

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**TAMOFEN®**

**(Citrates de tamoxifène)**

**Comprimés à 10 et à 20 mg**

**Antinéoplasique**

sanofi-aventis Canada Inc.  
2150, boul. St-Elzéar Ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :  
31 mai 2006

N° de contrôle de la préparation : 106131

Version s-a 1.0 datée le 31 mai 2006

## **NOM DU PRODUIT**

**TAMOFEN®**  
(Citrates de tamoxifène)  
Comprimés à 10 mg et à 20 mg

## **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antinéoplasique (anti-œstrogène non stéroïdien)

**DANS LE CADRE DE L'ESSAI *NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT (NSABP) P-1* SUR LA PRÉVENTION DU CANCER DU SEIN, LE TRAITEMENT PAR LE TAMOXIFÈNE A ÉTÉ ASSOCIÉ À DES ÉVÉNEMENTS GRAVES ET MENAÇANT LE PRONOSTIC VITAL, NOTAMMENT DES TUMEURS MALIGNES DE L'UTÉRUS, DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX, DES EMBOLIES PULMONAIRES ET DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES. L'EMPLOI DU TAMOXIFÈNE POUR LA PRÉVENTION DU CANCER DU SEIN NE CONSTITUE PAS UNE INDICATION APPROUVÉE DE CE MÉDICAMENT AU CANADA. LES RÉSULTATS DE L'ESSAI *NSABP P-1* SUR LA PRÉVENTION DU CANCER DU SEIN ONT PERMIS D'ESTIMER LES RISQUES SUIVANTS ASSOCIÉS AU TRAITEMENT PAR LE TAMOXIFÈNE. AINSI, LE RISQUE RELATIF DE CANCER DE L'ENDOMÈTRE ASSOCIÉ AU TAMOXIFÈNE PAR RAPPORT AU PLACEBO ÉTAIT DE 3,1; LE RISQUE DE SARCOMES UTÉRIN, DE 4,0; LE RISQUE D'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL, DE 1,6; LE RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE, DE 3,0 ET LE RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE, DE 1,6. CES ÉVÉNEMENTS SE SONT RÉVÉLÉS MORTELS CHEZ CERTAINS SUJETS. LES PRESTATEURS DE SOINS DE SANTÉ DOIVENT CONNAÎTRE LES RISQUES QUI PEUVENT ÊTRE ASSOCIÉS AU TRAITEMENT PAR LE TAMOXIFÈNE ET EN DISCUTER AVEC LEURS PATIENTES.**

**LES BIENFAITS DU TRAITEMENT PAR LE TAMOXIFÈNE L'EMPORTENT SUR LES RISQUES CHEZ LA MAJORITÉ DES FEMMES TRAITÉES CONFORMÉMENT À L'INDICATION APPROUVÉE AU CANADA POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN (VOIR MISES EN GARDE).**

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le tamoxifène est un produit non stéroïdien qui a montré une puissante action anti-œstrogène chez des modèles animaux. Ses effets anti-œstrogéniques sont reliés à sa faculté d'entrer en compétition avec les œstrogènes pour se fixer sur les sites récepteurs de tissus cibles tels que la glande mammaire et l'utérus. Chez le rat, le tamoxifène inhibe l'induction du carcinome mammaire par le diméthylbenzanthracène (DMBA), et amène la régression des tumeurs déjà formées par ce processus. Chez ce modèle, le tamoxifène exerce son action antitumorale en se fixant sur les récepteurs d'œstrogène.

Dans l'espèce humaine, dans les cytosols dérivant de l'endomètre et des adénocarcinomes du sein et de l'utérus, le tamoxifène est en compétition avec l'œstradiol pour se fixer sur les protéines réceptrices.

Toutefois, selon des rapports provenant d'essais cliniques sur le cancer du sein avancé menés à l'échelle mondiale et fondés sur des critères reconnus, on note un taux de réponse objective (rémissions complètes et partielles) au tamoxifène équivalant environ à 10 % chez les patientes atteintes de tumeurs non porteuses de récepteurs d'œstrogènes, ce qui permet de supposer l'existence d'autres modes d'action. Chez un autre faible pourcentage de ces patientes, c'est une stabilisation de la maladie qui a été enregistrée. Ces 2 phénomènes peuvent s'expliquer soit par une lacune de la méthode d'essai, soit par une action du tamoxifène sur des sites autres que les récepteurs d'œstrogène.

Dans des parties histologiquement comparables d'une même tumeur, on a relevé des doses de protéines variant entre 0 et 300 fmoL/mg. De plus, les conditions de prélèvement, de transport et de conservation des échantillons de tumeur peuvent affecter la validité des résultats de ces essais. (Voir la section TOXICOLOGIE pour le détail du dosage des récepteurs d'œstrogène.)

Le manque apparent de corrélation entre présence de récepteurs d'œstrogène et réponse clinique peut s'expliquer aussi par des résultats obtenus récemment *in vitro* et indiquant que les effets d'inhibition tumorale du tamoxifène ne sont pas tous relayés par les récepteurs d'œstrogène. Le tamoxifène a démontré une faible affinité pour les récepteurs d'androgène, et un site de liaison distinct des récepteurs d'œstrogène. Il est également possible que le tamoxifène intervienne dans l'action des stéroïdes hormonaux sur la croissance cellulaire, qu'il module l'action des hormones peptidiques sur leurs récepteurs en agissant sur les membranes cellulaires, et enfin qu'il inhibe la prostaglandine synthétase, limitant ainsi le développement tumoral.

On sait maintenant que le tamoxifène exerce aussi des effets pseudo-œstrogéniques sur plusieurs systèmes de l'organisme, y compris sur l'endomètre, les os et les lipides sanguins.

### **INDICATIONS**

L'emploi de TAMOFEN (citrates de tamoxifène) est indiqué pour le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez les femmes qui présentent des tumeurs porteuses de récepteurs œstrogéniques. L'emploi de TAMOFEN est indiqué pour le traitement du cancer du sein hormonosensible avancé, localisé ou métastatique, chez la femme.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Lorsqu'il est utilisé dans un contexte préventif (un emploi non approuvé au Canada), le tamoxifène est contre-indiqué chez les patientes qui ont des antécédents d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, ainsi que chez les patientes qui sont exposées à un risque accru de cancer de l'endomètre. L'emploi du tamoxifène n'est pas indiqué pour la prévention du cancer du sein au Canada.

Il faut s'abstenir d'administrer du tamoxifène pendant la grossesse. On a signalé un faible nombre d'avortements spontanés, d'anomalies congénitales et de morts fœtales après que des femmes ont pris du tamoxifène, bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait pu être établi.

Les études de toxicologie reproductive effectuées chez des rats, des lapins et des singes n'ont permis d'observer aucun potentiel tératogène.

Dans des expériences sur le développement de l'appareil reproducteur du fœtus de rat, le tamoxifène a été associé à des modifications semblables à celles que provoquent l'œstradiol, l'éthinyl-œstradiol, le clomifène et le diéthylstilbœstrol (DES). Bien que l'on ignore la portée clinique de ces anomalies, certaines d'entre elles, surtout l'adénose vaginale, sont semblables à celles que l'on observe chez les jeunes femmes exposées à du DES *in utero*, qui risquent, dans une proportion de 1:1 000, de développer un cancer à cellules claires du vagin ou du col de l'utérus. Seul un faible nombre de femmes enceintes ont été exposées au tamoxifène. Rien n'indique qu'une telle exposition ait par la suite causé l'adénose vaginale ou le cancer à cellules claires du vagin ou du col de l'utérus chez les femmes jeunes exposées au tamoxifène *in utero*.

Il faut mettre les femmes en garde contre toute grossesse pendant qu'elles prennent du tamoxifène et les enjoindre d'adopter des méthodes contraceptives de type barrière ou autres types de contraceptions non hormonales si elles ont une vie sexuelle active. Un bon examen s'impose avant le traitement chez les patientes préménopausées si l'on veut s'assurer qu'elles ne sont pas enceintes. Il faut en outre aviser les patientes du risque auquel le fœtus est exposé si elles deviennent enceintes alors qu'elles prennent du tamoxifène ou dans les 2 mois qui suivent la fin du traitement.

L'emploi du tamoxifène est contre-indiqué chez les patientes présentant une hypersensibilité au tamoxifène ou à l'un de ses ingrédients.

### **MISES EN GARDE**

Le traitement par le tamoxifène a été associé à une fréquence accrue de tumeurs malignes de l'utérus. Le mécanisme sous-jacent à l'origine de ce phénomène demeure inconnu, mais il pourrait être lié aux effets pseudo-œstrogéniques exercés par le tamoxifène. La plupart des tumeurs malignes de l'utérus observées à la suite d'un traitement par le tamoxifène sont des adénocarcinomes de l'endomètre. Toutefois, de rares cas de sarcomes utérins, notamment des tumeurs mixtes müllériennes malignes, ont aussi été rapportés. Les sarcomes utérins sont généralement associés à un stade tumoral plus élevé (stade III/IV selon la classification de la FIGO [Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique]) au moment du diagnostic, à un pronostic plus sombre et à une survie plus courte. On a observé que les sarcomes utérins survenaient plus souvent chez les patientes qui recevaient un traitement de longue durée ( $\geq 2$  ans) par le tamoxifène que chez les patientes qui ne recevaient pas ce médicament.

On a observé une fréquence accrue d'événements thromboemboliques, notamment de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, pendant le traitement par le tamoxifène. Cette fréquence est susceptible d'augmenter lorsque le tamoxifène est administré en association avec une chimiothérapie. Il faut donc évaluer avec soin les risques et les bienfaits du tamoxifène lorsqu'il est administré pour le traitement du cancer du sein à des patientes ayant des antécédents d'événements thromboemboliques.

Le traitement par le tamoxifène a été associé à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral lorsqu'il est administré pour la prévention du cancer du sein à des patientes présentant un risque élevé. L'emploi du tamoxifène pour la prévention du cancer du sein n'est pas approuvé au Canada.

La fréquence des événements mentionnés précédemment a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de longue durée sur la prévention du cancer du sein, connu sous le nom de *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP P-1)*. Dans le cadre de cet essai, des patientes exposées à un risque élevé ont été réparties au hasard entre 2 groupes et ont reçu du tamoxifène ou un placebo pour la prévention du cancer du sein. Les tumeurs malignes de l'utérus ont été classées en 2 catégories, soit des adénocarcinomes de l'endomètre, soit des sarcomes utérins. Le risque relatif de cancer de l'endomètre associé au tamoxifène par rapport au placebo était de 3,1; le risque de sarcome utérin, de 4,0; le risque d'accident vasculaire cérébral, de 1,6; le risque d'embolie pulmonaire, de 3,0 et le risque de thrombose veineuse profonde, de 1,6.

Chez le rat, le tamoxifène administré à fortes doses durant des périodes prolongées peut provoquer des altérations prénéoplasiques et néoplasiques dans le foie, notamment des carcinomes hépatocellulaires. Le tamoxifène a une activité agoniste partielle chez le rat, tandis qu'il a une activité essentiellement anti-œstrogénique chez l'être humain. Si l'on tient compte de ce phénomène et de la posologie élevée administrée aux rats (jusqu'à 100 fois la dose thérapeutique habituelle chez l'être humain), on peut difficilement transposer ces résultats chez l'être humain.

On a rapporté des cas de carcinome hépatocellulaire chez des rats recevant du tamoxifène dans le cadre d'une étude d'oncogénicité d'une durée de 2 ans. De plus, des tumeurs gonadiques ont été rapportées chez des souris ayant reçu du tamoxifène au cours d'études de longue durée. La signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

On a également observé l'apparition de cataractes au cours d'une étude d'oncogénicité d'une durée de 2 ans chez le rat. Depuis, il a été établi que le traitement par le tamoxifène est associé à une fréquence accrue de cataractes.

Un certain nombre de tumeurs primitives secondaires s'installant ailleurs que dans l'endomètre et l'autre sein ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques après le traitement par le tamoxifène de femmes atteintes de cancer du sein. Aucun lien de cause à effet n'a été établi et la portée clinique de ces observations reste à établir.

TAMOFEN (citrate de tamoxifène) ne devrait être utilisé que pour le traitement des affections décrites dans la section INDICATIONS.

## **PRÉCAUTIONS**

TAMOFEN (tamoxifène) doit être utilisé avec précaution chez les patientes présentant une thrombocytopénie ou une leucopénie. En cours de traitement, on a observé occasionnellement des chiffres de 50 000 à 100 000 plaquettes par mm<sup>3</sup>. Mais on n'a enregistré aucune tendance hémorragique, et le nombre de plaquettes est revenu spontanément à la normale, sans interruption du traitement.

Il a été signalé occasionnellement en cours de traitement une diminution transitoire du nombre de leucocytes. Sans qu'on ait pu prouver que ces cas de leucopénie et de thrombocytopénie soient en corrélation étroite avec le traitement par le tamoxifène, il est recommandé de faire périodiquement des formules sanguines, avec numération des plaquettes.

De même qu'avec les autres traitements hormonaux (œstrogènes et androgènes), on a noté une hypercalcémie chez un petit nombre de patientes porteuses de métastases osseuses, dans les premières semaines qui ont suivi le début du traitement par le tamoxifène. Chez de telles patientes, il est donc nécessaire de procéder périodiquement à des dosages du calcium sanguin au cours des premières semaines d'un traitement par TAMOFEN, et tout symptôme d'hypercalcémie doit être rapidement pris en considération. En cas d'hypercalcémie avérée, il convient de prendre les mesures appropriées, et, éventuellement, d'interrompre le traitement par TAMOFEN.

Le premier examen de contrôle de la patiente doit être pratiqué dès le premier mois de traitement, puis à 1 ou 2 mois d'intervalle. En cas de manifestations indésirables trop sévères, comme des bouffées congestives, des nausées ou des vomissements, on peut souvent en venir à bout en réduisant la posologie, sans que soit diminuée l'efficacité du traitement.

En cas de douleurs osseuses, il peut être utile d'administrer des analgésiques.

Il faut examiner sans délai les patientes recevant ou ayant reçu du tamoxifène qui signalent des saignements vaginaux anormaux.

Au cours des études cliniques, la durée médiane de traitement avant obtention d'une réponse objective définie a été de 2 mois. Mais environ 25 % des patientes ont demandé 4 mois ou plus pour répondre positivement au traitement.

La durée du traitement par TAMOFEN dépend donc de la réponse des patientes. Tant que cette réponse est favorable, il doit être poursuivi.

Lorsqu'au contraire on observe une nette progression de la maladie, il faut cesser le traitement. Il peut arriver, cependant, que se produise, peu après le début du traitement, une flambée locale ou un accroissement de la douleur osseuse (voir description de ces cas au chapitre Réactions indésirables); il est donc parfois difficile de déterminer durant les premières semaines du traitement si la maladie progresse réellement, si elle marque une phase de stabilisation ou si elle répond favorablement au traitement. D'après les données dont on dispose, il semble qu'on ne doive pas, dans la mesure du possible, interrompre le traitement avant une période minimale de 3 à 4 semaines.

Interactions médicamenteuses : Lorsque le tamoxifène est utilisé avec des agents cytotoxiques, on note un risque accru d'événements thromboemboliques.

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Parmi les réactions indésirables notées avec l'emploi de TAMOFEN (tamoxifène), on retrouve le plus souvent des bouffées congestives, des nausées et des vomissements. Les symptômes peuvent se produire chez 25 % des patientes, mais ils atteignent rarement un degré de gravité tel qu'on doive interrompre le traitement.

Moins fréquemment, on observe des saignements vaginaux et des pertes vaginales. Toute patiente signalant de tels symptômes doit être soumise rapidement à des examens. Le traitement par le tamoxifène a été associé à une fréquence accrue de tumeurs malignes de l'utérus et de sarcomes utérins (voir MISES EN GARDE).

On a également signalé des cas d'éruptions cutanées. Généralement, ces signes n'étaient pas assez graves pour entraîner l'arrêt du traitement ou la diminution de la posologie.

Une augmentation de la douleur osseuse ou tumorale, ainsi qu'une flambée locale ont pu être observées, parfois associées cependant avec une réaction favorable au niveau de la tumeur. Les patientes présentant une atteinte des tissus mous peuvent éprouver une extension subite des lésions préexistantes, parfois associée à un érythème touchant ces lésions ou les régions avoisinantes, ou à l'apparition de nouvelles lésions. Dans ce cas, peu après le début du traitement par TAMOFEN, on observe des douleurs osseuses ou une flambée de la maladie, qui, généralement, disparaissent rapidement.

Des altérations oculaires ont été notées chez quelques patientes atteintes d'un cancer du sein qui, dans le cadre d'un essai clinique, ont été traitées pendant des périodes dépassant 1 an, à des doses de tamoxifène au moins 4 fois supérieures à la dose maximale recommandée de 40 mg par jour. Dans tous les cas, la dose totale de médicament dépassait les 100 grammes. Ces altérations étaient des rétinopathies et, parfois, des modifications cornéennes et des baisses de l'acuité visuelle. Dans la région paramaculaire, on a observé de multiples opacités réfringentes, en même temps que de l'œdème maculaire. Les lésions cornéennes sont des opacités superficielles en volutes.

Certains cas de troubles visuels, y compris des cas peu fréquents d'altérations cornéennes, et de rétinopathie ont été décrits chez des patientes traitées par le tamoxifène. Une fréquence plus élevée de cataractes a été signalée en association avec le traitement par le tamoxifène.

On a observé des cas de leucopénie après l'administration de tamoxifène, parfois en association avec de l'anémie, de la thrombocytopénie, ou les 2. La neutropénie a été signalée en de rares occasions. Elle est parfois grave.

Des élévations des niveaux d'alanine-aminotransférase (ALAT), d'aspartate-aminotransférase (ASAT) et de gamma-glutamyl-transpeptidase (GT) ont rarement été observées au cours d'un traitement par le tamoxifène. Il faut par ailleurs penser à la possibilité d'une cholestase manifeste, même si son incidence semble très faible (< 1 %).

On a quelquefois observé des accidents thrombo-emboliques durant un traitement par le citrate de tamoxifène. Il n'a toutefois pas été possible d'établir un lien de cause à effet car ces accidents se produisent plus souvent chez les sujets atteints d'une affection maligne.

Parmi les autres manifestations indésirables moins fréquentes, on note de l'hypercalcémie, de l'œdème périphérique, des kystes symptomatiques bénins du foie, une pélioïse hépatique, un dégoût de la nourriture, un prurit vulvaire, de la dépression, des vertiges, des étourdissements et des céphalées.

On a signalé des cas de fibromes utérins, d'endométriase et d'autres altérations de l'endomètre, notamment une hyperplasie et des polypes. On a observé des kystes de l'ovaire chez un faible nombre de patientes en période de préménopause traitées par le tamoxifène pour un cancer du sein au stade avancé.

Il est important de noter que le traitement par le tamoxifène a été associé à une fréquence accrue de tumeurs malignes de l'utérus, notamment d'adénocarcinomes de l'endomètre et de sarcomes utérins (voir MISES EN GARDE).

Le traitement par le tamoxifène a été associé à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral lorsqu'il est utilisé dans un contexte préventif (voir MISES EN GARDE).

### **SURDOSAGE, SYMPTÔMES ET TRAITEMENT**

**Symptômes** : Aucun cas de surdosage aigu n'a été signalé en clinique humaine. Parmi les effets possibles de surdosage, on peut noter des bouffées congestives, des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux.

**Traitement** : Traitement symptomatique. Chez l'enfant, en cas d'ingestion accidentelle, il est conseillé de procéder à un lavage gastrique.

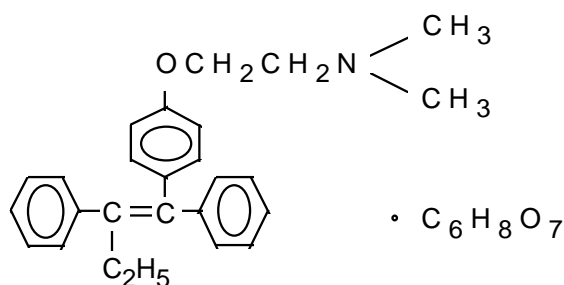
### **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI**

La dose usuelle est de 20 à 40 mg par jour en une ou 2 prises. Il est conseillé de rechercher la dose efficace la plus faible possible.

Dans les cas de cancer du sein au stade précoce, la durée recommandée du traitement est de 5 ans. La durée optimale du traitement reste à déterminer.

### **PROFIL PHARMACEUTIQUE**

Le citrate de tamoxifène est l'isomère S-trans du citrate de (Z)-2-[p-(1,2-Diphényl-1-butényl)phenoxy]-N, N-diméthylethylamine citrate (1:1).



**Formule moléculaire** : C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO.C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

**Masse moléculaire** : 563,65



**Description :**

Le citrate de tamoxifène est une poudre fine, blanche, inodore et cristalline. Il est soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol et l'acétone, et très peu soluble dans l'eau. C'est une substance hygroscopique et sensible à la lumière.

**Point de fusion :** environ 142 °C

**Stabilité - Conservation**

Conserver entre 15 °C et 30 °C, en récipient bien fermé, à l'abri de la lumière.

**PRÉSENTATIONS**

Les comprimés TAMOFEN (citrate de tamoxifène) dosés à 10 mg sont blancs, ronds, biconvexes, rainurés d'un côté et marqués T/10 de l'autre. Ils contiennent 15,2 mg de citrate de tamoxifène, équivalent à 10 mg de tamoxifène base. Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, amidon de maïs, silice anhydre colloïdale, povidone, talc, stéarate de magnésium et eau purifiée. Flacons de plastique de 60 et de 250 comprimés; boîtes de 60 comprimés en bande d'aluminium (emballage-dose).

Les comprimés TAMOFEN (citrate de tamoxifène) dosés à 20 mg sont blancs, ronds, biconvexes et marqués T/20 d'un côté. Ils contiennent 30,4 mg de citrate de tamoxifène, équivalent à 20 mg de tamoxifène base. Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, amidon de maïs, silice anhydre colloïdale, povidone, talc, stéarate de magnésium et eau purifiée. Flacons de plastique de 60 comprimés; boîtes de 30 et de 60 comprimés en bande d'aluminium (emballage-dose).

## RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DE LA PATIENTE

### Description

Le tamoxifène est un médicament qui inhibe les effets de l'œstrogène, une des hormones de l'organisme. Il est utilisé pour traiter le cancer du sein.

On ignore de quelle façon exactement le tamoxifène agit contre le cancer, mais son action pourrait être liée à la façon dont il inhibe les effets de l'œstrogène dans l'organisme.

Le tamoxifène n'est offert que sur ordonnance.

### Avant d'utiliser ce médicament

Au moment de décider de prendre un médicament, il faut en mesurer les avantages et les risques. Cette décision vous revient à vous et à votre médecin.

Avant de prendre du tamoxifène, avisez votre médecin si l'une ou l'autre des conditions suivantes s'appliquent à vous :

- Vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou une réaction allergique au tamoxifène ou à l'un de ses ingrédients (voir la section Que contient TAMOFEN?).
- Vous avez déjà eu des caillots de sang, y compris une thrombose veineuse profonde (un caillot de sang dans l'une des veines profondes du corps, habituellement dans la jambe).
- Vous avez déjà eu une embolie pulmonaire (blocage d'une artère pulmonaire par un corps étranger comme de la graisse, de l'air, un tissu tumoral ou un caillot de sang).
- Vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral.
- Vous avez l'intention de devenir enceinte. Il est préférable que vous utilisiez une méthode contraceptive pendant que vous prenez du tamoxifène et pendant environ 2 mois après la fin du traitement. Veuillez consulter votre médecin pour des conseils sur les méthodes contraceptives à adopter car certaines d'entre elles peuvent être affectées par le tamoxifène. Avisez votre médecin immédiatement si vous pensez être devenue enceinte alors que vous preniez du tamoxifène ou dans les 2 mois suivant la fin du traitement.
- Il est important que vous avisiez votre médecin immédiatement si vous présentez des saignements vaginaux inhabituels lorsque vous prenez du tamoxifène ou à n'importe quel moment par la suite parce que des changements affectent parfois la paroi interne de l'utérus (l'endomètre) et certains peuvent être graves. Il peut, par exemple, s'agir de cancer.
- Vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire.
- Vous prenez d'autres médicaments qu'ils soient ou non vendus sur ordonnance.
- Vous avez d'autres problèmes de santé, surtout des cataractes (ou autres problèmes oculaires) ou une formule sanguine basse.
- Vous êtes hospitalisée, avisez le personnel médical que vous prenez du tamoxifène.

### Vous ne devez pas prendre TAMOFEN

- Si vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou une réaction allergique au tamoxifène ou à l'un de ses ingrédients (voir la section Que contient TAMOFEN?).
- Si vous êtes enceinte ou si vous avez l'intention de le devenir.

### Emploi approprié de ce médicament

Prenez ce médicament comme votre médecin vous l'a prescrit. N'en utilisez pas plus, ni moins, et ne le prenez pas plus souvent qu'il vous a été prescrit. En prendre trop pourrait exacerber les risques d'effets secondaires et en prendre trop peu risque de ne pas améliorer votre état de santé.

Le tamoxifène provoque parfois des nausées et des vomissements. Dans certains cas, il faut le prendre pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois avant qu'il n'agisse. Même si vous commencez à vous sentir malade, ne cessez pas de prendre votre médicament avant d'avoir vérifié avec votre médecin au préalable. Demandez aux professionnels de la santé de quelle façon atténuer ces effets.

Dose omise : Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous êtes rendu compte de votre oubli. Ne prenez pas 2 doses à la fois.

### Que contient TAMOFEN?

L'ingrédient médicinal de TAMOFEN est le citrate de tamoxifène. Chaque comprimé TAMOFEN contient également les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, amidon de maïs, silice anhydre colloïdale, povidone, talc, stéarate de magnésium et eau purifiée.

### Pour conserver ce médicament

- GARDEZ-LE HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.
- Conservez-le à l'abri de la chaleur et de toute lumière directe.
- Ne le conservez pas dans un endroit humide. La chaleur ou l'humidité peuvent l'endommager.
- Ne gardez pas le médicament s'il est périmé et ne le gardez pas plus que nécessaire.

### Précautions en cours de traitement

Il est important d'utiliser une forme de contraception pendant que vous prenez du tamoxifène. Consultez votre médecin pour savoir quelle méthode contraceptive utiliser, car certaines peuvent être affectées par le tamoxifène. Avisez immédiatement votre médecin si vous pensez être devenue enceinte alors que vous preniez ce médicament ou dans les 2 mois qui suivent la fin du traitement.

### Effets secondaires de ce médicament

Outre ses effets bienfaits, un médicament peut entraîner des réactions indésirables. Certains effets secondaires se manifesteront par des signes ou des symptômes que vous pourrez voir ou ressentir. Votre médecin procédera à certains tests pour vérifier l'apparition d'autres types d'effets.

Également, à cause de la façon dont ce médicament agit sur l'organisme, il risque de provoquer des effets secondaires qui n'apparaîtront peut-être pas avant des mois ou des années une fois le traitement cessé. On a signalé que le tamoxifène augmentait les risques de cancer de l'utérus (matrice) et de fibromes (tumeurs non cancéreuses) de l'utérus chez certaines femmes qui le prennent. Il peut également provoquer une baisse des taux de cellules sanguines. De

plus, certains rapports font état de cataractes et autres problèmes oculaires causés par le tamoxifène. Abordez la question des effets secondaires avec votre médecin.

Avisez votre médecin ou votre pharmacien le plus tôt possible si vous constatez l'apparition d'un des effets secondaires ci-dessous.

Ne soyez pas alarmée par cette liste d'effets secondaires possibles. Vous pouvez aussi n'en présenter aucun.

- Bouffées de chaleur
- Troubles menstruels
- Effets sur l'endomètre (paroi interne de l'utérus) qui peuvent prendre la forme de saignements vaginaux
- Fibromes (provoquant un grossissement de l'utérus) qui peuvent également se manifester par de l'inconfort au niveau du bassin ou par des saignements vaginaux
- Démangeaisons au pourtour du vagin
- Écoulements vaginaux
- Malaises gastriques (y compris nausées et vomissements)
- Vertiges
- Rétention liquidienne (pouvant se manifester par une enflure des chevilles)
- Tendance plus marquée aux « bleus » ou ecchymoses (thrombocytopénie)
- Éruptions cutanées
- Chute des cheveux
- Certains problèmes de foie, comme la jaunisse (yeux jaunes)
- Troubles de la vision
- Difficultés à bien voir, probablement dues à des cataractes, à des anomalies de la cornée ou à une maladie de la rétine
- Kystes ovariens (excroissances contenant du liquide qui se forment sur les ovaires) chez les femmes préménopausées
- Risque accru de caillots de sang
- Douleur, enflure ou rougeur au niveau du mollet ou de la jambe, ce qui pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang.
- Douleur à la poitrine ou essoufflement, ce qui pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang.
- Symptômes d'un accident vasculaire cérébral, comme de la faiblesse, de la difficulté à marcher ou à parler, ou un engourdissement.

Au début du traitement, on observe parfois une aggravation des symptômes de cancer du sein, comme une exacerbation de la douleur ou une augmentation de la taille de la lésion tissulaire, ou les 2. Si vous manifestez des nausées, des vomissements et une soif excessifs, avisez votre médecin. Ils peuvent être des signes d'anomalies possibles affectant la quantité du calcium qui circule dans votre sang et votre médecin pourrait devoir procéder à certaines analyses sanguines.

D'autres effets secondaires qui ne sont pas énumérés ici peuvent survenir chez certaines patientes. Si vous remarquez quelque autre effet secondaire, consultez votre médecin.

Pour plus de renseignements, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacodynamique

Chez l'animal, le tamoxifène a une action antiœstrogénique qui inhibe les effets des œstrogènes exogènes, probablement par fixation sur les récepteurs cytoplasmiques, suivie d'un transfert dans le noyau, mais sans production de réponse œstrogénique typique. Par contre, chez les rongeurs, il peut également entraîner des effets œstrogéniques atypiques ou faibles.

Pour les espèces chez lesquelles le tamoxifène se comporte en antagoniste des œstrogènes, cette propriété se manifeste de façon variée. Chez les rates castrées, par exemple, on peut empêcher la kératinisation vaginale qui se produit en réponse à des injections quotidiennes d'œstradiol par voie sous-cutanée, en administrant simultanément du tamoxifène par voie orale. De la même façon, chez les rates impubères, on peut inhiber l'action utéro-trophique des œstrogènes. Enfin, chez les rates, le tamoxifène met fin à la gestation de façon précoce en empêchant l'implantation des blastocystes. C'est un fait connu que chez la rate, l'œstrogène sécrété par l'ovaire au jour 4 de la gestation déclenche l'implantation (au jour 5). Il a été constaté qu'à la dose la plus faible nécessaire pour s'opposer à l'implantation, le tamoxifène agit en neutralisant l'action de l'œstrogène.

Chez la rate normale présentant un cycle œstral régulier, l'ovulation peut être retardée par administration d'une seule dose de tamoxifène le jour de diœstrus, ou avant. Chez la rate, et chez les autres mammifères qui ovulent spontanément, il apparaît que la libération ovulatoire de l'hormone lutéinisante (LH) hypophysaire est déclenchée par l'action de l'œstrogène sur l'hypothalamus ou sur l'hypophyse. La sécrétion de l'œstrogène par les ovaires atteint un maximum avant cette libération de LH. L'effet inhibiteur du tamoxifène sur l'ovulation est attribué à une interférence avec la rétroaction de l'œstrogène au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse.

Chez le singe à queue de cochon (*M. nemestrina*), l'action œstrogène-antagoniste du tamoxifène est démontrée par son effet sur la réponse à l'œstrogène de la région périnéale. Dans cette espèce, les femelles adultes ont une période de menstruation constante de 28 jours. Durant la phase folliculinaire du cycle, il se développe un gonflement œdémateux de la région périnéale, qui disparaît plus rapidement au moment présumé de l'ovulation. Le gonflement est dû à l'œstrogène endogène, et ne s'observe pas chez les animaux ovariectomisés, sauf si on leur administre un œstrogène. Chez un singe femelle ovariectomisé, des doses quotidiennes importantes de tamoxifène n'ont provoqué aucun gonflement de cette région. Mais, par contre, le gonflement provoqué par l'injection quotidienne d'œstradiol a été ramené presque à zéro par de faibles doses orales de tamoxifène administrées en même temps.

Chez les rates et les guenons castrées, le tamoxifène s'est révélé capable d'inhiber la réponse aux œstrogènes, et c'est ce qui explique ses effets sur des sujets non castrés de ces mêmes espèces animales. Mais on ne peut exclure la possibilité qu'il inhibe également la production endogène d'œstrogènes.

À très fortes doses chez la rate castrée, le tamoxifène provoque une augmentation limitée du poids de l'utérus et une kératinisation incomplète du vagin, indice d'une certaine activité œstrogénique. Chez une autre espèce, la souris, le produit se comporte comme un œstrogène, sans montrer aucune activité antiœstrogénique, à quelque dose que ce soit.

Enfin, le tamoxifène s'est montré capable d'inhiber ou d'inverser le développement de certains carcinomes induits par le diméthylbenzathracène (DMBA) chez le rat, et de diminuer la fréquence d'apparition des tumeurs lorsqu'il était administré simultanément avec le DMBA; la capacité de réponse de ces tumeurs a été reliée à leur capacité de fixer les œstrogènes.

Dans des cultures de cellules cancéreuses humaines œstrogène-dépendantes, le tamoxifène a inhibé la prolifération cellulaire, ainsi que l'a démontré la mesure du taux d'incorporation de la thymidine radio-marquée dans les macromolécules. Par addition d'œstrogènes aux cultures tumorales traitées par le tamoxifène, on a obtenu l'inhibition ou l'inversion de l'effet inhibiteur du tamoxifène. Par contre, l'incubation des cellules tumorales avec du tamoxifène seul, pendant plus de 3 jours, a entraîné l'inhibition irréversible de la prolifération.

#### Pharmacocinétique et métabolisme

Pour étudier l'absorption, la distribution et l'excrétion du tamoxifène, on s'est servi de la méthode du marquage radioactif. Avec une dose unique de 20 mg de tamoxifène, les pics plasmatiques ont été observés entre 4 et 7 heures après administration; à ce moment on a retrouvé dans le plasma 20 % à 30 % de la radioactivité initiale. Dans l'utérus, cette radioactivité s'est révélée le double de ce qu'on a relevé dans le plasma, avec une concentration maximale relevée dans l'endomètre. La demi-vie a été de 7 à 14 heures pour des doses isolées; mais en administration continue, elle s'est considérablement allongée : 7 jours.

L'élimination du tamoxifène se fait de façon biphasique. Il se produit une circulation entérohépatique considérable, qui expliquerait la lenteur de l'élimination du produit. Le tamoxifène est principalement excrété par voie fécale, une faible quantité seulement apparaissant dans l'urine. Il est éliminé surtout sous forme de dérivés conjugués, tandis que la forme inchangée et les métabolites hydroxylés ne représentent que 30 % du total.

Les 2 principaux métabolites du tamoxifène sont l'hydroxy-4 tamoxifène et le desméthyltamoxifène. Tous 2 possèdent une activité antioestrogénique.

#### Biodisponibilité

Au cours d'une étude croisée de biodisponibilité, on a comparé le produit de Rhône-Poulenc (TAMOFEN) avec le produit de ICI (Nolvadex). Trente-deux sujets volontaires sains, de sexe masculin, ont reçu chacun une dose orale unique de 2 comprimés de tamoxifène à 10 mg. Un intervalle de 70 jours a été observé entre l'administration des 2 produits.

Après administration du médicament, les concentrations plasmatiques du tamoxifène ont été déterminées par chromatographie liquide à haute performance sur une période de 21 jours. Les paramètres pharmacocinétiques moyens obtenus pour les 2 présentations sont regroupés dans le tableau suivant.

**Paramètres pharmacocinétiques moyens des tamoxifènes ( ETM)  
(32 sujets : dose unique; 2 comprimés de 10 mg)**

Marque	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t 1/2 (h)	(SSC) (h.ng.mL-1)	Biodisponibilité relative
TAMOFEN	38,2 ± 1,30	4,4 ± 0,20*	109,3 ± 8,85	2338,9 ±118,57	99,2 ± 5,36 %
Nolvadex	37,6 ± 1,58	5,1 ± 0,30*	112,3 ± 7,44	2474,1 ±136,89	

\*différence significative p < 0,05

En ce qui concerne les valeurs de Tmax, on a observé une différence significative entre les 2 marques. Toutefois, si l'on considère les propriétés pharmacocinétiques du tamoxifène, cette différence ne présente pas de signification clinique.

L'étude permettait de détecter une différence de 20 % entre TAMOFEN et NOLVADEX avec une puissance supérieure à 0,99 pour la Cmax et à 0,93 pour la SSC.

La biodisponibilité relative à l'état d'équilibre de TAMOFEN a été déterminée chez 16 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé au cours d'une étude randomisée en chassé-croisé et à prises multiples. Chaque patient a reçu 20 mg de tamoxifène quotidiennement (soit TAMOFEN, soit NOLVADEX) pendant une période de 8 semaines; à ce moment, les médications ont été interverties et ont été administrées pendant une autre période de 8 semaines. À la fin de chaque période de traitement, des échantillons de sang ont été prélevés pendant un intervalle posologique. Les concentrations plasmatiques de tamoxifène (T), de N-déméthyl-tamoxifène (DMT), de N,N-didéméthyltamoxifène (DDMT) et du métabolite Y ont été déterminées par CLHP. Voici les SSC correspondantes;

**Valeurs moyennes de SSC pour tamoxifène  
et ses métabolites (( ETM)  
(h.ng.mL-1)**

Marque	Tamoxifène	DMT	DDMT	Y
TAMOFEN	2987 ± 301,5	5345 ± 435,3	1148 ± 119,3	890 ± 108,8
Nolvadex	2904 ± 265,3	5211 ± 363,8	1165 ± 104,3	859 ± 92,3

Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la biodisponibilité de l'une ou l'autre marque de tamoxifène ou de l'un ou l'autre de ses métabolites.

## TOXICOLOGIE

### Essais de toxicologie aiguë

Dans le tableau suivant, sont présentés les principaux résultats des essais de toxicité aiguë exécutés avec le tamoxifène administré à des souris et à des rats.

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	DL50 (mg/kg)	Symptômes
Souris	--	per os	3 900	--
Souris	--	intrapéritonéale	270	--
Souris	5/sexe/dose	I.V.	153	convulsions
Rat	10/femelles/dose	per os	750*	convulsions

\*14 jours

### Essais de toxicité chronique

Des essais de toxicité subaiguë et chronique ont été menés sur des souris, des rats et des chiens recevant des doses quotidiennes de tamoxifène par voie orale. Les résultats de ces essais sont présentés sur le tableau suivant.

ESPÈCE	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT	OBSERVATIONS ET RÉSULTATS
Rats	Orale 2, 20, 100 mg/kg	3 mois	Action surtout sur l'appareil reproducteur.
Chiens	Orale jusqu'à 75 mg/kg	3 mois	Action surtout sur l'appareil reproducteur. Stase biliaire aussi observée à dose maximale.
Souris	Orale de 0, 1 à 50 mg/kg	14 - 15 mois	Tumeurs testiculaires et ovariennes, altérations osseuses.
Rats 12/sexe/dose	Orale 0, 100 mg/kg	29 jours	Toutes les femelles ainsi que 3 mâles sont morts au cours des 2 premières semaines. Symptômes toxiques : saignements de nez, horripilation et faiblesse. Légères leucopénie, thrombocytopénie et anémie chez les rats mâles. À l'autopsie, hypertrophie des surrénales, atrophie du thymus et des vésicules séminales.



ESPÈCE	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT	OBSERVATIONS ET RÉSULTATS
Rats 25/sexe/dose	Orale 0,6; 6; 60 mg/kg	6 mois (suivis d'un intervalle sans médicament de 7 semaines)	<p>À fortes doses : 40 % des mâles et 20 % des femelles sont morts; signes de lésions hépatiques et/ou néoplasiques.</p> <p>Parmi les autres symptômes de toxicité : déperdition pondérale importante, alopecie, cataractes chez 12 % des animaux (fortes doses), atrophie des organes reproducteurs et augmentation du poids des surrénales.</p>
Rats 10/sexe/dose	Orale 0,007; 0,7, 35 mg/kg	6 mois	<p>À doses moyennes et élevées : atrophie importante des organes reproducteurs.</p> <p>À fortes doses : anémie légère, leucopénie et thrombocytopénie, hyperplasie nodulaire des hépatocytes.</p>
Singes (Callitrix jacchus) 2/sexe/dose	Orale 5; 15; 45 mg/kg (70 mg/kg durant 2 jours : très mal toléré)	6 mois (suivis d'un intervalle sans médicament de 5 semaines)	<p>Un décès à 70 mg/kg.</p> <p>Changements histopathologiques (chez au moins un animal) : altération de la muqueuse digestive, atrophie des corpuscules spléniques et du cortex thymique, calcification des cellules du myocarde; rénase tubulaire; altérations mineures de la spermatogénèse.</p>

### Études de mutagénicité

On a procédé à 3 études de mutagénicité portant sur le tamoxifène. Les résultats de ces études sont rassemblés sur le tableau suivant.

TEST	SOUCHES OU ESPÈCES	MÉDICAMENT ET DOSE	RÉSULTATS
Test de "Mohn"	E. coli	Citrate de tamoxifène 0,05; 0,15; 0,50; 1,50; 5,0 mg/mL	Le citrate de tamoxifène n'a présenté aucune augmentation des colonies mutantes mais une forte toxicité à 5,0 mg/mL. Les témoins positifs ont été mutagènes.
Test du Micronucleus	Souris	Citrate de tamoxifène 5; 20 et 80 mg/kg Groupe témoin négatif (citrate de sodium) Groupe témoin positif (cyclophosphamide)	Le citrate de tamoxifène a présenté une augmentation significative des érythrocytes polychromatiques à toutes les doses, par comparaison avec le groupe témoin négatif, mais significativement moins qu'avec le groupe témoin positif.
Test de Ames	Salmonella Typhimurium (Souche TA 1538, TA 1537, TA 1534, TA 100 et TA 98)	Tamoxifène 0, 1, 10, 100, 1000 (g/plaque)	Pas d'activité mutagène, que ce soit en présence ou en l'absence de supplément microsomique hépatique.
Test d'échange des chromatides-sœurs	Fibroblaste embryonnaire pulmonaire (lignée FH 109)  Lymphocytes humains	Citrate de tamoxifène 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 (g/mL)  Même	Aucune augmentation significative dans le nombre moyen d'échange des chromatides-sœurs/ 46 chromosomes.  Test positif à des concentrations supérieures ou égales à 1 (g/mL)

Le tamoxifène ne s'est pas révélé mutagène dans le cadre d'une série d'études sur la mutagénicité effectuées *in vitro* et *in vivo*. Le tamoxifène s'est révélé génotoxique dans le cadre de certains tests *in vitro* et de certains tests de génotoxicité *in vivo* effectués chez le rat.

### Dosage des récepteurs d'œstrogènes

Récemment, on a découvert dans les tissus œstrogène-dépendants une protéine cytoplasmique qui fixe les œstrogènes avec une grande affinité et une grande spécificité. D'une façon générale, les œstrogènes pénètrent dans le cytoplasme de toutes les cellules, qu'elles soient ou non œstrogène-dépendantes. Mais dans le cytoplasme des cellules œstrogène-dépendantes, l'œstrogène est fixé et retenu fortement par des protéines spéciales, qu'on

appelle récepteurs. À la suite de cette première étape, le complexe récepteur-œstrogènes subit une activation qui lui permet de pénétrer dans le noyau de la cellule et de se fixer sur la chromatine, support de l'information génétique de la cellule. Une fois lié à la chromatine, le complexe récepteur-œstrogènes réagit avec cette information génétique cellulaire, et provoque l'élaboration d'un ARN-messager nouveau. Ces molécules sont alors transmises au cytoplasme sur des polysomes, pour donner de nouvelles protéines.

Les anti-œstrogènes peuvent également pénétrer dans le cytoplasme d'une cellule œstrogène-dépendante et se fixer biologiquement sur le récepteur protidique de façon étroite et spécifique; ils activent alors le complexe, qui va se déplacer aussi vers le noyau (translocation). Mais les processus normaux de transcription des œstrogènes sont perturbés. C'est pourquoi les anti-œstrogènes inhibent le développement des tumeurs œstrogène-dépendantes : ils sont en compétition avec les œstrogènes pour gagner les sites récepteurs, et ils arrêtent les processus normaux de l'information génétique à l'intérieur du noyau.

On a passé en revue les travaux concernant la relation qui existe entre les réponses des patientes atteintes de cancer du sein et recevant un traitement endocrinien, et l'absence ou la présence de récepteurs d'œstrogènes.

Chez les patientes porteuses de tumeurs positives aux récepteurs d'œstrogène, le taux de réponse favorable au traitement endocrinien a été d'environ 56 % tandis que chez celles qui avaient des tumeurs négatives aux récepteurs d'œstrogènes, ce taux avoisinait 10 %. On en a conclu que le dosage des récepteurs d'œstrogènes aiderait à prévoir les résultats du traitement endocrinien chez les patientes porteuses de cancer du sein.

### Méthode

- a) Dosage au charbon recouvert de dextran  
 Cette méthode consiste à extraire le récepteur d'œstrogène, extrêmement labile, à partir d'un cytosol préparé avec le tissu tumoral. Après incubation avec de l'œstradiol marqué au tritium, qui réagit avec les sites de fixation des récepteurs, on sépare de l'incubation l'œstradiol en excès au moyen de charbon recouvert de dextran. On détermine alors la quantité de fixation non spécifique (p. ex. à l'albumine); on évalue la quantité de récepteurs à œstradiol dans le tissu par différence entre la quantité fixée au total et la fixation non spécifique, par milligramme de protéine. Les tumeurs qui ont une capacité de fixation analogue à celle des tumeurs bénignes sont dites des tumeurs sans récepteurs à œstrogènes, tandis que celles qui ont une forte capacité de fixation sont appelées tumeurs à récepteurs d'œstrogènes, ou tumeurs œstrogène-dépendantes.
  
- b) Méthode du Gradient de Sucrose  
 Après pesée, le prélèvement tumoral est plongé dans de l'azote liquide, puis pulvérisé. Cette poudre est homogénéisée à froid dans 4 volumes de tampon, au moyen d'un désintégrateur de tissus, en 2 ou 3 périodes séparées par des périodes de refroidissement. Le produit de cette homogénéisation est centrifugé, de façon à précipiter les particules. On prélève 2 fractions du cytosol, et on les traite, l'une avec un tampon seul, l'autre avec un tampon contenant un agoniste. Une fois l'équilibre atteint, on ajoute à chaque préparation de l'œstradiol marqué au Tritium. Après avoir mélangé en maintenant au froid, on étale une partie de chaque préparation sur un tampon contenant du sucrose avec un gradient de 10 à 30 %, et on centrifuge. On recueille les fractions successives, dont on mesure la radioactivité.

Les tumeurs à récepteurs d'œstrogène présentent un complexe 8 S, tandis que d'autres montrent des proportions diverses de liaison spécifique dans la région 4 S. On évalue la radioactivité associée à la forme 8 S de l'œstrophiline par différence entre les courbes de sédimentation, avec et sans inhibiteur, de la fraction 1 au minimum observé vers les fractions 18 à 22, en fonction de l'ultracentrifugation. La radioactivité 4 S se calcule de façon analogue : par différence des courbes, entre le minimum et le point où se croisent les courbes avec et sans inhibiteur.

#### Interprétation des résultats

Les dosages de récepteurs d'œstrogène doivent être interprétés par un expert qualifié, car les résultats peuvent varier avec les différences de technique, de traitement et de conservation des prélèvements, ainsi qu'en fonction de l'âge de la patiente (ménopause) ou d'un traitement médicamenteux récent. Les résultats quantitatifs varient encore selon les laboratoires et les méthodes employées. À la suite d'une analyse rétrospective des réponses des patientes au traitement hormonal obtenues par différents investigateurs, on considère qu'un résultat inférieur à 3 fmoL/mg de protéine cytosolique est négatif, tandis que 3 à 10 fmoL/mg est douteux. Plus de 10 fmoL/mg correspond à une tumeur œstrogène-dépendante.

## RÉFÉRENCES

### Pharmacologie

1. De QUIJADA, M. et al.  
Tamoxifen enhances the sensitivity of dispersed prolactin secreting pituitary tumor cells to dopamine and bromocriptine.  
Endocrinology, 1980; 106(3):702-706
2. HARPER, M.J.K. et al.  
A new derivative of triphenylethylene. Effects of implantation and mode of action in rats.  
J. Reproduction, Fertility 1967; 13:101-119
3. HEEL, R.C.  
Tamoxifen: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of breast cancer.  
Drugs, 1978; 16(1):1-24
4. JORDAN, V.C. et al.  
Tamoxifen as an anti-tumor agent: oestrogen binding as a predictive test for tumor response.  
J. Endocr. 1976; 68(3):453-60
5. NICHOLSON, Robert I. et al.  
Effects of oestradiol-17( and tamoxifen on total and accessible cytoplasmic oestradiol-17( receptors in DMBA-induced rat mammary tumors.  
Europ. J. Cancer, 1976; 12(9):711-17

### Pharmacocinétique

6. ADAM, H.K. et al.  
Studies on the metabolism and pharmacokinetic of tamoxifen in normal volunteers.  
Cancer Treat Rep, 1980; 64: 761-64
7. DANIEL, C.P. et al.  
Determination of tamoxifen and hydroxylated metabolites in plasma from patients with advanced breast cancer using gas chromatography-mass-spectrometry.  
J. Endocr. 1979; 83: 401-408
8. FABIAN, C. et al.  
Clinical pharmacology of tamoxifen in patients with breast cancer.  
Cancer 1981; 48: 876-882
9. FROMSON, J.M. et al.  
The metabolism of tamoxifen. Part I - In laboratory animals.  
Xenobiotica , 1973; 3(11): 693-709

10. FROMSON, J.M.  
The metabolism of tamoxifen. Part II - In female patients.  
*Xenobiotica*, 1973; 3(11): 711-714
11. KLEIMOLA T. et al.  
Bioavailability study of Tamofen 10 mg, tamoxifen tablet, following a single dose (biostudy of Tamofen 10 mg).  
Rhône-Poulenc Pharma Inc. (1985)
12. SOININEN, K et al.  
The steady-state pharmacokinetics of tamoxifen and its metabolites in breast cancer patients.  
*J Int Med Res* 1986; 14:162-165
13. WILKINSON, P et al.  
Clinical pharmacology of tamoxifen and N-desmethyl tamoxifen in patients with advanced breast cancer.  
*Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 1980; 5: 109-111

#### Clinique

14. BAUM, M. et al.  
Controlled trial of tamoxifen as adjuvant in management of early breast cancer.  
*The Lancet*, February 5, 1983; pp. 257-260
15. CAMPBELL, F.C. et al.  
Quantitative oestradiol receptor values in primary breast cancer and response of metastases to endocrine therapy.  
*The Lancet*, December 12, 1981; pp. 1317-1319
16. COLE, M.P. et al.  
Tamoxifen, clinical experience in 129 patients with advanced breast cancer.  
*Hormones and Breast Cancer*, May 1975; 35: 245-246
17. DeVITA, V.T.  
*Cancer Principles and Practice of Oncology*.  
Lippincott Co. ISBN-397-500440-3, 1982; pp. 945-949
18. LEGHA, S.S. et al.  
Hormonal therapy of breast cancer. New approaches and concepts.  
*Annals of Internal Medicine*, 1978; 88: 69-77
19. MAUNI, A. et al.  
Anti-oestrogen-induced remissions in stage IV breast cancer.  
*Cancer Treatment reports*, 1978; 60: 1445-1450
20. McGUIRE, William L.  
Estrogen receptors in human breast cancer: an overview.  
Raven Press - New York, North Holland Publ. Co. 1975

21. MOURIDSEN, Henning et al.  
Tamoxifen in advanced breast cancer.  
Cancer Treatment Reviews 1978; 5:131-141
22. TORMEY, Douglas C. et al.  
Evaluation of Tamoxifen dose in advanced breast cancer.  
Cancer Treatment Reports, 1976; 60:1451-1459