



HAL
open science

Profils d'effets indésirables sous abiratérone et enzalutamide : analyse descriptive des données de la base nationale de pharmacovigilance

Lucie-Marie Scailteux, Clémence Lacroix, Sandrine Bergeron, Fabien Despas, Marion Sassier, Louise Triquet, Sylvie Picard, Emmanuel Oger, Elisabeth Polard

► To cite this version:

Lucie-Marie Scailteux, Clémence Lacroix, Sandrine Bergeron, Fabien Despas, Marion Sassier, et al.. Profils d'effets indésirables sous abiratérone et enzalutamide : analyse descriptive des données de la base nationale de pharmacovigilance. *Therapies*, 2021, 76 (5), pp.455-465. 10.1016/j.therap.2020.12.012 . hal-03102475

HAL Id: hal-03102475

<https://hal.science/hal-03102475>

Submitted on 25 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THERAPIES

HEADING : Pharmacovigilance

Profils d'effets indésirables sous abiraterone et enzalutamide : analyse descriptive des données de la base nationale de pharmacovigilance

Adverse drug reactions profiles for abiraterone and enzalutamide: A pharmacovigilance descriptive analysis

Abiraterone et enzalutamide, analyse de pharmacovigilance

Lucie-Marie Scailteux^{a,b,*}, Clémence Lacroix^c, Sandrine Bergeron^d, Fabien Despas^e, Marion Sassier^f, Louise Triquet^a, Sylvie Picard^a, Emmanuel Oger^{a,b}, Elisabeth Polard^{a,b} et le réseau français des Centres régionaux de pharmacovigilance

^a Centre régional de pharmacovigilance, pharmacoépidémiologie et information sur le médicament, CHU Rennes, 35000 Rennes, France

^b Univ Rennes, EA 7449 REPERES, 35000 Rennes, France

^c Aix Marseille Université, APHM, INSERM, institut de neurosciences des systèmes UMR 1106, centre régional de pharmacovigilance, service de pharmacologie clinique, 13005 Marseille (France)

^d Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, Lille neuroscience & cognition, UMR-S1172, degenerative and vascular cognitive disorders, 59000 Lille, France

^e Service de pharmacologie médicale et clinique, facultés de médecine, CHU, INSERM 1027, Université Paul Sabatier, 31000 Toulouse, France

^f Centre régional de pharmacovigilance, pharmacoépidémiologie et information sur le médicament, CHU Caen, 14000 Caen, France

Reçu les 6 octobre 2020 ; accepté le 4 décembre 2020

***Auteur correspondant.** Centre régional de pharmacovigilance, pharmacoépidémiologie et information sur le médicament, CHU Rennes, rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France.

Adresse e-mail : luciemarie.scailteux@chu-rennes.fr (L.-M. Scailteux)

Summary

Objective. The aim of this study was to describe the profile of adverse drug reactions (ADRs) observed with abiraterone and enzalutamide, based on cases registered in the French regional pharmacovigilance centres to identify potential pharmacovigilance signals. *Methods.* We extracted from the French pharmacovigilance database all cases of ADRs or drug interactions involving abiraterone or enzalutamide from the time they market authorization date until December 31st, 2017. Signal detection results have been transmitted by the French Agency for Health Products (ANSM). The data were compared with those of the risk management plans for each drug and the literature. *Results.* Among the 233 observations analyzed, nearly 62% involved abiraterone as a suspect drug and 38% involved enzalutamide; only 1 case involved both drugs. The ADRs profile is different between the drugs. Abiraterone is mostly associated with expected cardiac diseases (heart failure, QT prolongation), expected with the drug. Also described, several cases of hepatotoxicity have been reported, however some cases with fatal outcome suggest that despite a follow-up of the liver function tests, it is difficult to anticipate this risk. Signals concerning acute renal failure and ischemic stroke have arisen. Enzalutamide is more particularly associated with various neurological disorders (convulsions, hallucinations, fatigue, memory impairment) expected with the drug. While ischemic heart disease is also expected, signals of heart failure and atrial fibrillation have arisen. A potential hepatotoxicity of the molecule is discussed because of cases of cholestatic hepatitis. *Conclusion.* The analysis of the French pharmacovigilance database cases allows to confirm an expected and monitored risk profile in the risk management plan for both drugs. Several signals have arisen, some of which will be investigated through a pharmacoepidemiology study.

KEYWORDS

Abiraterone; Enzalutamide; Adverse drug reaction; Pharmacovigilance

Résumé

Objectif. L'objectif de cette étude était de décrire le profil d'effets indésirables de l'abiratérone et l'enzalutamide, à partir des cas enregistrés par les centres régionaux de pharmacovigilance français pour identifier de potentiels signaux de pharmacovigilance. *Méthodes.* Nous avons extrait de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) toutes les notifications de cas d'effets indésirables ou d'interaction médicamenteuse impliquant en suspect ou en interaction abiratérone ou enzalutamide depuis leur mise sur le marché jusqu'au 31/12/2017. La détection automatisée du signal a été transmise par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données ont été comparées à celles des plans de gestion de risque (PGR) de ces médicaments et des données de la littérature. *Résultats.* Parmi les 233 observations analysées, près de 62 % impliquaient l'abiratérone comme médicament suspect et 38 % l'enzalutamide ; 1 seul cas impliquait les deux médicaments. Comme attendu, le profil d'effets indésirables est différent entre les médicaments. L'abiratérone est majoritairement associé à des atteintes cardiaques (insuffisances cardiaques, allongement du QT), attendues avec ce médicament. Plusieurs cas d'hépatotoxicité sont rapportés, cependant les cas d'issue fatale suggèrent que malgré un suivi du bilan hépatique décrit dans la monographie, il est difficile d'anticiper ce risque. Des signaux concernant les insuffisances rénales aiguës et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ont émergé. L'enzalutamide est plus particulièrement associé à des troubles neuro-psychiatriques divers (convulsions, hallucinations, trouble de la mémoire) et de la fatigue, attendus avec ce médicament. Alors que les cardiopathies ischémiques font partie des risques importants identifiés, des signaux d'insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire ont émergé. Une potentielle hépatotoxicité du médicament se discute devant des cas d'hépatite cholestatique. *Conclusion.* L'analyse des cas de la BNPV permet de confirmer un profil d'effets indésirables attendu et suivi dans les PGR pour ces deux médicaments. Plusieurs signaux ont émergé dont certains seront investigués au travers d'une étude de pharmacoépidémiologie.

MOTS CLÉS

Abiraterone ; Enzalutamide ; Effets indésirables ; Pharmacovigilance

Journal Pre-proof

Abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AVC : accident vasculaire cérébral

BNPV : base nationale de pharmacovigilance

CRPV : centres régionaux de pharmacovigilance

DAS : détection automatisée du signal

EI : effet indésirable

IAM : interaction médicamenteuse

IC : insuffisance cardiaque

INR : *international normalized ratio*

IRA : insuffisance rénale aiguë

PGR : plan de gestion des risques

PRES : *posterior reversible encephalopathy syndrome*

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SIADH : sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique

SPEAR : *safety and performance of enzalutamide and abiraterone*

Introduction

Considérées comme des hormonothérapies dites de nouvelle génération, abiratéronne (Zytiga[®], Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgique) et enzalutamide (Xtandi[®], Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, Pays-Bas) sont utilisés depuis le début des années 2010 dans le traitement du cancer de prostate à un stade avancé, dit résistant à la castration (chimique) ; l'abiratéronne a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en septembre 2011 et l'enzalutamide en juin 2013. Récemment, plusieurs essais cliniques ont montré leur efficacité à des stades plus précoces [1] justifiant de nouvelles indications [2,3]. Le profil d'effets indésirables de ces deux médicaments est principalement fondé sur les données des essais cliniques et de quelques études observationnelles d'effectif réduit ne faisant apparaître que les effets indésirables (EI) les plus fréquents et de survenue précoce [4–6] détaillés ci-dessous.

Abiratéronne

De par son mécanisme d'action, l'abiratéronne inhibe l'enzyme CYP-17 impliquée dans la synthèse des androgènes en particulier au niveau des glandes surrénales et des cellules cancéreuses de la prostate. Outre une diminution de synthèse de cortisol, l'accumulation de métabolites en amont induit une augmentation de la production de minéralocorticoïdes. Des EI comme rétention hydro-sodée et œdèmes, hypertension artérielle, décompensation d'insuffisance cardiaque (IC) et hypokaliémie facteur de risque de torsade de pointe pour un médicament allongeant le QT sont ainsi attendus. C'est pourquoi l'administration concomitante d'un glucocorticoïde est recommandée : grâce à un rétrocontrôle négatif, il réduit la stimulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et limite la survenue et la sévérité des EI. Selon le résumé des caractéristiques (RCP) de Zytiga[®], ces EI sont fréquents à très fréquents, à l'exception de l'allongement de l'intervalle QT de fréquence indéterminée [7], et justifient la réalisation d'un bilan cardiaque avant instauration du médicament et en cours de traitement. L'hépatotoxicité fait également partie des risques importants identifiés avec l'abiratéronne. La monographie précise une augmentation très fréquente des transaminases, et de rares cas d'insuffisances hépatiques et hépatites fulminantes. La réalisation d'un bilan hépatique est recommandée 2 fois par mois le premier trimestre puis 1 fois par mois.

Enzalutamide

L'asthénie, les chutes et les fractures ont fréquemment été observées dans les essais cliniques impliquant l'enzalutamide et font partie des risques importants identifiés dans le PGR de Xtandi® [8]. L'hypertension artérielle et les syndromes des jambes sans repos sont également fréquents. Le RCP de Xtandi® indique par ailleurs la survenue de troubles cardiovasculaires : cardiopathies ischémiques (fréquentes) et allongement de l'intervalle QT (fréquence indéterminée) [9]. Peu fréquentes, les convulsions sont également mentionnées dans le PGR comme un risque important identifié. Des modèles animaux et des études *in vitro* ont montré que l'enzalutamide franchissait la barrière hémato-encéphalique et pourrait être à l'origine d'une inhibition de l'activité du GABA, abaissant ainsi le seuil épiléptogène [10,11]. Rapportées dans plusieurs essais cliniques et en post-AMM [12–15], leur incidence en vie en réelle chez des patients traités et présentant des facteurs de risque de convulsion semblait similaire à celle observée chez des patients présentant un cancer de prostate résistant à la castration mais non exposés à la molécule [16]. La survenue d'un épisode convulsif doit faire réévaluer l'utilisation ultérieure du médicament au cas par cas [8]. Outre plusieurs biais méthodologiques, certaines études suggèrent davantage de troubles neurologiques et généraux dont fatigue et déclin cognitif sous enzalutamide par rapport à abiratérone [17,18].

Objectif

Une meilleure connaissance du profil d'EI, en particulier ceux rapportés en vie réelle, est essentielle pour une meilleure gestion et prévention des EI à l'échelon individuel, et s'assurer d'un rapport bénéfice / risque favorable à l'échelon populationnel.

L'objectif de cette étude était de décrire le profil d'effets indésirables de l'abiratérone et l'enzalutamide, à partir de l'analyse des cas enregistrés par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) français, pour identifier de potentiels signaux de pharmacovigilance [19].

Méthode

Nous avons utilisé la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) qui comprend l'ensemble des cas d'EI notifiés par les professionnels de santé et les patients aux 31 CRPV français. Pour chaque notification d'EI chez un patient donné, outre une description du tableau clinique et de sa gravité, une analyse de l'imputabilité médicamenteuse, prenant en compte les critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques est réalisée utilisant la méthode française d'imputabilité [19,20].

Nous avons extrait de la BNPV tous les cas enregistrés depuis la mise à disposition sur le marché français de Zytiga® et Xtandi® jusqu'au 31/12/17, impliquant « abiratérone » et « enzalutamide » en substance, codés « suspect » ou « interaction ».

Nous avons par ailleurs pris en compte les résultats de la détection automatique du signal (DAS) réalisée et transmise par l'Agence nationale de sécurité du médicament et produits de santé (ANSM). La DAS est une analyse de disproportionnalité cherchant à détecter, dans le cas présent, une potentielle sur-représentation d'un EI survenu avec un médicament d'intérêt comparativement aux autres cas d'EI enregistrés dans la BNPV. Un signal correspond à un nombre de notifications de l'EI d'intérêt supérieur à celui attendu, c'est-à-dire un taux de notification « disproportionné » d'un EI particulier associé à un médicament d'intérêt par rapport aux autres effets notifiés dans une base de données de pharmacovigilance [21]. La DAS a été réalisée sur tous les couples médicament/EI des cas enregistrés dans la BNPV sur la période du 01/01/2000 au 02/10/2018. Requêtant sur le *low level term* codé [22], la méthode statistique utilisée est la méthode bayésienne GPS [23] ; le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

Outre l'âge et le sexe des patients, différentes variables ont été recueillies et analysées concernant les EI, incluant la gravité, le type d'EI relié à la classe organe, les médicaments impliqués et l'évolution. Nous avons analysé séparément les observations imputant l'abiratérone ou l'enzalutamide (qu'ils soient seuls suspects ou non) et celles impliquant l'abiratérone et l'enzalutamide dans la même observation. Pour chaque classe organe, stratifiée par gravité, nous avons décrit le nombre de cas, le type d'EI et le nombre de cas d'évolution fatale.

Spécifiquement avec l'abiratérone, une estimation du taux de notification annuel d'hépatites fatales (intervalle de confiance à 95 % [IC95%]) a été réalisée prenant en compte le nombre de patients exposés annuellement. Nous avons consulté la base Medic^{AM} fournissant le nombre de boîtes remboursées par an par médicament pour approximer le nombre de patients exposés annuellement [24]. Lissant sur une année donnée le nombre de boîtes remboursées, nous avons posé deux hypothèses : 1) une posologie maximale a été utilisée (soit 1 boîte remboursée par mois et par patient) ; 2) un ajustement de posologie à demi-dose a été réalisé chez tous les patients (1 boîte remboursée tous les 2 mois par patient ; hypothèse en lien avec les mentions du RCP indiquant, chez les patients ayant présenté une augmentation des transaminases, l'arrêt puis la reprise possible du traitement à demi-dose).

Les EI enregistrés dans la BNPV ont ensuite été confrontés avec les données de pharmacovigilance issues de diverses sources de données (PGR, RCP de Zytiga[®] [7] et Xtandi[®] [9], DAS et littérature scientifique). Le statut de l'EI a été classé suivant les différentes sources selon sa fréquence de survenue et les termes décrivant les EI (termes exacts ou proches).

Résultats

Depuis la commercialisation des deux médicaments jusqu'au 31/12/2017, 236 observations ont été recensées dont 3 ont été secondairement exclues (un doublon et 2 observations indiquant que l'étiologie médicamenteuse avait été secondairement écartée). Au total, 233 observations ont été analysées : 144 cas concernaient l'abiratérone (61,8 %), 88 concernaient l'enzalutamide (37,8 %) et 1 cas (0,4 %) impliquait à la fois l'abiratérone et l'enzalutamide comme médicaments suspects. Ce dernier cas concernait un patient de 67 ans ayant présenté une IC après avoir été successivement traité par abiraterone pendant 21 mois puis par enzalutamide pendant 2 mois.

Les résultats présentés ci-après ont concerné les observations impliquant d'une part l'abiratérone et d'autre part l'enzalutamide. La répartition des cas par classe organe et par molécule est présentée Fig. 1. Le détail du nombre de cas par classe-organe et médicament ainsi que les résultats de la DAS sont présentés dans les compléments électroniques eTableau 1 et eTableau 2, respectivement.

Abiratéron

Concernant l'abiratéron, 95 des 144 observations (66 %) impliquaient l'abiratéron (+/- une corticothérapie) comme seul médicament suspect. Trois cas décrivaient une utilisation chez des femmes dans le traitement de cancer du sein (hors AMM). L'âge médian des patients exposés était de 76 ans (Q1-Q3 : 68-82). Près de 85 % des observations (n = 122) comportaient un critère de gravité dont 14 décès (Tableau 1).

Près de 35 % des observations concernaient des affections cardiaques, suivies par les atteintes hépatiques (11 %) et les troubles du métabolisme (8 % ; incluant en majorité des hypokaliémies isolées dont un cas lié à une interaction médicamenteuse avec l'association irbésartan / hydrochlorothiazide). L'ensemble des EI de ces classes organes a été identifié comme signal dans la DAS (eTableau 1). On retiendra cependant trois cas d'atteinte hépatique d'évolution fatale (rapportés en 2012 et 2014), dont une hépatite fulminante, survenus respectivement après 15 jours, 2 mois et 5 mois de traitement, avec pour deux cas l'absence d'autre étiologie. Les taux de notification annuels d'hépatites fatales sont indiqués dans l'eTableau 3.

Parmi les EI inattendus, 3 cas d'IRA isolée sont rapportés. Deux sont survenues dès la première semaine de traitement par abiratéron, avec des valeurs de créatininémies atteignant 460 et 700 $\mu\text{mol/L}$ respectivement et motivant l'arrêt du traitement (évolution favorable dans un cas et inconnue dans l'autre). Le dernier cas concernait une IRA survenue dans un contexte d'anasarque (sans mention d'une potentielle atteinte cardiaque) après 3 semaines de traitement et d'évolution favorable après arrêt du traitement. L'IRA est identifiée comme signal dans la DAS. Par ailleurs, les observations d'AVC, essentiellement ischémiques, survenant dans les premières semaines à mois de traitement, interrogent sur le lien avec le médicament ; le résultat de la DAS confirme le signal à explorer. Enfin, on retiendra un cas d'IAM chez un patient recevant de la fluindione ayant présenté une épistaxis majeure avec INR à 3,9 (versus 2,1 deux semaines plus tôt, avant l'introduction d'abiratéron).

Enzalutamide

Concernant l'enzalutamide, 63 des 88 observations (72 %) impliquaient la molécule comme seul médicament suspect. Toutes les observations concernaient des hommes dans l'indication du traitement du cancer de la prostate. L'âge médian était de 71 ans (Q1-Q3 : 53-86 ans). Concernant la gravité, 75 % des cas (n = 66) comportaient un critère de gravité dont 5 décès (Tableau 1).

Les effets indésirables neurologiques étaient les plus fréquemment rapportés (23 %) incluant, entre autre, convulsions, neuropathies, accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques et des tableaux d'encéphalopathie. La plupart des autres classe-organes incluait moins de 10 cas patients (eTableau 2), avec des atteintes diverses au sein d'une même classe organe. Concernant la DAS, en raison d'un nombre trop limité de cas, de cas insuffisamment documentés, d'autres étiologies ou d'autres médicaments imputés connus pour induire les EI d'intérêt, plusieurs signaux potentiels sont en attente de cas complémentaires (eTableau 2).

Parmi les EI inattendus, 7 cas de troubles psychiatriques, incluant deux cas de suicide (peu documentés) dont 1 dans un contexte de syndrome dépressif avec décès récent de l'épouse ; cet EI est identifié comme signal dans la DAS. Six cas d'atteinte cardiaque sont rapportés : 1 cas de syndrome coronarien aigu, 1 angor instable et 4 cas d'IC ou de décompensation cardiaque dont 1 cas avec fibrillation auriculaire. L'IC et la fibrillation auriculaire sont identifiées comme signal dans la DAS. Concernant les atteintes hépatiques, sont entre-autres recensées 3 hépatites mixtes, survenant sous 1 à 3 mois après le début du traitement, ainsi que 2 atteintes fatales impliquant plusieurs médicaments suspects : 1 cas concernait une cholestase avec probable syndrome hépato-rénal et encéphalopathie hépatique ayant conduit au décès du patient 3 semaines après l'introduction d'enzalutamide ; le bilan virologique était négatif et l'imagerie ne montrait pas d'argument pour une localisation secondaire hépatique. Dans l'autre cas, après une augmentation isolée des phosphatases alcalines, une insuffisance hépatique a conduit au décès du patient après avoir reçu successivement docétaxel, abiratérone, enzalutamide (décès à J30 de l'arrêt de ce dernier) et à J10 d'une chimiothérapie par cabazitaxel ; l'échographie montrait une ascite péri-hépatique, pas de dilatation des veines biliaires et des veines sus hépatiques perméables. Cependant, aucune autre information n'était disponible quant au bilan étiologique. Les hépatites cholestatiques sont identifiées comme un signal dans la DAS.

Quatre cas d'interactions médicamenteuses sont rapportés avec l'enzalutamide. Le premier concernait un surdosage en digoxine ($> 4 \mu\text{g/l}$) avec hyperkaliémie à $5,1 \text{ mmol/l}$, associé, sur l'électrocardiogramme à une fibrillation auriculaire lente, un bloc de branche droit, un QT long ainsi qu'à des troubles de la repolarisation. Le deuxième cas concernait une suspicion de diminution de l'efficacité des opiacés (Skenan[®], Oxycontin[®]). Le troisième cas concernait une interaction avec la lamotrigine ayant conduit à la récurrence de crises épileptiques généralisées ; la concentration plasmatique de la lamotrigine était infra-thérapeutique ($0,85$ pour une cible entre 2 et $15 \mu\text{g/mL}$). Le dernier cas concernait une augmentation de l'INR sans anémie ni saignement extériorisé chez un patient traité par fluindione.

Discussion

Utilisant les données de la BNPV, nous décrivons ici le profil d'EI associés à la prise d'abiratérone et d'enzalutamide utilisés dans le traitement du cancer de prostate résistant à la castration depuis leur commercialisation jusqu'au 31/12/2017. Comme attendu, le profil d'EI est différent entre les médicaments et conforme à ce qui est décrit dans les essais cliniques et leurs méta-analyses [25–29], et dans les analyses des bases de pharmacovigilance française, européenne et internationale [30–33]. Nous discutons ci-dessous uniquement les EI inattendus, graves ou suscitant une attention particulière.

Abiratérone

Effets indésirables attendus mais suscitant une attention particulière

Les trois cas d'hépatotoxicité d'évolution fatale que nous avons recensés, dont un cas d'hépatite fulminante, suggèrent que, malgré un suivi du bilan biologique, il apparaît difficile d'anticiper la gravité de l'atteinte hépatique. La littérature fait apparaître deux cas d'hépatites fulminantes fatales survenues après 1 mois et 7-8 semaines de traitement par abiratérone, respectivement

[34,35] ; l'origine asiatique des patients serait un facteur de risque probable [36]. Les taux de notification d'hépatites fatales rapportées en 2012 et 2014 (premières années de commercialisation du médicament) sont cohérents avec la fréquence rare mentionnée dans le RCP de Zytiga® [7]. La sensibilisation des cliniciens au risque de survenue d'atteintes hépatiques graves reste primordiale.

Effets indésirables inattendus

Trois cas d'insuffisance rénale aiguë isolée sont rapportés dans la BNPV, cet EI étant identifié comme signal dans la DAS. Dans la littérature, hormis des cas d'IRA survenant dans un contexte de rhabdomyolyse [37–39], nous n'avons pas identifié d'autre cas d'IRA sous abiratérone. Ce signal mérite de plus amples investigations.

Les 3 cas d'AVC ischémiques rapportés dans la BNPV sont aussi identifiés comme signal dans la DAS. Il existe un lien de causalité entre fibrillation auriculaire et AVC ischémique [40]. Bien que les fibrillations auriculaires soient mentionnées dans le RCP de Zytiga®, les AVC n'y figurent pas [7]. Dans une étude observationnelle chez 51 patients exposés présentant par ailleurs des antécédents cardiovasculaires, aucun événement cardiovasculaire n'a été constaté [41]. Bien que la littérature ne fasse pas apparaître de cas d'AVC sous abiratérone, au vu des autres données de pharmacovigilance, il apparaît pertinent d'investiguer plus en détail ce signal.

Concernant le cas d'interaction médicamenteuse (IAM) avec la fluindione, aucune mention d'interaction avec les AVK ne figure dans le RCP de Zytiga® ni dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (dernière version, octobre 2020 [42]). Or, l'abiratérone inhiberait de façon modérée le CYP 2C9 [43] impliqué dans la métabolisation des AVK [44] et est un inhibiteur modéré du CYP 3A4 et faible de la P-gp. À noter que la fluindione ayant fait l'objet d'une restriction d'utilisation réservée au renouvellement des prescriptions et d'un arrêt des initiations de Préviscan® fin 2018 [45], cette association devrait donc être de moins en moins observée. Une IAM potentielle avec les AVK reste cependant à considérer, en particulier chez les patients traités par warfarine porteurs d'une valve cardiaque mécanique pour lesquels un suivi très rapproché de l'INR est indiqué [46]. Aucun ajustement posologique de la

molécule n'est recommandé avec les anticoagulants oraux directs (dabigatran [métabolisé par la P-gp], rivaroxaban et apixaban [substrats de CYP 3A4]) [7,46].

Enzalutamide

Effets indésirables attendus mais suscitant une attention particulière

Des IAM sont attendues avec l'enzalutamide en raison de son profil inducteur puissant du CYP 3A4, modéré du CYP 2C9 et 2C19 ; il inhiberait par ailleurs la P-gp [47].

Concernant la digoxine, substrat de la P-gp, une interaction, d'issue potentiellement grave, apparaît plausible avec l'enzalutamide comme le suggère le cas de surdosage massif en digoxine rapporté dans la BNPV et décrit dans les résultats. La digoxine est mentionnée dans la rubrique « interactions médicamenteuses » du RCP de Xtandi® et doit être utilisée avec prudence au vue des données *in vitro* (effet *in vivo* non étudié) et de la marge thérapeutique du médicament ; cette interaction n'apparaît pas dans le Thésaurus de l'ANSM. La littérature fait quant à elle apparaître plusieurs cas récents d'interaction de l'enzalutamide avec la méthode de dosage de la digoxine, mettant en évidence des concentrations supra- ou thérapeutiques en digoxine chez des patients n'ayant pas consommé de digoxine ou interrompu leur traitement depuis plusieurs semaines [48,49].

L'utilisation de certains analgésiques morphiniques métabolisés majoritairement par le CYP 3A4 et faiblement par le 2D6, pourrait en association à l'enzalutamide conduire à une analgésie moindre voire insuffisante [50–52] comme mentionné dans le RCP [9].

Contrairement aux cas rapportés dans la BNPV et la littérature décrivant une augmentation de l'INR (+/- saignement extériorisé) [53], une diminution de l'efficacité des anticoagulants métabolisés par le CYP 2C9 (warfarine, fluindione) est attendue avec l'enzalutamide [54]. Selon une revue de la littérature, l'utilisation d'un anticoagulant oral doit être prudente en cas d'association à l'enzalutamide [55], le RCP de Xtandi® mentionnant par ailleurs une association déconseillée avec les anticoagulants métabolisés par le CYP 2C9, et si nécessaire, requérant un suivi rapproché de l'INR [9]. Le Thésaurus de l'ANSM est sans information à ce sujet.

Effets indésirables inattendus

Concernant les 2 cas, très peu documentés, de troubles du comportement avec suicide rapportés dans la BNPV dont un dans un contexte de décès récent d'un proche, ces EI ne font pas partie des atteintes psychiatriques rapportées avec ce médicament, contrairement à l'anxiété mentionnée comme fréquente dans le RCP de Xtandi® [9]. L'analyse de disproportionnalité fait apparaître un signal sur les notifications de suicides. La littérature n'évoque pas spécifiquement de trouble psychiatrique sous enzalutamide. À noter l'impact significatif du cancer de prostate sur la santé mentale des patients [56]. Par ailleurs, à ce stade de la maladie, les patients ont reçu pendant plusieurs années une thérapie par déprivation d'androgène (« ADT » ; hormonothérapie de 1^{ère} génération), à poursuivre au cours du traitement par abiratérone ou enzalutamide [1], et connue pour induire des troubles de l'humeur et des dépressions [57]. Bien qu'en l'état nous ne puissions conclure sur le risque, nos résultats doivent inciter à rester attentif aux troubles psychiatriques sous enzalutamide.

Plusieurs cas d'IC dont un cas avec fibrillation auriculaire sont enregistrés dans la BNPV et apparaissent comme des signaux dans la DAS. Une analyse post-hoc de l'essai de phase II TERRAIN (comparant enzalutamide et bicalutamide) a identifié, dans le groupe enzalutamide, plusieurs cas d'évènements indésirables cardiaques dont l'IC et la fibrillation auriculaire chez des patients présentant, pour certains, des facteurs de risque cardiovasculaires [58]. Par ailleurs, davantage de cas de fibrillation auriculaire ont été observés chez les patients ≥ 75 ans (12 %) exposés au médicament comparativement aux patients de moins de 75 ans (0,8 %). Ces évènements n'avaient pas été signalés comme tel dans les précédents essais cliniques impliquant le médicament ou avaient possiblement été regroupés parmi les « troubles cardiovasculaires » [59,60], limitant l'analyse du profil de sécurité sur ces types d'atteinte cardiaque. Considérant l'impact de ces atteintes cardiaques en termes de santé publique dans les pays occidentaux [61–63], ces signaux mériteraient d'être investigués.

Quelques cas d'atteinte hépatique, plutôt cholestatique, dont 2 d'évolution fatale sont rapportés dans la BNPV. Non mentionnée parmi les EI de l'enzalutamide mais identifiée comme signal dans la DAS, l'hépatotoxicité, en particulier de type cholestatique, n'est pas

décrite dans la littérature. Malgré cette absence, devant la plausibilité des cas et le caractère potentiellement grave, ce signal mériterait d'être investigué.

Forces et limites

La principale force de notre étude réside dans l'analyse d'un nombre important de cas d'EI. Par ailleurs, contrairement aux bases européennes et mondiales de pharmacovigilance, la BNPV contient diverses données cliniques, cette documentation plus complète contribuant à une meilleure appréhension des signaux de pharmacovigilance.

La première limite concerne l'utilisation de la BNPV comme source de données. En effet, les cas enregistrés proviennent essentiellement de la notification spontanée mais il existe une sous-notification importante. Cependant, nous avons ciblé notre analyse sur les EI rares, graves et/ou inattendus, plus volontiers notifiés par les cliniciens que les EI fréquents et connus.

La seconde limite concerne la requête dans la BNPV qui a inclu des observations saisies jusqu'au 31/12/2017. Or la DAS, transmise ultérieurement, a été réalisée du 01/01/2000 au 02/10/2018. Cependant, les résultats de l'analyse de disproportionnalité ne mettent pas en évidence d'autres signaux d'EI, c'est-à-dire, des signaux concernant des EI qui auraient été déclarés en 2018 et que nous n'avons pas inclus dans notre analyse de cas.

Perspectives

À titre exploratoire, nous avons recherché dans la BNPV les cas de décès survenus sous abiratérone ou enzalutamide entre le 01/01/2018 et le 31/08/2020 : 2 cas ont été rapportés sous abiratérone (un cas d'hépatite cytolytique et un cas d'hypokaliémie) et 2 cas sous enzalutamide (un cas d'infarctus du myocarde et un cas d'aggravation rapide de l'état du patient dans un contexte d'hallucinations visuelles avec asthénie, dorsalgie et faiblesse musculaire). Ces données ne viennent pas modifier les conclusions relatives à l'analyse des données de la BNPV sur la période d'étude jusqu'au 31/12/2017.

Par ailleurs, utilisant les données de l'Assurance maladie, l'étude de pharmacologie « SPEAR » (*safety and performance of enzalutamide and abiraterone*) vise à décrire plus en détail le profil de sécurité d'abiraterone et enzalutamide, en particulier sur les atteintes cardiaques et hépatiques [64]. Certains signaux soulevés dans la présente étude seront investigués [65]. Les résultats sont attendus fin 2020.

Conclusion

Utilisant la BNPV, nous avons analysé tous les cas d'EI rapportés sous abiraterone et enzalutamide depuis leur commercialisation jusqu'au 31/12/2017.

Parmi les risques importants identifiés pour l'abiraterone, la survenue des atteintes hépatiques à issue fatale est préoccupante. Un suivi rapproché du bilan hépatique doit être réalisé par les cliniciens avant introduction du médicament. Bien que l'estimation du taux de notification d'hépatites fatales semble en accord avec les données du RCP, l'analyse des cas de la BNPV semble montrer que ce suivi n'a pas permis d'anticiper ce risque. De nouveaux signaux, les IRA et les AVC ischémiques, ont par ailleurs émergé de l'analyse des cas de la BNPV, confirmés par les résultats de la DAS.

Avec l'enzalutamide, alors que les cardiopathies ischémiques sont connues avec le médicament, notre analyse a fait apparaître des cas d'IC et de fibrillation auriculaire qui mériteraient de plus amples investigations. Des troubles du comportement dont des suicides ont été rapportés, ne permettent pas de se prononcer quant au risque psychiatrique induit par le médicament mais devant inciter les cliniciens à rester attentifs à la santé mentale de leurs patients dès l'instauration de l'enzalutamide. Enfin, non connues avec ce médicament, des hépatites, plutôt cholestatiques et parfois d'issue fatale, ont été rapportées de façon précoce faisant soulever la question de son hépatotoxicité. Ces différents signaux sont également confirmés par l'analyse de disproportionnalité.

Concernant les IAM, l'association enzalutamide / digoxine doit rester prudente, des cas de surdosage en digoxine cliniquement significatifs et d'interaction avec la méthode de dosage de la digoxine ayant été rapportés. Enfin, les cliniciens doivent rester vigilants quant à la gestion

de l'anticoagulation et de l'antalgie chez les patients exposés à l'abiratérone ou l'enzalutamide, prenant en compte de potentielles IAM via les CYP 3A4 et 2D6 et la P-gp.

La réalisation de l'étude de pharmacoépidémiologie « SPEAR » pourra apporter des éléments complémentaires permettant de valider ou non certains signaux de PV, en précisant le profil d'EI des deux médicaments.

Journal Pre-proof

Remerciements

Nous remercions Mehdi Benkebil et Pascal Auriche de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Journal Pre-proof

Références

- [1] Mottet N, Cornford P, van den Berg RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, et al. EAU Guidelines: prostate cancer. Uroweb. 2020. https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_4. [Consulté le 4 décembre 2020].
- [2] HAS. Commission de la transparence_Avis_16 mai 2018_ abiraterone (Zytiga®). 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16729_ZYTIGA_PIC_EI_avis2_CT16729.pdf. [Consulté le 4 décembre 2020 (24 pp.)].
- [3] HAS. Commission de la transparence_Avis_12 juin 2019_Enzalutamide (Xtandi®). 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17551_XTANDI_PIC_EI_Avis2_CT17551.pdf. [Consulté le 4 décembre 2020 (20 pp.)]
- [4] Sternberg CN. Enzalutamide, an oral androgen receptor inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2019;15(13):1437–57.
- [5] Marchioni M, Sountoulides P, Bada M, Rapisarda S, De Nunzio C, Tamburro FR, et al. Abiraterone in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of ‘real-life’ studies. *Ther Adv Urol* 2018;10(10):305–15.
- [6] Castellan P, Castellucci R, Marchioni M, De Nunzio C, Tema G, Primiceri G, et al. A drug safety evaluation of abiraterone acetate in the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(9):759–67.
- [7] Zytiga® - résumé des caractéristiques du produit. 23 juillet 2020) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_fr.pdf. [Consulté le 4 décembre 2020 (81 pp.)].
- [8] Summary of risk management plan for XTANDI (enzalutamide). 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xtandi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. [Consulté le 4 décembre 2020 (6 pp.)].
- [9] Xtandi® - Résumé des caractéristiques du produit. Mars 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_fr.pdf. [Consulté le 4 décembre 2020 (86 pp.)].
- [10] Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph J, Tran C, Ouk S, Dilhas A, et al. ARN-509: a novel anti-androgen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* 2012;72(6):1494–503.
- [11] Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, Ravanti L, Aho E, Wohlfahrt G, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015;5:12007.
- [12] Merseburger AS, Haas GP, von Klot CA. An update on enzalutamide in the treatment

of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2015;7(1):9–21.

[13] Ryan C, Wefel JS, Morgans AK. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(2):207–19.

[14] Iwanishi T, Yumiba S, Koida Y, Kobayashi M, Komori K, Ono Y. A case of castration-resistant prostate cancer with fatal convulsive seizure after administration of enzalutamide. *Hinyokika Kyo* 2017;63(10):431–3.

[15] Murata M, Takizawa I, Maruyama R, Kasahara T, Hara N, Tomita Y. Enzalutamide-induced severe thrombocytopenia complicated by a seizure in a 76-year-old man with castration-resistant prostate cancer. *IJU Case Rep* 2019;2(1):9–11.

[16] Slovin S, Clark W, Carles J, Krivoshik A, Park JW, Wang F, et al. Seizure rates in enzalutamide-treated men with metastatic castration-resistant prostate cancer and risk of seizure: the UPWARD study. *JAMA Oncol* 2018;4(5):702–6.

[17] Pilon D, Behl AS, Ellis LA, Robitaille MN, Lefebvre P, Dawson NA. Assessment of real-world central nervous system events in patients with advanced prostate cancer using abiraterone acetate, bicalutamide, enzalutamide, or chemotherapy. *Am Health Drug Benefits* 2017;10(3):143–53.

[18] Shore ND, Saltzstein D, Sieber P, Mehlhaff B, Gervasi L, Phillips J, et al. Results of a real-world study of enzalutamide and abiraterone acetate with prednisone tolerability (REAACT). *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(6):457–463.e6.

[19] Moore N, Berdai D, Blin P, Droz C. Pharmacovigilance - The next chapter. *Thérapie* 2019;74(6):557–67.

[20] Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégau B. Causality assessment in pharmacovigilance: the French method and its successive updates. *Thérapie* 2016;71(2):179–86.

[21] Faillie JL. Case-non-case studies: principle, methods, bias and interpretation. *Thérapie* 2019;74(2):225–32.

[22] Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf* 1999;20(2):109–17.

[23] Dumouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *The American Statistician* 1999;53(3):177–90.

[24] L'Assurance maladie. ameli.fr - Medic'AM - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur. 2020. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2012-2014.php>. [Consulté le 4 décembre 2020].

- [25] Roviello G, Sigala S, Sandhu S, Bonetta A, Cappelletti MR, Zanotti L, et al. Role of the novel generation of androgen receptor pathway targeted agents in the management of castration-resistant prostate cancer: A literature based meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 2016;61:111–21.
- [26] Roviello G, Sigala S, Danesi R, Re MD, Bonetta A, Cappelletti MR, et al. Incidence and relative risk of adverse events of special interest in patients with castration resistant prostate cancer treated with CYP-17 inhibitors: A meta-analysis of published trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:12–20.
- [27] Zhu J, Liao R, Su C, Liang D, Wu J, Qiu K, et al. Toxicity profile characteristics of novel androgen-deprivation therapy agents in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(2):193–8.
- [28] Moreira RB, Debiase M, Francini E, Nuzzo PV, Velasco GD, Maluf FC, et al. Differential side effects profile in patients with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017 13;8(48):84572–8.
- [29] Zheng X, Zhao X, Xu H, Han X, Xu H, Dong X, et al. Efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide for castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(44):e17748.
- [30] De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Voglino O, Sica A, Baldassarri V, et al. Adverse events related to abiraterone and enzalutamide treatment: analysis of the EudraVigilance database and meta-analysis of registrational phase III studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(2):199-206.
- [31] Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, Waintraub X, Gandjbakhch E, Bachelot A, et al. Androgenic effects on ventricular repolarization: a translational study from the international pharmacovigilance database to iPSC-cardiomyocytes. *Circulation* 2019;140(13):1070–80.
- [32] Salem JE, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Waintraub X, Gandjbakhch E, Hidden-Lucet F, et al. Clinical characterization of men with long QT syndrome and torsades de pointes associated with hypogonadism: A review and pharmacovigilance study. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112(11):699-712.
- [33] Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Pariente A, Shaffer CM, Malouf GG, Dureau P, et al. Heart failure and atrial tachyarrhythmia on abiraterone: A pharmacovigilance study. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;113(1):9-21.
- [34] Yumiba S, Komori K, Iwanishi T, Koida Y, Kobayashi M, Ono Y. A case of fulminant hepatitis after administration of abiraterone acetate. *Hinyokika Kyo* 2017;63(11):479–82.

- [35] Singh P, Sinha A, Lama Tamang TG, Chandra AB, Huang YJ. Abiraterone-associated fulminant liver failure. *Am J Ther* 2018;25(4):e505–6.
- [36] Ahmad J, Odin JA. Epidemiology and genetic risk factors of drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2017;21(1):55–72.
- [37] Neyra JA, Rocha NA, Bhargava R, Vaidya OU, Hendricks AR, Rodan AR. Rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in a cancer patient exposed to denosumab and abiraterone: a case report. *BMC Nephrol* 2015;16:118.
- [38] Moore DC, Moore A. Abiraterone-induced rhabdomyolysis: A case report. *J Oncol Pharm Pract* 2017;23(2):148–51.
- [39] Dineen M, Hansen E, Guancial E, Sievert L, Sahasrabudhe D. Abiraterone-induced rhabdomyolysis resulting in acute kidney injury: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24(4):314–8.
- [40] Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke* 2016;47(3):895-900.
- [41] Verzoni E, Grassi P, Ratta R, Niger M, De Braud F, Valdagni R, et al. Safety of long-term exposure to abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer and concomitant cardiovascular risk factors. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8(5):323–30.
- [42] ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2020. <http://www.ansm.sante.fr>. [Consulté le 4 décembre 2020].
- [43] Han CS, Patel R, Kim IY. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of abiraterone acetate for treating metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11(6):967–75.
- [44] Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(12):1227–46.
- [45] Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2018. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-antivitamines-K-AVK-nouvelles-informations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. [Consulté le 4 décembre 2020].
- [46] Dubinsky S, Thawer A, McLeod AG, McFarlane TRJ, Emmenegger U. Management of anticoagulation in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving abiraterone + prednisone. *Support Care Cancer* 2019;27(9):3209–17.
- [47] Benoist GE, Hendriks RJ, Mulders PFA, Gerritsen WR, Somford DM, Schalken JA, et al. Pharmacokinetic aspects of the two novel oral drugs used for metastatic castration-resistant

prostate cancer: abiraterone acetate and enzalutamide. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(11):1369–80.

[48] Deguigne M, Brunet M, Abbara C, Turcant A, Le Roux G, Lelièvre B. Enzalutamide and analytical interferences in digoxin assays. *Clin Toxicol (Phila)* 2018;56(11):1150–4.

[49] Kalra Dinesh, Tesfazghi Merih. Falsely elevated digoxin levels in patients on enzalutamide. *Circ Heart Fail* 2020;13(7):e007008.

[50] Westdorp H, Kuip EJM, van Oort IM, Kramers C, Gerritsen WR, Vissers KCP. Difficulties in pain management using oxycodone and fentanyl in enzalutamide-treated patients with advanced prostate cancer. *J Pain Symptom Manage* 2018;55(4):e6-e8.

[51] Benoist GE, van Oort IM, Burger DM, Koch BCP, Mehra N, van Erp NP. The combination of enzalutamide and opioids: a painful pitfall? *European Urology* 2019;75(2):351–2.

[52] Oosten AW, Abrantes JA, Jönsson S, de Bruijn P, Kuip EJM, Falcão A, et al. Treatment with subcutaneous and transdermal fentanyl: results from a population pharmacokinetic study in cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(4):459–67.

[53] Strobbe G, Pannier D, Villain A, Feutry F, Marliot G. First-time prescription of enzalutamide in a patient treated with fluindione and digoxin: serial drug interactions. *Acta Oncol* 2019;58(8):1167–9.

[54] Gibbons JA, de Vries M, Krauwinkel W, Ohtsu Y, Noukens J, van der Walt JS, et al. Pharmacokinetic drug interaction studies with enzalutamide. *Clin Pharmacokinet* 2015;54(10):1057–69.

[55] Shatzel JJ, Daughety MM, Olson SR, Beer TM, DeLoughery TG. Management of Anticoagulation in patients with prostate cancer receiving enzalutamide. *J Oncol Pract* 2017;13(11):720–7.

[56] Brunckhorst O, Hashemi S, Martin A, George G, Van Hemelrijck M, Dasgupta P, et al. Depression, anxiety, and suicidality in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*2020 Sep 25;doi: 10.1038/s41391-020-00286-0.

[57] Donovan KA, Walker LM, Wassersug RJ, Thompson LMA, Robinson JW. Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners. *Cancer* 2015;121(24):4286–99.

[58] Siemens DR, Klotz L, Heidenreich A, Chowdhury S, Villers Arnauld, Baron B, et al. Efficacy and safety of enzalutamide vs bicalutamide in younger and older patients with metastatic castration resistant prostate cancer in the TERRAIN trial. *J Urol* 2018;199(1):147-

154.

[59] Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97.

[60] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33.

[61] Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):606–19.

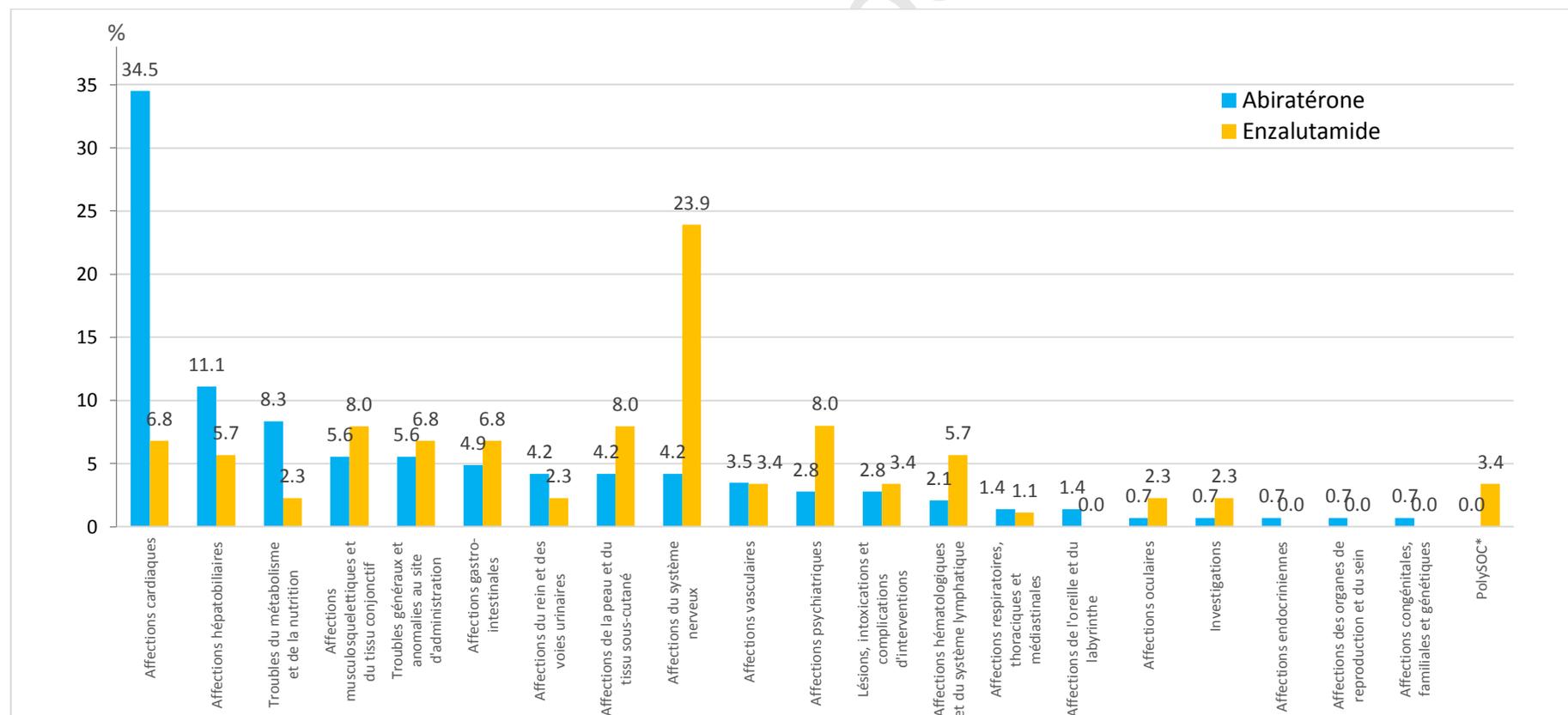
[62] Gabet A, Juillière Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olié V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012. *Eur J Heart Fail*.2015;17(6):583–90.

[63] Santé Publique France. Insuffisance cardiaque. 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>. [Consulté le 4 décembre 2020].

[64] ANSM. Groupe de travail "Études épidémiologiques des produits de santé" N°9 (GT022018031). 2018. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fa4ce8967a81db1a7257c6d9aa9b263c.pdf. [Consulté le 4 décembre 2020 (2 pp.)].

[65] Montastruc JL, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapie* 2019;74(2):169–74.

Figure 1. Répartition des cas d'effets indésirables par molécule et par classe organe (par ordre croissant du nombre de cas sous abiratéron) depuis la mise à disposition jusqu'au 31/12/2017.



* PolySOC désigne les trois cas pour lesquels des effets indésirables appartenant à plusieurs classes organes ont été rapportés sans qu'ils puissent être rassemblés sous une même entité pathologique. Sont concernés :

- 1 cas d'hématome sous-dural, anémie, thrombopénie et cholestase ;
- 1 cas d'asthénie, douleur thoracique, troubles du comportement et de la mémoire, hypertension aggravée, bouffées vasomotrices et céphalées ;
- 1 cas de faiblesse et crampes musculaires, gynécomastie, bouffée de chaleur, dorsalgies, syndrome des jambes sans repos et trouble de la mémoire.

Tableau 1. Types d'effets indésirables fatals sous abiraténone (n = 14) et enzalutamide (n = 5) et critères d'imputabilité.

Classe organe	Abiraténone			Enzalutamide		
	Type d'effet indésirable	Seul médicament suspect	Imputabilité abiraténone	Type d'effet indésirable	Seul médicament suspect	Imputabilité enzalutamide
<i>Affections cardiaques</i>	- 2 cas chez patients IC + ischémie coronarienne (1 cas) + AVC ischémique (1 cas) - 1 cas aggravation de cardiopathie ischémique - 1 cas anasarque compatibles avec IC - 1 cas torsade de pointe - 1 cas fibrillation ventriculaire	Oui Oui Oui Oui Non Non	C1 S1 → I1 C1 S1 → I1 C1 S1 → I1 C1 S2 → I1 C1 S2 → I1 C2 S2 → I2			
<i>Affections hépatobiliaires</i>	- 1 hépatite fulminante - 1 cytolyse hépatique grave ; biopsie hépatique post-mortem = adénocarcinome peu différencié compatible avec cancer de prostate primitif - 1 cytolyse + cholestase	Non Oui Oui	C1 S1 → I1 C1 S1 → I1 C1 S1 → I1	- 1 cas de cholestase avec probable syndrome hépato-rénal et encéphalopathie hépatique - 1 cas d'insuffisance hépatique aiguë avec ascite et ictère	Non Non	C1 S1 → I1 C1 S2 → I1
<i>Affections gastro-intestinales</i>	- 1 pancréatite nécrosante	Non	C1 S1 → I1			
<i>Affections du système nerveux</i>	- 1 cas AVC ischémique avec CIVD - 1 cas AVC hémorragique	Oui Non	C2 S2 → I2 C1 S1 → I1	- 1 cas d'encéphalopathie, confusion mentale, démence, hallucinations	Oui	C1 S1 → I1
<i>Affections psychiatriques</i>				- 1 cas syndrome dépressif avec suicide - 1 cas de suicide après homicide de l'épouse	Non Oui	C2 S1 → I1 C1 S1 → I1
<i>Affections respiratoires</i>	- 1 cas dyspnée + bronchospasme compatible avec embolie pulmonaire	Oui	C1 S1 → I1			
<i>Affections hématologiques</i>	- 1 cas aplasie médullaire	Oui	C2 S2 → I2			

AVC : accident vasculaire cérébral ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; IC : insuffisance cardiaque.

Critères d'imputabilité → C : critère chronologique, S : critères sémiologique, I : score d'imputabilité.