



LÉTROZOLE

[FEMARA®]

Inhibiteur de l'aromatase



Traitement du cancer du sein

Cette fiche aborde les effets indésirables les plus communément associés à la prise de létrozole dans l'indication du traitement adjuvant du cancer du sein

- Le létrozole doit être administré par voie orale en une prise quotidienne à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas.

En cas d'oubli d'une dose, prendre le comprimé dès que l'oubli est constaté. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prise suivante (intervalle de 2 ou 3 heures), ne pas prendre la dose oubliée et poursuivre le schéma posologique habituel.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

- Prescription par un médecin de ville ou un médecin hospitalier.
- Dispensation en pharmacie de ville.

- Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Le référentiel¹, dans sa version intégrale, traitant de la prévention et de la gestion des effets indésirables de ce médicament est disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/Referentiels-integraux>
Une information plus complète est disponible dans le « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : <http://e-cancer.fr/> rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
- Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) sur : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

1. Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux - Hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein, juin 2023

Face à un événement indésirable survenant sous létrozole, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci, ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient, sont à considérer. En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être

suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

L'observance est un enjeu majeur du traitement par létrozole.

L'accompagnement du patient permet de favoriser son observance du traitement.

Approche médicale globale

- Inciter le patient à avoir une **activité physique régulière adaptée** pour prévenir les effets indésirables suivants :
 - douleurs articulaires et musculosquelettiques ;
 - ostéoporose ;
 - effets indésirables cardiovasculaires ;
 - bouffées de chaleur, sueurs ;
 - fatigue ;
 - syndrome dépressif ;
 - troubles du sommeil ;
 - prise de poids.
- Conseiller des **règles hygiéno-diététiques** pour prévenir les effets indésirables suivants :
 - effets indésirables cardiovasculaires ;
 - prise de poids.
- Un ensemble de bilans et de consultations (bilan fonctionnel et motivationnel d'activité physique adaptée, bilan nutritionnel et/ou psychologique, consultations de suivi nutritionnel et/ou psychologique) peut être prescrit par le médecin traitant dans le cadre du parcours de soins global après le traitement d'un cancer¹.

Douleurs articulaires et musculosquelettiques : peuvent s'améliorer ou persister au cours du traitement mais sont réversibles à l'arrêt de l'inhibiteur de l'aromatase, sont aggravées par le surpoids, sont plus fréquemment observées chez les patients recevant un agoniste de la GnRH en association.

- Rechercher systématiquement les symptômes musculosquelettiques, dont la douleur, lors des consultations.
- Accompagner le patient pour favoriser son observance du traitement.
- Chez un patient qui présente :
 - des arthralgies distales sans signes cliniques objectifs : évoquer des arthralgies liées au létrozole ;
 - des arthralgies distales (mains, poignets, chevilles, pieds) ou proximales (épaules, coudes, genoux) associées à des signes cliniques objectifs (gonflement articulaire, arthrite clinique, signes inflammatoires locaux, syndrome du canal carpien, doigt à ressort) : prendre l'avis d'un rhumatologue rapidement ;
 - des arthralgies proximales exclusives d'horaire inflammatoire sans signes cliniques objectifs : réaliser des examens de radiologie sur point d'appel clinique, prendre l'avis d'un rhumatologue sans urgence.
- Encourager la pratique d'une activité physique régulière adaptée (prévention et gestion).
- Optimiser le traitement symptomatique antalgique. En cas de situation complexe, orienter le patient vers un spécialiste de la douleur.
- Discuter les approches non pharmacologiques telles que kinésithérapie, physiothérapie, balnéothérapie, acupuncture, techniques de relaxation.
- Modifier éventuellement l'heure de prise du médicament, changer de spécialité de létrozole.
- Envisager une interruption du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur du létrozole pour permettre de définir l'étiologie des douleurs.
- Si les douleurs persistent 6 mois après le début du traitement antalgique, proposer un changement de molécule d'inhibiteur de l'aromatase en première intention puis, en cas de poursuite de douleurs invalidantes, discuter un relais thérapeutique par tamoxifène en l'absence de contre-indication.

Ostéoporose, fracture osseuse : l'association à un agoniste de la GnRH entraîne une perte osseuse plus rapide.

- Avant de débiter le létrozole, procéder à une évaluation rigoureuse du risque de fracture en prenant en compte les facteurs de risque cliniques (à rechercher et gérer, se référer au référentiel intégral sur les hormonothérapies dans le traitement adjuvant du cancer du sein pour le détail), et de la densité minérale osseuse du patient :
 - si la mesure initiale de la densité minérale osseuse est normale (T-score > - 1), en l'absence de fracture, renouveler cette mesure entre 3 à 5 ans ;
 - si la mesure initiale est anormale (T-score < - 1), calculer le score FRAX®. Si le score est élevé, prendre l'avis du médecin généraliste et/ou d'un rhumatologue, et en cas de situation complexe d'un rhumatologue, pour traiter l'ostéoporose. Sinon, contrôler la mesure à 18 ou 24 mois.
 - si la densité minérale osseuse est d'emblée très basse (T-score < - 2,5), prendre l'avis du médecin généraliste et/ou d'un rhumatologue, et en cas de situation complexe d'un rhumatologue, pour traiter l'ostéoporose selon les recommandations nationales dans cette population².
- Conseiller un régime alimentaire approprié en calcium (4 produits laitiers par jour) et prescrire de la vitamine D (se référer au référentiel intégral sur les hormonothérapies dans le traitement adjuvant du cancer du sein pour les posologies).
- **En cas de densité minérale osseuse abaissée (T-score < - 1) ou devant toute fracture** : rechercher une ostéoporose et débiter une prise en soins appropriée.
- **En cas de découverte d'une ostéoporose** : mettre en route un traitement de fond et contrôler la densité minérale osseuse à la fin de la séquence thérapeutique du traitement anti-ostéoporotique.

Effets indésirables sur les organes de la reproduction et des voies urinaires (syndrome génito-urinaire, baisse de la libido)

- Orienter le patient vers un professionnel de santé diplômé en sexologie lorsqu'il en émet le souhait ou en cas de problématique complexe de la vie sexuelle.

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

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

Syndrome génito-urinaire : l'association à un agoniste de la GnRH majore les symptômes.

- Prévention : conseiller des mesures hygiénodététiques pour prévenir la sécheresse vaginale et les infections urinaires.
- Rechercher une sécheresse vaginale/dyspareunie et des infections urinaires à répétition à chaque consultation.
- **Sécheresse vaginale** : **les traitements hormonaux substitutifs œstroprogestatifs par voie générale sont strictement contre-indiqués.** En première intention : traitement local non hormonal de fond par hydratants et application de lubrifiants au moment des rapports. Si échec des traitements non hormonaux et après évaluation de la balance bénéfice/risque oncologique et information éclairée de la patiente : traitement par œstrogène local. Un traitement par laser peut être envisagé après information des risques (brûlure, douleur) et dans le cadre d'essais contrôlés randomisés.
- **Symptômes urinaires** : prendre en soins selon les modalités habituelles. Certaines affections urinaires peuvent nécessiter une consultation spécialisée en urologie.

Baisse de la libido

- Aborder avec le patient la problématique de la santé sexuelle.
- Informer, rassurer et donner des conseils hygiénocomportementaux de base au patient suffit parfois à prévenir ou minimiser les impacts sexuels ou intimes et favoriser l'adhésion du patient au traitement.

Saignement vaginal : le groupe de travail souligne que le traitement par létrozole n'entraîne habituellement pas de saignement vaginal bien que cet effet soit listé dans le RCP du médicament.

- Devant tout saignement vaginal sous létrozole :
 - exploration par imagerie pelvienne
 - et si nécessaire biopsie de l'endomètre +/- hystérocopie selon le contexte (pour éliminer un cancer de l'endomètre).
- Selon l'âge de la patiente et le contexte (disparition des signes de carence hormonale ayant précédé les saignements), réaliser le plus tôt possible un bilan hormonal en cas de doute sur une reprise de sécrétion hormonale. Dans le cas d'une reprise de sécrétion hormonale, réévaluer les modalités de l'hormonothérapie.

Effets indésirables cardiovasculaires

- Contrôler le bilan lipidique et assurer une surveillance cardiovasculaire selon les recommandations cliniques actuelles pour les populations à haut risque.
- Rechercher par un interrogatoire approfondi, un examen médical et une surveillance des facteurs de risque, une hypertension artérielle, une résistance à l'insuline, un diabète, une dyslipidémie, et mettre en place un traitement approprié le cas échéant.
- En cas de symptômes, adresser le patient à un cardiologue.

Hypertension artérielle

- Toute hypertension artérielle préexistante doit être efficacement contrôlée avant le début du traitement, les facteurs de risque cardiovasculaires optimisés.
- Pour les patients ayant un antécédent d'hypertension artérielle ou ceux chez qui a été dépistée une hypertension artérielle : autosurveillance tensionnelle à domicile après formation du patient.,
- Prévention : surveiller la pression artérielle régulièrement par le médecin généraliste et au moins une fois par an lors d'une consultation médicale.
- Indiquer au patient de contacter un professionnel de santé en cas d'augmentation de leur pression artérielle si la moyenne des mesures en ambulatoire est supérieure à 140/90 mmHg.
- Prendre en soins l'hypertension artérielle selon les modalités habituelles.

Hypercholestérolémie : le risque de développer une dyslipidémie est présent pendant toute la durée du traitement par létrozole.

- Réaliser un bilan lipidique et un dosage de la glycémie à l'initiation du létrozole, puis entre 3 et 12 mois après l'initiation ; faire ensuite une évaluation annuelle.
- Faire une consultation de prévention primaire cardiovasculaire par le médecin généraliste.
- En cas d'hypercholestérolémie : instaurer un traitement par statine selon les facteurs de risques cardiovasculaires du patient.

Bouffées de chaleur, sueurs : sont plus sévères chez les patients jeunes, sont majorées par une chimiothérapie antérieure ayant induit une aménorrhée et par le surpoids et l'obésité.

- **Les traitements hormonaux substitutifs et les phytœstrogènes sont contre-indiqués.**
- Donner des conseils d'adaptation de l'environnement et du mode de vie pour diminuer l'intensité et la gravité des bouffées de chaleur.
- En complément, envisager le recours au yoga, à l'hypnose, à la thérapie cognitivo-comportementale.
- Des traitements médicamenteux non hormonaux (antidépresseurs et antihypertenseurs centraux) ont montré leur efficacité en comparaison au placebo sur les bouffées de chaleur dans des essais cliniques randomisés mais ne disposent pas d'une AMM dans cette indication à ce jour.
- Modifier éventuellement l'heure de prise du médicament.

Fatigue

- Rechercher systématiquement la fatigue lors des consultations et le cas échéant évaluer son intensité et rechercher des facteurs contributifs pouvant être traités (bouffées de chaleur, comorbidités, douleur, dépression et anxiété, anémie, infection, dénutrition, déficit en vitamines, déséquilibre électrolytique, perturbation du sommeil, trouble thyroïdien, trouble cardiaque).
- Donner des conseils au patient : pratiquer une activité physique régulière adaptée (prévention et gestion), initier une thérapie cognitivo-comportementale, structurer et adapter les activités quotidiennes en tenant compte des pics d'énergie, varier les activités de loisirs, mettre en œuvre autant que possible des mesures générales d'hygiène du sommeil, reprendre une activité professionnelle selon leurs souhaits.

Syndrome dépressif

- Rechercher systématiquement les symptômes anxieux ou dépressifs lors des consultations, des initiations de traitement et changement dans le protocole.
- Initier un traitement pharmacologique si nécessaire et selon l'intensité des symptômes et adresser à un psychiatre les cas complexes.
- Envisager une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur du létrozole, dans les situations où l'imputabilité n'est pas connue.

Troubles du sommeil : observés en lien avec d'autres effets indésirables dont les douleurs articulaires.

- Conseiller de mettre en œuvre autant que possible des mesures générales d'hygiène du sommeil (se référer au référentiel intégral sur les hormonothérapies dans le traitement adjuvant du cancer du sein pour plus de détail).
- Rechercher et évaluer à intervalles réguliers les facteurs contributifs pouvant être modifiés ou traités (comorbidités dont l'anxiété, traitements concomitants, symptômes vasomoteurs, agenda veille-sommeil, douleur, fatigue, écrans, horaires de travail, etc.).
- Si le patient présente un ou plusieurs troubles du sommeil, une anamnèse et un examen clinique doivent être effectués.
- En cas d'insomnie chronique ou réfractaire, de trouble du rythme circadien, de symptômes de somnolence excessive : prendre en soins selon les modalités habituelles par le médecin généraliste ou le psychiatre.

Alopécie : de grade 1, se développe habituellement entre 6 et 18 mois après initiation de l'inhibiteur de l'aromatase, principalement au sommet du crâne avec un recul de la ligne de naissance des cheveux au niveau des tempes et du front.

- Bien qu'il n'existe pas de mesure de prévention, donner quelques conseils pratiques (se laver les cheveux à l'eau tiède sans frotter avec un shampoing doux, utiliser une brosse douce et éviter tout ce qui peut aggraver ou fragiliser le cheveu).
- Proposer un accompagnement et des soins d'aide à l'amélioration de l'image de soi si disponibles.
- Exclure les diagnostics différentiels par des analyses de laboratoire (fonction thyroïdienne (TSH et T4 libre), ferritine, vitamine D, zinc) et un examen clinique, ou la présence d'une alopécie persistante sous-jacente. Un avis dermatologique peut être également utile.
- Proposer un traitement par minoxidil à 2 % en l'absence de contre-indications.

Rash, éruption cutanée : rares et ne doivent pas mener à un arrêt du traitement.

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

Sécheresse cutanée, prurit : les inhibiteurs de l'aromatase induisent une sécheresse cutanée et des muqueuses qui peut entraîner un prurit.

- Donner au patient des conseils pour prévenir une sécheresse cutanée.
- Proposer un accompagnement et des soins d'aide à l'amélioration de l'image de soi si disponibles.
- En cas de sécheresse s'étendant sur moins de 30 % de la surface corporelle (grade 1-2) : utiliser un émollient, poursuivre le traitement par létrozole.
- En cas de sécheresse s'étendant sur plus de 30 % de la surface corporelle (grade 3) : utiliser un émollient, ne pas modifier le traitement par létrozole en première intention, penser aux diagnostics différentiels, demander un avis dermatologique en cas de situation complexe.

Vascularite cutanée : de survenue exceptionnelle.

- La biopsie cutanée en confirme le diagnostic.

Augmentation de l'appétit, prise de poids

- Orienter le patient vers des soins oncologiques de support adaptés et disponibles selon l'offre de soins locale et porter une attention particulière aux patients en difficulté socio-économique.

CÉPHALÉES, VERTIGES : rares.

- Rechercher une autre cause.
- Réaliser un bilan étiologique et prendre en soins selon les modalités habituelles.
- Modifier éventuellement l'heure de prise du médicament.

Dysgueusie et anorexie : rare, le groupe de travail souligne que la dysgueusie n'est pas liée au traitement par létrozole bien que ce symptôme soit listé dans le RCP du médicament.

- Rechercher une autre cause (mycose, traitement antérieur par chimiothérapie, traitements concomitants) et la traiter s'il y a lieu.
- Surveiller le poids du patient et prendre en soins selon les modalités habituelles.

Troubles cognitifs : s'amointrissent dans le temps.

- Interroger régulièrement le patient sur la survenue éventuelle de symptômes de troubles cognitifs et dépister des facteurs réversibles pouvant contribuer aux troubles cognitifs (syndrome anxieux ou dépressif sous-jacent, troubles du sommeil, fatigue, douleur).
- Encourager le patient à entretenir ses facultés cognitives, à maintenir un lien social, conseiller de mettre en place des stratégies compensatoires.
- Réaliser un bilan neuropsychologique si les troubles ont un impact important sur la vie du patient plus de 6 mois après l'initiation du létrozole, dans un premier temps par le médecin généraliste, puis adresser les cas complexes à une équipe de neuropsychologie. Orienter vers une consultation spécialisée selon le besoin et l'échelle de gravité.

Réaction anaphylactique : rare.

- Inciter le patient à consulter sans attendre devant des symptômes d'hypersensibilité.
- En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, arrêter immédiatement le létrozole et informer le médecin prescripteur de l'événement.
- Prendre en soins l'hypersensibilité en urgence selon les modalités habituelles.
- Une réintroduction sera envisagée par l'équipe soignante hospitalière après avis allergologique.

Effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissement, constipation) : peu fréquents.

- Rechercher une autre cause.
- Évaluer et traiter toutes les causes possibles des troubles gastro-intestinaux selon les modalités habituelles.
- Modifier éventuellement l'heure de prise du médicament, changer de spécialité de létrozole.
- Envisager une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur du létrozole, dans les situations où l'imputabilité n'est pas connue.

Effets indésirables hématologiques (thrombocytopénie, leucopénie) : rares.

- Réaliser un hémogramme (NFS) complet avant l'initiation du létrozole puis autant de fois que nécessaire selon les contextes cliniques des patients.
- Rechercher un diagnostic différentiel et traiter selon les modalités habituelles.

Cataracte

- En cas de trouble visuel ou de sensation de baisse de l'acuité visuelle : orienter le patient vers une consultation en ophtalmologie.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Le létrozole est métabolisé en partie par le CYP2A6 et le CYP3A4.

Principales interactions à prendre en compte

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



INFORMER VOTRE PATIENT

L'observance du traitement par létrozole en adjuvant dans le cancer du sein est un enjeu majeur.

L'implication des patients dans la prise en soins passe notamment par :

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

Tous les professionnels de santé accompagnant le patient dans son parcours de soins doivent évaluer régulièrement la tolérance du traitement par létrozole et accompagner le patient pour favoriser son observance.

Informers les patients

- de la possibilité de survenue de douleurs articulaires ou d'aggravation de douleurs préexistantes et leur expliquer que les douleurs articulaires et musculosquelettiques ne sont pas liées à une destruction ostéoarticulaire et qu'elles sont réversibles à l'arrêt du létrozole ;
- de la nécessité de prévenir le risque d'ostéoporose au moment de débiter le traitement par létrozole ;
- de la survenue éventuelle d'un syndrome génito-urinaire ;
- des possibles impacts sexuels ou intimes et donner des conseils hygiénocomportementaux de base ;
- du risque de survenue ou d'aggravation d'un syndrome dépressif en post cancer indépendamment des thérapeutiques administrées, et dans le contexte particulier du parcours de soins lors de l'initiation du traitement par létrozole (transition hôpital-ville, suivi médical plus espacé, reprise d'une activité professionnelle, traitement de longue durée) ;
- de la survenue éventuelle de symptômes de troubles cognitifs (difficultés de concentration, de mémoire, déficit de la fonction exécutive) ;

- des stratégies de réduction du stress, notamment non pharmacologiques (exemple : soutien psychologique), les sources de soutien (groupes animés par des professionnels de santé, associations de patients), les conseils sur l'hygiène du sommeil et l'autogestion de la fatigue ;
- des facteurs de risque cardiovasculaires potentiels.

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin (médecin généraliste, service d'oncologie référent)

- Une augmentation de leur pression artérielle si la moyenne des mesures en ambulatoire est supérieure à 140/90 mmHg.
- Tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Contraception, grossesse et fertilité

- L'utilisation du létrozole est contre-indiquée pendant la grossesse.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de médicaments à l'ensemble des professionnels de santé qui l'accompagnent.
- L'automédication n'est pas recommandée.



RESSOURCES

Pour les médecins généralistes : l'intégralité du référentiel sur les hormonothérapies dans le traitement adjuvant du cancer du sein est disponible sur le site de l'INCa : <http://e-cancer.fr/>

Pour les patients et leurs proches : les Guides Cancer Info et fiches patients sont disponibles gratuitement sur le site de l'INCa : <http://e-cancer.fr/> dont en particulier :

- Les traitements des cancers du sein
- Démarches sociales et cancer
- Participer à un essai clinique en cancérologie
- Douleur et cancer
- Fatigue et cancer
- Vivre pendant et après un cancer



L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-38559-022-2 / ISBN NET : 978-2-38559-023-9

RÉF. FICLETROZOLE23

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.