTS DU GROUPE DE TRAVAIL

➤ Effets indésirables des hormonothérapies chez l'homme

- Eggemann H, et al. Tamoxifen treatment for male breast cancer and risk of thromboembolism: prospective cohort analysis. Br J Cancer. 2019 Feb ; 120(3):301-305.
- Wibowo E, et al. Tamoxifen in men: a review of adverse events. Andrology. 2016 Sep ; 4(5):776-88.
- Ruddy KJ, et al. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. Ann Oncol. 2013 Jun ; 24(6):1434-43.
- Pemmaraju N, et al. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side-effects. Ann Oncol. 2012 Jun ; 23(6):1471-4.

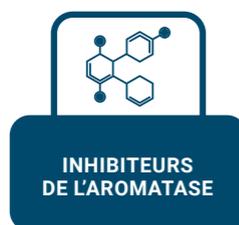


➤ Toxicité hépatique du tamoxifène

- Hong J, et al. A prospective, randomized study of Toremifene vs. tamoxifen for the treatment of premenopausal breast cancer: safety and genital symptom analysis. BMC Cancer. 2020 Jul 16 ; 20(1):663.
- Chang HT, et al. Prevention of Tamoxifen-related Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Breast Cancer Patients. Clin Breast Cancer. 2018 Aug ; 18(4):e677-e685.
- Hong N, et al. Different patterns in the risk of newly developed fatty liver and lipid changes with tamoxifen versus aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: A propensity score-matched cohort study. Eur J Cancer. 2017 Sep ; 82:103-114.
- Pan HJ, et al. Association between tamoxifen treatment and the development of different stages of nonalcoholic fatty liver disease among breast cancer patients. J Formos Med Assoc. 2016 Jun ; 115(6):411-7.
- Lin Y, et al. A prospective, randomized study on hepatotoxicity of anastrozole compared with tamoxifen in women with breast cancer. Cancer Sci. 2014 Sep ; 105(9):1182-8.

➤ Événements thromboemboliques veineux et inhibiteurs de l'aromatase (les experts du groupe de travail ont enrichi la sélection de deux références complémentaires)

- Rabaglio M, et al. Cumulative incidence of cardiovascular events under tamoxifen and letrozole alone and in sequence: a report from the BIG 1-98 trial. Breast Cancer Res Treat. 2021 Feb ; 185(3):697-707.
- Xu X, et al. Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr ; 174(3):785-794.
- Matthews A, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. BMJ. 2018 Oct 8 ; 363:k3845.
- Walker AJ, et al. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. Blood. 2016 Feb 18 ; 127(7):849-57; quiz 953.
- Reinhorn D, et al. Evolution in the risk of adverse events of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2020 Jul ; 182(2):259-266.
- Amir E, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011 Sep 7 ; 103(17):1299-309.



➤ Troubles cognitifs et hormonothérapies

- Jebahi F, et al. Effects of tamoxifen on cognition and language in women with breast cancer: A systematic search and a scoping review. *Psychooncology*. 2021 Aug ; 30(8):1262-1277.
- Underwood EA, et al. Cognitive effects of adjuvant endocrine therapy in older women treated for early-stage breast cancer: a 1-year longitudinal study. *Support Care Cancer*. 2019 Aug ; 27(8):3035-3043.
- Underwood EA, et al. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Apr ; 168(2):299-310.
- Merriman JD, et al. Trajectories of self-reported cognitive function in postmenopausal women during adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Psychooncology*. 2017 Jan ; 26(1):44-52.
- Bakoyiannis I, et al. The Impact of Endocrine Therapy on Cognitive Functions of Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Clin Drug Investig*. 2016 Feb ; 36(2):109-18.
- Bender CM, et al. Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer*. 2015 Aug 1 ; 121(15):2627-36.
- Hurria A, et al. The effect of aromatase inhibition on the cognitive function of older patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2014 Apr ; 14(2):132-40.
- Ribi K, et al. Subjective cognitive complaints one year after ceasing adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer. *Br J Cancer*. 2012 May 8 ; 106(10):1618-25.
- Schilder CM, et al. Self-reported cognitive functioning in postmenopausal breast cancer patients before and during endocrine treatment: findings from the neuropsychological TEAM side-study. *Psychooncology*. 2012 May ; 21(5):479-87.
- Phillips KA, et al. Cognitive function in postmenopausal breast cancer patients one year after completing adjuvant endocrine therapy with letrozole and/or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb ; 126(1):221-6.
- Phillips KA, et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen for breast cancer in the BIG 1-98 randomized trial. *Breast*. 2010 Oct ; 19(5):388-95.



➤ Prise de poids et tamoxifène

- Marina D, et al. Influence of the anti-oestrogens tamoxifen and letrozole on thyroid function in women with early and advanced breast cancer: A systematic review. *Cancer Med.* 2022 Jun 24.
- Ganz PA, et al. Patient-reported outcomes with anastrozole versus tamoxifen for postmenopausal patients with ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2016 Feb 27 ; 387(10021):857-65.
- Sestak I, et al. Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul ; 134(2):727-34.
- Pemmaraju N, et al. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side-effects. *Ann Oncol.* 2012 Jun ; 23(6):1471-4.
- Osborne CR, et al. The addition of hormone therapy to tamoxifen does not prevent hot flashes in women at high risk for developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Aug ; 116(3):521-7.
- Garreau JR, et al. Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. *Am J Surg.* 2006 Oct ; 192(4):496-8.
- Land SR, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006 Jun 21 ; 295(23):2742-51.



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



4 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

ORGANISMES PROFESSIONNELS, ASSOCIATIONS ET INSTITUTIONS SOLLICITES AYANT PROPOSE DES EXPERTS CONVIES A TITRE INDIVIDUEL DANS LES GROUPES DE TRAVAIL / RELECTURE

- ARCAGY – GINECO
- Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC)
- Association française pour l'étude du foie (AFEF)
- Collège de médecine générale (CMG)
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)
- Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNPHGE)
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)
- Société française d'ophtalmologie (SFO)
- Société française de cardiologie (SFC)
- Société française de dermatologie (SFD)
- Société française de gynécologie (SFG)
- Société française de pharmacie oncologique (SFPO)
- Société française de rhumatologie (SFR)
- Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM)
- Société française du cancer (SFC)
- Société française et francophone de psycho-oncologie (SFFPO)
- Société francophone des sciences pharmaceutiques officinales (SFSPPO)
- Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM)
- Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE)
- Association Europa Donna France
- Association Patients en réseau
- Association RoseUp
- Association Vivre comme Avant
- Dispositifs spécifiques régionaux du cancer (DSRC)
- Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMÉDIT)



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



GROUPE DE TRAVAIL

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

Chaque expert a renseigné une déclaration publique d'intérêts (DPI) préalablement à sa participation à l'expertise. L'Institut a analysé la DPI de chacun préalablement à sa participation et tout au long des travaux d'expertises au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. L'Institut n'a pas identifié de risque de conflit d'intérêts. Chaque DPI est publiée sur le site unique DPI-SANTÉ²⁴.

- **Dr BOURRAIN Jean-Luc**, Dermatologue, CHU Montpellier
- **Mme BROUSSE Annie**, Représentante de patients
- **Dr CARRABIN Nicolas**, Gynécologue obstétricien, Clinique Charcot, Sainte-Foy-lès-Lyon
- **Pr CASSOUX Nathalie**, Ophtalmologiste, Institut Curie et Université de Paris
- **Dr CHEVRIER Régine**, Pharmacien hospitalier, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- **Dr COUILLET Audrey**, Psychiatre, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr CURTIT Elsa**, Oncologue médical, CHRU Jean Minjoz, Besançon
- **Dr DAGUET Arnaud**, Pharmacien d'officine, Pharmacie Daguet, Châteauroux
- **Dr de REILHAC Pia**, Gynécologue médical, Cabinet libéral, Nantes
- **Mme DEBIAIS Dominique**, Représentante de patients
- **Pr DEBIAIS Françoise**, Rhumatologue, CHU Poitiers
- **Mme DUBOIS Elianne**, IDE, retraitée, Dijon
- **Dr DUCTEIL Angélique**, Oncologue radiothérapeute, Centre d'oncologie du Pays Basque, Bayonne
- **Pr FRECHE Bernard**, Médecin généraliste, Vaux-sur-Mer et Université de Poitiers
- **Dr GODARD Jean**, Médecin généraliste, Val-de-Saône
- **Dr Le TOHIC Alexis**, Pharmacien d'officine, Pharmacie de Sèvres, Paris
- **Pr LEGRAND Erick**, Rhumatologue, CHU et Université d'Angers

24. <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>



- **Dr LESUR Anne**, Gynécologue obstétricien, Centre médical et dentaire MGEN, Nancy
- **Dr MEUNIER Lucy**, Hépatogastroentérologue, CHU Montpellier
- **Dr MIRABEL Mariana**, Cardiologue, Institut mutualiste Montsouris, Paris
- **Dr NGO Charlotte**, Gynécologue obstétricien, Hôpital privé des Peupliers, Paris
- **Dr PATSOURIS Anne**, Oncologue médical, Institut de cancérologie de l'Ouest Pays de Loire, site Angers
- **Dr PEIGNAUX-CASASNOVAS Karine**, Oncologue radiothérapeute, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
- **Dr PETIT Thierry**, Oncologue médical, Centre Paul Strauss, Strasbourg
- **Dr PETIT-JEAN Emilie**, Pharmacien hospitalier, Centre Paul Strauss, Strasbourg (jusqu'au 25/04/2022)
- **Mme RAMA Nicole**, Cadre de santé, centre de formation, Toulouse (jusqu'au 24/10/2022)
- **Dr ROUSSET-JABLONSKI Christine**, Gynécologue médical, Centre Léon Bérard et Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon
- **Dr SOULIE Ophélie**, Psychiatre, Institut Curie, Paris

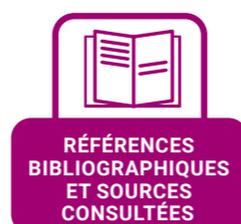
- **Dr VERRET Benjamin**, Oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS DU GROUPE DE TRAVAIL

- **D'ACREMONT Fanny**, pharmacien, OMEDIT Pays de la Loire, Nantes
- **BRETON Émilie**, évaluatrice pharmacovigilance, ANSM (jusqu'au 22/07/2022)
- **FRAGNE Anne**, évaluatrice publicité et plan de gestion des risques, ANSM (jusqu'au 22/07/2022)
- **PATRAS DE CAMPAIGNO Émilie**, évaluateur pharmacovigilance, ANSM (à partir du 22/07/2022)
- **VEDRENNE Pascale**, évaluatrice publicité et plan de gestion des risques, ANSM (à partir du 22/07/2022)

COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **DUPUY Camille**, cheffe de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament



- **FOULOU Rémy**, chef de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament (à partir du 24/10/2022)
- **DUPERRAY Marianne**, directrice, Direction des recommandations et du médicament

RELECTEURS

➤ **Professionnels de santé : sur 135 relecteurs, 9 ont souhaité ne pas être cités.**

- **Dr AL-AUKLA Nidal**, Oncologue médical, CHR Metz-Thionville / Hôpital Bel-Air, Thionville
- **Dr ALEXANDRE Marie**, Oncologue médical, ICM Val d'Aurelle, Montpellier
- **Dr ALT Marie**, Oncologue médical, Centre hospitalier de Haguenau, Haguenau
- **Dr ARNAUD-COFFIN Patrick**, Oncologue médical, Centre hospitalier Fleyriat, Bourg-en-Bresse
- **Dr AZUAR Anne-Sophie**, Gynécologue obstétricien, Centre hospitalier de Grasse, Grasse
- **Dr BARJOT Philippe**, Gynécologue obstétricien, Polyclinique du Parc, Caen
- **Dr BARROU Julien**, Gynécologue obstétricien, Clinique Bouchard / Hôpital européen, Marseille
- **Dr BAUDET Mathilde**, Cardiologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
- **Dr BEGUINOT Marie**, Gynécologue obstétricien, Médipôle Hôpital Mutualiste, Villeurbanne
- **Dr BEJAR Claudia**, Dermatologue, Hôpital Avicenne, Bobigny
- **Dr BENYOUCEF Ahmed**, Oncologue radiothérapeute, Centre Henri Becquerel, Rouen
- **Dr BERLAND Emmanuel**, Oncologue radiothérapeute, Centre hospitalier métropole Savoie, Chambéry
- **Dr BEZIAUD Nicolas**, Médecin généraliste, SMR Centre médical Rocheplane, Saint-Martin D'Hères
- **Dr BOBRIE Angélique**, Gynécologue médical, Institut du cancer de Montpellier, Montpellier
- **Pr BONNEFOI Anouch**, Gynécologue médical, Cabinet libéral, Bordeaux
- **Dr BOROS Angela**, Radiothérapeute, Hospices Civiles de Lyon, Pierre Bénite
- **Dr BOULBAIR Fatiha**, Oncologue radiothérapeute, CHU Besançon / HNFC Montbéliard, Besançon et Montbéliard
- **Dr BOURRIER Cécile**, Pharmacien d'officine, Pharmacie d'officine, Graveson
- **Pr BRIOT Karine**, Rhumatologue, Hôpital Cochin, Paris



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



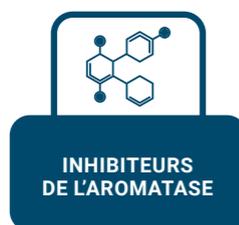
GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



- **Dr CABOURG Marine**, Oncologue médical, Centre hospitalier Intercommunal Elbeuf-Louviers-Val de Reuil, Saint-Aubin-lès-Elbeuf
- **Dr CHALTIEL Raphael**, Oncologue médical, Institut Jean Godinot, Reims
- **Dr CHARLOT Isabelle**, Rhumatologue, CHU Reims, Reims
- **Dr CHARPIN Caroline**, Rhumatologue, Hôpital européen, Marseille
- **Pr CHARRA Clément**, Médecin généraliste, Ladoix Serrigny
- **Pr CHENE Gautier**, Gynécologue obstétricien, HFME Hospices civils de Lyon, Lyon
- **Dr CHERKAOUI Adil**, Oncologue médical, Centre hospitalier de Grasse, Grasse
- **Mme CHEVREAU Aurore**, Manipulateur d'électroradiologie médicale, Centre de la Baie, Avranches
- **Dr CHOLLEY Anne-Clémence**, Pharmacien hospitalier, Centre Hospitalier de Brioude, Brioude
- **Dr CLAEYS Marie-Virginie**, Oncologue radiothérapeute, Institut Daniel Hollard-GH Mutualiste, Grenoble
- **Dr CLAIRET Anne-Laure**, Pharmacien hospitalier, CHU Jean Minjot, Besançon
- **Dr COSSOU-GBETO Crescent Darius**, Oncologue médical, Centre hospitalier Henri Duffaut, Avignon
- **Dr COSTA Brigitte**, Oncologue médical, Institut Godinot, Reims
- **Dr COUSSY Florence**, Gynécologue médical, Institut Curie, Paris
- **Pr DALENC Florence**, Oncologue médical, Institut Claudius Régaud / IUCT-Oncopole, Toulouse
- **Dr DE MEEUS Jean Baptiste**, Gynécologue obstétricien, CH Moulins-Yzeure, Moulins
- **Dr DE NONNEVILLE Alexandre**, Oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- **Dr DEON Grégory**, Gynécologue obstétricien, Polyclinique du Parc, Caen
- **Dr DEWAS Sylvain**, Oncologue radiothérapeute, Centre Bourgogne, Lille
- **Dr D'HALLUIN François**, Gynécologue obstétricien, CHP Saint-Grégoire, Saint-Grégoire
- **Dr DIAZ Laetitia**, Pharmacien hospitalier, Hôpital européen, Marseille
- **Dr DUPIC Guillaume**, Radiothérapeute, SNC CROM, Compiègne
- **Pr DURANDO Xavier**, Oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- **Mme EMONIN Martine**, IDE, Cabinet infirmier, Pierrelatte



- **Dr ESCANDE Alexandre**, Oncologue radiothérapeute, Clinique Leonard de Vinci, Dechy
- **Dr ESPIÉ Marc**, Oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, Paris
- **Dr ESSNER Christine**, Oncologue médical, Hôpital Pasteur, Colmar
- **Dr FAGUE Vassili**, Gynécologue obstétricien, CH Valenciennes, Valenciennes
- **Dr FAYE Koumba**, Pharmacien hospitalier, Centre hospitalier Gaston Ramon, Sens
- **Dr FERNANDEZ Yolanda**, Oncologue médical, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-Lès-Nancy
- **Mr FERRACCI Jean Luc**, IDE, Cabinet libéral, Marseille
- **Dr FITENI Frédéric**, Oncologue médical, CHU de Nîmes, Nîmes
- **Mme FLEURY-MIOSSEC Anne-Caroline**, Diététicien, Cabinet libéral, Carqueiranne
- **Dr FONDRINIER Éric**, Gynécologue obstétricien, Hôpital Henri Mondor Aurillac, Aurillac
- **Dr FULCRAND Julie**, Pharmacien hospitalier, CH Valenciennes, Valenciennes
- **Dr FURTOS FANGET Charlotte**, Gynécologue obstétricien, Hôpital Privé De La Loire, Saint-Étienne
- **Dr GALLON François**, Gynécologue obstétricien, Centre hospitalier William Morey, Chalon-Sur-Saône
- **Dr GAU Sophie**, Gynécologue obstétricien, ICM Val d'Aurelle Montpellier, Montpellier
- **Dr GAUMIER Annabelle**, Radiothérapeute, CH Montélimar, Montélimar
- **Pr GOLFIER François**, Gynécologue obstétricien, CHU Lyon Sud / Hospices civils de Lyon, Lyon
- **Dr GUERROUI Nassim**, Rhumatologue, Marseille
- **Dr GUILBERT Philippe**, Radiothérapeute, Institut Godinot, Reims
- **Dr HADJARAB Yacine**, Oncologue médical, CH de l'agglomération de Nevers, Nevers
- **Pr HOUVENAEGHEL Gilles**, Gynécologue obstétricien, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- **Dr JACQUET Jean-Pierre**, Médecin généraliste, retraité, Saint-Jean D'Arvey
- **Dr JEGOU Juliette**, Dermatologue, CHG Châlons-en-Champagne, Châlons-en-Champagne
- **Dr KANOUN Dorra**, Gynécologue médical, Clinique Pasteur, Toulouse
- **Dr KERNEUR Nathalie**, Pharmacien hospitalier, Centre hospitalier de Saint-Brieuc, Saint-Brieuc



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS DE L'AROMATASE



AGONISTES DE LA GnRH



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION



ANNEXES



- **Dr LAURENT Robert**, Médecin généraliste, Alixan
- **Dr LAVIT Elise**, Oncologue médical, Institut Sainte-Catherine, Avignon
- **Dr LE PROVOST Jean-Bernard**, Psychiatre, Gustave Roussy, Villejuif
- **Mme LECOUFLET Karine**, IDE, Hôpital Saint-Joseph, Marseille
- **Dr LEGOUFFE Eric**, Oncologue médical, Oncogard, Nîmes
- **Dr LEHEURTEUR Marianne**, Oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen
- **Dr LEMARIGNIER NUEFFER Christelle**, Pharmacien hospitalier, Hôpitaux Civils de Colmar, Colmar
- **Dr LENGLET Alexis**, Radiothérapeute, Centre Azuréen de cancérologie, Mougins
- **Dr LESCURE Céline**, Oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
- **Dr LEVY Christelle**, Oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen
- **Dr LIMA Suzanne**, Gynécologue obstétricien, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne
- **Dr LIN Stéphanie**, Gynécologue obstétricien, CHU La Réunion, Saint-Denis
- **Pr LLORCA Guy**, Rhumatologue, Faculté de médecine et maïeutique Lyon Sud, Pierre Bénite
- **Dr LORGIS Véronique**, Oncologue médical, Institut de cancérologie de Bourgogne, Dijon
- **Dr LUCAS Vincent**, Gynécologue obstétricien, Polyclinique de Lisieux / Cabinet libéral, Lisieux
- **Dr MAILLIEZ Audrey**, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr MARUANI Julia**, Gynécologue médical, APHM / Cabinet libéral, Marseille
- **Mme MATHIEZ Valérie**, IDE, Cabinet infirmier de nuit, Aix-Les-Bains
- **Dr MERIMECHE Asma**, Gynécologue médical, Institut de cancérologie de Lorraine / CH de Lunéville, Vandœuvre-Lès-Nancy
- **Dr MERY Benoîte**, Oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr MESDAG Violette**, Gynécologue obstétricien, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr MIDY Véronique**, Médecin généraliste, Fayl-Billot
- **Dr MINOVES Mélanie**, Pharmacien hospitalier, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- **Dr MONNEUR Audrey**, Oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- **Dr MORICEAU Guillaume**, Oncologue médical, CHMS, Chambéry
- **Dr NACHURY Laurent-Paul**, Gynécologue obstétricien, Cabinet libéral, Lyon



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GnRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



- **Dr OUDOT Grégoire**, Médecin généraliste, Institut Godinot, Reims
- **Dr OZUN Julien**, Pharmacien hospitalier, Dispositif spécifique régional du cancer OncoPaca-Corse, Marseille
- **Pr PACCOU Julien**, Rhumatologue, CHU de Lille, Lille
- **Dr PEDRASSI Nathalie**, Pharmacien d'officine, Pharmacie du Cours, Salernes
- **Dr PERBET Emilie**, Gynécologue obstétricien, Hôpitaux universitaires de Genève / Hôpital privé Pays de Savoie, Genève et Annemasse
- **Dr PHILIPPE Anne Cecile**, Gynécologue obstétricien, CHU, Grenoble
- **Dr PICAUD Laëtitia**, Gynécologue obstétricien, Polyclinique Grand Sud, Nîmes
- **Dr PISTILLI Barbara**, Oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr PROVANSAL Magali**, Gynécologue médical, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- **Dr PROVENCAL Jocelyne**, Oncologue médical, CH Métropole Savoie, Chambéry
- **Dr PRULHIÈRE Karinne**, Oncologue médical, Clinique Courlancy, Reims
- **Mme RAIMBAULT Anne**, IDE, URPS infirmiers libéraux de Bretagne, Quintin
- **Dr RAIMOND Emilie**, Gynécologue obstétricien, CHU de Reims, Reims
- **Dr RANCHON Florence**, Pharmacien hospitalier, Hospices civils de Lyon / Groupement hospitalier Sud, Pierre Bénite
- **Dr RATHAT Gauthier**, Gynécologue obstétricien, CHU, Montpellier
- **Dr RAYNARD Bruno**, Nutritionniste, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr REBREYEND Elena-Andreea**, Gynécologue obstétricien, CHU Grenoble-Alpes, La Tronche
- **Dr ROUBY Pascal**, Psychiatre, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr RUETSCH Marcel**, Médecin généraliste, Dessenheim
- **Dr SABATIER Renaud**, Oncologue médical, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- **Dr SABIANI Laura**, Gynécologue obstétricien, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- **Dr SATGER Stéphanie**, Pharmacien d'officine, Pharmacie Satger, Lorient-Du-Comtat
- **Dr SCHMITT Martin**, Radiothérapeute, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg
- **Dr SERVAGI VERNAT Stéphanie**, Oncologue radiothérapeute, Institut privé de radiothérapie de Metz / Clinique Claude Bernard, Metz
- **Dr SIARY Alain**, Médecin généraliste, Genouille
- **Dr SPAETH Dominique**, Oncologue médical, Centre d'Oncologie de Gentilly, Nancy



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GnRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



- **Dr STROBBE Geoffrey**, Pharmacien hospitalier, Centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr THERY Van**, Pharmacien hospitalier, Polyclinique Courlancy, Reims
- **Dr TRÉDAN Olivier**, Oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr VANLEMMENS Laurence**, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr VANSTEENE Damien**, Nutritionniste, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain
- **Dr VEXIAU Dominique**, Gynécologue médical, Hôpital Saint-Louis, Paris
- **Dr VIDEAU Manon**, Pharmacien hospitalier, AGDUC, Voiron

➤ **Patients ou proches : sur 222 relecteurs, 138 ont souhaité ne pas être cités.**

- **Mme ALCON Nathalie**
- **Mme AMADEI Stephanie**
- **Mme ANDRE Martine**
- **Mme ARNAUDO Sylvie**
- **Mme BACCINI Lydie**
- **Mme BALME Christel**
- **Mme BASTON Sandra**
- **Mme BEAUVAL Oana**
- **Mme BERKÉ Bénédicte**
- **Mme BERNAD Véronique**

- **Mme BLIMA Florence**
- **Mme BLOND Emilie**
- **Mme BOIDIN-BOHM Mélanie**
- **Mme BOSC Angélique**
- **Mme BOUTEKRABT Monia**
- **Mme BRISSET Pascale**
- **Mme BRUN Véronique**
- **Mme CARDOT Kenza**
- **Mme CARPENTIER Sylviane**
- **Mme CAUX Magali**
- **Mme CHAMBON Catherine**
- **Mme COGUEC Virginie**
- **Mme CORDES Claudine**
- **Mme DEBOULET Marina**
- **Mme DÉPLANQUE Corinne**
- **Mme DERUELLE Laurie**
- **Mme DONDIN Samantha**
- **Mme DREUX Stéphanie**
- **Mme DUGUE Nadia**
- **Mme DUPIN Catherine**
- **Mme DURAND Sylvie**
- **Mme DUTHOIT Virginie**
- **Mme FEZAA Farida**
- **Mme FIASCHI Claire**
- **Mme FOURNOL Isabelle**
- **Mme FROISSART Danièle**
- **Mme GENSON Christine**



- Mme GROSCHTERN Karine
- Mme GUYAU Catherine
- Mme HAGOPIAN Linda
- Mme HAUSWALD Fabienne
- Mme HEILMANN Caroline
- Mme HERCENT ROCHET Valérie
- Mme IBEROUALENE Farida
- Mme JACQUEMIN Céline
- Mme JAFFRO-COULON Anne
- Mr JOLIBOIS Philippe
- Mme KHALEF Nawel
- Mme LABAIGT Claudine
- Mme LABBÉ Christelle
- Mme LADÉON Audrey
- Mme LAMBERT Mireille
- Mme LE BOEDEC Beatrice
- Mme LEFORT Aurore
- Mme LOURY Marie Pierre
- Mme MARCHAND Coralie
- Mme MARCHAND Elodie
- Mme MELLAL Murianne
- Mme MEUNIER Christelle
- Mme MOCK Laurence
- Mme MULLER Catherine
- Mme MUTTI Laurence
- Mme PERROT Emilie
- Mme PEYRON Laure
- Mme PICARD Caroline
- Mme PLANTARD Anne
- Mme PORTA Dominique
- Mme QUESNEL Cécilia
- Mme REVESZ Sandra
- Mme ROGER Elisabeth
- Mme ROMAN Thiphaine
- Mme RORATO Catherine
- Mme ROUCO MIGUEZ Laetitia
- Mme ROUSTAN Delphine
- Mme SERVOIS Stephanie
- Mme SEVENNE Murielle
- Mme SOLIER Véronique
- Mme THÉRY Marie Caroline
- Mme THOUIN Anne
- Mme TRIBOUILLOIS Emilie
- Mme VAN HOOREN Dominique
- Mme VERPILLEUX Eugénie
- Mme VUILLAUME Audrey
- Mme ZLOTOROWIEZ Justine



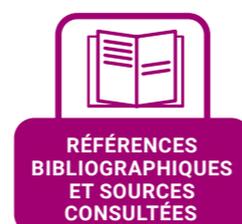
TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



5 ANNEXES

ANNEXE 1 : PRINCIPALES INTERACTIONS DES HORMONOTHÉRAPIES ADJUVANTES

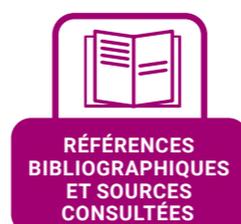
Cette partie reprend les informations de la rubrique « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » du RCP de chaque molécule.

Tamoxifène NOLVADEX
<p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none">■ Antivitamines K Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.■ Agents cytotoxiques Risque d'augmentation des accidents thromboemboliques. Une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP2D6, montrant une réduction de 65-75 % des taux plasmatiques de l'endoxifène, l'une des formes les plus actives du médicament, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études avec l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS – inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine – (exemple : paroxétine). Une réduction de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (exemple : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, terbinafine ou bupropion) doit être évitée chaque fois que possible (voir rubriques 4.4 et 5.2).



INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Anastrozole ARIMIDEX	Létrozole FEMARA	Exémestane AROMASINE
<p>In vitro l'anastrozole inhibe les cytochromes CYP1A2, 2C8/9 et 3A4. Les études cliniques avec l'antipyrine et la warfarine ont montré que l'anastrozole à la dose de 1 mg n'inhibait pas de façon significative le métabolisme de l'antipyrine et de la warfarine (R et S), indiquant qu'il est peu probable que l'administration d'ARIMIDEX avec d'autres médicaments entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ayant pour origine les cytochromes CYP.</p> <p>Les enzymes responsables du métabolisme de l'anastrozole n'ont pas été identifiées. La cimétidine, un inhibiteur faible et non spécifique des cytochromes CYP, n'a pas modifié les concentrations plasmatiques d'anastrozole. L'effet des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP est inconnu.</p> <p>Une revue de la base de données de tolérance issue des études cliniques n'a pas révélé d'interaction cliniquement significative chez les patientes sous ARIMIDEX recevant également d'autres médicaments fréquemment prescrits. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative avec les bisphosphonates (voir rubrique 5.1).</p>	<p>Le létrozole est métabolisé en partie par le CYP2A6 et le CYP3A4. La cimétidine, un inhibiteur faible non spécifique des isoenzymes du CYP450, n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de létrozole. L'effet des inhibiteurs puissants du CYP450 n'est pas connu.</p> <p>À ce jour, il n'y a pas de données cliniques concernant l'utilisation de FEMARA en association avec des estrogènes ou d'autres agents anticancéreux autres que le tamoxifène. Le tamoxifène, les autres anti-estrogènes ou les traitements contenant des estrogènes peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole. De plus, il a été montré que l'administration concomitante de tamoxifène et de létrozole entraînait une diminution importante des concentrations plasmatiques de létrozole. L'association concomitante du létrozole avec le tamoxifène, avec d'autres anti-estrogènes ou avec des estrogènes doit être évitée.</p> <p>In vitro, le létrozole est un inhibiteur de l'isoenzyme 2A6 du cytochrome P450 et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 2C19, cependant la pertinence clinique de cette inhibition est inconnue.</p>	<p>In vitro, il a été montré que le médicament est métabolisé par le cytochrome P450 CYP3A4 et par les aldocétoréductases (voir rubrique 5.2) et qu'il n'inhibe aucune des principales isoenzymes du CYP.</p> <p>Dans une étude de pharmacocinétique clinique, l'inhibition spécifique du CYP 3A4 par le kétoconazole n'a montré aucun effet significatif sur la pharmacocinétique d'exémestane.</p> <p>Dans une étude d'interaction avec la rifampicine, puissant inducteur du CYP450, administrée à la dose de 600 mg/jour avec une dose unique de 25 mg d'exémestane, l'aire sous la courbe (AUC) d'exémestane a été réduite de 54 % et sa concentration maximale (Cmax) de 41 %. La pertinence clinique de cette interaction n'ayant pas été évaluée, une co-administration avec des médicaments connus comme inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, les anticonvulsivants (exemple : phénytoïne et carbamazépine) et les préparations à base de millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), pourrait réduire l'efficacité d'AROMASINE.</p>

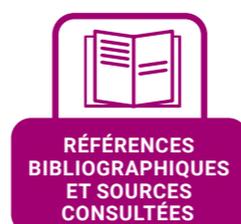


Anastrozole ARIMIDEX	Létrozole FEMARA	Exémestane AROMASINE
L'administration concomitante d'ARIMIDEX avec le tamoxifène ou des traitements contenant des estrogènes doit être évitée, car elle est susceptible de diminuer son action pharmacologique (voir rubriques 4.4 et 5.1).	La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante du létrozole avec des médicaments dont l'élimination dépend essentiellement de ces isoenzymes et dont la marge thérapeutique est étroite (par exemple : phénytoïne, clopidogrel).	AROMASINE doit être utilisé avec précaution en co-administration avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite. Il n'y a pas d'expérience clinique d'une utilisation concomitante d'AROMASINE avec d'autres médicaments anticancéreux. AROMASINE ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant des estrogènes qui pourraient annuler son action pharmacologique.



AGONISTES DE LA GNRH

Goséréline ZOLADEX 3,6 mg	Leuproréline ENANTONE L.P. 3,75 mg	Triptoréline DECAPEPTYL L.P. 3 mg
<p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>Étant donné que le traitement par suppression androgénique peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Zoladex avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments pouvant induire des torsades de pointes tels que les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4)</p>	<p>Les traitements par privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'ENANTONE avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments induisant des torsades de pointe tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc. devra être évaluée avec prudence (voir rubrique 4.4).</p>	<p>En cas d'association de la triptoréline avec des médicaments qui modifient la sécrétion pituitaire des gonadotrophines, des précautions particulières doivent être prises et il est recommandé de réaliser un suivi attentif avec des dosages hormonaux.</p> <p>Étant donné qu'un traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de triptoréline et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe tels les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec attention (voir rubrique 4.4).</p>



ANNEXE 2 : FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SELON LES RCP DES MÉDICAMENTS

La fréquence de survenue de chaque effet indésirable traité dans cet avis est précisée dans un tableau de fréquence dont les données sont **issues du RCP de chaque molécule**. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION

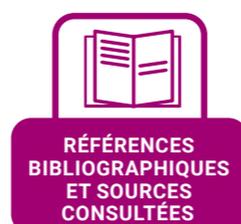


ANNEXES



TAMOXIFÈNE

Effet indésirable	Fréquence (RCP)	Gravité (IME list 24.1)
Bouffées de chaleur	Très fréquent	Non grave
Fatigue	Très fréquent	Non grave
Événements thromboemboliques veineux	Fréquent	Grave
Épaississement au niveau de l'endomètre (y compris hyperplasie et polypes)	Fréquent	Non grave
Cancer de l'endomètre	Peu fréquent	Grave
Fibromes utérins	Fréquent	Non grave
Méno-métrorragies	Très fréquent	Non grave
Augmentation du volume de kystes ovariens	Rare	Non grave
Endométriose	Rare	Non grave
Leucorrhées	Très fréquent	Non grave
Prurit vulvaire	Fréquent	Non grave
Enzymes hépatiques anormales	Fréquent	Non grave
Hépatite aiguë	Rare	Grave
Stéatose hépatique	Fréquent	Non grave
Myalgie	Fréquent	Non grave
Crampes	Fréquent	Non grave
Réaction d'hypersensibilité	Fréquent	Non grave
Éruption cutanée	Très fréquent	Non grave



Effet indésirable	Fréquence (RCP)	Gravité (IME list 24.1)
Érythème multiforme	Rare	Grave
Angioœdème	Rare	Grave
Syndrome de Stevens-Johnson	Rare	Grave
Pemphigoïde bulleuse	Rare	Grave
Vascularite cutanée	Rare	Grave
Lupus cutané érythémateux	Très rare	Grave
Céphalées, sensations vertigineuses	Fréquent	Non grave
Dysgueusie	Fréquent	Non grave
Rétention hydrosodée	Très fréquent	Non grave
Cataracte	Fréquent	Grave
Rétinopathie	Fréquent	Grave
Diarrhée	Fréquent	Non grave
Nausée	Très fréquent	Non grave
Vomissement	Fréquent	Non grave
Constipation	Fréquent	Non grave
Hypertriglycémie	Fréquent	Non grave
Anémie	Fréquent	Non grave
Thrombocytopénie	Peu fréquent	Non grave
Leucopénie	Peu fréquent	Grave
Neutropénie	Rare	Grave



INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)	Gravité (IME list 24.1)
Douleurs articulaires et musculosquelettiques	Anastrozole	<i>Arthralgie, raideur articulaire, arthrite</i> : Très fréquent <i>Myalgie</i> : Fréquent	Non grave
	Létrozole	<i>Arthralgie</i> : Très fréquent <i>Myalgie, arthrite</i> : Fréquent <i>Tendinite</i> : Peu fréquent	
	Exémestane	Très fréquent	
Ostéoporose, fracture osseuse	Anastrozole	Très fréquent	<i>Ostéoporose</i> : Non grave <i>Fracture osseuse</i> : Grave
	Létrozole	Fréquent	
	Exémestane	Fréquent	
Tendinite	Létrozole	Peu fréquent	Non grave
Syndrome du canal carpien	Anastrozole	Fréquent	Non grave
	Létrozole	Peu fréquent	
	Exémestane	Fréquent	
Doigt à ressort	Anastrozole	Peu fréquent	Non grave
	Létrozole	Indéterminée	
Saignement vaginal	Anastrozole	Fréquent	Non grave
	Létrozole	Fréquent	
Syndrome génito-urinaire (sécheresse vaginale)	Anastrozole	Fréquent	Non grave
	Létrozole	Peu fréquent	



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS DE L'AROMATASE



AGONISTES DE LA GNRH



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION



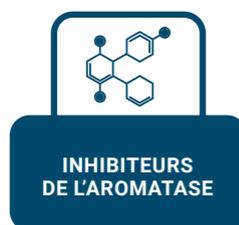
ANNEXES



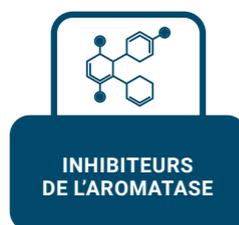
Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)	Gravité (IME list 24.1)
Infections urinaires	Létrozole	Peu fréquent	Non grave
Pollakiurie	Létrozole	Peu fréquent	Non grave
Hypertension	Létrozole	Fréquent	Non grave
Événements cardiaques ischémiques	Létrozole	Peu fréquent	Grave
Thrombophlébites	Létrozole	Peu fréquent	Grave
Hypercholestérolémie	Anastrozole	Fréquent	Non grave
	Létrozole	Très fréquent	
Bouffées de chaleur	Anastrozole	Très fréquent	Non grave
	Létrozole	Très fréquent	
	Exémestane	Très fréquent	
Augmentation de la sudation	Létrozole	Très fréquent	Non grave
	Exémestane	Très fréquent	
Fatigue	Anastrozole	Très fréquent	Non grave
	Létrozole	Très fréquent	
	Exémestane	Très fréquent	
Dépression	Létrozole	Fréquent	Non grave
	Exémestane	Très fréquent	



Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)	Gravité (IME list 24.1)
Troubles du sommeil	Anastrozole	Somnolence : Fréquent	Non grave
	Létrozole	Somnolence, insomnie : Peu fréquent	
	Exémestane	Insomnie : Très fréquent somnolence : Rare	
Alopécie	Anastrozole	Fréquent	Non grave
	Létrozole	Fréquent	
	Exémestane	Fréquent	
Rash, éruption cutanée	Anastrozole	Très fréquent	Non grave
	Létrozole	Fréquent	
	Exémestane	Fréquent	
Prurit	Létrozole	Peu fréquent	Non grave
	Exémestane	Fréquent	
Peau sèche	Létrozole	Fréquent	Non grave
Vascularite cutanée	Anastrozole	Rare	Grave
Augmentation de l'appétit, prise de poids	Létrozole	Fréquent	Non grave
Céphalées, vertiges	Anastrozole	Céphalées : Très fréquent	Non grave
	Létrozole	Fréquent	
	Exémestane	Très fréquent	



Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)	Gravité (IME list 24.1)
Dysgueusie	Anastrozole	Fréquent	Non grave
	Létrozole	Peu fréquent	
Anorexie, diminution de l'appétit	Anastrozole	Fréquent	Non grave
	Létrozole	Fréquent	
	Exémestane	Fréquent	
Troubles de la mémoire	Létrozole	Peu fréquent	Non grave
Réaction allergique, anaphylactique, anaphylactoïde	Anastrozole	Réaction allergique : Fréquent Réaction anaphylactoïde : Rare	Réaction allergique, hypersensibilité : Non grave Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde : Grave
	Létrozole	Réaction anaphylactique : Indéterminée	
	Exémestane	Hypersensibilité : peu fréquent	
Élévation des tests hépatiques	Anastrozole	Transaminases et PAL : Fréquent GGT et bilirubine : Peu fréquent	Non grave
	Létrozole	Peu fréquent	
	Exémestane	Très fréquent	
Diarrhée	Anastrozole	Fréquent	Non grave
	Létrozole	Fréquent	
	Exémestane	Fréquent	

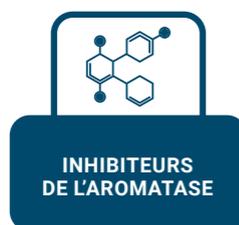


Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)	Gravité (IME list 24.1)
Nausée	Anastrozole	Très fréquent	Non grave
	Létrozole	Fréquent	
	Exémestane	Très fréquent	
Vomissement	Anastrozole	Fréquent	Non grave
	Létrozole	Fréquent	
	Exémestane	Fréquent	
Constipation	Létrozole	Fréquent	Non grave
	Exémestane	Fréquent	
Thrombocytopénie	Exémestane	Fréquent	Non grave
Leucopénie	Létrozole	Peu fréquent	Grave
	Exémestane	Très fréquent	
Cataracte	Létrozole	Peu fréquent	Grave



AGONISTES DE LA GNRH

Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)	Gravité (IME list 24.1)
Bouffées de chaleur	Goséréline	Très fréquent	Non grave
	Leuproréline	Très fréquent	
	Triptoréline	Très fréquent	
Hyperhidrose	Goséréline	Très fréquent	Non grave
	Leuproréline	Très fréquent	
	Triptoréline	Très fréquent	
Fatigue	Leuproréline	Très fréquent	Non grave
	Triptoréline	Très fréquent	
Dépression	Goséréline	Fréquent	Non grave
	Leuproréline	Fréquent	
	Triptoréline	Très fréquent	
Insomnie	Leuproréline	Fréquent	Non grave
	Triptoréline	Très fréquent	
Incontinence urinaire	Triptoréline	Très fréquent	Non grave
Sécheresse vulvo-vaginale	Goséréline	Très fréquent	Non grave
	Leuproréline	Très fréquent	
	Triptoréline	Très fréquent	
Vaginite	Leuproréline	Fréquent	Non grave
Métrorragie	Leuproréline	Très fréquent	Non grave



Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)	Gravité (IME list 24.1)
Hémorragie de privation	Goséréline	Indéterminée	Non grave
Dyspareunie	Triptoréline	Très fréquent	Non grave
Diminution de la libido	Goséréline	Très fréquent	Non grave
	Leuproréline	Très fréquent	
	Triptoréline	Très fréquent	
Troubles musculosquelettiques	Goséréline	<i>Arthralgie</i> : Fréquent	Non grave
	Leuproréline	<i>Arthralgie, myalgie</i> : Indéterminée <i>douleur osseuse, faiblesse musculaire</i> : Très fréquent <i>Raideur des épaules, douleur lombaire</i> : Fréquent	
	Triptoréline	Très fréquent	
Ostéoporose, perte de densité minérale osseuse, fracture osseuse	Goséréline	<i>Perte de densité minérale osseuse</i> : Fréquent	<i>Ostéoporose, perte de densité minérale osseuse</i> : Non grave <i>Fracture osseuse</i> : Grave
	Triptoréline	<i>Ostéoporose</i> : Très fréquent <i>Fracture osseuse</i> : Fréquent	
Diminution de l'appétit	Leuproréline	Très fréquent	Non grave
Prise de poids	Goséréline	Fréquent	Non grave
	Leuproréline	Fréquent	
Intolérance au glucose	Leuproréline	Indéterminée	Non grave
	Triptoréline	Fréquent	
Hyperglycémie	Triptoréline	Fréquent	Non grave
Alopécie	Goséréline	Fréquent	Non grave
	Leuproréline	Fréquent	



Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)	Gravité (IME list 24.1)
Rash	Goséréline	Fréquent	Non grave
Céphalées, étourdissements	Goséréline	<i>Céphalées</i> : Fréquent	Non grave
	Leuproréline	<i>Céphalées</i> : Très fréquent <i>Étourdissements</i> : Fréquent	
Hypersensibilité, réaction anaphylactique	Goséréline	<i>Hypersensibilité</i> : Peu fréquent <i>Réaction anaphylactique</i> : Rare	<i>Hypersensibilité</i> : Non grave <i>Réaction anaphylactique</i> : Grave
	Leuproréline	<i>Réaction anaphylactique</i> : Très rare	
	Triptoréline	<i>Hypersensibilité</i> : Fréquent	
Diarrhée	Leuproréline	Fréquent	Non grave
Nausée	Leuproréline	Très fréquent	Non grave
	Triptoréline	Très fréquent	
Vomissement	Leuproréline	Fréquent	Non grave
	Triptoréline	Fréquent	
Réaction au site d'injection	Goséréline	Très fréquent	Non grave
	Leuproréline	Fréquent	
	Triptoréline	Fréquent	
Tumeur de l'hypophyse	Goséréline	Très rare	Grave
Adénome hypophysaire	Leuproréline	Très rare	Grave
Hémorragie hypophysaire	Goséréline	Très rare	Grave
Apoplexie hypophysaire	Leuproréline	Très rare	Grave



ANNEXE 3 : GRADES CTCAE

➤ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0

Affections hématologiques et du système lymphatique					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anémie	Hémoglobine (Hb) < LLN - 10,0 g/dL ; < LLN - 6,2 mmol/L ; < LLN - 100 g/L	Hb < 10,0 - 8,0 g/dL ; < 6,2 - 4,9 mmol/L ; < 100 - 80 g/L	Hb < 8,0 g/dL ; < 4,9 mmol/L ; < 80 g/L ; transfusion indiquée	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une diminution de la quantité d'hémoglobine dans 100 mL de sang. Les signes et symptômes d'une anémie peuvent comporter une pâleur de la peau et des muqueuses, un essoufflement, des palpitations cardiaques, un murmure systolique, une léthargie et une fatigabilité.</i>					
Diminution du nombre de plaquettes	< LIN - 75 000 /mm ³ ; < LIN - 75 G/L	< 75 000 - 50 000 /mm ³ ; < 75 - 50 G/L	< 50 000 - 25 000 /mm ³ ; < 50 - 25 G/L	< 25 000 /mm ³ ; < 25 G/L	
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une diminution du nombre de plaquettes dans un échantillon sanguin.</i>					



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS DE L'AROMATASE



AGONISTES DE LA GNRH



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION



ANNEXES



Affections du système immunitaire					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Réaction allergique	Ne nécessitant aucun traitement	Nécessitant une intervention orale	Bronchospasme ; nécessitant une hospitalisation en raison de conséquences cliniques ; Nécessitant une intervention intraveineuse	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une réaction indésirable locale ou généralisée en réponse à une exposition à un allergène.</i>					
Anaphylaxie	-	-	Bronchospasme symptomatique ; avec ou sans urticaire ; nécessitant un traitement parentéral ; œdème/angioœdème liés à l'allergie ; hypotension	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une réaction inflammatoire aiguë résultant de la libération d'histamine et de substances histamine-like par les mastocytes et responsable d'une réponse d'hypersensibilité immunitaire. Cliniquement, elle peut se manifester par des difficultés respiratoires, des étourdissements, une hypotension, une cyanose et une perte de connaissance et peut conduire au décès.</i>					



Affections du système nerveux					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dysgeusie	Trouble du goût sans modification du régime alimentaire	Trouble du goût avec modification du régime alimentaire (ex. : supplémentation orale) ; mauvais goût ; perte du goût	-	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une perception anormale du goût des aliments ; il peut être lié à une diminution de l'odorat.</i>					
Vertiges	Symptômes légers	Symptômes modérés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une sensation comme si le monde extérieur tournait autour du patient (vertige objectif) ou comme si le patient tournait lui-même dans l'espace (vertige subjectif).</i>					
Céphalée	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée au niveau de différentes parties de la tête, non localisée à un territoire nerveux particulier.</i>					



TAMOXIFÈNE



INHIBITEURS
DE L'AROMATASE



AGONISTES
DE LA GNRH



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



Affections oculaires					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Cataracte	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; diminution modérée de l'acuité visuelle (acuité de 5/10 ou plus) ; symptômes d'éblouissements interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Symptomatique avec diminution marquée de l'acuité visuelle (< à 5/10, mais > à 1/10) ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Cécité (1/10 ou moins) de l'œil affecté	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une opacité partielle ou complète du cristallin d'un œil ou des deux yeux. Il en résulte une diminution de l'acuité visuelle qui conduit à une cécité en l'absence de traitement.</i>					
Rétinopathie	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement	Symptomatique avec diminution modérée de l'acuité visuelle (acuité de 20/40 ou plus) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptomatique avec diminution marquée de l'acuité visuelle (< 20/40) ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Acuité de 20/200 ou moins de l'œil affecté	-
<i>Définition : trouble impliquant la rétine.</i>					

Affections du système nerveux					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Événement thromboembolique	Traitement médical non nécessaire (ex. : thrombose superficielle)	Nécessité d'un traitement médical	Nécessité d'un traitement médical urgent (ex. : embolie pulmonaire ou thrombus cardiaque)	Mise en jeu du pronostic vital ; instabilité hémodynamique ou neurologique	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par l'occlusion d'un vaisseau par un thrombus ayant migré d'un site distal via la circulation sanguine.</i>					



Affections gastro-intestinales					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.</i>					
Nausées	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une sensation d'écoeurement et/ou l'envie impérieuse de vomir.</i>					
Vomissement	Intervention non indiquée	Hydratation intraveineuse en ambulatoire ; intervention médicale indiquée	Sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation indiquée	Conséquences potentiellement mortelles	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.</i>					
Constipation	Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours occasionnels à des émoullients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une évacuation intestinale irrégulière et peu fréquente ou difficile.</i>					



Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopécie	Perte des cheveux < 50 %, non visible à distance, mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux, mais ne nécessite pas de perruque	Perte de cheveux > = 50 %, visible ; nécessité d'une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux ; associée à un impact psychosocial	-	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale pour un individu donné à un âge donné et une localisation donnée.</i>					
Syndrome de Stevens-Johnson	-	-	Desquamation cutanée couvrant < 10 % de la surface corporelle avec signes associés (ex. : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)	Desquamation cutanée couvrant 10-30 % de la surface corporelle avec signes associés (ex. : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par un clivage du derme sur une surface corporelle cutanée de moins de 10 %. Ce syndrome est supposé être une réaction d'hypersensibilité complexe affectant la peau et les muqueuses.</i>					
Hyperhidrose	Limitée à un site (paumes des mains, plantes des pieds, aisselles) ; nécessitant une prise en charge personnelle	Concernant plus d'un site ; demandant une prise en charge par le patient ; associée à un impact psychosocial	Associée à des troubles électrolytiques ou hémodynamiques	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une transpiration excessive.</i>					



Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Sécheresse cutanée	Couvrant < 10 % de la surface corporelle, sans érythème ni prurit	Couvrant 10-30 % de la surface corporelle et associée à un érythème ou un prurit ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Couvrant > 30 % de la surface corporelle et associée à un érythème ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<p><i>Définition : trouble caractérisé par une peau squameuse et terne ; les pores sont généralement fins et la texture de la peau est fine comme du papier à cigarette.</i></p>					



Affections musculosquelettiques					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Arthrite	Douleur légère avec inflammation, érythème, ou gonflement articulaire	Douleur modérée avec signes d'inflammation, érythème ou gonflement articulaire ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère avec signes d'inflammation, érythème ou gonflement articulaire ; dommages articulaires irréversibles ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une inflammation d'une articulation.</i>					
Ostéoporose	(Adulte) Signes radiologiques d'ostéoporose ou de Tscore de densité minérale osseuse (DMI) de - 1 à - 2,5 (ostéopénie)	(Adulte) T-score < - 2,5 ; diminution de la taille < 2 cm et fractures significatives (définies comme une fracture d'un os long des membres inférieurs, une compression vertébrale, 2 fractures ou plus d'un os long des membres supérieurs) ; traitement antiostéoporotique requis	(Adulte) Diminution de la taille > = 2 cm ; hospitalisation requise ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une réduction de la masse osseuse avec diminution de l'épaisseur corticale, du nombre et de la taille des trabécules de l'os spongieux (mais sa composition chimique reste normale), conduisant à une augmentation de l'incidence des fractures.</i>					



Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fatigue	Fatigue cédant avec le repos	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par un état de faiblesse généralisée avec une incapacité majeure à trouver l'énergie nécessaire pour réaliser les activités de la vie quotidienne.</i>					

Investigations					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alanine aminotransférase augmentée	> LSN - 3,0 x LSN si valeur de base normale ; 1,5 - 3,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 3,0 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) dans un échantillon sanguin.</i>					
Aspartate aminotransférase augmentée	> LSN - 3,0 x LSN si valeur de base normale ; 1,5 - 3,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 3,0 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) dans un échantillon sanguin.</i>					
Phosphatase alcaline augmentée	> LSN - 2,5 x LSN si valeur de base normale ; 2,0 - 2,5 x valeur de base si valeur de base anormale	> 2,5 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 2,5 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20 x valeur de base si valeur de base anormale	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux de phosphatase alcaline dans un échantillon sanguin.</i>					



Investigations					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
GGT augmentée	> LSN – 2,5 x LSN si valeur de base normale ; 2,0 – 2,5 x valeur de base si valeur de base anormale	> 2,5 – 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 2,5 – 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 5,0 – 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 – 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20 x valeur de base si valeur de base anormale	–
<i>Définition : résultats biologiques indiquant un taux plus élevé que la normale de l'enzyme gamma-glutamyltransférase (GGT) dans un échantillon sanguin. La GGT catalyse le transfert du groupement gamma glutamyl d'un peptide gamma glutamyl vers un autre peptide, un acide aminé ou l'eau.</i>					
Bilirubinémie augmentée	> LSN – 1,5 x LSN si valeur de base normale ; > 1,0 – 1,5 x valeur de base si valeur de base anormale	> 1,5 – 3,0 x ULN si valeur de base normale ; > 1,5 – 3,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 3,0 – 10,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 – 10,0 x valeur de base si valeur de base anormale	> 10,0 x LSN si valeur de base normale ; > 10,0 x valeur de base si valeur de base anormale	–
<i>Définition : résultats biologiques indiquant un taux anormalement élevé de bilirubine dans le sang. Un excès de bilirubine est associé à un ictère.</i>					
Hypertriglycémie	150 mg/dL – 300 mg/dL ; 1,71 mmol/L – 3,42 mmol/L	> 300 mg/dL – 500 mg/dL ; > 3,42 mmol/L – 5,7 mmol/L	> 500 mg/dL – 1 000 mg/dL ; > 5,7 mmol/L – 11,4 mmol/L	> 1 000 mg/dL ; > 11,4 mmol/L ; mise en jeu du pronostic vital	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par un résultat biologique indiquant une concentration élevée en triglycides dans le sang.</i>					
Cholestérol élevé	> LSN – 300 mg/dL ; > LSN – 7,75 mmol/L	> 300 – 400 mg/dL ; > 7,75 – 10,34 mmol/L	> 400 – 500 mg/dL ; > 10,34 – 12,92 mmol/L	> 500 mg/dL ; > 12,92 mmol/L	–
<i>Définition : résultats biologiques indiquant un taux de cholestérol supérieur à la normale dans un échantillon sanguin.</i>					

