

EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS A VISEE HORMONALE DU CANCER DE PROSTATE

J. HUBERT, G. FOURNIER, O. CUSSENOT, T. PIECHAUD, D. CHAUTARD,
M. PENEAU, G. CARIOU, T. FLAM, B. COCHAND-PRIOU.

CCAFU: Sous comité Cancer de Prostate avancé

RESUME

Les effets secondaires des traitements hormonaux du cancer de prostate sont rares, non prévisibles, variables selon les patients et le type de traitement, souvent réversibles mais parfois gravissimes.

Ce travail collige les effets secondaires signalés dans la littérature pour les traitements les plus habituels (effets liés à l'action thérapeutique, effets secondaires autres, interactions médicamenteuses), et résume leur incidence sur le suivi des patients.

MOTS-CLES

Prostatic neoplasm, drug therapy, antineoplastic agents, adverse effects, drug tolerance, androgen antagonist, gonadorelin, cyproterone acetate, diethylstilbestrol, estramustine.

INTRODUCTION

Parmi les traitements du cancer métastatique de prostate, la castration chirurgicale, bien que de moins en moins utilisée, reste le "gold standard". Elle a des effets secondaires qui sont rares et mineurs (problèmes locaux au niveau du scrotum), en dehors des effets attendus du sevrage androgénique, communs à tous les traitements diminuant la testostérone circulante (impuissance, baisse de la libido).

Comparativement, les effets secondaires des traitements médicaux sont plus fréquents, parfois graves, et méritent d'être reconnus précocement lors du suivi car la diminution ou l'interruption du traitement permet l'amélioration ou la réversibilité dans la majorité des cas. Le but de ce travail est de répertorier les effets secondaires signalés pour les thérapeutiques les plus habituelles utilisées dans le traitement du cancer de la prostate métastatique, en sachant que ceux-ci sont d'incidence variable, anecdotique pour certains ou fréquents pour d'autres.

Pour chaque type de traitement sont précisés:

- les effets secondaires liés à l'action thérapeutique
- les effets secondaires autres
- les interactions médicamenteuses
- l'incidence sur le suivi des patients.

Les effets secondaires ont été recensés à partir de différentes sources:

- bibliographie, en particulier Medline
- enquête du centre de pharmacovigilance*
- dictionnaire Vidal
- Martindale, the extra pharmacopoeia
- Duke's: Meyler's side effect of drugs
- Physician's Desk Reference

*Centre de Pharmacovigilance de Nancy,
Dr P Trechot, Pr J Royer

AGONISTES DE LA LH - RH

a) Molécules disponibles

La modification de l'acide aminé en position 6 a donné naissance aux agonistes de la LH-RH. Selon le type d'acide aminé utilisé, de multiples peptides synthétiques peuvent être obtenus:

- *Buséreline*: Bigonist® (Cassenne), une injection sous-cutanée de 6,3 mg/2 mois; Suprefact® (Hoechst), 500 micro grammes sous-cutanés 3 fois/jour ou 12 pulvérisations nasales/jour.

- *Goséreline*: Zoladex® (Zeneca Pharma), 3,6 mg/28 jours, implant sous-cutané. - *Leuproréline*: Enantone® (Takeda), 3,75 mg/28 jours en sous-cutané ou IM; Lucrin® (Abbott France), 1 mg sous-cutané/jour.

- *Triptoréline*: Decapeptyl® 3,75 mg (Ipsen Biotech), 3,75 mg/28 jours en I.M.

b) Effets secondaires liés à l'action thérapeutique

* *Biologiques*:

- La testostéronémie augmente de façon importante pendant la 1ère semaine de traitement, puis diminue à partir de la 2e semaine; les taux de castration sont obtenus en 2 à 4 semaines.

- La LH augmente dans les heures qui suivent le début du traitement puis diminue après 2 à 3 jours (de même que la FSH) pour atteindre un taux inférieur à 0,5 UI/L après 15 jours.

* *Cliniques*:

- Le flare-up, poussée évolutive conséquence de l'augmentation de la testostéronémie pendant le début du traitement, est relativement peu fréquent (57, 88), mais peut être responsable de décès (26, 88) ou d'aggravation de la symptomatologie: douleurs osseuses (8), insuffisance rénale obstructive (49), compression médullaire, pleurésie (83)...

- La gynécomastie et la sensibilité mammaire ne sont pas rares (90) et les bouffées de chaleur présentes dans plus de 60% des cas.

- Effets sur le testicule: il existe en général une fibrose avec arrêt de la spermatogenèse et de la sécrétion androgénique; leur réversibilité est controversée, tant sur le plan expérimental qu'en pathologie humaine (32, 47, 50).

c) Autres effets secondaires

* *Biologiques*:

En dehors des effets hormonaux, les agonistes de la LH-RH n'ont que très peu d'effets biologiques. En particulier, l'activité antithrombine III n'est pas modifiée (76), ni le métabolisme des lipoprotéines (pas de modification des LDL ni HDL) (92).

Une hypercalcémie, non spécifique, peut exister comme avec d'autres traitements hormonaux.

* *Cliniques*:

On peut rencontrer des réactions au site d'injection à type de rash, œdème ou prurit (76), ou une irritation de la muqueuse nasale pour les formes en pulvérisation.

Un certain nombre d'effets secondaires rares ont été rapportés dans différentes études:

Ostéoporose (80, 85).- Troubles neurologiques (faiblesse, paresthésie des membres inférieurs).ou psychiques (syndrome dépressif, parfois suicide) (26) attribués à la privation androgénique.- développement (75) ou aggravation d'un adénome hypophysaire (59).- Troubles du sommeil, vertiges,... - HTA, œdème des membres inférieurs.- Polymyosite associée à un infiltrat pulmonaire interstitiel (19). - Troubles digestifs (diarrhée, constipation, modification de poids, douleurs abdominales), cutanés (érythème, éruption urticarienne, modification de pilosité.) - Réaction anaphylactique, qui est possible comme avec toutes les protéines et peptides (45, 73).

d) Interactions médicamenteuses

Actuellement aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée (74, 94). On conseille simplement d'éviter les médicaments hyperprolactinémisants, ceux-ci diminuant les taux des récepteurs à GnRH dans l'hypophyse.

e) Incidence sur le suivi des patients**Le flare-up:**

Chez les patients présentant un stade évolutif, ou un facteur de risque faisant craindre une évolution brutale, il est préconisé de ne pas débiter directement le traitement par les agonistes de la LH-RH qui peuvent être responsables d'une flambée évolutive, mais de le faire précéder et accompagner, au moins au début du traitement, par un autre type de traitement (estrogène, anti-androgène non stéroïdien, acétate de cyprotérone) (8, 14, 51, 88).

Biologie:

Surveillance de la testostéronémie, en cas d'incertitude sur l'observance au traitement.

ANTI-ANDROGENES PURS**a) Molécules disponibles**

- *Bicalutamide*: Casodex® (Zeneca Pharma). Comprimés de 50 mg, per os, 3 cps/jour

- *Flutamide*: Eulexine® (Schering-Plough). Comprimés de 250 mg, per os, 3 cps/jour. AMM 1986.

- *Nilutamide*: Anandron® (Cassenne). Comprimés de 50 mg, per os, 6 cps/jour pendant 4 semaines, puis 3 cps/jour, en une ou plusieurs prises. AMM 1986.

b) Effets secondaires liés à l'action thérapeutique*** Biologiques:**

- En monothérapie:

- La testostérone augmente (généralement limitée à deux fois la valeur normale) (38), de même que l'estradiol (responsable d'effets secondaires comme la gynécomastie) (93) alors que la LH est légèrement augmentée ou peu modifiée (38, 42, 56, 93).

- En association avec un agoniste de la LH - RH:

La testostérone, la DHT, l'estradiol chutent ; il y a également diminution des taux de LH et FSH (12, 38).

*** Cliniques:**

- Insuffisance érectile et baisse de la libido qui seraient moins importants en cas de monothérapie: Près de 50% des patients conserveraient une activité sexuelle (22, 38, 86).

- Bouffées de chaleur variables selon que le traitement est pris en monothérapie (de 10% (9, 30) à 50% (23)), ou en association avec une castration ou un agoniste de la LH-RH (80% (65)).

- Modification du spermogramme:

En monothérapie, on note une baisse significative de la spermatogenèse et une hyperplasie des cellules de Leydig, liée à l'hyperstimulation (7) alors qu'en association avec un agoniste, les effets de ce dernier prédominent.

- Gynécomastie, appréciée de façon variable; Flutamide: 34% en monothérapie, 9% en association avec Gn-RH (29, 74). Nilutamide: rares cas d'augmentation de volume du sein en cas d'association avec Gn-RH (38). Plus de 40% en monothérapie (23). Bicalutamide: 50% d'augmentation de volume ou de sensibilité des seins (30, 96).

- Le syndrome d'arrêt des antiandrogènes (antiandrogen withdrawal syndrome):

Ce syndrome a été décrit dès 1993 par KELLY et SCHER chez des patients atteints de cancer

prostatique métastasé en échappement hormonal (clinique et/ou biologique), après traitement par blocage androgénique maximal. L'effet bénéfique, tant biologique (baisse du PSA) que clinique, de l'interruption du traitement par flutamide, observé alors, a été confirmé par d'autres auteurs pour le flutamide, mais aussi le bicalutamide et l'acétate de megestrol. Sur le plan biologique, une baisse du PSA de plus de 50 % est obtenue chez 15 à 50 % des patients et s'accompagne dans certains cas d'une amélioration clinique parfois prolongée plusieurs mois chez des patients symptomatiques (63).

c) Autres effets secondaires

* *Biologiques:*

Il existe un effet favorable de l'association anti-androgène pur et agoniste de la LH-RH sur les lipoprotéines plasmatiques (38).

* *Cliniques:*

Plusieurs études retrouvent cependant des cas ponctuels de complications parfois sérieuses ou graves:

Effets secondaires communs:

- L'hépatotoxicité, parfois gravissime, peut survenir jusqu'à 6 mois après le début du traitement (18). Elle a été décrite essentiellement pour le flutamide (2, 18, 20, 98); pour le nilutamide des cas avec augmentation des transaminases ont également été rapportés (chez 8% des patients pendant les 3 premiers mois) (38) ainsi qu'une possibilité d'hépatite associée à une toxicité pulmonaire (34); un cas mortel est décrit (71), survenu au 52e jour lors d'un traitement en association avec du phénobarbital.

- Troubles digestifs assez fréquents à type de nausées, vomissements, diarrhée, semblant diminuer au bout de quelques semaines de traitement.

- Problèmes psychiques.

- Prurit, céphalées, etc...

Effets secondaires spécifiques au nilutamide:

- Intolérance à la lumière: troubles de l'accommodation à l'obscurité et de la vision des couleurs (37). L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du traitement ou à la réduction de celui-ci, ou parfois malgré la poursuite du traitement: la gêne nécessite un arrêt thérapeutique chez 1% des patients (11).

- Pneumopathie interstitielle pulmonaire, touchant moins de 2% des patients (38, 72, 82). Elle a été décrite entre le 10e et le 225e jours et est réversible à l'arrêt ou à la diminution du traitement.

- Effet antabuse qui peut toucher jusqu'à 20% des patients (23, 38, 94).

Effets secondaires spécifiques au flutamide:

- Méthémoglobinémie (84) et photosensibilisation (62) ont été rapportées.

- Une diarrhée liée à une intolérance au lactose (dont 210 mg sont contenus dans chaque capsule de 250 mg) (99) serait observée dans 5 à 24% des cas.

d) Interactions médicamenteuses

- Modification du métabolisme hépatique: le nilutamide peut réduire le métabolisme hépatique de certaines substances (anti-vitamines K, phénytoïne, propranolol, chlordiazépoxyde, diazépam, théophylline), dont l'élimination peut être retardée et les taux sanguins augmentés.

- Interaction avec la warfarine (anti-vitamines K) possible, avec risque hémorragique accru décrit pour le flutamide (94) et pour le nilutamide (38).

e) Incidence sur le suivi des malades

Syndrome d'arrêt des antiandrogènes:

Chez les patients en échappement hormonal malgré un traitement par blocage androgénique maximal bien suivi, un arrêt du traitement antiandrogénique (flutamide,

bicalutamide) peut être entrepris avant de recourir à des traitements de seconde ligne.

. Détection des effets secondaires:

Un dosage des transaminases avant traitement, puis à la 2e et 4e semaines sont préconisés pour dépister les sujets à risque de troubles hépatiques avec arrêt du traitement si le taux est égal à trois fois la limite supérieure de la normale.

En cas de symptomatologie pulmonaire chez un patient sous nilutamide, radiographie pulmonaire et éventuellement interruption de traitement.

En cas de cyanose, recherche de méthémoglobinémie.

En cas de traitement anticoagulant associé, surveillance du temps de Quick. En cas d'intolérance à la lumière, arrêt ou diminution des doses, essai de verres fumés. Nécessité de prévenir les conducteurs de véhicules des possibles troubles oculaires et de l'effet antabuse.

ACETATE DE CYPROTÉRONE

a) Molécule disponible

- *Acétate de cyprotérone*: Androcur® (Schering SA), comprimés de 50 mg per os, 2 à 3 cps matin et soir. AMM 1980

b) Effets secondaires liés à l'action thérapeutique

*** Biologiques:**

- Chute de la testostérone plasmatique (cependant moins marquée qu'avec le DES ou la castration).
- Chute de la FSH et de la LH

*** Cliniques:**

- Impuissance et baisse de la libido, effets identiques à ceux du DES (91)
- Arrêt de la spermatogenèse avec atrophie tubulaire, qui pourrait être réversible jusqu'à un an après le début du traitement.

- Gynécomastie qui est plus rare qu'avec les estrogènes (6 à 13% selon GOLDENBERG)

- Pratiquement jamais de bouffées de chaleur (68).

c) Autres effets secondaires

*** Biologiques:**

- Absence de modification du volume plasmatique (91), à la différence des traitements estrogéniques et donc absence de risque de surcharge cardiaque.

- Augmentation de l'activité fibrinolytique et de l'activité plasmatique antithrombine III

- Fractions HDL et LDL du cholestérol diminuées; rapport HDL/LDL diminué, ce qui peut avoir un effet défavorable, à long terme, sur le risque cardio-vasculaire. L'incidence en est probablement très faible (91).

- Discrète augmentation de la prolactinémie (jusqu'à 2 à 3 fois la valeur normale), moins importante qu'avec les estrogènes (81)

*** Cliniques:**

- La toxicité hépatique est connue depuis 1986 (60). Plusieurs communications en font état depuis: Elle va de modifications de transaminases, décrites dès 1981, jusqu'à l'hépatite confirmée par biopsie (28, 39, 60, 69). Il existe des hépatites fulminantes mortelles (4, 10, 46, 53, 69), rencontrées essentiellement chez les hommes âgés, traités par des doses importantes (46). Le délai de survenue est en général de 3 à 6 mois; si le traitement est arrêté tôt, il existe le plus souvent une évolution favorable.

- Effets cardio-vasculaires. Les patients traités par acétate de cyprotérone ont une plus faible incidence d'effets cardio-vasculaires que ceux traités par petites doses de diéthylstilbestrol ou médroxy-progestérone (21, 61).

Les complications cardio-vasculaires restent rares (44); la responsabilité du traitement est difficile à établir compte-tenu de l'âge de la

population dont les causes cardio-vasculaires de décès représentent plus de 20% selon les statistiques de l'INSERM.

- Des phlébites ont également été décrites ; leur origine possible est le développement d'anticorps anti-acétate de cyprotérone (6, 52).

Le risque relativement faible d'effets secondaires cardiaques et vasculaires est attribué à la structure progestative et non estrogénique de la molécule et expliqué également par l'absence de modification du volume plasmatique, par l'augmentation de l'anti-thrombine III et de l'activité fibrinolytique.

D'autres effets secondaires (pour lesquels la responsabilité du produit n'est pas toujours certaine) ont été décrits:

- Modification de poids - Troubles digestifs (nausée, diarrhée) - Asthénie, surtout entre la 2e et la 6e semaine de traitement - Troubles respiratoires (35) décrits après un mois de traitement mais chez des fumeurs avec amélioration à l'arrêt de la thérapeutique - Un cas d'atrophie optique chez un homme de 80 ans, sous traitement par CPA depuis 2,5 ans (50 mg/jour) (amélioration après l'arrêt du traitement) (58) - Ostéoporose, chez des patients traités en association par agonistes, liée à la privation androgénique (85) - Un cas de sclérodémie (33)

- Carcinogénèse hépatique:

Sur plus de 20 ans d'utilisation de l'ACP, 2 cas mondiaux de tumeur hépatique maligne ont été rapportés. Il convient de souligner que des centaines d'agents chimiques, métabolisés par le foie peuvent entraîner le développement de tumeurs hépatiques chez certains animaux alors que chez l'homme, le foie semble remarquablement résistant aux effets carcinogènes. Il existe de plus de fréquentes difficultés à faire la part de ce qui revient au traitement ou à une hépatopathie préexistante (3).

d) Interactions médicamenteuses

Non signalées dans le Vidal ni dans le MARTINDALE et le DUKES.(29, 76)

e) Incidence sur le suivi des patients

Contre-indications au traitement:

- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Hypersensibilité au produit, tuberculose, diabète
- Antécédents d'affection thromboembolique

Une surveillance de la fonction hépatique et la glycémie est préconisée pendant toute la durée du traitement.

ESTROGENES

a) Molécules disponibles

- *Diéthylstilbestrol*: Distilbène® (Gerda SA), comprimés à 1 mg, 3 mg/jour, voire 1 mg/jour. AMM 1945.

- *Fosfestrol*: ST 52® (Sarget), comprimés à 100 mg, ampoules à 250 mg, 3 cps/jour ou 4 à 8 amp/jour IV lente. AMM 1954.

b) Effets secondaires liés à l'action thérapeutique

*** Biologiques:**

Testostéronémie, taux de DHT et de LH chutent, alors que l'estradiol et la prolactine plasmatique augmentent (81). L'altération hypophysaire peut persister après l'arrêt du traitement (97).

*** Cliniques:**

- impuissance, baisse de la libido, sensibilité mammaire, ou gynécomastie qui peuvent être définitives, même si le traitement est interrompu (97).

- atrophie testiculaire, avec modification histologique, qui est habituelle après les traitements au long cours; elle est également définitive (97).

c) Effets secondaires autres

* *Biologiques:*

Les estrogènes entraînent une augmentation du volume plasmatique (93), susceptible de retentir sur une fonction cardiaque altérée.

Ils peuvent entraîner une augmentation d'un certain nombre de facteurs de la coagulation, une diminution de l'activité antithrombine III, une augmentation du fibrinogène, une diminution de l'activité fibrinolytique (40). L'augmentation de la synthèse protéique par le foie, parmi lesquelles les facteurs de la coagulation, est une explication plausible au risque accru de problème cardio-vasculaire (43).

Augmentation de l'angiotensinogène (94) et de l'agrégabilité plaquettaire (43, 74).

Au niveau des lipoprotéines, on assiste à une diminution du LDL cholestérol et une augmentation du HDL cholestérol, avec une forte augmentation du rapport HDL/LDL (43, 74, 93, 94), ce qui est théoriquement bénéfique, mais n'a probablement que peu d'effet à court terme.

On a pu constater également des anémies hémolytiques liées à un développement d'anticorps anti-DES (78) ou d'autres altérations comme une pancytopénie après plus de 5 ans de traitement (17).

* *Cliniques:*

- des troubles cardio-vasculaires: leur fréquence de survenue a justifié les fortes diminutions des doses thérapeutiques et l'exclusion des patients à antécédents de ce type. De nombreuses complications ont été décrites: infarctus, thrombophlébite, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, HTA, OAP, infarctus mésentérique (48, 95), rétention hydrique et sodée... Ces complications peuvent survenir de façon précoce, dès les premières semaines de traitement (16).

- cancers: plusieurs cas de cancers hépatiques ont été décrits, survenant après plusieurs années de traitement (13, 79, 87) mais aussi cancers du sein (5, 27), du rein (67).

- de façon plus rare, d'autres effets secondaires ont été décrits: troubles à type d'altération cutanée ou altération des phanères, troubles psychiques.- Les troubles digestifs sont fréquents, à type de diarrhée, nausées, vomissements ; il existe un risque accru de lithiase vésiculaire, et, sur le plan biologique, une fréquente modification des LDH ou SGOT (74).

d) Interactions médicamenteuses

Les estrogènes augmentent les taux circulants de ciclosporine par diminution de son élimination hépatique.

Les inducteurs enzymatiques accélèrent la dégradation des estrogènes (anticonvulsivants, barbituriques, griséofulvine, rifampicine, etc...).

e) Incidence sur le suivi des patients

Les patients à risque vasculaire sont exclus de principe de ce type de traitement. La surveillance cardio-vasculaire est renforcée pendant les 6 premiers mois de traitement pendant lesquels le risque d'effet secondaire est le plus élevé (24, 25).

La surveillance biologique comporte glycémie, crase sanguine, bilan hépatique, bilan lipidique.

Certains proposent une échographie hépatique, un examen des seins, parfois problématique s'il existe une gynécomastie (nécessité de mammographie ?).

ESTRAMUSTINE PHOSPHATE**a) Molécule disponible**

- *Estramustine phosphate*: Estracyt® (Pharmacia SA), cp de 140 mg. 2 gélules 2 fois/jour. AMM 1979.

b) Effets secondaires liés à l'action thérapeutique

Les effets biologiques et cliniques sont identiques à ceux du traitement estrogénique, liés à l'augmentation de l'estradiol plasmatique.

c) Autres effets secondaires

ils sont fréquemment responsables d'un arrêt du traitement (jusqu'à 40%) (66):

- Modification de la tolérance au glucose, nécessitant des rééquilibrations de diabète (74). - Digestifs, qui sont plus importants, et généralement dose-dépendants (41, 66): nausées, vomissements, anorexie, diarrhée. - Leucopénie. - Troubles hépatiques.

Aux USA, il est conseillé aux patients d'utiliser des mesures contraceptives en raison du risque mutagène, certains patients ayant retrouvé des érections à l'arrêt des estrogènes et l'introduction de l'estramustine phosphate...

d) Interactions médicamenteuses

L'absorption de l'estramustine phosphate est diminuée avec le calcium (36). Il convient donc d'éviter les aliments lactés. Les autres interactions sont celles des estrogènes en général.

e) Incidences sur le suivi des patients

Les précautions sont identiques à celles des traitements estrogéniques.

Surveillance de la numération formule sanguine.

KETOCONAZOLE**a) Molécule disponible**

- *Ketoconazole*: Nizoral® (Janssen): comprimés de 200 mg. 400 mg per os 3 fois/jour (AMM en 1982 comme antifongique aux doses de 200 à maximum 400 mg/jour; pas d'AMM pour le cancer de prostate).

b) Effets secondaires liés à l'action thérapeutique*** Biologiques:**

- La testostérone chute à des taux de castration en 24 heures et la LH augmente en conséquence de la chute de testostérone (89). Elle peut être responsable d'une certaine inefficacité à long terme.

- L'ACTH augmente (54). alors que les minéralo et gluco-corticoïdes surrénaliens chutent (55). Le test au Synacthène est négatif (pas de réponse à l'ACTH).

- Les androgènes surrénaliens chutent également (55, 89).

- Enfin, il existe une inhibition de la synthèse de la vitamine D.

*** Cliniques:**

- Troubles de l'érection, de la libido et bouffées de chaleur.

- Troubles liés à l'insuffisance cortisolique si celle-ci n'est pas compensée, avec malaise, anorexie, asthénie, etc...

Le simple arrêt du traitement ne permet pas toujours le retour rapide à la normale (55).

c) Autres effets secondaires

- Insuffisance hépatique. Les manifestations vont de modifications discrètes de la fonction hépatique (10 à 15% des cas) à une hépatite clinique, voire une hépatite fulminante. Ces complications sont possibles dès les premiers jours de traitement, même à faibles doses (54) mais le plus souvent surviennent après plusieurs semaines ou mois de traitement.

Elles ont une possible origine immuno-allergique.

- Troubles digestifs: nausées, vomissements, diarrhée avec une incidence relativement faible, mais posant parfois un problème majeur (21).
- Troubles cutanés: prurit, rash.
- HTA (1).

d) Interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions ont été décrites:

- Les anti-acides, les bicarbonates et les anti-H2 diminuent l'absorption du kétoconazole (qui est soluble dans l'eau à un pH inférieur à 3). - Des interférences existent avec les métabolismes de la vitamine D, de l'insuline de la ciclosporine, de différents antibiotiques (amphotéricine B, rifampicine, isoniazide, etc...), des anti-histaminiques (astémisole, terfénaire), des anticoagulants.
- Alcool: effet antabuse.

e) Incidences sur le suivi des patients

*** Biologiques:**

- Suivi de la testostéronémie, qui peut augmenter après quelques mois.
- Bilan hépatique avant traitement puis régulièrement au cours du suivi, avec arrêt du traitement s'il apparaît des perturbations.

*** Cliniques:**

- Surveillance de la tension artérielle.
- Compensation du déficit cortisolique
- Surveillance clinique et arrêt du traitement dès qu'apparaît un effet indésirable.

AMINOGLUTETHIMIDE

a) Molécule disponible

- *Aminoglutéthimide*: Orimétène® (Ciba-Geigy), comprimés à 250 mg. (AMM 1982 dans l'hypercorticisme et le cancer du sein; pas d'AMM pour le cancer de prostate)

b) Effets secondaires liés à l'action thérapeutique

*** Biologiques:**

- Chute des gluco et minéralocorticoïdes et chute des androgènes surrénaliens

*** Cliniques:**

- Diminution de la résistance au stress

c) Autres effets secondaires

*** Biologiques:**

- Des modifications au niveau hépatique ont été rapportées (SGOT, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubine) (70) ainsi qu'une augmentation du cholestérol

- Sur le plan hormonal, il n'y a pas de modification de la prolactine, mais augmentation de la TSH et diminution de la Thyroxine - (15)

*** Cliniques:**

Des effets secondaires très divers sont possibles: Troubles de la vigilance, ataxie - Eruption cutanée morbiliforme, dermite exfoliante (64), prurit - Nausées, vomissements - Troubles hématologiques: leucopénie, neutropénie, voire aplasie - Hypothyroïdie (31) - Hypotension (du fait de l'effet suppressif sur la sécrétion d'aldostérone) - Troubles respiratoires: alvéolite allergique (77)

d) Interactions médicamenteuses

- L'aminoglutéthimide accélère le métabolisme de la dexaméthasone (on utilise donc de préférence, dans les traitements supplémentifs, l'hydrocortisone qui n'est pas affectée).

- Diminue l'effet des antivitamines K comme la Coumarine et la Warfarine.
- Augmente la clearance de la Digitoxine.
- Il existe un effet de potentialisation avec l'alcool.
- Interaction avec les hypoglycémifiants oraux.

e) Incidences sur le suivi des patients

- Traitement suppléatif:

Glucocorticoïde et Minéralocorticoïde (sauf s'il existe une HTA ou un œdème)

- Surveillance:

Biologie hépatique, ionogramme; Hormones thyroïdiennes; Numération formule sanguine

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AABO K., DE COSTER R.: Hypertension during ketoconazole high dose treatment: 3 case reports. *Lancet* 1987, 2: 637 - 638.
2. ALPERINE M., COHEN L., COCHETON J.J., LECOMTE I., MEYNIEL D.: Hépatite aiguë due au Flutamide. *Presse Med* 1991, 20: 1459.
3. ANTHONY P.P.: Tumeurs hépatiques d'origine médicamenteuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1993, 17: 54-58
4. ANTONI M., BOURLIERE M., TOULLOC J et al: Hépatite subfulminante d'évolution mortelle à l'acétate de cyprotérone. *Gastroentérol Clin Biol* 1991, 15 (10): 772-3
5. BARTOLI C., SURRIDA S.M., CLEMENTE C.: Phylloides tumor in a male patient with bilateral gynecomastia induced by oestrogen therapy for prostatic carcinoma. *Eur J. Surg Oncol* 1991, 17: 215 - 217.
6. BEAUMONT V., BEAUMONT J.L.: Thrombosis and antibodies to cyproterone acetate. *Lancet* 1991, 337: 113
7. BJERKLUND JOHANSEN T.E., MAJAK M., NESLAND J.M.: Testicular histology after treatment with the new antiandrogen Casodex for carcinoma of the prostate. A preliminary report. *Scand J. Urol. Nephrol* 1994, 28: 67 - 70.
8. BOCCON-GIBOD L.: The prevention of LH RH induced disease flares in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *Prog Clin Biol Res*, 1990, 359: 125 - 9 discussion 141 - 53.
9. BOCCON-GIBOD L., FOURNIER G., BOTTET P. et al.: Flutamide versus orchidectomy in patients with metastatic prostate carcinoma. *EAU Abstracts book* 1994, 25: 13.
10. BRESSOLLETTE L., DUBOIS A., CARLHANT D., et al: Hépatite mortelle à l'acétate de cyprotérone. *Thérapie* 1994, 49: 153
11. BRISSET J.M., BERTAGNA C., PROULX L.: Ocular toxicity of Anandron.. *Br J. Ophthalmol* 1987, 71: 639 - 640.
12. BROGDEN R.N., CLISSOLD S.P.: Flutamide: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in advanced prostatic cancer. *Drugs* 1989, 38: 185 - 203.
13. BROOKS J.J.: Hepatoma associated with diethylstilbestrol therapy for prostate carcinoma. *J. Urol* 1982, 128: 1044 - 1045.
14. BRUCHOWSKY N., GOLDENBERG S.L., AKAKURA K., RENNIE P.S.: Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in prostate cancer. Elimination of flare reaction by pretreatment with cyproterone acetate and low-dose diethylstilbestrol. *Cancer* 1993, 72: 1685 - 1691.
15. CECI G. et al: Aminoglutethimide and serum cholesterol. *Lancet* 1984, ii: 358
16. CHEVRET S., CHASTANG C., GCCP.: Risque cardiovasculaire induit par les œstrogènes prescrits à faibles doses. 208 ans d'observation. 167 patients. *Prog. Urol.* 1991, 1: 281 - 285.
17. COLLINS D.: Pancytopenia, rash and fever caused by diethylstilbestrol used for prostate cancer. *J. Rheumatol.* 1989, 16: 408 - 409.
18. CORKERY J.C., BIHRLE W., Mc CAFFREY J.A., et al.: Flutamide-related fulminant hepatic failure. *J. Clin Gastroenterol* 1991, 13: 364 - 365.
19. CRAYTON H., BOHLMANN T., SUFIT R., GRAZIANO F.M.: Drug induced polymyositis secondary to leuprolide acetate (Lupron) therapy for prostate carcinoma. *Clin Exp Rheumatol* 1991, 9: 525 - 8.
20. DANKOFF J.S.: Near fatal liver dysfunction secondary to administration of flutamide for prostate cancer. *J. Urol* 1992, 148: 1914.
21. DEBRUYNE F.M.J., WITJES F.A., and the Dutch South Eastern Urological Cooperative Group.: Ketoconazole high dose in the management of hormonally pretreated patients with progressive

- metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Part A*, A. Liss Ed, 1987: 301 - 313.
22. DECENSI A.U., GUARNERI D., MARRONI P., DI-CRISTINA L., PAGANUZZI M., BOCCARDO F.: Evidence for testicular impairment after long-term treatment with a luteinizing hormone - releasing hormone agonist in elderly men. *J. Urol* 1989, 142: 1235 - 1238.
 23. DECENSI A., GUARNERI D., PAOLETTI M.C., LALANNE J.M., MERLO F., BOCCARDO F.: Phase II study of the pure non-steroidal antiandrogen nilutamide in prostatic cancer. Italian Prostatic Cancer Project. *Eur J. Cancer*, 1991, 27: 1100 - 1104.
 24. DE VOOGT H.J., SMITH P.H., PAVONE-MACALUSO M., et al: Cardiovascular side-effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from the EORTC trials 30761 and 30762. *J. Urol* 1986, 135: 303 - 307.
 25. DE VOOGT H.J., SMITH P.H., PAVONE-MACALUSO M. et al: Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762 (letter). *J. Urol* 1988, 140: 1557
 26. DE VOOGT H.J., ADENAUER H., WIDDRA W.G.: The use of the LH - RH analogue Buserelin in the treatment of prostatic cancer. A 10 year review on 1522 patients treated in 119 centers on 4 continents. *Scand J. Urol Nephrol* 1991, suppl 138: 131 - 136.
 27. DORE B., DOMBRIZ M., DENIS P., et al.: Cancer du sein chez les malades porteurs d'un cancer prostatique traité par les estrogènes. A propos de 3 observations. *J. Urol. (Paris)*, 1982, 88: 247 - 252.
 28. DORE B., ORGET J., IRANI J., AUBERT J.: Hépatite après traitement par acétate de cyprotérone. A propos d'un cas. *J. Urol (Paris)* 1990, 96 (3): 169-71
 29. DUKES M.N.G.: *Meyler's Side Effect of Drugs - An Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions - 12 th edition*. Elsevier. Amsterdam 1992, 1308 p.
 30. ERI LM., TVETER KJ.: A prospective placebo-controlled study of the antiandrogen Casodex as treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol* 1993, 150: 90-94
 31. FIGG W.D., THIBAUT A., SARTOR A.O.: Hypothyroidism associated with aminoglutethimide in patients with prostate cancer. *Arch Int Med* 1994, 154: 1023-1025
 32. GIBERTI C., BARRECA T., MARTORANA G., et al.: Hormonal pattern and testicular histology in patients with prostatic cancer after long-term treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist analogue. *Eur Urol* 1988, 15: 125 - 127
 33. GIORDANO N., MAGARO L., FATTORINI L. et al: Systemic sclerosis following anti-androgen treatment for prostatic adenocarcinoma. *Clin Rheumatol* 1993 12 (1): 81-4
 34. GOMEZ J.L., DUPONT A., CUSAN L., TREMBLAY M., LABRIE F.: Simultaneous liver and lung toxicity related to non steroidal antiandrogen nilutamide (Anandron): a case report. *Am. J Med* 1992, 92: 563 - 566.
 35. GREEN N.A., HARRISON B.D.: Breathlessness in patients with prostatic carcinoma treated with cyproterone acetate. *BMJ* 1989, 298: 1524
 36. GUNNARSSON PO et al.: Impairment of estramustine phosphate absorption by concurrent intake of milk and food. *Eur J. Clin Pharmacol* 1990, 38: 189 - 193.
 37. HARNOIS C., MALENFANT M., DUPONT A., LABRIE F.: Ocular toxicity of Anandron in patients treated for prostatic cancer. *Br J Ophthalmol* 1986, 70: 471 - 473.
 38. HARRIS M.G., COLEMAN S.G., FAULDS D., CHRISP P.: Nilutamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs and aging* 1993, 3: 9 - 25.
 39. HASSLER P., DUCHENE R. : Hépatotoxicité de l'acétate de cyprotérone. *Rev. Med Interne* 1992, 13: 245
 40. HASUI Y., MARUTSUKA K., NISHI S., KIDADA S. OSADA Y., SUMIYOSHI A.: The relationship between cardiovascular complications of estrogen therapy and fibrinolysis in patients with prostatic cancer. *Prostate*, 1992, 21: 35 - 39.
 41. HEDLUND P.O., GUSTAFSON H., SJOGREN S.: Cardiovascular complications to treatment of prostate cancer with estramustine phosphate (Estracyt) or conventional estrogen. A follow-up of 212 randomised patients. *Scand J Urol Nephrol* 1980, suppl 55: 103 - 105
 42. HELLMAN L., BRADLOW H.L., FREED S., et al.: The effect of flutamide on testosterone metabolism

- and the plasma levels of androgens and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 45: 1224
43. HENRIKSSON P.: Estrogen in patients with prostatic cancer. An assessment of the risks and benefits. *Drug Safety*, 1991, 6: 47 - 53.
 44. HERMABESSIERE J.: L'acétate de cyprotérone: tolérance cardiovasculaire. *Prog. Urol* 1992, 2: 226-233
 45. HIERONIMUS S., FENICHEL P., GRECK-CHASSAIN T., et al: Choc anaphylactique lors d'un traitement inducteur de l'ovulation par infusion pulsatile de LHRH. *Presse Med.* 1993, 22: 552
 46. HIRSCH D., BERNHEIM J., KOUATZ S., SHENKMAN L.: Fatal fulminant hepatitis from cyproterone acetate. *Isr J. Med Sci* 1994, 30: 238-240
 47. HUHTANIEMI J.T.: Effects of chronic treatment with an LH-RH agonist on human testis tissue. In *Endocrine Management of Prostatic Cancer*; H. Klosterhalfen ed ; W de Gruyter Berlin, 1988: 21 - 27.
 48. JOHANSSON J.E., ANDERSSON S.O., HOLMBERG L., BERGSTROM R.: Primary orchiectomy versus estrogen therapy in advanced prostatic cancer - a randomized study: results after 7 to 10 years of follow-up. *J. Urol* 1991, 145: 519 - 522.
 49. KERBRA P., TOUSSAINT G., GEDOUIN D., LOBEL B.: Aggravation d'une insuffisance rénale obstructive par un cancer prostatique sous traitement par un agoniste de la gonadoréline. *Presse Méd* 1986, 15: 165.
 50. KISMAN O.K., DE VOOGT H.J., BAAK J.A.: Reversibility of the effect of LH RH agonists and other antiandrogenic hormones on the testis: a histomorphometric study. *Eur Urol.* 1990, 18: 299 - 301.
 51. KUHN J.M., BILLEBAUD T., NAVRATIL H., et al.: Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin - releasing hormone analogue (Buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N. Engl J Med* 1989, 321: 413 - 8
 52. LEROY O., BEUSCART C., SENNEVILLE E.: Deep venous thrombosis and antibodies to cyproterone acetate. *Lancet* 1990, 336: 509
 53. LEVESQUE H., TRIVALLE C., MONCHON ND., et al: Fulminant hepatitis due to cyproterone acetate. *Lancet* 1989, 1: 215-216
 54. Mc CANCE DR, RITCHIE CM., SHERIDAN B., ATKINSON A.B.: Acute hypoadrenalism and hepatotoxicity in Cushing's disease: 1st report. *Lancet* 1987, 1: 573.
 55. MAHLER C., DENIS L., DECOSTER R.: The endocrine effect of ketaconazole high dosis. In *Prostate Cancer, Part A, A Liss Ed: 1987: 291 - 297.*
 56. MAHLER C., DENIS L.: Clinical profile of a non steroidal antiandrogen.. *J. of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1990, 37: 921 - 924.
 57. MAHLER C.: Is disease flare a problem ? *Cancer* 1993, 72 (suppl 12): 3799 - 3802.
 58. MARKUS H., POLKEY M., HARRISON M.: Visual loss and first report of optic atrophy in an elderly patient: case report. *B M J* 1992, 305: 159
 59. MASSON EA., ATKIN SL., DIVER M., WHITE MC.: Pituitary apoplexy and sudden blindness following the administration of gonadotrophin releasing hormone. *Clinical Endocrinology* 1993, 38: 109-110
 60. MEIJERS WH., WILLEMSE PHB., SLEIJFER D.T., et al: Hepatocellular damage by cyproterone acetate. *Eur J. Cancer Clin Oncol* 1986, 22: 1121-1122
 61. MOFFAT L.E.F. et al: Comparison of Zoladex, Diethylstilbetrol and Cyproterone Acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990, 18 (suppl 3): 26-27
 62. MORAILLON I., JEANMOUGIN M., MANCIET J.R., REVUZ J., BAGOT M.: Photoallergic reaction induced by flutamide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991, 8: 264 - 265.
 63. MOUL JW, SRIVASTAVA S, Mc LEOD DG: Molecular implications of the antiandrogen withdrawal syndrome. *Seminars in Urology* 1995, 12, 2: 157-163.
 64. MURRAY R., PITT P.: Aminoglutethimide in the treatment of advanced prostatic cancer. In *Prostate cancer, Part A, A R Liss ed 1987: 275-282*
 65. NAVRATIL H.: Double-blind study of Anadron versus placebo in stage D2 prostate cancer patients receiving buserelin: results on 49 cases from a multicentric study. In *Prostate Cancer. .Part A. A. R. Liss ed 1987: 401 - 410.*
 66. NEWLING DWW, FOSSA S.D., TUNN U.W., KURTH K.H., de PAUW M., SYLVESTER R.: Mitomycin C versus estramustine in the treatment of hormone resistant metastatic prostate cancer: the final analysis of the EORTC, genito-urinary group

- prospective randomized phase III study (30865). *J. Urol* 1993, 150: 1840 - 1844.
67. NISSENKORN G.: Renal carcinoma associated with the use of stilbestrol in 2 men. *Br. J. Urol*, 1979, 51: 6 - 9.
68. OSTRI P., BONNESEN T., NILSSON T., FRIMODT-MOLLER C.: Treatment of symptomatic metastatic prostatic cancer with cyproterone acetate versus orchiectomy: a prospective randomized trial.; *Urol Int* 1991, 46: 167-171
69. PARYS BT., HAMID S., THOMSON RG.: Severe hepatocellular dysfunction following cyproterone acetate therapy. *Br J. Urol* 1991, 67 (3): 312-3
70. PERRAULT D.J., DOMOVITCH E.: Aminoglutethimide and cholestasis. *Ann Intern Med.* 1984, 100: 160
71. PESCATORE P., HAMMEL P., DURAND F., et al.: Hépatite fulminante mortelle imputable au nilutamide (Anandron) *Gastroenterol Clin Biol* 1993, 17: 499 - 501.
72. PFITZENMEYER P., FOUCHER P., PIARD F. et al.: Nilutamide pneumonitis: a report on eight patients. *Thorax* 1992, 42: 622 - 627.
73. POTASHNIK G., LUNENFELD E., SPITZ E., GLEZERMAN M.: Anaphylactic reaction to gonadotropin-releasing hormone (letter). *New Engl. J Med* 1993, 328: 815
74. Physicians' Desk Reference. 48th edition 1994, 2669 p. Medical Economics Data Production Compagny.
75. RADNER H., PUMMER K., LAX S., WANDSCHNEIDER G., HOFER H.: Pituitary hyperplasia after goserelin (LHRH-analogue) therapy. *Neuropathology & Applied Neurobiology* 1991, 17: 75-81
76. REYNOLDS J.E.F.: MARTINDALE. The Extra Pharmacopia - 30th edition.. The Pharmaceutical Press - London 1993, 2363 p.
77. RODMAN D.M. et al: Aminoglutethimide, alveolar damage and hemorrhage. *Ann Intern Med* 1986, 105: 633
78. ROSENFELD C.S., WINTERS S.J. TEDROW H.E.: Diethylstilbestrol-associated hemolytic anemia with a positive direct antiglobulin test result. *Am J Med* 1989, 86: 617 - 618
79. ROSINUS V., MAURER R.: Diäthylstilböstrol induziertes Leberzellkarzinom. *Schweiz Med Wschr* 1981, 111: 1139
80. SAGGESE G., BERTELLONI S., BARONCELLI GI., et al: Bone loss during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with true precocious puberty is not due to an impairment of calcitonin secretion. *Journal of Endocrinological Investigation* 1991, 14: 231-236
81. SCHÜRMEYER T., GRAFF J., SENGE T., NIESCHLAG E.: Effect of oestrogen or cyproterone acetate treatment on adreno cortical function in prostate carcinoma patients. *Acta Endocrinol.* 1986, 111: 360-367
82. SEIGNEUR J., TRECHOT P., HUBERT J., LAMY P.: Pulmonary complications of hormone treatment in prostate carcinoma. *Chest* 1988, 93: 1106.
83. SHIMIZU T., SHIBATA Y., UCHIDA T., SATON J.: Severe flare-up in a prostate cancer patient treated with luteinizing hormone-releasing hormone analogue depot. *Acta Urol Japonica* 1993, 39: 953 - 955.
84. SCHOTT A.M., VIAL T., GOZZO I. CHAREYRE S., DELMAS P.D.: Flutamide-induced methemoglobinemia. *DICP* 1991, 25 : 600 - 1.
85. SIMONIN R., NICOLINO-PELTIER C., GAINLET P.: Analogues de la gonadoréline associés aux anti-androgènes dans le traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate. Leur utilisation peut-elle induire une ostéoporose ? *Presse Méd* 1989, 18: 2023.
86. STEGMAYER B., JOHANSSON J.E., SCHNURER L.B.: Flutamide - an antiandrogen inhibiting prostatic cancer and prostatic secretion with retention of potency. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1988, 5: 61 - 5.
87. TAKATA T., KOGA T., MIYANAGA O., et al.: Association of hepatocellular carcinoma and a hyperplastic nodule after phosphate diethylstilboestrol therapy. *Gastroenterologica Japonica* 1990, 25: 253 - 257.
88. THOMPSON J.M., ZEIDMAN E.J., RODRIGUEZ F.R.: Sudden death to disease flare with luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate.. *J. Urol* 1990, 144: 1479 - 1480.
89. TRACHTENBERG J., PONT A.: Ketoconazole in the treatment of metastatic prostatic cancer. *Lancet* 1984, 2: 433.
90. TYRREL L.J., ALTWEIN J.C., KLIPPEL F., et al.: A multicenter randomized trial comparing the

- luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. *J. Urol* 1991, 146: 1321 - 1326.
91. VARENHORST E., KARLBERG B.E., RISBERG B., WALLENTIN L., WRANNE B.: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen während der Behandlung des Prostatakarzinoms mit Cyproteronacetat. *Urologe A* 1981, 20,: 218-222
92. VAHRENHORST E. SVENSSON M., HJERTBERG H., et al.: Antithrombine III concentration, thrombosis and treatment with luteinizing hormone agonist in prostatic cancer. *Br Med J.* 1986, 292: 935 -936.
93. VARENHORST E.: Prostate cancer treatment: tolerance of different endocrine regimens. In *Endocrine Management of Prostatic Cancer.* E.Klosterhalfen Ed. W. de Gruyter, Berlin, 1988: 105 - 113.
94. VIDAL Dictionnaire 70e édition. . Editions du Vidal, Paris. 1994, 1662 p.
95. VINCENEUX P., KAPLAN G., DORE M.: Ischémies mésentériques et coronariennes aiguës précoces au cours du traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes. A propos de 2 cas. *Ann Med Int (Paris)*, 1978, 129: 519 - 522.
96. WAYMONT B., BLACKLEDGE G.R.P., TYRELL C.J., et al: Efficacy and safety of the non-steroidal antiandrogen Casodex in early clinical trials for advanced prostate cancer. *Br J. Cancer* 1990, 62
97. WORTSMAN J., HAMADINIA A., WINTERS S.J.: Hypogonadism following long term treatment with diethylstilbestrol. *Ann. J. Med Sci* 1989, 297: 365 - 368.
98. WYSOWSKI D.K., FREIMAN J.P., TOURTELOT J.B., HORTON M.: Fatal and non fatal hepatotoxicity associated with flutamide.. *Ann Intern Med* 1993, 118: 860 - 864.
99. YAGODA A.: Flutamide-induced diarrhea secondary to lactose intolerance. *J. of the National Cancer Institute* 1989,23: 1839 - 1840.