

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}MYLAN-TAMOXIFEN

Comprimés de citrate de tamoxifène, BP

10 mg et 20 mg tamoxifène (sous forme citrate de tamoxifène)

Antinéoplasique

MYLAN PHARMACEUTICALS ULC
85, chemin Advance
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 06 février 2014

N° de contrôle : 171511

NOM DU MÉDICAMENT

^{Pr}MYLAN-TAMOXIFEN

Comprimés de citrate de tamoxifène, BP

10 mg et 20 mg tamoxifène (sous forme citrate de tamoxifène)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique (anti-œstrogène non stéroïdien)

Le traitement par le citrate de tamoxifène a été associé à des événements graves menaçant le pronostic vital; il s'agissait notamment de malignité utérine, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, lors de l'essai NSABP P-1 portant sur la prévention du cancer du sein. L'emploi de citrate de tamoxifène pour la prévention du cancer du sein n'est pas une indication approuvée au Canada. Dans l'essai NSABP P-1, le risque relatif à l'emploi de citrate de tamoxifène par rapport au placebo était de 3,1 pour le cancer de l'endomètre, de 4,0 pour le sarcome utérin, de 1,6 pour l'AVC, de 3,0 pour l'embolie pulmonaire et de 1,6 pour la thrombose veineuse profonde. Ces événements étaient mortels dans certains cas. Il incombe aux fournisseurs de soins de prendre connaissance des risques possibles associés au traitement par le citrate de tamoxifène et d'en discuter avec leurs patientes.

LES BIENFAITS DU TRAITEMENT À CITRATE DE TAMOXIFÈNE L'EMPORTENT SUR LES RISQUES CHEZ LA PLUPART DES FEMMES TRAITÉES CONFORMÉMENT À L'INDICATION APPROUVÉE AU CANADA POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le citrate de tamoxifène, l'ingrédient actif, est un agent non stéroïdien qui, lors de tests sur des animaux, a manifesté de puissantes propriétés anti-œstrogènes. Ses effets anti-œstrogènes tiennent au pouvoir qu'il a d'entrer en compétition avec les œstrogènes au niveau des sites de fixation dans des tissus cibles, comme le sein et l'utérus. Le citrate de tamoxifène inhibe l'induction du carcinome mammaire du rat par le diméthylbenzanthracène (DMBA) et entraîne la régression de tumeurs déjà provoquées par le DMBA. Dans ce modèle chez le rat, le citrate de tamoxifène semble exercer ses effets antitumoraux en se fixant aux récepteurs d'œstrogènes.

Dans des cytosols provenant d'adénocarcinomes utérins et mammaires humains ainsi que de l'endomètres humains, le tamoxifène entre en compétition avec l'œstradiol pour se fixer aux protéines réceptrices des œstrogènes.

On a montré, dans les cas de tumeurs mammaires avec récepteurs d'œstrogènes positifs ou inconnus chez la femme, qu'un traitement adjuvant avec du citrate de tamoxifène réduisait significativement la récurrence du cancer et améliorait la survie à 10 ans; l'effet est significativement plus évident après un traitement de cinq ans qu'après un traitement de un ou de deux ans. Dans une large mesure, ces avantages ne semblent pas liés à l'âge, au statut ménopausique, à la dose de citrate de tamoxifène ni à la chimiothérapie additionnelle.

Lors de l'analyse d'échantillons prélevés d'une même tumeur et comparables du point de vue histologique, les résultats variaient parfois entre 0 et 300 fmol/mg de protéines, un écart considérable. De plus, le prélèvement, le transport et l'entreposage des échantillons peuvent avoir une influence sur la validité des dosages des récepteurs d'œstrogènes.

Le manque apparent de corrélation entre la présence de récepteurs d'œstrogènes et la réponse clinique peut également s'expliquer par les récentes données *in vitro* indiquant que les effets d'inhibition tumorale du citrate de tamoxifène n'interviennent pas tous au niveau des récepteurs d'œstrogènes. On a démontré que le citrate de tamoxifène a une faible affinité pour les récepteurs d'androgènes et agit sur un site de fixation distinct des récepteurs d'œstrogènes. On a également soulevé la possibilité que le citrate de tamoxifène gêne l'action des stéroïdes hormonaux sur la croissance des cellules, qu'il module l'action des hormones peptidiques au niveau de leurs récepteurs en agissant sur les membranes cellulaires, et qu'il inhibe la prostaglandine synthétase, ce qui lui donnerait le pouvoir de limiter la croissance tumorale. Il est reconnu que le citrate de tamoxifène a également des effets semblables à ceux des œstrogènes sur plusieurs composantes du corps, y compris l'endomètre, les os et les lipides sanguins.

INDICATIONS

MYLAN-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce chez les femmes dont les tumeurs présentent des récepteurs d'œstrogènes positifs.

MYLAN-TAMOXIFEN est indiqué comme traitement chez les femmes dont le cancer du sein hormonosensible est localement avancé ou métastatique.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de MYLAN-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité au produit ou à l'un de ses ingrédients.

MYLAN-TAMOXIFEN ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Un petit nombre d'avortements spontanés, de malformations congénitales et de morts fœtales ont été signalés chez des femmes ayant pris tamoxifène, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Des études de toxicité pour la reproduction effectuées chez les rats, les lapins et les singes n'ont montré aucun potentiel tératogène.

Chez des modèles de rongeurs où on a étudié le développement fœtal du système reproducteur, le tamoxifène a été associé à des changements semblables à ceux causés par l'œstradiol, l'éthinylœstradiol, le clomiphène et le diéthylstilbœstrol (DES). Bien que la pertinence clinique de ces changements n'ait pas été établie, quelques-uns d'entre eux, particulièrement l'adénose vaginale, sont semblables à ceux qui ont été observés chez des jeunes femmes exposées au DES *in utero* et qui ont une chance sur 1000 de développer un adénocarcinome à cellules claires du vagin ou du col de l'utérus. Un petit nombre de femmes enceintes ont été exposées au citrate de tamoxifène. Aucun rapport n'a signalé qu'une telle exposition causait une adénose vaginale ou un adénocarcinome à cellules claires du vagin ou du col de l'utérus subséquents chez des jeunes femmes exposées *in utero* au citrate de tamoxifène.

Les femmes doivent être avisées de ne pas devenir enceintes pendant qu'elles prennent MYLAN-TAMOXIFEN et d'utiliser des méthodes barrières ou d'autres méthodes de contraception non hormonales si elles sont actives sur le plan sexuel. Les patientes non ménopausées doivent subir un examen minutieux avant le traitement afin d'écartier toute possibilité de grossesse. Les femmes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus si elles deviennent enceintes pendant qu'elles prennent MYLAN-TAMOXIFEN ou dans les deux mois qui suivent la fin du traitement.

Dans le cadre de la prévention (indication non approuvée au Canada), MYLAN-TAMOXIFEN est contre-indiqué chez les patientes ayant des antécédents d'AVC, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, de même que chez les patientes qui courent un risque accru de cancer de l'endomètre.

MISES EN GARDE

MYLAN-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) ne doit être employé que dans les cas mentionnés dans la section INDICATIONS.

Une hausse de l'incidence des tumeurs malignes utérines a été signalée en association avec le traitement par le citrate de tamoxifène. Le mécanisme sous-jacent en est inconnu, mais pourrait être relié aux effets œstrogéniques de tamoxifène. La plupart des malignités utérines observées en association avec le citrate de tamoxifène se classent parmi les adénocarcinomes de l'endomètre. Toutefois, de rares cas de sarcome utérin, y compris des tumeurs mullériennes mixtes malignes, ont aussi été signalés. Les sarcomes utérins sont généralement à un stade FIGO élevé (III/IV) lors du diagnostic, que l'on associe à un pronostic plus sombre et à une survie écourtée. Les sarcomas utérins ont été rapportés comme étant plus fréquents chez les personnes qui prennent du citrate de tamoxifène depuis longtemps (deux ans et plus) par rapport à celles qui ne le prennent pas.

Une augmentation de l'incidence de thromboembolies, y compris de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, a été notée fréquemment à l'emploi du citrate de tamoxifène (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Lorsque le citrate de tamoxifène est administré en concomitance avec la chimiothérapie, l'incidence des effets thromboemboliques s'en trouve parfois accrue. Pour le traitement du cancer du sein, les risques et les bienfaits de MYLAN-

TAMOXIFEN doivent être considérés soigneusement chez les femmes ayant des antécédents de thromboembolie.

Un risque accru d'AVC s'est avéré relié à l'administration de citrate de tamoxifène chez des patientes à haut risque traitées pour la prévention du cancer du sein. L'emploi de MYLAN-TAMOXIFEN pour la prévention du cancer du sein n'est pas une indication approuvée au Canada.

Les taux d'incidence des événements suivants ont été estimés à partir d'une étude clinique à long terme appelée essai NSABP P-1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention). Dans cet essai clinique, les patientes à haut risque ont été randomisées pour recevoir soit du citrate de tamoxifène, soit un placebo pour la prévention du cancer du sein. Les cas de malignité utérine ont été séparés en adénocarcinomes de l'endomètre et en sarcomes utérins. Le risque relatif à l'emploi du citrate de tamoxifène par rapport au placebo était de 3,1 pour le cancer de l'endomètre, de 4,0 pour le sarcome utérin, de 1,6 pour l'AVC, de 3,0 pour l'embolie pulmonaire et de 1,6 pour la thrombose veineuse profonde.

Des troubles de la fonction menstruelle, notamment des cas d'oligoménorrhée et d'aménorrhée, ont été observés chez une proportion de femmes non ménopausées traitées par le tamoxifène pour un cancer du sein. Les données disponibles indiquent que le cycle menstruel retourne à la normale après l'arrêt du traitement chez un pourcentage de femmes qui ont reçu du citrate de tamoxifène pour un cancer du sein de stade précoce pendant une période pouvant atteindre deux ans et qui ont manifesté des troubles de la fonction menstruelle au cours du traitement.

Lors d'une étude d'oncogénicité de deux ans, on a rapporté des carcinomes hépatocellulaires et des cataractes chez les rats traités par le citrate de tamoxifène (voir TOXICOLOGIE). En outre, on a signalé des cas de tumeurs gonadiques chez les souris traitées par le citrate de tamoxifène dans des études prolongées (voir TOXICOLOGIE). La pertinence clinique de ces données n'a pu être établie.

Des cataractes ont aussi été signalées lors d'une étude d'oncogénicité de deux ans sur des rats. Depuis lors, il a été établi que la prise de citrate de tamoxifène est associée à une hausse de l'incidence de cataractes.

L'emploi de certains agents hormonaux dans le traitement du cancer du sein a été associé à la myalgie, laquelle a été signalée chez les patientes sous citrate de tamoxifène durant les essais cliniques et la postcommercialisation (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Dans les essais cliniques, la fréquence de myalgie était comparable chez les patientes sous tamoxifène et celles sous un inhibiteur de l'aromatase connu pour être associé à cet événement. Dans les rapports de postcommercialisation, l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes.

Un certain nombre de secondes tumeurs primitives, survenant ailleurs que dans l'endomètre ou l'autre sein, ont été signalées au cours d'essais cliniques après le traitement du cancer du sein par le citrate de tamoxifène. Aucune relation causale n'a été établie, et la signification clinique de ces observations demeure obscure.

Étant donné que le citrate de tamoxifène a été associé à des taux accrus d'événements thromboemboliques, MYLAN-TAMOXIFEN peut augmenter le risque de complications après une reconstruction mammaire microvasculaire. Une étude rétrospective a révélé que les femmes traitées par le citrate de tamoxifène dans les 28 jours précédant une reconstruction mammaire différée avaient un taux plus élevé de complications (21,5 %), y compris la perte totale du lambeau (3,9 %), que les femmes qui n'avaient pas reçu de citrate de tamoxifène dans les 28 jours précédant la chirurgie (15 % et 0,4 %, respectivement). En ce qui concerne les pertes totales du lambeau, 90 % d'entre elles étaient dues à une thrombose veineuse ou artérielle. Il convient d'envisager l'arrêt temporaire de l'administration de MYLAN-TAMOXIFEN avant de procéder à une reconstruction mammaire microvasculaire différée après une évaluation minutieuse du rapport bienfaits-risques de chaque patiente.

MYLAN-TAMOXIFEN est un promédicament qui nécessite une activation métabolique par le CYP 2D6. On note une faible activité du CYP 2D6 chez les patientes porteuses de certains allèles du CYP 2D6 (c.-à-d. *4) ou à la suite de l'emploi à long terme d'inhibiteurs du CYP 2D6; cette faible activité peut mener à des réductions persistantes des concentrations plasmatiques d'un métabolite actif du citrate de tamoxifène (endoxifène). On a signalé une efficacité réduite du citrate de tamoxifène lors de l'emploi concomitant de certains antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. la paroxétine, un inhibiteur connu du CYP 2D6). Par conséquent, l'emploi concomitant et prolongé d'inhibiteurs du CYP 2D6 pouvant nuire à l'efficacité du citrate de tamoxifène doit être évité, si possible (voir aussi PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

PRÉCAUTIONS

MYLAN-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) doit être employé avec prudence chez les patientes présentant de la thrombocytopénie ou de la leucopénie. On a observé occasionnellement des baisses du nombre de plaquettes, celui-ci se situant généralement entre 80000 et 90000/mm³, rarement moins, pendant le traitement par le citrate de tamoxifène. Cependant, on n'a pas rapporté de tendance à l'hémorragie, et le nombre de plaquettes est redevenu normal même avec la poursuite du traitement par le citrate de tamoxifène.

Des baisses passagères du nombre de leucocytes ont aussi parfois été observées pendant le traitement. Même s'il n'est pas certain que les leucopénies et les thrombocytopénies occasionnelles soient dues au traitement par le citrate de tamoxifène, des formules sanguines complètes, dont des numérations plaquettaires, doivent être effectuées périodiquement.

Comme dans le cas d'autres hormonothérapies additives (œstrogènes et androgènes), on a observé des cas d'hypercalcémie chez certaines patientes atteintes d'un cancer du sein et porteuses de métastases osseuses, et ce, quelques semaines après le début du traitement par le citrate de tamoxifène. On doit évaluer au plus tôt tout symptôme d'hypercalcémie. Il faut effectuer des dosages périodiques du calcium sérique chez les patientes porteuses de métastases osseuses, et ce, au cours des premières semaines du traitement par le citrate de tamoxifène. En cas d'hypercalcémie, il faut prendre les mesures appropriées et, si celle-ci est marquée, arrêter le traitement.

Le premier examen de suivi de la patiente doit avoir lieu moins de un mois après le début du traitement. Par la suite, l'intervalle entre les suivis peut être de un à deux mois.

La douleur osseuse, si elle survient, peut nécessiter l'emploi d'analgésiques.

Une incidence accrue du cancer de l'endomètre et du sarcome utérin (en grande partie des tumeurs mullériennes mixtes malignes) a été associée à un traitement par le citrate de tamoxifène. L'incidence et les caractéristiques de cette augmentation laissent croire que le mécanisme sous-jacent pourrait être lié aux propriétés œstrogéniques du citrate de tamoxifène. Toute patiente recevant ou ayant déjà reçu MYLAN-TAMOXIFEN, qui présente des symptômes gynécologiques anormaux, notamment un saignement vaginal, doit être examinée sans délai.

Lors des études cliniques, la durée médiane du traitement avant l'apparition d'une réponse objective certaine a été de deux mois. Cependant, environ 25 % des patientes qui ont finalement répondu au médicament ont dû être traitées pendant quatre mois ou plus avant que l'on puisse noter une réponse objective certaine.

La durée du traitement à MYLAN-TAMOXIFEN dépend de la réponse de la patiente. Le traitement devrait être poursuivi tant que la réponse est favorable (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

En présence d'une progression évidente de la maladie, il convient d'arrêter le traitement. Toutefois, comme il peut arriver qu'une patiente présente une poussée locale de la maladie (voir la description à la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES) ou une intensification de la douleur osseuse peu de temps après le début du traitement par le citrate de tamoxifène, il est parfois difficile, pendant les premières semaines de traitement, de déterminer si la maladie progresse, se stabilise ou répond au traitement continu. D'après certaines données, il semble qu'il soit préférable de ne pas interrompre le traitement, dans la mesure du possible, avant un minimum de trois ou quatre semaines.

Interactions médicamenteuses

L'emploi concomitant de citrate de tamoxifène et d'anticoagulants coumariniques peut provoquer un surcroît notable de l'effet anticoagulant. En pareils cas, on recommande de surveiller de près le temps de Quick.

Lorsque le citrate de tamoxifène est administré en association avec des agents cytotoxiques, le risque de thromboembolie est plus élevé.

L'emploi concomitant du citrate de tamoxifène et d'un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant n'a pas démontré une efficacité supérieure comparativement au le citrate de tamoxifène en monothérapie.

On sait que la déméthylation, catalysée par les enzymes du CYP 3A4, est en grande partie responsable du métabolisme du citrate de tamoxifène chez l'humain. Une interaction pharmacocinétique avec la rifampicine, inducteur du CYP 3A4, comportant une réduction des taux

plasmatiques de citrate de tamoxifène a été mentionnée dans la littérature médicale. On ne connaît pas la pertinence clinique de cette observation.

Dans la littérature médicale, on a signalé une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP 2D6, entraînant une réduction du taux plasmatique d'un métabolite actif du citrate de tamoxifène, le 4-N-hydroxy-desméthyltamoxifène (endoxifène). L'emploi à long terme d'inhibiteurs du CYP 2D6 peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites d'un métabolite actif. On a signalé une efficacité réduite du citrate de tamoxifène lors de l'emploi concomitant de certains antidépresseurs de la classe des ISRS (p. ex. paroxétine) (voir MISES EN GARDE).

Enfants

L'emploi de MYLAN-TAMOXIFEN n'est pas recommandé chez les enfants, étant donné que l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Allaitement

On ignore si le citrate de tamoxifène est excrété dans le lait maternel et en conséquence, on ne peut en recommander l'usage au cours de l'allaitement. La décision d'interrompre l'allaitement ou l'emploi de tamoxifène devrait être fondée sur l'importance du médicament pour la mère.

Effet sur l'aptitude à conduire et à faire fonctionner des machines

Il est peu probable que MYLAN-TAMOXIFEN affaiblisse la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Toutefois, on a rapporté des cas de fatigue et d'asthénie à l'emploi de tamoxifène et les patientes qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence si elles conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires peuvent être classés en deux catégories, ceux qui sont dus à l'action pharmacologique du médicament, par exemple les bouffées de chaleur, l'écoulement vaginal, le prurit vulvaire, et ceux qui nécessitent un examen plus approfondi, par exemple le saignement vaginal (pour exclure la présence d'un cancer de l'endomètre) et la poussée tumorale (pour exclure une progression de la maladie). Certains effets secondaires peuvent également être considérés comme plus généraux, par exemple l'intolérance gastro-intestinale (incluant des troubles tels que nausées, vomissements, constipation et diarrhée), les céphalées, la sensation de tête légère et, à l'occasion, la rétention aqueuse et l'alopécie. Lorsque de tels effets secondaires sont intenses, il peut être possible d'en venir à bout en réduisant simplement la dose (à l'intérieur de l'éventail posologique recommandé) sans pour autant perdre la maîtrise de la maladie.

On a observé des éruptions cutanées (y compris quelques rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, de vascularite cutanée et de pemphigoïde bulleuse) et, fréquemment, des réactions d'hypersensibilité, dont l'œdème de Quincke.

Une intensification de la douleur osseuse ou tumorale, ainsi qu'une poussée locale de la maladie ont également été notées. Elles sont parfois associées à une bonne réponse de la tumeur. Les patientes dont les tissus mous sont touchés peuvent constater l'apparition de

nouvelles lésions ou encore la progression soudaine de l'étendue des lésions préexistantes, parfois accompagnées d'un érythème marqué sur les lésions ou en périphérie. Lorsqu'elles se produisent, la douleur osseuse ou la poussée de la maladie surviennent peu après le début du traitement par le citrate de tamoxifène et, en général, disparaissent rapidement. Des patientes atteintes de métastases osseuses ont présenté peu fréquemment une hypercalcémie au début du traitement (voir PRÉCAUTIONS).

Des cas de cataracte et de rétinopathie ont souvent été rapportés à l'emploi du citrate de tamoxifène (voir MISES EN GARDE). Les autres troubles visuels comprennent des cristaux rétiens, de l'oedème maculaire, de la kératopathie et de rares cas de modifications de la cornée. On a signalé de rares cas de neuropathie et de névrite optique chez des patientes prenant du tamoxifène et, dans un petit nombre de cas, la cécité est survenue.

Une paresthésie (picotements, sensations de piqûre et engourdissement de la peau) a été fréquemment rapportée par les patientes recevant le citrate de tamoxifène. Une dysgueusie (perte ou altération du goût) a été peu fréquemment rapportée chez les patientes recevant le citrate de tamoxifène.

Des cas de baisse du nombre des plaquettes ont été rapportés peu fréquemment, celui-ci se situant généralement entre 80,000 et 90,000/mm³, mais parfois moins, chez les patientes prenant du citrate de tamoxifène.

Des cas peu fréquents de leucopénie et/ou de thrombocytopénie, parfois en association avec de l'anémie, ont été signalés. Des cas de neutropénie, y compris d'agranulocytose, ont également été signalés en de rares occasions.

Des données indiquent une hausse de l'incidence et la survenue fréquente des événements cérébrovasculaires ischémiques et des thromboembolies, y compris des cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, pendant le traitement par le citrate de tamoxifène (voir MISES EN GARDE). Une incidence accrue de thrombose microvasculaire a également été rapportée chez les femmes traitées par le citrate de tamoxifène qui subissaient une reconstruction mammaire microvasculaire différée (voir MISES EN GARDE).

La myalgie a été fréquemment rapportée chez les patientes traitées par le citrate de tamoxifène. Dans ces cas, l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes.

Une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) a été signalée fréquemment au cours du traitement par le citrate de tamoxifène. À l'occasion, de graves maladies hépatiques sont survenues, provoquant le décès de certaines patientes traitées par le tamoxifène. Les anomalies hépatiques rapportées incluaient la stéatose hépatique, la cholestase et l'hépatite, l'insuffisance hépatique, la cirrhose et des lésions hépatocellulaires (y compris la nécrose hépatique). À l'occasion, des cas de kystes hépatiques et de péliose hépatique ont également été signalés.

Des cas peu fréquents de cancer de l'endomètre et de rares cas de sarcomes utérins (principalement des tumeurs mullériennes mixtes malignes) ont été signalés en rapport avec le traitement par le citrate de tamoxifène (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Des cas de lupus érythémateux cutané et de porphyrie cutanée tardive ont été observés, quoique rarement, chez les patientes sous de citrate de tamoxifène. Dans ces cas, l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes.

Des cas de fatigue et d'asthénie ont été signalés très fréquemment chez les patientes sous tamoxifen.

La dépression et un dégoût pour la nourriture sont d'autres réactions indésirables peu fréquentes.

Sauf indication contraire, les catégories de fréquence suivantes ont été calculées à partir du nombre d'événements indésirables signalés dans le groupe témoin d'une vaste étude de phase III au cours de laquelle 3094 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable ont été traitées pendant 5 ans par le citrate de tamoxifène et où le lien de causalité avec le médicament à l'étude selon l'investigateur n'a pas été pris en compte.

Tableau 1. Effets indésirables associés au citrate de tamoxifène

Fréquence	Classe de système ou d'organe	Effet indésirables
Très fréquents (≥ 10 %)	Appareil digestif	• Nausées
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	• Fatigue/asthénie
	Métabolisme et nutrition	• Rétention aqueuse
	Appareil reproducteur et seins	• Saignement vaginal • Écoulement vaginal
	Peau et tissu sous-cutané	• Éruption cutanée
Fréquents (≥ 1 % et < 10 %)	Système vasculaire	• Bouffées de chaleur
	Sang et système lymphatique	• Anémie
	Yeux	• Cataractes • Rétinopathie
	Système immunitaire	• Réactions d'hypersensibilité
	Constantes biologiques	• Hausse des triglycérides
	Appareil locomoteur et tissu conjonctif	• Crampes dans les jambes • Myalgie
	Néoplasmes bénins, malins et non précisés	• Fibromes utérins • Poussée tumorale ^a
	Système nerveux	• Événements cérébrovasculaires

		ischémiques
	Appareil reproducteur et seins	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Sensation de tête légère • Paresthésie • Pruritus vulvae • Altérations de l'endomètre (y compris hyperplasie et polypes)
	Peau et tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecie
	Appareil digestif	<ul style="list-style-type: none"> • Vomissements • Diarrhée • Constipation
	Appareil hépatique et biliaire	<ul style="list-style-type: none"> • Altérations des enzymes hépatiques • Stéatose hépatique • Thromboembolie (y compris thrombose veineuse profonde, thrombose microvasculaire et embolie pulmonaire)
	Multiples systèmes/organes	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenie
Peu fréquents (≥ 0,1 % et < 1 %)	Sang et système lymphatique	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie • Pancytopenie
	Yeux	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles visuels
	Appareil digestif	<ul style="list-style-type: none"> • Pancréatite
	Métabolisme et nutrition	<ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcémie (chez les patientes présentant des métastases osseuses)
	Néoplasmes bénins, malins et non précisés	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de l'endomètre
	Système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> • Dysgueusie
	Appareil respiratoire, thorax et médiastin	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie interstitielle
Rares (≥ 0,01 % et < 0,1 %)	Appareil hépatique et biliaire	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrhose du foie
	Sang et système lymphatique	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie^a • Agranulocytose^a
	Yeux	<ul style="list-style-type: none"> • Altérations de la cornée • Neuropathie optique^a
	Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcome utérin (surtout tumeurs mullériennes mixtes malignes)^a
	Appareil reproducteur et seins	<ul style="list-style-type: none"> • Polypes vaginaux^a • Endometriose^a

Système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> • Gonflement de kystes ovariens^a • Névrite optique
Appareil hépatique et biliaire	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatite • Cholestase^a • Insuffisance hépatique^a • Lésions hépatocellulaires^a • Nécrose hépatique^a
Peau et tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> • OEdème de Quincke • Syndrome de Steven-Johnsons^a • Vascularite cutanée^a • Pemphigoïde bulleuse^a • Érythème polymorphe^a
Peau et tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus érythémateux cutané^b
Troubles congénitaux, familiaux et héréditaires	<ul style="list-style-type: none"> • Porphyrie cutanée tardive^b

* Les fréquences d'effets indésirables ne s'appliquent pas nécessairement aux femmes non ménopausées ou aux femmes traitées pour une maladie localement avancée ou métastatique.

^a La fréquence exacte est inconnue, mais on sait que ces effets sont survenus chez $\leq 0,1\%$ des participantes à l'étude ATAC (A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Anastrozole to Tamoxifen).

^b L'événement n'a pas été observé dans d'autres études cliniques d'envergure. La fréquence a été calculée à l'aide de la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'estimation (basé sur $3/X$, où X représente l'échantillon total de 13 357 patientes dans les études cliniques d'envergure). Le calcul est donc $3/13\ 357$, ce qui correspond à la catégorie de fréquence «rare».

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez sans tarder avec le centre antipoison régional.

Jusqu'à maintenant, aucun cas de surdosage aigu n'a été relevé. Les effets possibles d'une surdose seraient probablement des bouffées de chaleur, des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux. Comme il n'existe pas de mesures thérapeutiques spécifiques connues en cas de surdosage, le traitement doit donc être symptomatique.

Dans le cas d'ingestion accidentelle par un enfant, le lavage gastrique est recommandé.

Selon des observations rapportées dans la littérature médicale, l'administration d'une quantité de MYLAN-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) équivalant à plusieurs fois la dose standard peut entraîner un allongement de l'intervalle QT de l'ECG.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose quotidienne recommandée pour MYLAN-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) varie entre 20 et 40 mg, en une ou deux prises. On doit toujours utiliser la dose efficace la plus faible. On recommande un traitement d'au moins 5 ans pour un cancer de stade précoce. La durée optimale du traitement reste à déterminer.

Enfants : L'emploi de MYLAN-TAMOXIFEN n'est pas recommandé chez les enfants, étant donné que l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.

PRÉSENTATION

MYLAN-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) en comprimé de 10 mg : comprimé non pelliculé, rond et biconvexe, de couleur blanche renfermant 15,2 mg de citrate de tamoxifène, ce qui équivaut à 10 mg de tamoxifène, portant l'inscription « TN 10 » d'un côté et « G » de l'autre côté; disponible en flacons de 250 comprimés ou en boîte de 60 comprimés sous emballage-coque en aluminium. Conserver à la température ambiante (15 °C - 30 °C) et à l'abri de la lumière.

MYLAN-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) en comprimé de 20 mg : comprimé non pelliculé, biconvexe et de forme octogonale, de couleur blanche renfermant 30,4 mg de citrate de tamoxifène, ce qui équivaut à 20 mg de tamoxifène, portant l'inscription « TN/20 » d'un côté et « G » de l'autre côté; disponible en flacons de 250 comprimés ou en boîte de 30 comprimés sous emballage-coque en aluminium. Conserver à la température ambiante (15 °C - 30 °C) et à l'abri de la lumière.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr MYLAN-TAMOXIFEN

Comprimés de citrate de tamoxifène, BP

10 mg et 20 mg tamoxifène (sous forme citrate de tamoxifène)

DESCRIPTION

MYLAN-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) est un médicament qui bloque les effets des hormones œstrogènes dans l'organisme. Il est utilisé pour traiter le cancer du sein.

Le mode d'action exact du tamoxifène dans le cancer reste inconnu, mais il pourrait être lié à la façon dont il inhibe les effets des œstrogènes dans l'organisme.

MYLAN-TAMOXIFEN est vendu uniquement sur ordonnance.

QUE CONTIENT MYLAN-TAMOXIFEN?

En plus du citrate de tamoxifène, l'ingrédient actif, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : mannitol, amidon de maïs, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

AVANT DE PRENDRE CE MÉDICAMENT

Avant de prendre n'importe quel médicament, il faut bien évaluer les risques et les avantages. La décision vous revient après consultation avec votre médecin.

Avant de prendre MYLAN-TAMOXIFEN, informez votre médecin si l'une ou l'autre des situations suivantes s'appliquent dans votre cas :

- Si vous avez déjà souffert d'une réaction inhabituelle ou allergique à MYLAN-TAMOXIFEN ou à l'un de ses ingrédients (voir Que contient MYLAN-TAMOXIFEN?).
- Si vous avez l'intention de devenir enceinte. Il vaut mieux adopter une méthode contraceptive pendant que vous prenez MYLAN-TAMOXIFEN ainsi que pendant les deux mois environ qui suivent l'arrêt du traitement. Demandez à votre médecin quel genre de précautions contraceptives vous devriez prendre, car certaines pourraient être affectées par MYLAN-TAMOXIFEN. Avertissez immédiatement votre médecin si vous pensez être devenue enceinte pendant que vous prenez du tamoxifène ou au cours des deux mois qui ont suivi l'arrêt du traitement.
- Il est important d'avertir aussitôt votre médecin si vous avez des saignements vaginaux inhabituels ou d'autres symptômes gynécologiques (comme de la pression ou de la douleur dans le bassin) pendant le traitement par MYLAN-TAMOXIFEN ou par la suite. En effet, plusieurs changements peuvent s'opérer dans la paroi interne de l'utérus (l'endomètre), dont certains risquent d'être graves et pourraient aller jusqu'au cancer.
- Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire.
- Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres produits d'ordonnance, y compris des antidépresseurs tels que la paroxétine (pour améliorer l'humeur ou atténuer les symptômes de bouffées de chaleur), ou des médicaments en vente libre.

- Si vous avez d'autres problèmes de santé, en particulier des cataractes (ou autre trouble oculaire) ou un nombre réduit de globules sanguins.
- Si vous avez déjà eu des caillots sanguins, notamment une thrombose veineuse profonde (un caillot de sang dans une des veines profondes, habituellement dans la jambe) ou si vous prenez des anticoagulants, comme la warfarine (pour prévenir les caillots sanguins).
- Il ne faut pas prendre MYLAN-TAMOXIFEN avec des inhibiteurs de l'aromatase, comme l'anastrozole, le létrozole ou l'exémestane.
- Si vous allez subir une opération de reconstruction du sein dans laquelle votre propre tissu sera déplacé pour modeler un nouveau sein et que cette opération est réalisée des semaines ou des années après votre première opération pour le cancer, MYLAN-TAMOXIFEN pourrait augmenter votre risque de complications, y compris la perte totale du nouveau tissu.
- Si vous avez déjà eu une embolie pulmonaire (obstruction d'une artère pulmonaire par un corps étranger comme de la graisse, de l'air, du tissu tumoral ou un caillot de sang).
- Si vous avez déjà eu un AVC (accident vasculaire cérébral).
- Si vous êtes hospitalisée, avertissez le personnel médical que vous prenez MYLAN-TAMOXIFEN.

VOUS NE DEVEZ PAS PRENDRE MYLAN-TAMOXIFÈNE DANS LES CAS SUIVANTS :

- Vous avez déjà souffert d'une réaction inhabituelle ou allergique à MYLAN-TAMOXIFEN ou à l'un de ses ingrédients (voir Que contient MYLAN-TAMOXIFEN?).
- Vous êtes enceinte.

Il ne faut pas donner MYLAN-TAMOXIFEN aux enfants.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ne prenez ce médicament que selon les directives de votre médecin. N'en prenez ni plus ni moins et pas plus souvent que votre médecin ne vous l'a dit. Si vous en prenez trop vous risquez d'en intensifier les effets secondaires, et si vous n'en prenez pas assez, votre état risque de ne pas s'améliorer.

MYLAN-TAMOXIFEN occasionne quelquefois des nausées et des vomissements. Mais il faut parfois le prendre pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois avant qu'il soit efficace. Même si vous commencez à vous sentir mal, *n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir parlé d'abord à votre médecin.* Demandez-lui ou demandez à un autre professionnel de la santé comment vous pouvez atténuer ces effets secondaires.

Dose oubliée – Si vous sautez une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez sans tarder avec le centre antipoison régional.

CONSERVATION DU PRODUIT

- GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.
- Garder à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière directe.
- Garder à l'abri de l'humidité. La chaleur ou l'humidité risquent de décomposer le médicament.
- Ne pas conserver les médicaments périmés ni ceux dont vous n'avez plus besoin.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE DURANT LE TRAITEMENT

Il est important que vous adoptiez une méthode contraceptive durant votre traitement avec MYLAN-TAMOXIFEN. Demandez à votre médecin quelles précautions contraceptives vous devriez prendre, car certaines pourraient être affectées par MYLAN-TAMOXIFEN. Avertissez immédiatement votre médecin si vous pensez être devenue enceinte pendant que vous prenez ce médicament ou au cours des deux mois qui ont suivi l'arrêt du traitement.

Conduite et utilisation de machines : Il est peu probable que les comprimés MYLAN-TAMOXIFEN réduisent votre capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines. Toutefois, on a rapporté de la fatigue et de la faiblesse à l'emploi de tamoxifène et les patientes qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence si elles conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines.

EFFETS SECONDAIRES DU MÉDICAMENT

Parallèlement aux effets recherchés, des effets indésirables peuvent être causés par un médicament. Certains effets secondaires se manifestent par des signes ou des symptômes que vous pouvez voir ou sentir. Votre médecin surveillera les autres effets moins évidents en effectuant certaines analyses.

Vu la façon dont ce produit agit sur l'organisme, il est possible qu'il provoque aussi d'autres effets indésirables susceptibles de ne survenir que plusieurs mois ou plusieurs années après son utilisation. Le citrate de tamoxifène peut augmenter le risque de cancer de l'endomètre ou de l'utérus et de fibromes (tumeurs non cancéreuses) de l'utérus chez certaines femmes qui prennent ce médicament. Il peut aussi causer les troubles suivants : baisse du nombre de globules sanguins, thrombocytopenie («bleus»), augmentation du risque de caillots sanguins et d'accident vasculaire cérébral (AVC), hypertriglycémie, pancréatite, jaunisse et kystes ovariens. De plus, des cas de cataractes ou d'autres troubles oculaires ont été signalés lors de la prise de tamoxifène. Discutez de ces effets possibles avec votre médecin.

Avertissez votre médecin ou votre pharmacien le plus tôt possible si vous éprouvez l'un des effets indésirables suivants :

- Bouffées de chaleur
- Sensation d'inconfort dans le bassin

- Saignements vaginaux
- Démangeaisons dans la région du vagin
- Pertes vaginales
- Malaises gastriques (y compris nausées, vomissements, diarrhée et constipation)
- Maux de tête
- Sensation de tête légère
- Modifications sensorielles (y compris altération du goût et engourdissement ou picotements de la peau)
- Rétention d'eau (par exemple, enflure des chevilles)
- Faible numération plaquettaire (thrombocytopénie)
- Faible nombre de globules blancs (leucopénie) ou baisse du nombre de certains types de globules blancs (neutropénie et agranulocytose)
- Baisse du nombre de globules rouges (anémie)
- Douleur ou sensibilité dans le haut de l'abdomen
- Éruptions cutanées, démangeaisons ou desquamation de la peau (peau qui pèle)
- Inflammation de petits vaisseaux sanguins dans la peau entraînant une éruption cutanée
- Chute des cheveux ou des poils
- Changements dans les résultats des analyses sanguines de la fonction hépatique. À l'occasion, de graves maladies hépatiques sont survenues, provoquant le décès de certaines patientes. Ces maladies hépatiques comprennent l'inflammation du foie, la cirrhose du foie, des lésions des cellules hépatiques, l'accumulation de lipides dans des cellules hépatiques, une réduction de la production de bile et l'insuffisance hépatique. Les symptômes peuvent comprendre une sensation générale de malaise, avec ou sans ictère (jaunissement de la peau et des yeux).
- Troubles de la vision et difficultés à voir correctement (peut-être à cause de cataractes, de modifications de la cornée ou d'une maladie de la rétine)
- On a signalé des cas de maladies du nerf optique chez des patientes prenant du tamoxifène et, dans un petit nombre de cas, la cécité est survenue
- Essoufflement et toux (inflammation dans les poumons)

- Douleur, enflure ou rougeur au mollet ou à la jambe, qui pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang
- Douleur à la poitrine ou essoufflement, qui pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang
- Crampes dans les jambes
- Douleur musculaire
- Masse bénigne dans la paroi vaginale interne (appelée polype vaginal)
- Inflammation de la peau caractérisée par une éruption cutanée ou un érythème, très souvent dans une région exposée à la lumière (une maladie appelée lupus érythémateux cutané)
- Trouble de la peau caractérisé par des ampoules dans les régions exposées à la lumière (une maladie appelée porphyrie cutanée tardive)
- Faiblesse ou paralysie soudaines des bras ou des jambes, difficulté soudaine à marcher ou à parler, difficulté à tenir des objets ou à réfléchir, lesquelles peuvent survenir en raison d'une réduction de l'apport sanguin dans les vaisseaux cérébraux (il peut s'agir des symptômes d'un AVC)
- Au début du traitement, il peut y avoir une aggravation des symptômes du cancer du sein, par exemple une intensification de la douleur ou une augmentation de la taille du tissu malade, ou les deux. De plus, si vous ressentez des nausées, des vomissements ou une soif de manière excessive, mentionnez-le à votre médecin. Cela indique peut-être des changements possibles dans la quantité de calcium dans votre sang, et votre médecin devra peut-être faire certaines analyses de sang.
- Fatigue et faiblesse

D'autres effets secondaires qui ne figurent pas sur cette liste peuvent survenir également chez certaines patientes. Si vous remarquez d'autres effets, consultez votre médecin.

CESSEZ DE PRENDRE MYLAN-TAMOXIFEN et communiquez immédiatement avec votre médecin dans l'un des cas suivants :

- **Si vous avez du mal à respirer, avec ou sans enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.**
- **Si vous présentez une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge qui fait en sorte que vous avez du mal à avaler.**

- Si vous présentez une enflure des mains, des pieds ou des chevilles.
- Si vous souffrez d'urticaire.

Si vous avez besoin de renseignements plus détaillés, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

1. En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
2. Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
3. En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 06 février 2014



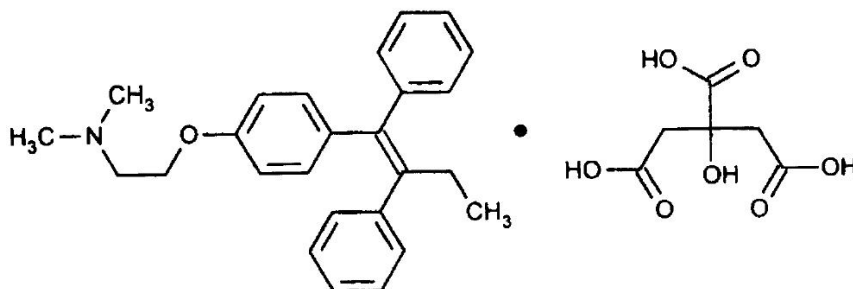
Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca

PHARMACOLOGIE

Chimie

MYLAN-TAMOXIFEN (citrate de tamoxifène) est l'isomère trans d'un dérivé de triphényléthylène. Son nom chimique est (Z)-2-[4-(1,2-diphényl-1-butenyl) phenoxy]-N,N-diméthyl éthanamine-2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1).

Formule développée :



Le citrate de tamoxifène est une fine poudre cristalline, blanche, essentiellement inodore, dont le point de fusion se situe entre 142,0 et 144,5 °C. Il est hygroscopique et photosensible.

Formule moléculaire : $C_{32}H_{37}NO_8$

Masse moléculaire : 563,62 g/mol

Composition :

Chaque comprimé contient 10 mg ou 20 mg de tamoxifène (base) sous forme de citrate. Les comprimés de MYLAN-TAMOXIFEN contiennent aussi du mannitol, de l'amidon de maïs, de la croscarmellose sodique et du stéarate de magnésium.

Recommandations d'entreposage :

Conserver MYLAN-TAMOXIFEN à la température ambiante (15 °C - 30 °C) et à l'abri de la lumière.

PHARMACOLOGIE

Étude de biodisponibilité comparative:

Une étude à dose unique et de type croisé avec inversion du traitement a été menée auprès de seize (16) volontaires adultes de sexe masculin à jeun et en bonne santé dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés de citrate de tamoxifène, dosés à 20 mg, de Novaldex à ceux de Mylan.

Tamoxifène (2 x 20 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Test*	Référence**	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T (ng*hr/mL)	3315,2 3406,4 (22,55)	3364,3 3512,6 (31,30)	98,54 %	91,46 % - 106,17 %
ASC _I (ng*hr/mL)	3975,4 4031,4 (16,79)	4163,5 4349,5 (30,67)	97,26 %	86,60 % - 109,24 %
C _{MAX} (ng/mL)	68,44 69,01 (13,29)	66,73 68,15 (22,84)	102,56 %	96,51 % - 108,98 %
T _{MAX} [§] (h)	4,00 (3,00 – 8,00)	4,00 (2,00 – 7,00)		
T _½ ^² (h)	110,3 (37,40)	115,1 (59,76)		

* Mylan-Tamoxifène, Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada

** Nolvadex, AstraZeneca Canada Inc., Canada

§ Exprimées en tant de médian (fourchette).

^² Exprimées uniquement en tant que moyennes arithmétiques (% CV).

Pharmacocinétique et métabolisme

Des tests pharmacocinétiques préliminaires effectués chez des femmes recevant du tamoxifène radiomarqué ont montré que la plus grande partie de la radioactivité est excrétée lentement dans les fèces et qu'une faible proportion seulement apparaît dans l'urine. Le produit est excrété surtout sous forme de substances conjuguées. Environ 30 % du médicament se retrouve sous forme inchangée ou sous forme de métabolites hydroxylés. Après des doses orales uniques d'environ 0,3 mg/kg, la radioactivité totale dans le sang a atteint des concentrations maximales de 0,06 à 0,14 µg/mL, de 3 à 7 heures après l'administration. Il ne restait plus que 20 à 30 % du médicament sous forme de citrate de tamoxifène. On a constaté une demi-vie initiale de 7 à 14 heures avec des pics secondaires au bout de 4 jours ou plus. Il semble que la persistance de la

radioactivité dans le sang et l'excrétion fécale soient dues à la présence d'un cycle entéro-hépatique.

Effets anti-œstrogènes

Dans les espèces où le citrate de tamoxifène exerce une activité anti-œstrogènes, cette propriété se manifeste de diverses façons. Ainsi, chez les rates castrées, on peut empêcher la kératinisation du vagin qu'entraîne l'injection sous-cutanée quotidienne d'œstradiol par l'administration orale concomitante de citrate de tamoxifène et on peut, de la même manière, inhiber l'effet utérotrophique des œstrogènes chez les jeunes rates.

Chez les rates également, le citrate de tamoxifène peut mettre fin à un début de grossesse en empêchant l'implantation des blastocystes. On sait que, chez ces animaux, les œstrogènes sécrétés par les ovaires le quatrième jour de la gestation amorcent l'implantation le cinquième jour. Il a été prouvé qu'à la dose la plus faible permettant d'empêcher l'implantation, le citrate de tamoxifène exerce une activité anti-œstrogènes. Chez les rates normales dont les cycles œstraux sont réguliers, on peut retarder l'ovulation par l'administration d'une seule dose de citrate de tamoxifène le jour du diœstrus ou le jour précédent. Chez la rate (et autres espèces à ovulation spontanée), il semble que la libération, au moment de l'ovulation, de l'hormone lutéinisante par l'hypophyse soit «déclenchée» par l'action des œstrogènes sur l'hypothalamus et/ou l'hypophyse. La sécrétion d'œstrogènes par les ovaires atteint un maximum avant cette libération de l'hormone lutéinisante. L'effet inhibiteur du citrate de tamoxifène sur l'ovulation est attribué à son intervention dans la rétroaction des œstrogènes au niveau hypothalamique ou hypophysaire.

Chez le macaque à queue de cochon (*M. nemestrina*), l'action anti-œstrogène du citrate de tamoxifène est mise en évidence par la réponse de la région périnéale («peau sexuelle») aux œstrogènes. Les femelles adultes de cette espèce sont menstruées régulièrement à des intervalles d'environ 28 jours. Au cours de la phase folliculaire du cycle, il se forme un gonflement œdémateux de la «peau sexuelle», lequel se résorbe au moment prévu pour l'ovulation en moins de temps qu'il n'a fallu pour se former. Ce gonflement est dû aux œstrogènes endogènes et ne se rencontre pas chez les animaux ovariectomisés, à moins qu'on ne leur administre des œstrogènes. Chez la macaque à queue de cochon ovariectomisée, l'administration quotidienne de fortes doses de citrate de tamoxifène n'a pas provoqué ce gonflement de la «peau sexuelle». Par ailleurs, le gonflement provoqué par l'injection quotidienne d'œstradiol a été presque complètement inhibé par l'administration concomitante de faibles doses de citrate de tamoxifène par voie orale.

Bien que la propriété du citrate de tamoxifène (mise en évidence chez les guenons et les rates castrées) d'inhiber la réponse aux œstrogènes suffise à expliquer les effets mentionnés ci-dessus chez les animaux non castrés de ces espèces, on ne peut encore exclure la possibilité que le tamoxifène inhibe également la production endogène d'œstrogènes.

À des doses très élevées, le citrate de tamoxifène entraîne chez les rates castrées une certaine augmentation du poids de l'utérus et une kératinisation partielle du vagin, ce qui indique qu'il exerce une certaine activité œstrogénique. Dans une autre espèce, la souris, il joue un rôle œstrogénique, sans aucune activité anti-œstrogènes démontrable, quelle que soit la dose.

TOXICOLOGIE

Le citrate de tamoxifène a manifesté une faible toxicité aiguë chez toutes les espèces animales étudiées, soit la souris, le rat, le lapin et le marmouset. La DL₅₀ orale aiguë est supérieure à 1 g/kg chez tous ces animaux.

On a effectué des études de toxicité chronique sur des rats, des chiens et des marmousets. Dans l'étude de trois mois chez les rats, le citrate de tamoxifène a été administré à des doses quotidiennes de 2, 20 et 100 mg/kg, sous forme d'un mélange contenant approximativement 10 % de l'isomère cis correspondant, lequel est un œstrogène. Les changements observés ont été une diminution du poids des ovaires, des testicules, des vésicules séminales et de la prostate ventrale, par rapport au poids du corps. On a également noté une diminution du nombre de kystes du corps jaune et de kystes folliculaires, ainsi qu'une réduction de la taille de l'utérus.

Sur l'endomètre de toutes les rates traitées, on a noté une absence totale de glandes, l'épithélium consistant en une seule couche de cellules cylindriques comportant de petites aires d'aplatissement et une métaplasie squameuse occasionnelle. Le stroma endométrial était quelque peu condensé, ce qui lui donnait un aspect plus fibreux.

Chez les rats traités à doses élevées, la maturation des spermatozoïdes a cessé et on a pu voir des cellules nécrosées dispersées dans l'épithélium séminifère. On a noté des changements semblables, mais à un degré moindre, chez les rats ayant reçu une dose intermédiaire. Dans les testicules des rats ayant reçu de faibles doses, on a observé une réduction du nombre de spermatocytes et une atrophie de certains tubes séminifères.

Un certain nombre de rats traités ont présenté un léger épaissement de l'épithélium thyroïdien et, chez tous, on pouvait observer une mince zone de congestion et d'œdème du cortex surrénal.

Dans une étude de six mois, on a administré à des rats des doses orales de citrate de tamoxifène de 0,05 mg, 0,8 mg, 2,4 mg, 4,8 mg et 9,6 mg/kg. Des changements produits par le citrate de tamoxifène ont été principalement observés chez les rats ayant reçu des doses de 2,4, 4,8 et 9,6 mg/kg. Les organes reproducteurs de ces animaux ont présenté une atrophie sévère qui s'accroissait avec la dose (de 2,4 à 9,6 mg/kg). Les concentrations sériques de phosphatase alcaline et de sodium ont monté, tandis que les taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase et d'albumine ont baissé.

Le foie n'a présenté aucun changement histologique appréciable.

Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité de deux ans, on a administré du citrate de tamoxifène par gavage à des rats à raison de 5, 20 et 35 mg/kg (toutes ces doses représentent des multiples élevés des doses recommandées chez l'humain, soit 20 à 40 mg/jour). On a signalé la présence d'hépatomes à toutes les doses. L'incidence de ces tumeurs était toutefois plus élevée chez les rats qui ont reçu des doses de 20 ou de 35 mg/kg/jour (69 %) que chez ceux qui ont reçu 5 mg/kg/jour (14 %). En outre, il semble y avoir une hausse de l'incidence des cataractes reliée à la dose.

Des chiens traités pendant trois mois ont reçu des doses de 1, de 10 et de 50 mg/kg par voie orale. On a utilisé le même mélange cis-trans que pour l'étude de trois mois chez le rat. Chez les chiens mâles de tous les groupes de traitement, on a noté une diminution du poids des testicules et de l'hypophyse. Chez les chiennes, on a constaté une augmentation du poids de l'utérus.

L'examen histologique a révélé une atrophie des testicules chez tous les chiens traités. L'épithélium de la plupart des tubes séminifères ne comprenait qu'une couche de spermatogonies et de cellules de Sertoli. Il y avait augmentation considérable du stroma fibreux entourant les tubes séminifères à cause de la condensation de tissu interstitiel normal résultant de l'atrophie. On attribue ce changement à l'effet «œstrogénique» du mélange cis-trans.

Les ovaires des chiennes traitées présentaient des nombres réduits de follicules, un arrêt de l'ovulation et une hyperplasie de l'épithélium germinatif. Ce dernier changement constitue une amplification des phénomènes physiologiques du métœstrus. Ces changements étaient moins marqués chez les chiennes soumises à des doses plus faibles.

L'utérus de toutes les femelles traitées était atteint de métaplasie squameuse de l'endomètre accompagnée d'endométrite sévère. Le myomètre montrait une séparation du faisceau musculaire par du tissu conjonctif fortement œdémateux, de sorte que le muscle paraissait réduit. Cependant, il est peu probable qu'il y ait eu modification de la masse musculaire globale.

Le foie de trois mâles et d'une femelle du groupe traité à la dose la plus élevée présentait des bouchons de bile dans les canalicules biliaires et des pigments dans les cellules de Kupffer. Le foie était normal sauf qu'on notait un léger amincissement des travées de Remak. Ces constatations recourent l'observation biochimique d'une hausse de la phosphatase alcaline sérique. Il faut se rappeler que la dose utilisée dans ce cas était de 500 fois supérieure à celle qui est nécessaire pour empêcher l'implantation chez le chien. L'état de tous les autres organes était normal.

Une étude de six mois a permis d'évaluer les effets de l'administration répétée de citrate de tamoxifène chez le marmouset auquel on a administré par voie orale des doses de 0,8, 4,0 et 8,0 mg/kg. Le seul effet pathologique significatif relié au traitement a été la formation de follicules kystiques dans les ovaires des femelles du groupe ayant reçu 8,0 mg/kg.

On a effectué une autre étude de deux mois sur les rats afin de comparer l'action du tamoxifène avec celle de l'isomère cis pur et celle de l'isomère trans pur, à une dose de 20 mg/kg par voie orale. Dans tous les groupes traités, les changements produits au niveau des tissus des organes reproducteurs étaient semblables à ceux qui ont été énumérés précédemment, mais on n'a noté des lésions des surrénales et de la thyroïde que chez les rats ayant reçu l'isomère cis.

On a pratiqué un test de réversibilité sur des rates auxquelles on a administré du citrate de tamoxifène à des doses quotidiennes de 0,5 et de 2,0 mg/kg par voie orale pendant trois mois. Chez le tiers de ces rates, on a cessé l'administration du médicament pendant trois autres mois. Après les trois premiers mois de traitement, on a observé des changements dans les ovaires

et l'utérus semblables à ceux qu'on a décrits plus haut. Ces changements n'apparaissaient pas chez les rates non traitées pendant les trois autres mois.

On a effectué sur des chiennes une étude de réversibilité au cours de laquelle on a comparé le citrate de tamoxifène avec le stilbœstrol et le clomifène. On a administré du citrate de tamoxifène à une dose quotidienne de 0,1 mg/kg pendant trois mois, puis on a suspendu le traitement chez un animal sur quatre pendant un autre mois pour les besoins de l'épreuve de réversibilité.

Il y avait absence de métaplasie squameuse dans les utérus des chiennes traitées au citrate de tamoxifène. On a noté une diminution du collagène dans le myomètre ainsi qu'une fragmentation des faisceaux. Une zone œdémateuse séparait les faisceaux musculaires. L'arrêt du traitement au citrate de tamoxifène a entraîné un effet semblable à un léger changement œstrogénique, avec augmentation du collagène dans les faisceaux épais. Dans les ovaires, on a remarqué un arrêt de l'ovulation et une légère hyperplasie de l'épithélium germinatif.

Les études comparatives entre le citrate de tamoxifène et les œstrogènes classiques chez la souris ont révélé que l'activité œstrogénique du tamoxifène provoquait des tumeurs gonadiques. On a commencé par une étude de 15 mois au cours de laquelle le mélange cis-trans décrit ci-dessus a été administré par voie orale à des doses de 5 et de 50 mg/kg par jour. Puis, on a fait une étude de 13 mois où on a comparé les formes pures cis et trans avec le mélange cis-trans, à une dose de 20 mg/kg et avec le stilboestrol et l'éthinylœstradiol. Au cours d'une autre étude subséquente de 14 mois, on a administré une dose quotidienne de 0,1 mg/kg dans le but de comparer les effets de faibles doses des formes cis et trans et du mélange cis-trans de citrate de tamoxifène avec le stilbœstrol et l'éthinylœstradiol. On a constaté la présence de tumeurs des cellules interstitielles des testicules et de tumeurs de la granulosa des ovaires attribuables au produit. Après six mois de traitement, les souris ont subi une déformation rachidienne avec cyphose. La lésion était caractérisée par une élongation des vertèbres. De plus, il y avait opacification des os longs causée par l'ossification de la cavité médullaire. Quelques-uns de ces effets peuvent être attribués à l'activité œstrogénique; d'autres sont de cause inconnue et ne se sont pas produits lorsqu'on a administré des doses plus faibles.

On a effectué une série de trois tests pour évaluer la toxicité oculaire du citrate de tamoxifène comparativement à celle de produits de structure chimique similaire entraînant des lésions oculaires, tels le clomifène et le triparanol. Dans les deux premiers tests, des rates ont été accouplées et traitées au citrate de tamoxifène, au clomifène ou au clomifène B, le 11^e jour de la gestation, puis tuées le 19^e ou le 20^e jour. On a ensuite fait l'examen histologique des yeux des fœtus, en plus de l'évaluation des changements survenus dans l'utérus et dans le fœtus. Lors de la troisième expérience, on a administré du clomifène le 11^e jour de la gestation et retiré les fœtus par césarienne le 22^e jour. Les petits ont immédiatement été confiés à des animaux-témoins jusqu'à la période de sevrage, puis on les a tués et examinés pour vérifier s'ils avaient des cataractes. Les résultats des deux premiers tests n'ont indiqué aucune augmentation importante de la mortalité embryonnaire ou fœtale dans les groupes traités. On a remarqué de l'hydramnios chez les rates traitées ainsi qu'une hausse du poids du placenta et une baisse du poids de l'utérus. On a constaté des cataractes chez les fœtus dans le cas du clomifène et du clomifène B, mais non

dans le cas du citrate de tamoxifène. Chez les nouveau-nés du troisième groupe mis en nourrice, la fréquence des cataractes causées par le clomifène était de 9,5 %.

On a entrepris des études tératogènes chez des rats et des lapins. Cependant, comme le citrate de tamoxifène arrête les implantations, certaines difficultés ont été éprouvées au cours de ces travaux. Chez les rates, on a utilisé une dose quotidienne de 0,02 à 4,0 mg/kg par voie orale et, chez les lapines, une dose de 0,01 à 2,0 mg/kg (mélangée à la nourriture). La seule anomalie décelable due au produit a été constatée chez les rats et consistait en une difformité réversible des côtes dont l'incidence, dans certaines conditions, a été aussi élevée que 50 %. Il semble qu'il s'agisse d'un trouble mécanique dû à un défaut de croissance utérine attribuable à la propriété anti-œstrogènes du produit.

Une série d'études de mutagenicité *in vitro* et *in vivo* indique que le citrate de tamoxifène n'est pas mutagène.

Il a par contre présenté des effets génotoxiques au cours de certains essais *in vitro* et d'essais de génotoxicité *in vivo* chez des rongeurs.

DOSAGE DES RÉCEPTEURS D'ŒSTROGÈNES

Introduction

Des études récentes effectuées sur des tissus œstrogénodépendants ont entraîné la découverte d'une protéine cytoplasmique fixant les œstrogènes avec une affinité et une spécificité très grandes. Les œstrogènes entrent dans le cytoplasme de toutes les cellules, œstrogénodépendantes ou non. Cependant, dans le cytoplasme des cellules œstrogénodépendantes, on trouve des molécules de protéines spécifiques appelées récepteurs. Ces protéines réceptrices fixent biologiquement les œstrogènes avec grande affinité et spécificité. Après cette fixation initiale, le complexe œstrogène-récepteur subit une activation qui lui permet d'entrer dans le noyau cellulaire et de se fixer à la chromatine, support de l'information génétique de la cellule. Une fois fixé à la chromatine, le complexe œstrogène-récepteur, par son interaction sur l'information génétique, entraîne la création de nouvelles classes d'ARN messager.

Ces molécules sont ensuite libérées dans le cytoplasme où elles peuvent être traduites en nouvelles protéines grâce aux polysomes.

Les anti-œstrogènes peuvent eux aussi entrer dans le cytoplasme des cellules œstrogénodépendantes et se fixer biologiquement aux protéines réceptrices avec affinité et spécificité, poussant ainsi le complexe anti-œstrogènes-récepteur à se déplacer vers le noyau. Cependant, les processus normaux de transcription des œstrogènes sont alors modifiés. Par conséquent, l'action des anti-œstrogènes entrave la croissance des tumeurs œstrogénodépendantes en entrant en compétition avec les œstrogènes au niveau du site récepteur et en interrompant les processus normaux de l'information génétique à l'intérieur du noyau. Les chercheurs ont compilé des rapports sur la relation existant entre les réponses cliniques des

patientes atteintes d'un cancer du sein et soumises à une hormonothérapie, et la présence ou l'absence de récepteurs d'œstrogènes.

Chez les patientes dont les tumeurs présentaient des récepteurs d'œstrogènes positifs, le taux de réponse à l'hormonothérapie a été de 56 % environ, contre 10 % dans les cas de récepteurs d'œstrogènes négatifs. On en a conclu que les tests des récepteurs d'œstrogènes étaient utiles pour prévoir les résultats de l'hormonothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Méthodes

a) Test au charbon de bois enrobé de dextran (CBD)

Ce test au charbon de bois enrobé de dextran (CBD) comporte l'extraction des récepteurs d'œstradiol extrêmement labiles d'un cytosol préparé à partir du tissu tumoral. Après incubation avec de l'œstradiol tritié qui se fixe sur les récepteurs, on sépare l'excès d'œstradiol de l'incubation au moyen de charbon de bois enrobé de dextran. On détermine alors la quantité de fixation non spécifique (p. ex. sur l'albumine) et on évalue la quantité de récepteurs d'œstradiol dans le tissu en calculant la différence entre la fixation totale et la fixation non spécifique par milligramme de protéines. Les tumeurs qui révèlent une capacité de fixation semblable à celle des tumeurs bénignes sont considérées comme des tumeurs à récepteurs d'œstrogènes négatifs (RE-), alors que celles dont la capacité de fixation est plus grande sont considérées comme des tumeurs à récepteurs d'œstrogènes positifs (RE+).

b) Méthode au gradient de sucrose (GS)

L'échantillon de la tumeur est pesé, plongé dans l'azote liquide et broyé. La poudre de tissu résiduelle est homogénéisée dans quatre volumes de tampon à l'aide d'un broyeur de tissus tout en assurant un refroidissement approprié. On effectue deux ou trois homogénéisations, chacune suivie d'une période de refroidissement. On centrifuge l'homogénat en vue de faire précipiter la substance particulaire. On prélève deux portions de la fraction cytosol qu'on traite soit uniquement avec un tampon, soit avec un tampon contenant un agoniste. Une fois l'équilibre atteint, on ajoute de l'œstradiol marqué au tritium à chacun des mélanges. Quand le tout est bien mélangé, on laisse reposer au froid, puis une portion de chaque mélange est déposée sur un gradient de sucrose de 10 à 30 % contenant un tampon et centrifugée. On recueille alors les fractions successives afin de déterminer leur radioactivité.

Dans le cas des échantillons de tumeurs RE+, les complexes se trouvent dans la fraction 8 S, tandis que les autres montrent aussi différentes quantités de complexes de fixation spécifique dans la fraction 4 S. On évalue la radioactivité associée à l'œstrophilline de la fraction 8 S d'après la différence des courbes de sédimentation de l'échantillon avec ou sans inhibiteur, à partir de la fraction 1 jusqu'à la valeur minimale observée aux alentours des fractions 18 à 22, selon les conditions de l'ultracentrifugation. La radioactivité de la fraction 4 S est calculée de la même façon par la différence des courbes entre la valeur minimale et le point où la courbe de l'échantillon avec inhibiteur croise la courbe sans inhibiteur.

Interprétation des résultats

Les résultats du dosage des récepteurs d'œstrogènes doivent être interprétés par des experts, car ils peuvent varier selon la technique employée, la manipulation et la conservation des échantillons, ou selon l'état ménopausique de la patiente et le dernier traitement médicamenteux administré. Les résultats quantitatifs varient selon les méthodes et les laboratoires. À la lumière des corrélations rétrospectives établies par divers chercheurs se fondant sur la réponse de la patiente au traitement hormonal, un résultat inférieur à 3 fmol/mg de protéines cytosoliques est considéré comme RE-, de 3 à 10 fmol/mg comme incertain, et un résultat supérieur à 10 fmol/mg comme RE+.

Pour obtenir plus de détails sur les techniques analytiques et sur l'interprétation des résultats, on se reportera aux références bibliographiques à la fin.

ANTICORPS MONOCLONAUX CONTRE LES RÉCEPTEURS D'ŒSTROGÈNES

Le dosage quantitatif des récepteurs d'œstrogènes et de progestérone dans les cancers du sein chez l'humain a servi tant à ouvrir la voie à de nouvelles thérapies qu'à préciser les pronostics. L'analyse de la teneur en récepteurs de la tumeur primitive au moment de la mastectomie permet, advenant une récurrence, de prévoir la réponse à l'hormonothérapie et d'évaluer la probabilité et la rapidité d'apparition d'une récurrence. Toutefois, les méthodes actuelles de dosage des récepteurs d'œstrogènes et de progestérone présentent plusieurs lacunes graves. Elles coûtent cher en temps de laboratoire et exigent un vaste échantillonnage de tissus tumoraux. De plus, la détérioration rapide des récepteurs pendant la préparation ou la conservation des cultures fausse souvent les résultats et les dosages par fixation de ligands ne permettent pas de dépister les récepteurs ayant déjà formé un complexe avec une hormone non radioactive d'origine endogène ou thérapeutique. Pareilles limites ont poussé les scientifiques à chercher de meilleures techniques d'analyse reposant sur une méthode qui permettra d'identifier les récepteurs, qu'ils aient ou non conservé leur pouvoir de liaison aux hormones, d'une façon simple, précise et peu coûteuse.

Une technique plutôt récente permet de produire un certain nombre d'anticorps monoclonaux qui présentent une spécificité à l'égard des déterminants antigéniques sur le site, ou près du site, d'un récepteur d'œstrogènes. Greene et Jensen du centre de recherche Ben May Laboratory for Cancer Research, de l'Université de Chicago, Chicago (Illinois) ont produit un certain nombre de ces anticorps.

Ces anticorps monoclonaux spécifiques reconnaissent le récepteur œstrogénique extranucléaire de la lignée cellulaire MCF-7 du cancer du sein humain. Ces anticorps se lient aux récepteurs œstrogéniques nucléaires et cytosoliques dans divers tissus et constituent donc des sondes uniques et spécifiques pour l'examen de la structure et de la fonction des récepteurs d'œstrogènes. On a donné la description de trois anticorps (D58, D75, D547) permettant de reconnaître différents déterminants antigéniques sur la surface de la molécule réceptrice. En utilisant une combinaison de deux de ces anticorps selon la technique dite «en sandwich», on peut effectuer un dosage des récepteurs d'œstrogènes par la méthode immunoradiométrique

(IRMA) ou par la méthode immunoenzymatique après absorption (ELISA). On a constaté que les trois anticorps ont la capacité de reconnaître les récepteurs d'œstrogènes dans les tissus cancéreux du sein chez l'humain de même que dans les tissus utérins chez les animaux. Par la suite, d'autres études sur les anticorps monoclonaux D547 et D58 ont fait ressortir la capacité qu'ont ces anticorps de faire la distinction entre les diverses formes de complexes œstradiol/œstrogène-récepteur. Les déterminants antigéniques reconnus par ces anticorps sur les récepteurs cytosoliques tumoraux dans le sein ne subissent aucune modification significative lorsque l'œstrogène ou l'anti-œstrogène se fixe au récepteur. De telles études démontrent donc les différences fondamentales qui existent au niveau subcellulaire dans les complexes récepteurs-œstrogènes ou récepteurs anti-œstrogènes en plus de donner un aperçu des modes d'action propres aux œstrogènes et aux anti-œstrogènes.

Poulsen a employé deux anticorps monoclonaux spécifiques du récepteur d'œstrogènes MCF-7 pour colorer, au moyen de la technique à l'immunoperoxydase, des coupes de tissus cancéreux prélevés de seins humains. Il a constaté que la coloration due à l'immunoperoxydase se situait principalement dans le noyau des cellules épithéliales malignes. Cependant, il n'a pas observé de rapport entre le type de tumeur ou le degré de différenciation des carcinomes canauxaires invasifs et les particularités de la coloration. Il a toutefois établi une corrélation positive significative entre le nombre de cellules colorées et le nombre de récepteurs cytosoliques. De la même façon, King a élaboré l'anticorps monoclonal D-5, une IgG₁ qui se fixe aux récepteurs d'œstrogènes solubles de façon proportionnelle à la dose administrée. L'anticorps D-5 présente une spécificité à l'égard des récepteurs d'œstrogènes solubles chez l'humain et ne réagira pas avec d'autres protéines fixatrices de stéroïdes ou avec d'autres récepteurs d'œstrogènes nucléaires. À la suite de ses recherches, King a constaté une corrélation très significative entre le nombre de récepteurs d'œstrogènes et la réactivité de l'anticorps D-5 dans des coupes de cancers du sein chez l'humain. Kodama a employé des techniques semblables pour étudier, au moyen de dosages de clones cultivés sur gélose, l'expression des récepteurs d'œstrogènes dans des cultures clonales de cancers du sein chez l'humain. Ses résultats montrent que l'expression des récepteurs d'œstrogènes augmente avec la prolifération des cellules tumorales en colonies et que, semble-t-il, les récepteurs d'œstrogènes sont exprimés dans le processus de différenciation. Enfin, le docteur Edwards a produit un anticorps monoclonal spécifique du récepteur de progestérone de l'oviducte de la poule, qui a pu reconnaître comme antigène le récepteur dénaturé de la progestérone chez l'humain. À l'heure actuelle, des études ont été entreprises dans le but de trouver d'autres applications pour cet anticorps monoclonal.

Le développement d'anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre des déterminants antigéniques des récepteurs d'œstrogènes ou de progestérone permettra un dosage plus précis de ces récepteurs dans les tissus tumoraux chez l'humain. Cette technique permettra aussi de réduire grandement la quantité de tissus tumoraux nécessaires à la réalisation des dosages de récepteurs par rapport aux méthodes classiques actuelles. De plus, les trousse de dosage d'anticorps monoclonaux standardisées dont on disposera dans l'avenir permettront d'obtenir une présentation plus uniforme des résultats des dosages des récepteurs présents dans les tissus analysés.

BIBLIOGRAPHIE - ANTICORPS MONOCLONAUX CONTRE LES RÉCEPTEURS D'ŒSTROGÈNES

Edwards D and McGuire W.

Presentation of monoclonal antibody to progesterone receptor, Workshop on Estrogen and Antiestrogen Action: Basic and Clinical Aspects, Wisconsin Clinical Cancer Center, Madison, WI, June 26-29, 1984.

Greene GL, Fitch FW, and Jensen EV.

Monoclonal antibodies to oestrophilin: probes for the study of oestrogen receptors. Proceedings National Academy of Sciences, USA, 77:157-161, 1980.

Greene GL, Jensen EV.

Monoclonal antibodies as probes for estrogen receptor detection and characterization. J of Steroid Biochemistry, 16:349-353, 1982.

Jensen EV, Greene GL, Hospelhorn VD, and DeSombre ER.

Improved procedures for the determining of oestrogen receptors in breast cancers. Reviews on Endocrine Related Cancer Suppl 9:13-21, 1981.

King RJB, Coffey AI, and Louis K.

Studies with monoclonal antibody raised against partially purified oestradiol receptor from human myometrium, Second International Symposium on Antihormones in Breast Cancer, Berlin, West Germany, October 21-24, 1984, page 24.

Kodama F, Salmon SE, Soehnlen B, and Greene GL.

Expression of estrogen receptor as a clonal marker of differentiation in MCF-7 cells. Am Assoc for Cancer Research, 25:218 (Abstract 863), 1984.

Poulsen HS, Ozzello L, King WJ, Greene GL.

The use of monoclonal antibodies to estrogen receptors for immunoperoxidase detection of ER in human breast cancer, Second International Symposium on Antihormones in Breast Cancer, Berlin, West Germany, October 21-24, 1984, page 25.

Tate AC, DeSombre ER, Greene GL, Jensen EV, and Jordan VC.

Interaction of (3H) estradiol-(3H) monohydroxytamoxifen-estrogen receptor complexes with a monoclonal antibody. Breast Cancer Research and Treatment, 3:267-277, 1983.

BIBLIOGRAPHIE - RÉCEPTEURS D'ŒSTROGÈNES

Bishop, H.M., Poole, T., Blamey, R.W., Nicholson, R.I. and Griffiths, K.

The importance of rapid freezing of breast tumors for the accurate determination of cytoplasmic oestradiol receptor (ER) status in primary breast cancer. Clin. Oncol. 8(1):86 (1982).

- Chamness, G.C., and McGuire, W.L.
Scatchard plots: common errors in correction and interpretation. *Steroids*. 26:538-542, 1976.
- Hawkins, R.A., Roberts, M.M. and Forrest, A.P.M.
Oestrogen receptors and breast cancer: current status. *Brit. J. Surg.* 67(3):153-169 (1980).
- Horwitz, K.B., McGuire, W.L., Pearson, O.H., and Segaloff, A.
Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis. *Science*. 189:726-727, 1975.
- Layne, E.
Spectrophotometric and turbidimetric methods for measuring proteins. *Methods Enzymol.* 3:337-454, 1957.
- Leung, B.S., Moseley, H.S., Davenport, C.E., Kippaehne, W.W., and Fletcher, W.S.
Estrogen receptor in prediction of clinical responses to endocrine ablation. In: W.L. McGuire, P.P. Carbone, and E.P. Vollmer (eds.). *Estrogen Receptors in Human Breast Cancer*, pp. 107-129. New York. Raven Press. 1975.
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., and Randall, R.J.
Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193:265-275, 1951.
- McGuire, W.L.
Current status of estrogen receptors in human breast cancer. *Cancer*. 36:638-644, 1975.
- McGuire, W.L., and De La Garza, M.
Improved sensitivity in the measurement of estrogen receptor in human breast cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37:986-989, 1973.
- McGuire, W.L., Pearson, O.H., and Segaloff, A.
Predicting hormone responsiveness in human breast cancer. In: W.L. McGuire, P.P. Carbone and E.P. Vollmer (eds.). *Estrogen Receptors in Human Breast Cancer*, pp. 17-30, New York: Raven Press, 1975.
- McGuire, W.L.
Therapeutic significance of hormonal receptor assays. In: *Reviews on Endocrine-Related Cancer*, Proc. Sym. King's College, Cambridge, July 4-5, 1978: Supplement 3, pp. 41-49, 1979.
- Rice, R.H., and Means, G.E.
Radioactive labeling of proteins in vitro. *J. Biol.Chem.* 246:831-832, 1971.
- Scatchard, G.
The attraction of proteins for small molecules and ions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51:660-672, 1949.

BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

Anon.

Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish Trial. *Lancet* 2(8552):171-175, 1987.

Anon.

Tamoxifen 'promising' for treating breast cancer. *Obstet. Gynecol. News.* 11(3):20 (Feb.) 1976.

Anon.

Two new antiestrogens against breast cancer. *Drug Therapy.* 5:27-30 (Jan.) 1975.

Anon.

Tamoxifen, a new antioestrogen. *Drug Therap. Bull.* 13:19-20 (Feb. 28) 1975.

Anon.

Breast Cancer. Anti-oestrogen therapy, *Nature* 242:88 (Mar. 9) 1973.

Anon.

To counter breast cancer: an oral agent (Abstract), *Med. World News.* 14:52E (Mar. 2) 1973.

Armstrong, E.M. and More, I.A.R.

Ultrastructural demonstration of the mode of action of an antiestrogen (tamoxifen). *Cytobios.* 11:13-16 (Oct.-Nov.) 1974.

Baum, M., et al.

Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.

Baum, M. Brinkley, D.M., Dosset, J.A., McPherson, K., Jackson, I.M., Rubens, R.D., Smiddy, F.G., Stoll, B.A., Wilson, A.J., Birch, I.H., Palmer, M.K.

Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. Analysis at eight years by NOLVADEX® Adjuvant Trial Organisation. *Br J Cancer.* 57:608-611 1988.

Bloom, H.J.G. and Boesen, E.

Anti-oestrogens in treatment of breast cancer: value of nafoxidine in 52 advanced cases. *Brit. Med. J.* 2:7-10 (Apr. 6) 1974.

Braunsberg, H.

Factors influencing the estimation of estrogen receptors in human malignant breast tumors. *Eur. J. Cancer.* 11:499-507 (July) 1975.

Braunsberg, H.

Studies on the effect of anti-oestrogens and dithiothreitol on oestrogen binding by preparations from human breast cancer tissue (Abstract). *Acta Endocrinol. Suppl.* 177:27, 1973.

Brewin, T.B.

Clinical experience with tamoxifen (ICI 46,474) in the management of breast cancer (Abstract B 19). VIII International Congress of Chemotherapy, September 8-14, 1973.

Brewin, T.B.

In-vitro oestrogen sensitivity of breast cancer (Letter). *Lancet.* 1:1339 (June 17) 1972.

Carbone, P.P.

Antiestrogens and breast cancer treatment. *Ann. Intern. Med.* 83(5):730-731 (Nov.) 1975.

Carbone, P.P.

The role of chemotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Am. J. Clin. Pathol.* 64(6):774-779 (Dec.) 1975.

Cole, M.P. and Todd, I.D.H.

Tamoxifen (ICI 46,474) - clinical experience in 129 patients with advanced breast cancer. *INSERM.*55:245-246, 1975.

Cole, M.P., Jones, C.T.A., and Todd, I.D.H.

The treatment of advanced carcinoma of the breast with the anti-oestrogenic agent tamoxifen (ICI 46,474) -- a series of 96 patients. *Adv. Antimicrobial Antineoplas. Chemother.* 2:529- 531, 1972.

Cole, M.P., Jones, C.T.A., and Todd, I.D.H.

A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI 46,474, *Brit. J. Cancer.* 25:270-275 (June) 1971.

Cruickshank, J.

Hormonal effects of the anti-oestrogen agent Nolvadex (tamoxifen). *Aust. N.Z. J. Med.* 6(3):250 (June) 1976.

Dao, T.L., Sinha, D.K. and Patel, J.

Effect of estrogen and progesterone on cellular replication of human breast tumors. *Canc. Res.* 42(1):359-362 (1982).

Engelsman, E., Korsten, C.B., Persijn, J.P., and Cleton, F.J. Anti-oestrogens and breast cancer. *Lancet.* 2:171-172 (July 20)1974.

Fisher, B., et al.

Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1371-1388.

- Fisher, B., et al.
Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. *N. Eng. J. Med.* 305(1):1-6 (July 2) 1981.
- Fromson, J.M. and Sharp, D.S.
The selective uptake of tamoxifen by human uterine tissue. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonw.* 81(4):321-323 (Apr.) 1974.
- Fromson, J.M.
The metabolism of tamoxifen (ICI 46,474), Part 2: in female patients. *Xenobiotica.* 3(11):711-714, 1973.
- Golder, M.P., Phillips, M.E.A., Fahmy, D.R., Preece, P.E., Jones, V., and Griffiths, K.
Plasma hormones in patients with advanced breast cancer treated with tamoxifen. *Eur. J. Cancer.* 12(9):719-723 (Sept.) 1976.
- Golder, M.P., Phillips, M.E.A., Baum, A., Griffiths, K., Fahmy, D.R., Henk, J.M., Jones, V., and Preece, P.E.
Hormones in breast cancer patients on tamoxifen. *Brit. J. Cancer.* 32(2):246-247 (Aug.) 1975.
- Gorins, A. and Eskenazi, F.
Some new trends in hormone therapy in metastatized breast cancer (in French). *Sem. Hop. Paris Ther.* 51(1):41-43 (Jan.) 1975.
- Gurpide,
E. Hormones and gynecologic cancer. *Cancer.* 38(1, Suppl.):503-508 (July) 1976.
- Hahnel, R., Twaddle, E., and Ratajczak, T.
The influence of synthetic anti-estrogens on the binding of tritiated estradiol-17 β by cytosols of human uterus and human breast carcinoma. *J. Steroid Biochem.* 4(6):687-695, 1973.
- Henderson, I.C.
Less toxic treatment for advanced breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 305(10):575-576 (Sept. 3) 1981.
- Heuson, J.C., Mattheiem, W.H., Longeval, E., Deboel, M.C., and Leclerq, G.
Clinical significance of the quantitative assessment of estrogen receptors in breast cancer. *INSERM.* 55:57-70, 1975.
- Heuson, J.C.
Hormones by administration. Oestrogen antagonists. In: *The Treatment of Breast Cancer.* H. Atkins, ed. University Park Press, Baltimore, pp. 147-163, 1974.
- Hobbs, J.R., DeSouza, I., Salih, H., and Raggatt, P.
Selection of hormone-dependent breast cancers. *Brit. J. Surg.* 61(10):785-786 (Oct.) 1974.

- Hobbs, J.R., Newton, K.A., and Westbury, G.C.
Anti-oestrogens in treatment of breast cancer (Letter). *Brit. Med. J.* 2:500 (June) 1974.
- Hubay, C.A., Pearson, O.H., Marshall, J.S., et al.
Antiestrogen, cytotoxic chemotherapy, and bacillus calmette-gurin vaccination in stage III breast cancer: a preliminary report. *Surgery.* 87(5):494-501 (May) 1980.
- Hubay, C.A., Pearson, O.H., Marshall, J.S., et al.
Adjuvant chemotherapy, anti-estrogen therapy and immunotherapy for Stage II breast cancer: 45-month follow-up of a prospective, randomized clinical trial.
Cancer. 46(12):8205-2808 (Dec. 15) 1980.
- Ingle, J.N., Ahmann, D.L., Green, S.J., Edmonson, J.H., Bisel, H.F., Kvols, L.K., Nichols, W.C., Greagan, E.T., Hahn, R.G., Rubin, J., and Frytak, S.
Randomized clinical trial of diethylstilboestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer, *N. Eng. J. Med.* 304(1):16-21 (Jan. 1) 1981.
- Jin Y., Desta Z., Stearns V., Ward B., Ho H., Lee K.-H., Skaar T., Storniolo A.M., Li L., Araba A., Blanchard R., Anne Nguyen A., Ullmer L., Hayden J., Lemmler S., Wienshilboum R.M., Rae J.M., Hayes D.F. and Flockhart D.A.
CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment *J Natl Cancer Inst* 97(1) 30-39 (2005)
- Jordan, V.C. and Koerner, S.
Tamoxifen (ICI 46,474) and the human carcinoma 8S oestrogen receptor. *Eur. J. Cancer.* 11(3):205-206 (Mar.) 1975.
- Jordan, V.C.
Tamoxifen: mechanism of antitumor activity in animals and man. Abstract of paper presented at the Eastern Cooperative-Oncology Group meeting, Jasper, Alberta. June 22-25, 1974.
- Jordan, V.C.
The anti-estrogen tamoxifen (ICI 46,474) as an antitumor agent. Abstract of paper presented at the Eastern Cooperative-Oncology Group Meetings, Miami, Florida, Feb. 11-12, 1974.
- Kaiser-Kupfer, M.I. and Lippman, M.E.
Tamoxifen Retinopathy *Cancer Treatment Reports.* 62(3):315-320 (Mar.) 1978.
- Kelley BP, Valero V, Yi M, Kronowitz SJ.
Tamoxifen increases the risk of microvascular flap complications in patients undergoing microvascular breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 129(2):305-314 (Feb.) 2012
- Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI et al.
Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in woman receiving tamoxifen: a population based cohort study. *British Medical Journal* 2010;340:c693.

Krueger DE, Milton RC and Maunder LR.

The Framingham Eye Study: Introduction to the Monograph, Survey of Ophthalmology 24(6):614-620, 1980.

Kumaoka, S., Takatani, O., Yoshida, M., Miura, S., Takao, T., Hamanaka, Y., Izuo, M., and Okada, T.

2,3 Epithio-5-androstan -17 β -yl 1 -methoxycyclopentyl ether in the treatment of advanced breast cancer - a preliminary clinical trial. Jap. J. Clin. Oncol. 6(4):65-68 (June) 1974.

Legha, S.

Antiestrogens in the treatment of cancer. Ann. Intern. Med. 84(6):751 (June) 1976.

Lerner, H., Band, P., and Israel, L.

Treatment of advanced breast cancer with tamoxifen - 10 mg b.i.d. (Abstract C-2). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 17:237 (Mar.) 1976.

Lerner, H., Band, P. and Israel, B.

Correlation of estrogen receptor sites to response: report of 11 patients with breast cancer treated with tamoxifen (Abstract 7). Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 17:2 (Mar.) 1976.

Lippman, M.E. and Bolan, G.

Estrogen dependent human breast cancer in continuous tissue culture (Abstract 221). Endocrinology (Suppl. 96):161, 1975. Abstract of paper presented at the 57th Annual Meeting of the Endocrine Society, New York, N.Y., June 18-20, 1975.

Love RR.

Tamoxifen therapy in primary breast cancer: Biology, efficacy and side effects. J. Clin Onco. 7(6)803-815, 1989.

Lunan, C.B. and Klopper, A.

Antioestrogens: a review. Clin. Endocrinol. 4:55, 1-572 (Sept.) 1975.

Maass, H., Engel, B., and Trams, G.

Steroid hormone receptors in human breast cancer and the clinical significance. J. Steroid Biochem. 6:743-749 (May) 1975.

Manni, A., Trujillo, J., and Pearson, O.H.

Antiestrogeninduced remissions in stage IV breast cancer (Abstract C- 171). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 17:279 (Mar.) 1976.

Manni, A., Trujillo, J.E., Marshall, J.S., Brodkey, J., and Pearson, O.H.

Antihormone treatment of stage IV breast cancer. Cancer. 43(2):444-450 (Feb.) 1979.

Morgan, L.R., Schein, P.S., Hoth, D., McDonald, J., Posey, L.E., Beazley, R.W., and Trench, L.

Therapeutic use of tamoxifen in advanced breast cancer: a correlation with biochemical parameters (Abstract 503). Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 17:126 (Mar.) 1976.

Morgan, L.R., Posey, L.E., and Trench, L.

The use of tamoxifen in advanced breast cancer: a correlation with biochemical parameters. *Supp. to IRCS Med. Sci.* 3(10):26, 1975.

Murphy, L.C., Foo, M.S., Green, M.D., Milthorpe, B.K., Whybourne, A.M., Krozowski, Z.S. and Sutherland, R.L.

Binding of non-steroidal antioestrogens to saturable binding sites distinct from the oestrogen receptor in normal and neoplastic tissues. Chapter 19 in "Non-Steroidal Antioestrogens". Academic Press, Australia, pp. 317-337, 1981.

Murphy, L.C. and Sutherland, R.L.

A high affinity intracellular binding site for non-steroidal oestrogen antagonists. *Rev. Endocrine-Related Cancer, Suppl.* 9:177-184 (1981).

O'Halloran, M.J. and Maddock, P.G.

ICI 46,474 in breast cancer. *J. Irish Med. Assoc.* 67(2):38-39 (Jan. 26) 1974.

Palshof, T., Carstensen B., Mouridsen, H.T., and Dombernowsky P.

Adjuvant endocrine therapy in pre-and post menopausal women with operable breast cancer. *Rev. Endocrine Related Cancer, Suppl.* 17:43, 1985.

Pearson, O.H.

Endocrine treatment of breast cancer. *Ca: Cancer Journal for Clinicians.* 26(3):165-173 (May/June) 1976.

Pommatau, E., Cheix, F., and Clavel, M.

Breast cancer treatment by an anti-estrogen (report of 21 cases). *INSERM.* 55:241-244, 1975.

Pritchard, K.I., Thomson, D.B., Myers, R.E., Sutherland, D.J.A., Mobbs, B.G., and Meakin, J.W. Tamoxifen therapy in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Cancer Treat. Rep.* 64(6-7):787-796 (June - July) 1980.

Ribeiro, G. and Swindell, R.

The Christie Hospital adjuvant tamoxifen trial - status at 10 years. *Br. J. Cancer* 57:601-603, 1988.

Ritchie, G.

The direct inhibition of prostaglandin synthetase of human breast cancer tumor tissue by 'Nolvadex'. *Rev. Endocrine-Related Cancer, Suppl.* 9:35-39 (1978).

Sasaki, G.H., Leung, B.S., and Fletcher, W.S.

Therapeutic value of nafoxidine hydrochloride in the treatment of advanced carcinoma of the human breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 142(4):560-564 (Apr.) 1976.

Segaloff, A.

Hormone treatment of breast cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 234(11):1175-1177 (Dec. 15) 1975.

Sponzo, R.W., Barkley, J.M., Horton, J., and Cunningham, T.J.
Tamoxifen (NSC-180,973) in the management of advanced breast cancer (Abstract 270).
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 17:68 (Mar.) 1976.

Stearns V., Johnson M.D., Rae J.M., Morocho A., Novielli A., Bhargava P., Hayes D.F.,
Desta Z. and Flockhart D.A.
Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the
selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine J Natl Cancer Inst 95(23) 1758-1764 (2003)

Sutherland, R.L., Whybourne, A.M. and Taylor, I.W.
Cell cycle effects of tamoxifen on MCF 7 human mammary carcinoma cells in culture. Rev.
Endocrine-Related Cancer, Suppl. 9:169-176 (1981).

Tenni, P., Lalich, D.L. and Byrne, M.J.
Life threatening interactions between tamoxifen and warfarin. BMJ 298:93, 1989.

Tormey, D., Lippman, M., Bull, J., and Myers, C.
Evaluation of tamoxifen dose in advanced breast cancer (Abstract C-157). Proc. Am. Soc. Clin.
Oncol. 17:276 (Mar.) 1976.

Ward, H.W.C.
Anti-oestrogens in treatment of breast cancer (Letter). Brit. Med. J. 2:500 (June 1) 1974.

Ward, H.W.C.
Anti-oestrogen therapy for breast cancer: a trial of tamoxifen at two dose levels. Brit. Med. J.
1:13-14 (Jan. 6) 1973.

Ward, H.W.C., Arthur, K., Banks, A.J., Bond, W.H., Brown, I., Freeman, W.E., Holme,
G.M., Jones, W.G.,
Newsholme, G.A., and Ostrowski, M.J. Anti-oestrogen therapy for breast cancer - a report on 300
patients treated with tamoxifen. Clin. Oncol. 4(1):11-17 (Jan.) 1978.

Willis, K.J., London, D.R., and Butt, W.R.
Hormonal effects of tamoxifen in women with carcinoma of the breast. J. Endocrinol. 69(3):51P
(June) 1976.

Wickerham, L., et al.
Association of Tamoxifen and Uterine Sarcoma (Letter to the Editor). J. Clin. Oncol. 20(11):1- 3
(Jan.) 2002

Monographie de produit de Nolvadex®-D. AstraZeneca Canada Inc., N° de contrôle : 167729,
Date de révision : 22 novembre 2013.