



TAMOXIFÈNE

[NOLVADEX®]

Anti-estrogène



Traitement du cancer du sein

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

- Le tamoxifène doit être administré par voie orale, en une ou deux prises par jour.

En cas d'oubli d'une prise, prévenir son médecin et continuer le traitement comme précédemment.

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

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

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

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

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

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

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

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

Approche médicale globale

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

Bouffées de chaleur : peuvent s'accroître progressivement les premières semaines de traitement avec un plateau à 4 mois et peuvent ensuite diminuer, sont plus sévères chez les patients jeunes, sont majorées par une chimiothérapie antérieure ayant induit une aménorrhée et par le surpoids et l'obésité.

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

Fatigue

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

Syndrôme dépressif

- Rechercher systématiquement les symptômes anxieux ou dépressifs lors des consultations, des initiations de traitement et changement dans le protocole.
- Initier un traitement pharmacologique si nécessaire et selon l'intensité des symptômes (voir page 6 « Détecter les interactions ») et adresser à un psychiatre les cas complexes.
- Envisager une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur du tamoxifène, dans les situations où l'imputabilité n'est pas connue.

Troubles du sommeil : observés en lien avec d'autres effets indésirables, dont les bouffées de chaleur et les crampes.

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

Effets indésirables cardiovasculaires

- Interroger le patient sur la prise éventuelle de traitements connus pour allonger l'intervalle QT. Le risque de torsades de pointes sous tamoxifène est très rare.
- Pour les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires : faire une évaluation cardiologique au cours du traitement par tamoxifène par le médecin généraliste. Orienter les cas complexes vers un cardiologue.

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

Événements thromboemboliques veineux

- Une surveillance attentive est recommandée chez les patients présentant un risque d'accidents thromboemboliques.
- **En cas de survenue d'un événement thromboembolique : arrêter le tamoxifène.** La reprise sera discutée au cas par cas par l'équipe soignante hospitalière et après avis du cardiologue.
- En cas de suspicion d'accident thromboembolique, la prise en soins doit être faite selon les recommandations en vigueur.
- En cas de forte suspicion d'accident thromboembolique et en l'absence de contre-indication, débiter au plus vite le traitement anticoagulant, avant les résultats d'imagerie.

Pathologies endométriales (cancer de l'endomètre, hyperplasie endométriale, polypes endométriaux)

Troubles du cycle, ménométrorragies : le tamoxifène entraîne plus souvent une spanioménorrhée voire une aménorrhée, mais il est possible que certaines patientes présentent des ménométrorragies.

- Prévention : réaliser une surveillance clinique gynécologique au moins annuelle et considérer les facteurs de risque de cancer de l'endomètre (hypertension artérielle, diabète, IMC > 30, antécédent de traitement hormonal substitutif séquentiel, syndrome des ovaires polykystiques, antécédents familiaux pouvant faire évoquer un syndrome de Lynch).
- Les patientes doivent être averties de la nécessité d'une consultation rapide devant tout saignement vaginal anormal.
- Interroger la patiente pour trancher entre métrorragie ou saignement menstruel, réaliser une échographie endovaginale et une biopsie si elle est justifiée.

Kystes fonctionnels ovariens : le tamoxifène est inducteur d'ovulation et donc générateur de kystes ovariens fonctionnels le plus souvent asymptomatiques.

- En cas de douleurs pelviennes ou de métrorragies sous tamoxifène : pratiquer une échographie pelvienne.
- Si les kystes fonctionnels occasionnent des douleurs à répétition, discuter l'association d'une suppression ovarienne ponctuelle.

Myomes : en cas de myome(s) préexistant(s) à l'hormonothérapie, la prise de tamoxifène peut favoriser la croissance de celui-ci (ceux-ci).

- En cas de myome symptomatique (pesanteur, douleur, ménorragies) avant traitement par tamoxifène : discuter le traitement du myome avant la mise en route du tamoxifène ou le choix d'une autre hormonothérapie.
- En cas de myome devenant symptomatique sous tamoxifène : discuter le traitement du myome ou le choix d'une autre hormonothérapie.

Endométriose pelvienne : au cours du traitement par tamoxifène une patiente peut présenter une aggravation des symptômes de l'endométriose ou d'une adénomyose.

- Discuter plusieurs stratégies, dont un changement d'hormonothérapie.

Leucorrhées : le tamoxifène augmente les sécrétions vaginales.

- Réaliser un prélèvement vaginal afin de ne pas méconnaître les autres causes de leucorrhée.

Prurit vulvaire

- Faire un examen clinique pour éliminer un diagnostic différentiel (lichen, mycose).

Troubles sexuels (baisse de la libido, dyspareunies, dysfonction érectile)

- Aborder avec le patient la problématique de la santé sexuelle.
- Informer, rassurer et donner des conseils hygiénocomportementaux de base au patient suffit parfois à prévenir ou minimiser les impacts sexuels ou intimes et favoriser l'adhésion du patient au traitement.
- **Dysfonction érectile :** rechercher à l'interrogatoire d'autres causes puis discuter avec le patient et/ou le couple afin de déterminer des objectifs de traitement.
- Orienter le patient vers un professionnel de santé diplômé en sexologie lorsqu'il en émet le souhait ou en cas de problématique complexe de la vie sexuelle.

Effets indésirables hépatiques (élévation des tests hépatiques (transaminases, PAL, gamma GT, bilirubine), hépatite aiguë, stéatose hépatique, stéatohépatite)

- Prévention :
 - évaluer la fonction hépatique avant l'initiation du tamoxifène puis au minimum tous les 2 ans selon le tableau clinique et/ou les facteurs de risques.
 - réaliser un bilan lipidique et un dosage de la glycémie à l'initiation du tamoxifène puis régulièrement selon les contextes cliniques des patients.
- En cas d'insuffisance hépatique sévère, privilégier une autre hormonothérapie, adaptée au statut ménopausique de la femme.

Élévation des tests hépatiques (transaminases, PAL, gamma GT, bilirubine), hépatite aiguë

- **En cas d'hépatite aiguë, arrêter le tamoxifène.**
- Exclure les autres causes possibles d'une hépatotoxicité notamment à l'aide d'examen d'imagerie et initier une surveillance biologique.
- Prendre en soins en fonction du taux sanguin des enzymes hépatiques :
 - < 3N : prendre en soins selon les modalités habituelles ;
 - > 3N : adresser le patient à un spécialiste des maladies du foie avec un bilan étiologique (comprenant : échographie doppler hépatique, sérologies virales, bilan de coagulation).

Stéatose hépatique, Stéatohépatite

- Inciter à limiter la consommation d'alcool et les apports en sucres et graisses pour limiter la prise de poids, et orienter vers une consultation diététique lorsque le patient en émet le souhait, ou en cas de problématique complexe.
- **En cas d'apparition d'une stéatose** au décours du traitement par tamoxifène : évaluer la fibrose hépatique par des tests non invasifs et discuter un changement vers une autre hormonothérapie, adaptée au statut ménopausique de la femme.
- **En cas de cirrhose** : faire une réévaluation du bénéfice/risque du tamoxifène conjointement avec le médecin prescripteur du tamoxifène et le spécialiste des maladies du foie. Discuter une autre hormonothérapie au cas par cas.

Douleurs articulaires et musculosquelettiques

- Rechercher systématiquement les symptômes musculosquelettiques, dont la douleur, lors des consultations.
- Encourager la pratique d'une activité physique régulière adaptée (prévention et gestion).
- Proposer un traitement antalgique ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens en cures courtes et en prenant en compte le bénéfice/risque, selon la sévérité des arthralgies.
- Discuter les approches non pharmacologiques telles que kinésithérapie, physiothérapie, balnéothérapie, acupuncture, techniques de relaxation.
- Modifier éventuellement l'heure de prise et le nombre de prises quotidiennes du médicament, changer de spécialité de tamoxifène.
- **En cas de douleur sévère** : demander un avis rhumatologique en cas de douleurs articulaires avec manifestations inflammatoires pour éliminer un rhumatisme inflammatoire débutant. En dernier recours, à visée de test diagnostique devant une imputabilité a priori faible du tamoxifène, envisager une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur du tamoxifène.

Crampes des membres inférieurs : apparaissent à l'instauration du traitement.

- Rechercher et traiter les causes sous-jacentes des crampes musculaires via un bilan métabolique et un interrogatoire du patient.

Risque d'ostéoporose :

Chez la femme ménopausée, le tamoxifène en lui-même n'est pas générateur d'ostéoporose.

Chez la femme non ménopausée, pris seul, le tamoxifène ne protège pas de la perte osseuse. Lorsqu'il est pris en association avec d'autres traitements susceptibles d'induire une perte osseuse (notamment les agonistes de la GnRH), un risque d'ostéoporose est observé.

- Réaliser une ostéodensitométrie initiale chez les femmes non ménopausées qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose ou un antécédent de fracture par fragilité osseuse.
- En cas de densité minérale osseuse anormale, ou si le patient a un antécédent de fracture : réaliser un bilan biologique et étiologique de fragilité osseuse. Prendre un avis spécialisé chez la femme non ménopausée. Prendre en soins selon les recommandations nationales dans cette population².

Hypersensibilité : rare.

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

Réactions cutanées graves : rares.

- Devant toute éruption cutanée, notamment si elle est étendue, rechercher les signes de gravité généraux, dermatologiques et biologiques. **S'ils sont présents, arrêter immédiatement le tamoxifène** et orienter le patient en urgence vers un spécialiste en dermatologie et/ou une hospitalisation. Informer le médecin prescripteur du tamoxifène.
- **En cas de recrudescence de poussées, d'apparition d'un lupus systémique, ou d'un angioedème à bradykinine** : prendre un avis spécialisé en médecine interne ou en dermatologie et changer d'hormonothérapie.

Éruption cutanée : rare et ne doit pas mener à un arrêt du traitement.

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

Céphalées, Vertiges : rares.

- Rechercher une autre cause.
- Réaliser un bilan étiologique et prendre en soins selon les modalités habituelles.
- Éventuellement : modifier l'heure de prise et le nombre de prises quotidiennes du médicament.

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

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

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

Troubles cognitifs : s'amouindrissent dans le temps.

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

Prise de poids : la prise de poids est multifactorielle secondairement à la prise en soins du cancer. La prise de poids retarde la reprise du travail et majore le risque de récurrence.

- Prévention : porter une attention particulière aux patients présentant un surpoids ou une obésité et proposer une prise en soins spécifique aux patients présentant une obésité.
- Orienter le patient vers des soins oncologiques de support adaptés et disponibles selon l'offre de soins locale et porter une attention particulière aux patients en difficulté socio-économique.
- Discuter un changement d'hormonothérapie si la prise de poids se poursuit au-delà de 2 ans malgré une réponse apportée par l'équipe soignante de première intention, et pour un patient présentant une obésité supérieure à classe 1 (IMC entre 30 et 34,5).

Hypertriglycéridémie

- Réaliser un bilan lipidique et un dosage de la glycémie à l'initiation du tamoxifène puis régulièrement selon les contextes cliniques des patients.
- Prendre en soins selon les modalités habituelles par le médecin généraliste.

Effets indésirables ophtalmiques : rares.

- Interroger régulièrement le patient sur la survenue éventuelle de signes et symptômes visuels pendant le traitement par tamoxifène et l'inciter à signaler toute modification de sensations au niveau de l'œil.
- **En cas de trouble visuel** : orienter le patient vers une consultation en ophtalmologie.
- **En cas de diagnostic de pathologie ophtalmologique** : un suivi ophtalmologique est recommandé. Envisager un arrêt du traitement par tamoxifène en fonction de la sévérité de la pathologie ophtalmologique.

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

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

Effets indésirables hématologiques (anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie) : rares.

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

DÉTECTER DES INTERACTIONS

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

Le tamoxifène est principalement métabolisé par le CYP3A4.

Principales interactions à prendre en compte

- Le **millepertuis** ne doit pas être utilisé en association avec le tamoxifène.
- Une interaction pharmacocinétique avec les **inhibiteurs du CYP2D6**, montrant une réduction de 65-75 % des taux plasmatiques de l'endoxifène, l'une des formes les plus actives du médicament, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études avec l'utilisation concomitante de certains **antidépresseurs ISRS** - inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine - (exemple : paroxétine). Une réduction de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (exemple : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, terbinafine ou bupropion) doit être évitée chaque fois que possible.



INFORMER VOTRE PATIENT

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

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

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

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

Informers les patients :

- du risque de survenue ou d'aggravation d'un syndrome dépressif en post cancer indépendamment des thérapeutiques administrées, et dans le contexte particulier du parcours de soins lors de l'initiation du traitement par tamoxifène (transition hôpital-ville, suivi médical plus espacé, reprise d'une activité professionnelle, traitement de longue durée) ;
- du surrisque d'événements thromboemboliques veineux et donner des conseils de prévention généraux (port de bas de contention lors de voyage en avion, maintien d'une mobilité, bonne hydratation) ;
- des leucorrhées et les rassurer sur leur caractère bénin, elles peuvent disparaître au long cours ;
- des possibles impacts sexuels ou intimes et donner des conseils hygiénocomportementaux de base ;
- du risque de stéatose en cas de traitement de longue durée par tamoxifène ;
- de la survenue éventuelle de symptômes de troubles cognitifs (difficultés de concentration, de mémoire, déficit de la fonction exécutive) ;
- du risque rare de troubles oculaires ;
- des stratégies de réduction du stress, notamment non pharmacologiques (exemple : soutien psychologique), les sources de soutien (groupes animés par des professionnels de santé, associations de patients), les conseils sur l'hygiène du sommeil et l'autogestion de la fatigue.

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

- Symptômes évocateurs de thrombose veineuse.
- Saignement vaginal anormal (métrorragies en particulier).
- Premiers signes et symptômes d'une toxicité hépatique.
- Tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Contraception, grossesse et fertilité

- L'utilisation du tamoxifène est contre-indiquée pendant la grossesse.
- Une aménorrhée sous tamoxifène n'est pas synonyme de ménopause, et **une contraception non hormonale, efficace et adaptée, doit être initiée/poursuivie chez la femme non ménopausée au diagnostic.**
- Une aménorrhée chez une patiente habituellement réglée doit également faire évoquer la possibilité d'une grossesse.

Informations générales

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



RESSOURCES

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

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

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



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

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-38559-016-1 / ISBN NET : 978-2-38559-017-8

RÉF. FICTAMOXIFENE23

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.