

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**CABAZITAXEL**

Nom commercial :

**JEVTANA® et  
génériques/hybrides**


OMEDIT IDF 2021

Version : 18


Création : Juin 2011  
Révision : Juin 2021

**Classe pharmaco thérapeutique : agents antinéoplasiques, Taxanes**  
**Code ATC : L01CD04**

**INFORMATIONS IMPORTANTES**

 **Risque d'erreurs médicamenteuses** (sur ou sous dosages) inhérents à la présence sur le marché de différentes présentations de cabazitaxel. Se référer au RCP de chaque spécialité pour les **modalités de reconstitution**.

Spécialité	Jevtana®	Cabazitaxel Teva Sante®
<b>Présentation</b>	60 mg solution à diluer <u>et solvant</u> pour solution pour perfusion	60 mg/6 ml solution à diluer pour perfusion
<b>Reconstitution</b>	Dilution en <b>2 étapes</b> . Les 2 flacons (solution de Jevtana® et solvant) sont <b>sur-remplis : utiliser la TOTALITE</b> du flacon de solvant fourni pour la 1 <sup>ère</sup> dilution.	Dilution en <b>UNE étape</b> .
<b>Concentration de la solution dans le flacon avant la dilution finale pour l'obtention d'une solution pour perfusion</b>	<b>10 mg/ml</b> (après dilution avec la TOTALITE du flacon de solvant)	<b>10 mg/ml</b>
<b>Concentration après dilution finale</b>	Entre 0,10 mg/mL et 0,26 mg/mL (dilution dans glucose 5% ou NaCl 0,9%)	
<b>Contenant</b>	Ne pas utiliser de poches de perfusion en PVC ni de kits de perfusion en polyuréthane	
<b>Administration</b>	Filtre en ligne de pores de 0,22 micromètre de diamètre <b>recommandé</b> .	Filtre en ligne de pores de 0,22 micromètre de diamètre <b>obligatoire</b> .
<b>Commentaires</b>	<b>Attention au risque de surdosage</b> (doses administrées <b>de 15% à 20% supérieures</b> aux doses prescrites) si pas d'utilisation de la totalité du flacon de solvant	

 **Interactions médicamenteuses:** inhibiteur/inducteur du **CYP3A** et des protéines de transport **OATP<sub>1B1</sub>**

## RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**CABAZITAXEL**

Nom commercial :

**JEVTANA® et  
génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2021

Version : 18

Création : Juin 2011  
Révision : Juin 2021

MAJ 06/2021- EXTRAITS RCP Source : [EMA /EPAR Jevtana®](#) Rév 19 du 15/04/2021



Pour plus d'informations concernant les génériques/hybrides de ce médicament, se référer au document veille JP.

### MODALITÉS DE PRESCRIPTION

- LISTE I
- Réservé à l'usage hospitalier
- Médicament soumis à prescription hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

### POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

► **Moyens et équipements nécessaires** au traitement de réactions sévères d'hypersensibilité comme l'hypotension et le bronchospasme disponibles.

- + **Prémédication** : au moins 30 minutes avant chaque administration avec les médicaments suivants injectés par voie IV afin de ↓ le risque et la sévérité de l'hypersensibilité :
  - **antihistaminique** (ex : dexchlorphéniramine 5 mg)
  - **corticoïde** (dexaméthasone 8 mg ou équivalent)
  - **antagoniste H2** (ranitidine ou équivalent)
  - Une **prophylaxie antiémétique** est recommandée et peut être donnée oralement ou par voie IV si besoin. Le cabazitaxel possède un **faible pouvoir émétisant**<sup>1</sup>.
  - Au cours du traitement, une **hydratation adéquate** du patient doit être garantie, pour prévenir des complications comme une insuffisance rénale.
- + **Posologie recommandée** : 25 mg/m<sup>2</sup>
  - administrée par **perfusion intraveineuse d'une heure**
  - **toutes les 3 semaines en association avec 10 mg par jour de prednisone ou prednisolone** administrée par voie orale pendant tout le traitement
  - Filtre en ligne de **0,22 micromètre de diamètre** de pores lors de l'administration. Ne pas utiliser de poches de perfusion en PVC et les sets de perfusion en polyuréthane.

#### *Ajustements des doses :*

Une modification de la dose doit être faite chez les patients ayant présenté les effets indésirables suivants (Grades selon Critères de la Terminologie Commune des Effets Indésirables (CTCAE 4.0)) :

**Modification de dose recommandée pour effets indésirables chez des patients traités avec cabazitaxel (tableau suivant) :**

<sup>1</sup> Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ et al, Antiemetics : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *J Clin Oncol*, 2011, 29(31) : 4189-4198.

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**CABAZITAXEL**

Nom commercial :

**JEVTANA® et  
 génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2021

Version : 18

Création : Juin 2011  
 Révision : Juin 2021

Effet indésirable	Modification de la dose
Neutropénie prolongée de grade $\geq 3$ (de plus d'une semaine) malgré un traitement approprié incluant du G-CSF	Reporter le traitement jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit $>1500$ cellules/mm <sup>3</sup> , puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> à 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neutropénie fébrile ou infection neutropénique	Reporter le traitement jusqu'à amélioration ou normalisation, et jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit $>1500$ cellules/mm <sup>3</sup> , puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> à 20 mg/m <sup>2</sup> .
Diarrhée de grade $\geq 3$ ou diarrhées persistantes malgré un traitement approprié, incluant solutés et électrolytes de substitution	Retarder le traitement jusqu'à amélioration ou normalisation, puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> à 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neuropathie périphérique de grade $\geq 2$	Retarder le traitement jusqu'à amélioration puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> à 20 mg/m <sup>2</sup> .

Si le patient continue à présenter l'un de ces effets indésirables à 20 mg/m<sup>2</sup>, une réduction supplémentaire de la dose à 15mg/m<sup>2</sup> ou un arrêt de Jevtana® doit être envisagé(e). Les données chez les patients à une dose inférieure à 20mg/m<sup>2</sup> sont limitées.

**POPULATIONS PARTICULIERES**

Indications	Population	Posologie	Commentaire
<b>Insuffisance hépatique (IH)</b>	IH légère	<b>Réduire</b> la dose à <b>20mg/m<sup>2</sup></b> -	Surveillance++
	IH modérée	<b>Réduire</b> la dose à au moins <b>15mg/m<sup>2</sup></b> (dose maximale tolérée) si le traitement est envisagé.	Données d'efficacité disponibles à de telles réductions de dose limitées.
	IH sévère	<b>Contre-indication</b>	Métabolisation principalement par le foie
<b>Insuffisance Rénale (IR)</b>	IR $>15$ ml/mn/1,73m <sup>2</sup>	<b>Pas d'ajustement de posologie</b> chez les patients ayant une IR ne nécessitant pas une hémodialyse.	Excrétion rénale faible
	IR sévère CL <sub>CR</sub> $<15$ ml/mn/1,73m <sup>2</sup>	<b>Surveillance ++</b>	
<b>Patients âgés (&gt; 65 ans)</b>		<b>Surveillance ++</b>	Ces patients sont <b>plus susceptibles</b> de présenter des effets indésirables incluant des <b>neutropénies</b> et des <b>neutropénies fébriles</b> .
<b>Enfants (&lt;18ans)</b>		Utilisation non justifiée. Sécurité et efficacité non établies. <i>Efficacité non démontrée sur les gliomes infiltrants du tronc cérébral récidivants ou réfractaires et les gliomes de haut grade dans une étude ouverte, multicentrique de phase II<sup>2</sup>.</i>	

<sup>2</sup> [Lien vers l'étude](#)

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**CABAZITAXEL**

Nom commercial :

**JEVTANA® et  
génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2021

Version : 18

Création : Juin 2011  
Révision : Juin 2021

**CONTRE-INDICATION**

- Hypersensibilité au cabazitaxel, aux autres taxanes, ou au polysorbate 80, ou à l'un des excipients.
- Nombre de neutrophiles inférieur à 1 500/mm<sup>3</sup>.
- Insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN).
- Vaccination concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune.

**MISES EN GARDES SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Commentaire
<b>Réactions d'hypersensibilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prémédication par antihistaminique, corticoïde et antagoniste H2 IV.</li> <li>- Surveillance ++ notamment pendant la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>nde</sup> perfusion.</li> <li>- Si réaction d'hypersensibilité sévère : arrêt immédiat de la perfusion + traitement approprié.</li> <li>- Si réaction d'hypersensibilité : arrêt du traitement.</li> </ul>	Réactions d'hypersensibilité qui peuvent survenir dans les quelques minutes suivant l'initiation de la perfusion: les installations et équipements pour traiter hypotension et bronchospasmes devraient être à proximité du patient. Des réactions sévères peuvent survenir (rash/ érythèmes généralisés, hypotension, bronchospasmes...)
<b>Myélo-suppression</b>	Voir « neutropénie » et « anémie » ci-dessous.	Survenue possible d'une myélo-suppression se manifestant par une neutropénie, une anémie, une thrombopénie ou une pancytopénie
<b>Neutropénie</b>	<p>Administration <b>contre-indiquée</b> si nombre de neutrophiles &lt;1500/mm<sup>3</sup>.</p> <p>Effet indésirable le plus fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi <b>hebdomadaire</b> de la NFS durant le <b>1<sup>er</sup> cycle puis avant chaque cycle</b> de traitement.</li> <li>- <b>Réduction</b> de la dose si neutropénie fébrile ou neutropénie prolongée malgré un traitement approprié.</li> <li>- Ne reprendre le traitement que si <b>neutrophiles ≥1500/mm<sup>3</sup></b>.</li> <li>- Prophylaxie par <b>G-CSF</b> possible pour réduire le risque ou prendre en charge les complications des neutropénies (neutropénies fébriles, neutropénies prolongée ou infections neutropéniques)</li> <li>- <b>Prophylaxie primaire par G-CSF à considérer</b> chez les patients ayant des facteurs de risque clinique important de neutropénie prolongée : âge &gt; 65 ans, mauvais état général, précédents épisodes de neutropénie fébrile, champ d'irradiation antérieur extensif, mauvais état nutritionnel, ou d'autres facteurs de comorbidités sévères).</li> </ul>	
<b>Anémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Contrôle</b> de l'<b>hémoglobine</b> et de l'<b>hématocrite</b> avant le traitement + lorsque les patients présentent des signes ou symptômes d'anémie ou de perte de sang.</li> <li>- <b>Attention particulière</b> recommandée si <b>Hb&lt;10g/dl</b> : mesures appropriés à mettre en place.</li> </ul>	

<p><b>Affections gastro-intestinales</b></p>	<p>- <b>Evaluer et traiter rapidement</b> les symptômes et manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinales tels que des douleurs et une sensibilité abdominales, fièvre, constipation persistante, diarrhée, avec ou sans neutropénie. - <b>Reporter ou arrêter le traitement si nécessaire.</b></p>	
<p><b>Nausée, vomissement, diarrhée et déshydratation</b></p>	<p>- Si diarrhée : réhydratation + suivi et correction du taux sérique d'électrolytes (notamment potassium). - Si <b>diarrhée de grade <math>\geq 3</math></b> : un <b>report</b> du traitement ou une <b>réduction</b> de la dose <b>peuvent être nécessaires</b>. - Si antécédent de diarrhées et/ou vomissement après administration de cabazitaxel : traitement par anti-diarrhéiques et/ou antiémétiques.</p>	<p>Les diarrhées sont plus fréquents chez les patients ayant reçu une irradiation abdomino-pelvienne. Une déshydratation est plus fréquente chez les patients âgés de 65 ans et plus.</p>
<p><b>Réactions gastro-intestinales graves</b></p>	<p><b>Attention particulière chez les patients les plus à risque :</b> patients neutropéniques, patients âgés, patients traités de façon concomitante par AINS, antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants, et patients antérieurement traités par radiothérapie pelvienne ou présentant des antécédents digestifs, comme des ulcérations ou des saignements digestifs.</p>	<p>Des hémorragies et des perforations digestives, des iléus, des colites, incluant des issues fatales ont été rapportées.</p>
<p><b>Neuropathie périphérique</b></p>	<p>- Evaluer la présence ou l'aggravation de la neuropathie avant chaque traitement. - Retarder le traitement jusqu'à amélioration des symptômes. - <b>Réduire</b> la dose de 25 mg/m<sup>2</sup> à <b>20 mg/m<sup>2</sup></b> devant une neuropathie périphérique de <b>grade <math>\geq 2</math> persistante</b>.</p>	<p>Des cas de neuropathie périphérique sensitive (ex : paresthésies, dysesthésies) et de neuropathie périphérique motrice ont été observés.</p>
<p><b>Insuffisance rénale</b></p>	<p>- <b>Hydratation adéquate</b> tout au long du traitement. - <b>Inform</b>er le patient de la nécessité de signaler immédiatement tout changement de diurèse quotidienne. Mesure de la <b>créatinine plasmatique</b> à l'initiation, à chaque bilan sanguin, et chaque fois que le patient rapporte une modification de sa diurèse. - <b>Si dégradation de la fonction rénale</b> conduisant à une insuffisance rénale de Grade <math>\geq 3</math> : <b>interrompre</b> le traitement.</p>	<p>Troubles rénaux associés à des infections, déshydratations sévères dues à des diarrhées, des vomissements et des uropathies obstructives rapportés. Des insuffisances rénales incluant des cas avec une issue fatale ont été observées.</p>
<p><b>Affections respiratoires</b></p>	<p>Si <b>aggravation</b> ou <b>apparition</b> de nouveaux symptômes pulmonaires : surveillance rapprochée + traitement approprié + <b>arrêt</b> du traitement recommandé <b>jusqu'à ce que le</b></p>	<p>Des pneumonies interstitielles/pneumopathies inflammatoires et des pneumopathies interstitielles diffuses ont été rapportées et peuvent être</p>

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**CABAZITAXEL**

Nom commercial :

**JEVTANA® et  
 génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2021

Version : 18

Création : Juin 2011  
 Révision : Juin 2021

	<b>diagnostic soit établi.</b> Le bénéfice de la reprise du traitement doit être évalué avec attention.	associées à une issue fatale.
<b>Arythmie cardiaque</b>	Surveillance	Arythmies cardiaques rapportées, plus fréquemment des tachycardies et des fibrillations auriculaires.

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES  
 (EPAR et thésaurus ANSM MAJ 10/2020)**

Métabolisation principalement par le CYP 3A (80% à 90%)

Risque d'inhibition du **CYP3A** (*données in vitro*)

**Inhibition** des protéines de transport **OATP1B1**

**+ VACCIN DE LA FIEVRE JAUNE**

Vaccination concomitante avec le vaccin de la fièvre jaune **CONTRE-INDIQUEE**

**+ Autres VACCINS VIVANTS OU ATTENUÉS**

A EVITER

Risque d'infections graves ou fatales

**+ VACCINS TUES OU INACTIFS**

Ces vaccins peuvent être administrés.

Attention, la réponse à ces vaccins peut être diminuée

**+ Substrats des OATP1B1 : statines, valsartan, repaglinide...**

Risque d'interaction pendant la durée de la perfusion et jusqu'à 20 minutes après la fin de la perfusion → **respecter un intervalle de 12 heures avant la perfusion et d'au moins 3 heures après la fin de la perfusion** avant d'administrer des substrats des OATP1B1.

**+ INHIBITEURS puissants du CYP3A**

**ASSOCIATION A EVITER**

Augmentation possible des concentrations plasmatiques du Cabazitaxel. Si la co-administration ne peut pas être évitée, une surveillance étroite de la toxicité et une réduction de dose du cabazitaxel devront être envisagées

**+ INHIBITEURS puissants du CYP3A dont MILLEPERTUIS**

**ASSOCIATION A EVITER**

Diminution possible des concentrations plasmatiques du Cabazitaxel

**SUBSTRATS À RISQUE DU CYP3A4**

Ils sont principalement représentés par le rivaroxaban et l'apixaban, le ticagrelor, la simvastatine et l'atorvastatine, les immunosuppresseurs, le pimozide, la quétiapine, le midazolam, les inhibiteurs de tyrosine kinase métabolisés, les vinca-alcaloïdes cytotoxiques, les taxanes, l'ergotamine, certains opiacés (alfentanil, sufentanil, oxycodone), l'halofantrine et la luméfantrine, la quinine.  
 Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte de chacun de ces substrats avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, il convient de se reporter aux interactions spécifiques de chaque substrat.

(abémaciclib, alfentanil, apixaban, atorvastatine, axitinib, bortezomib, bosutinib, brigatinib, cabazitaxel, cabozantinib, céléritinib, ciclosporine, cobimétinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, dihydroergotamine, docétaxel, ergotamine, erlotinib, everolimus, gefitinib, halofantrine, lortutinib, imatinib, irinotecan, lapatinib, lorlatinib, luméfantrine, midazolam, nilotinib, osimertinib, oxycodone, paclitaxel, palbociclib, pazopanib, pimozide, ponatinib, quétiapine, quinine, rivaroxaban, ruxolitinib, simvastatine, sirolimus, sorafénib, sufentanil, sunitinib, tacrolimus, temsirolimus, ticagrelor, vandétanib, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine)

**+ CRIZOTINIB**

Risque de majoration de la toxicité de ces molécules par diminution de leur métabolisme et/ou augmentation de leur biodisponibilité par le crizotinib.

Association **DECONSEILLÉE**

## RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**CABAZITAXEL**

Nom commercial :

**JEVTANA® et  
génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2021

Version : 18

Création : Juin 2011  
Révision : Juin 2021

### + IDÉLALISIB

Augmentation des concentrations plasmatiques du substrat par diminution de son métabolisme hépatique par l'idéalalisib.	Association <b>DECONSEILLÉE</b>
---	---------------------------------

### + INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.	<b>A prendre en compte</b>
--	----------------------------

## CYTOTOXIQUES

(altretamine, amsacrine, asparaginase, azacitidine, azathioprine, bendamustine, bleomycine, bortezomib, busulfan, cabazitaxel, capecitabine, carboplatine, carmustine, chlorambucil, cisplatine, cladribine, clofarabine, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycine, daunorubicine, décaïne, dexrazoxane, docetaxel, doxorubicine, epirubicine, erbuline, estramustine, etoposide, fludarabine, fluorouracile, fotemustine, gemcitabine, giméraqil, hydroxycarbamide, idarubicine, ifosfamide, irinotecan, lomustine, melphalan, mercaptopurine, methotrexate, mitomycine c, mitoxantrone, nelarabine, oteracil, oxaliplatine, paclitaxel, pemetrexed, pentostatine, pipobroman, plixantrone, procarbazine, raltitrexed, streptozocine, tegafur, temozolomide, thiotépa, toguanine, topotecane, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine)

### + ANTIVITAMINES K

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR.
--	--

### + FLUCYTOSINE

Risque de majoration de la toxicité hématologique	<b>A prendre en compte</b>
---	----------------------------

### + IMMUNOSUPPESSEURS

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.	<b>A prendre en compte</b>
--	----------------------------

### + OLAPARIB

Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique	Association <b>DECONSEILLÉE</b>
---	---------------------------------

### + PHÉNYTOÏNE (ET, PAR EXTRAPOLATION, FOSPHÉNYTOÏNE)

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.	Association <b>DECONSEILLÉE</b>
--	---------------------------------

### + VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.	<b>CONTRE-INDICATION</b> - Et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie. - Et, à l'exception de l'hydroxycarbamide dans son indication chez le patient drépanocytaire.
--	--

## CABAZITAXEL

Voir aussi : cytotoxiques - substrats à risque du CYP3A4

### + APALUTAMIDE

Risque de diminution très importante des concentrations du cabazitaxel, et perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'apalutamide.	Association <b>DECONSEILLÉE</b>
---	---------------------------------

### + INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.	<b>A prendre en compte</b>
--	----------------------------

### + INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du cabazitaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
---	---

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**CABAZITAXEL**

Nom commercial :

**JEVTANA® et  
 génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2021

Version : 18

Création : Juin 2011  
 Révision : Juin 2021

**FERTILITE, GROSSESSE, ALLAITEMENT**

Aucune donnée disponible sur le CRAT le 22/06/2021.

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
<b>Grossesse</b>	<b>Non recommandé pendant la grossesse et chez les femmes n'utilisant pas de contraception</b>	- Pas de données chez la femme enceinte - Chez des animaux : toxicité sur la reproduction à des doses materno-toxiques et passage de la barrière placentaire par le cabazitaxel.
<b>Allaitement</b>	<b>Ne pas utiliser pendant l'allaitement</b>	Chez l'animal : excrétion du cabazitaxel et de ses métabolites dans le lait maternel
<b>Fertilité</b>	► Chez les hommes traités : - <b>contraception efficace pendant tout le traitement, à poursuivre jusqu'à 6 mois après la dernière dose</b> - <b>éviter tout contact de leur sperme avec une autre personne au cours du traitement</b> - conseils sur la <b>conservation du sperme avant le traitement à demander.</b>	<b>Effet sur la fertilité masculine non exclu</b> en raison de l'activité pharmacologique des taxanes, le potentiel génotoxique et l'effet de plusieurs composés de cette classe sur la fécondité dans les études animales. -chez les rats mâles et les chiens : système de reproduction affecté, sans aucun effet fonctionnel sur la fécondité