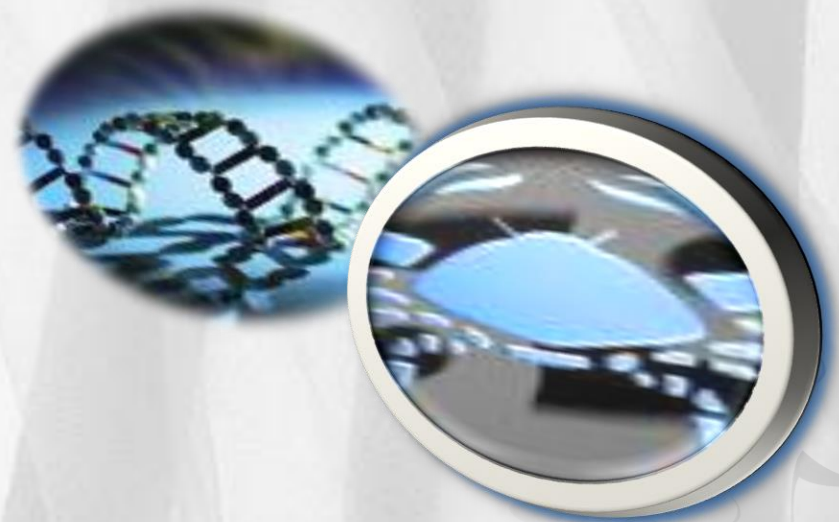


Université de Batna 2
Faculté de médecine
Département de pharmacie
Module de Pharmacie clinique

LES ANTINÉOPLASIQUES 1

Dr. ACHACHI .N

MAHU en PHARMACOLOGIE



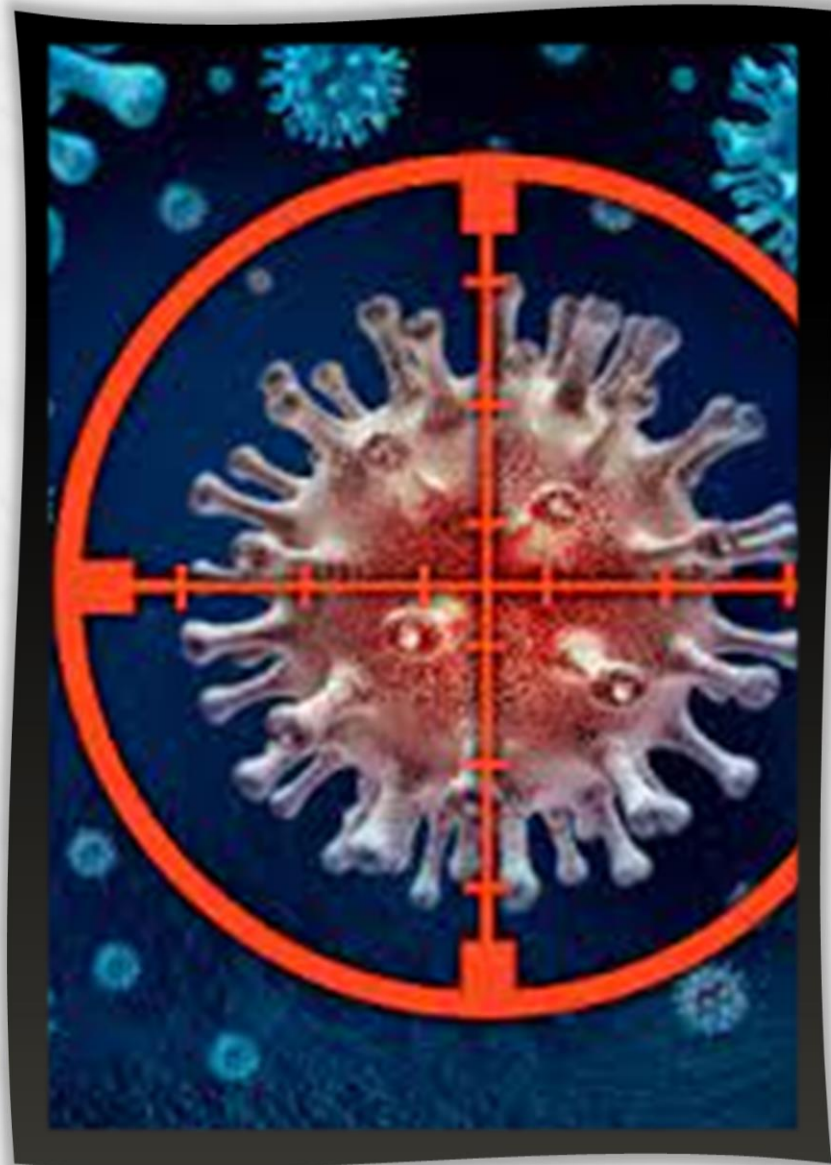
Année universitaire : 2021-2022



PLAN

- ❖ Introduction
- ❖ Généralités sur les tumeurs et la croissance tumorale
- ❖ Les antinéoplasiques
 - Généralités sur le traitement anticancéreux
 - Les médicaments cytotoxiques
 - **Les thérapeutiques ciblées**
 - **L'immunothérapie anticancéreuse**
 - **L'hormonothérapie anticancéreuse**
 - **Autres médicaments anticancéreux**
 - Le traitement associé aux anticancéreux et gestion des effets indésirable

**THÉRAPEUTIQUES
CIBLÉES**



Pourquoi la thérapie ciblée ???

- ❖ **Principal inconvénient des anticancéreux cytotoxiques** : manque de sélectivité → toxicité ↑↑↑
- ❖ **Objectifs des nouvelles thérapies** :
 - Meilleure efficacité
 - Minimiser les effets indésirables et toxiques.



Cibler l'action anticancéreuse



Définition

- ❖ Thérapeutiques dirigés contre **des cibles moléculaires** présentes sur la cellule cancéreuse et supposées jouer un rôle dans sa **transformation** ou sa **prolifération néoplasique** → **voie de transduction du signal**

Oncogenèse moléculaire

**Aberrant
Signal Transduction**

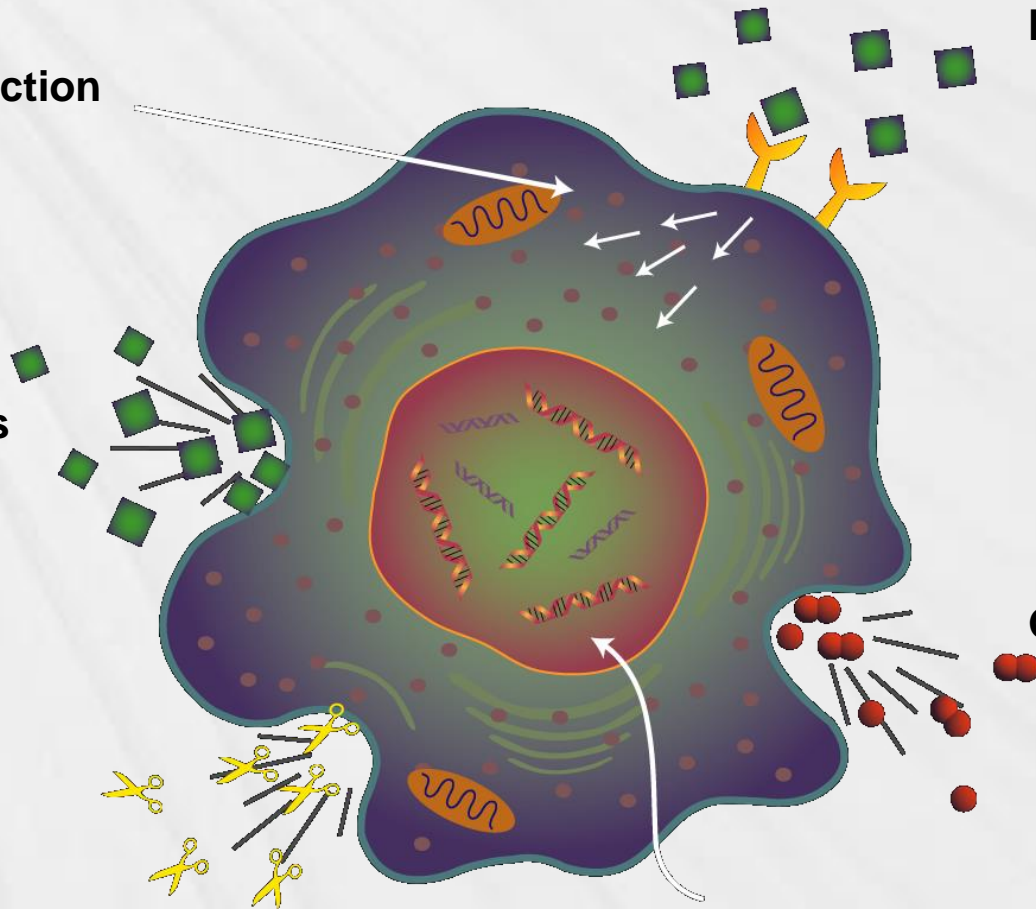
**Dysregulation of
Growth Factors
or Receptors**

**Secretion of
Autocrine
Growth Factors**

**Secretion of
Angiogenic
Growth Factors**

**Secretion of
Matrix Metalloproteinases**

**Expression of Oncogenes
Loss of Tumor Suppressor Genes**



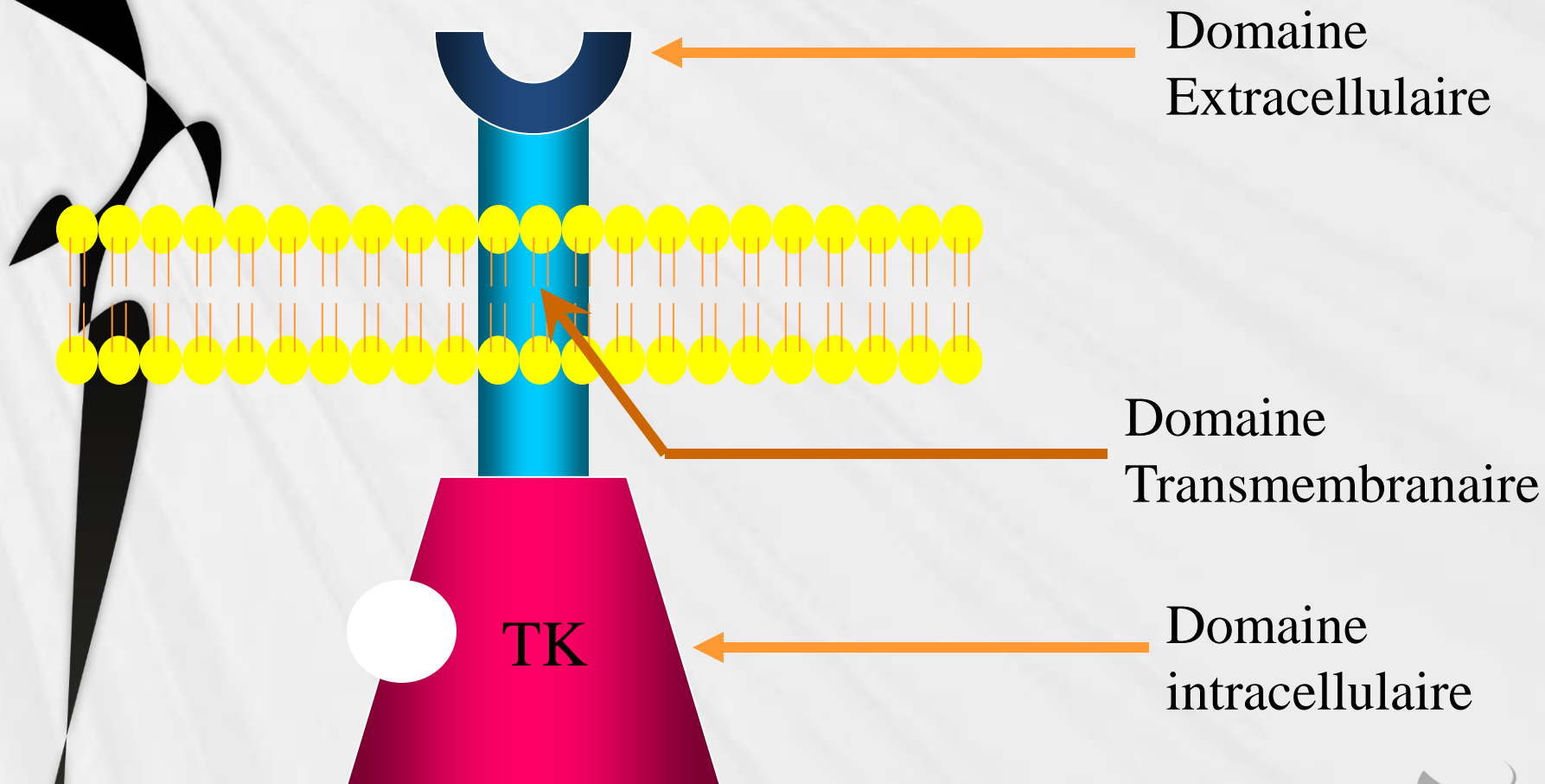
Récepteurs et les ligans des facteurs de croissance

Facteurs de croissance
(Oncogène c-erb B1, B2...)

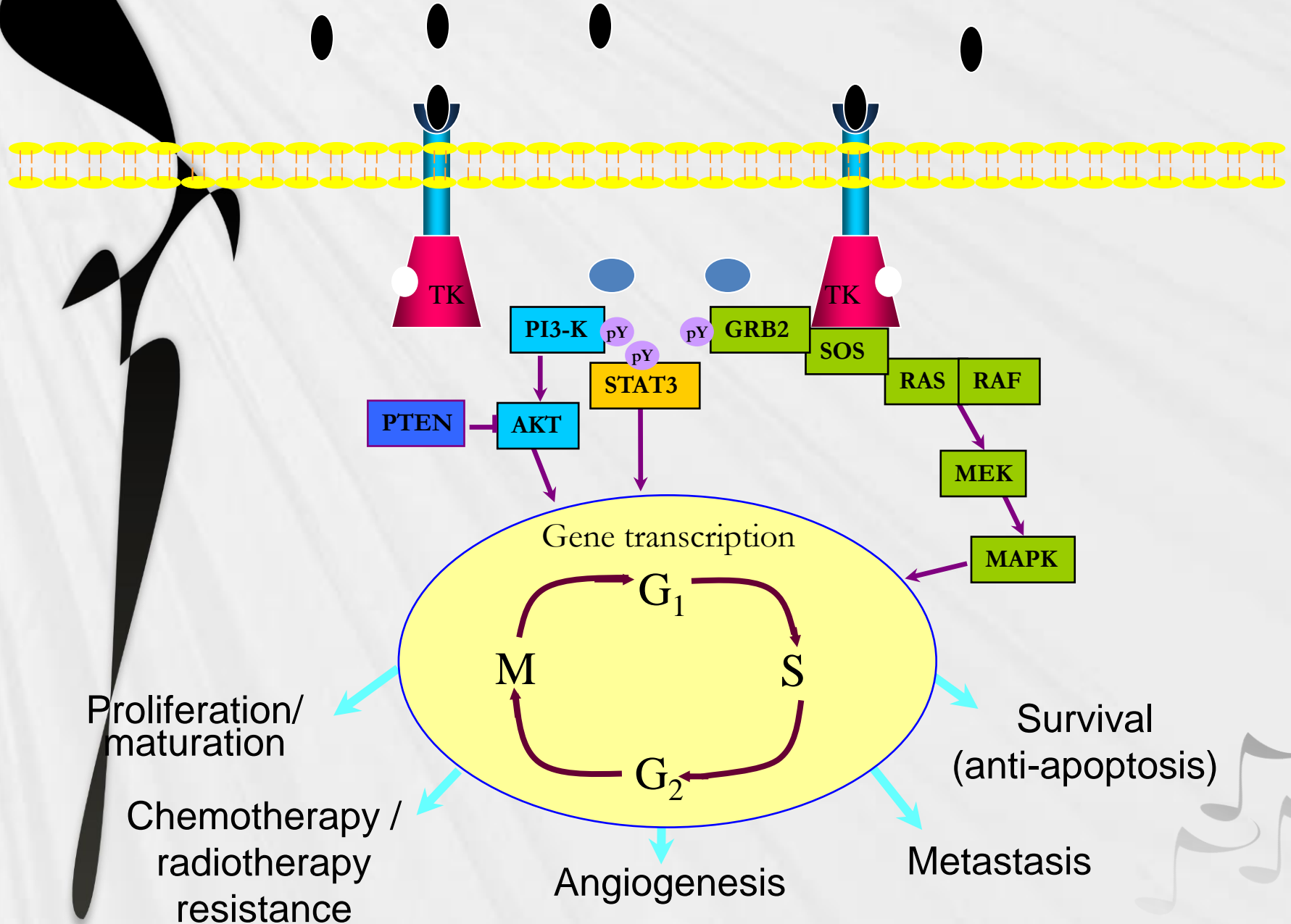


Récepteurs à activité tyrosine kinase
(EGFR = erbB = HER : HER1, HER2 +++)

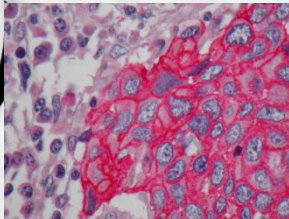
Structure de l'EGFR



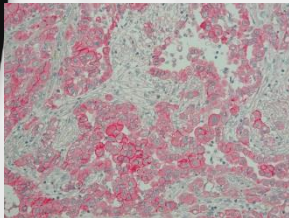
EGFR signal transduction in tumour cells



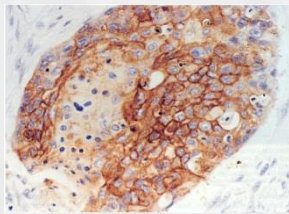
Expression de HER-1 dans les tumeurs humaines



Cancer tête et cou



Cancer colorectal



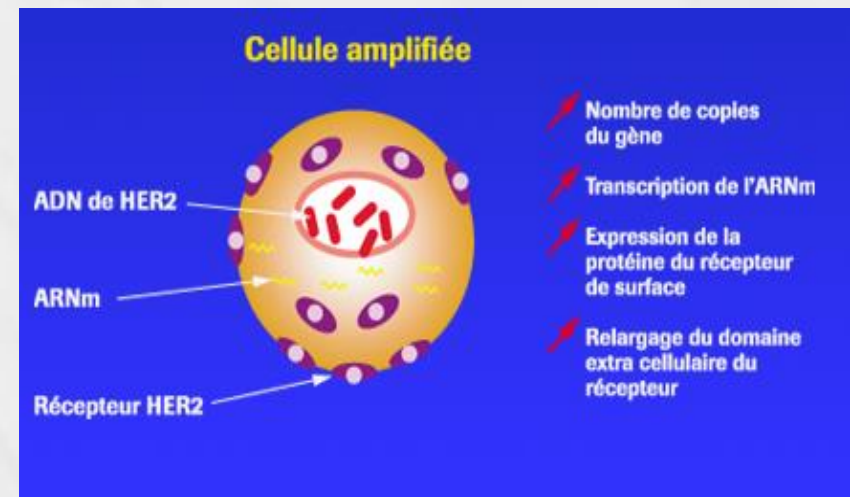
Cancer poumon non
à petites cellules

<u>Type tumoral</u>	<u>HER-1</u>
Tumeurs tête et cou	80-100%
Bronchique	45-90%
Adénocarcinome pancréas	30-50%
Côlon-rectum	28-77%
Oesophage	43-89%
Estomac	33-74%
Col utérin	90%
Sein	14-91%
Ovaire	35-70%
Prostate	65%
Vessie	31-48%
Rein	50-90%
Gliomes	40-63%

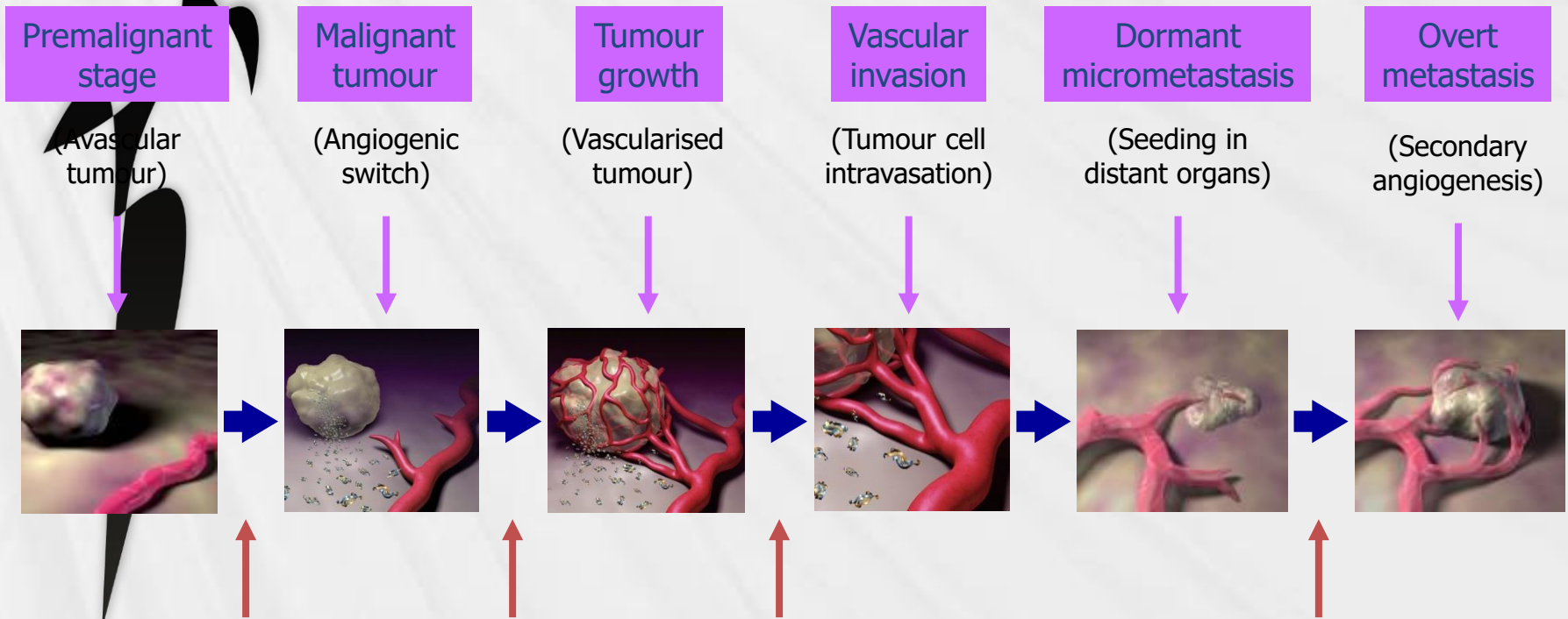
Expression de HER-2 dans les tumeurs humaines

Type tumoral	HER-2
Tumeurs tête et cou	33-76%
Bronchique	20-30%
Adénocarcinome pancréas	17-82%
Côlon-rectum	51%
Oesophage	10%
Estomac	25%
Sein	25-30%
Ovaire	4-30%
Prostate	35-56%
Vessie	17-71%

- ❖ L'amplification du gène HER2 ou la surexpression de la protéine transcrite produit une activation des récepteurs qui stimulent la croissance cellulaire

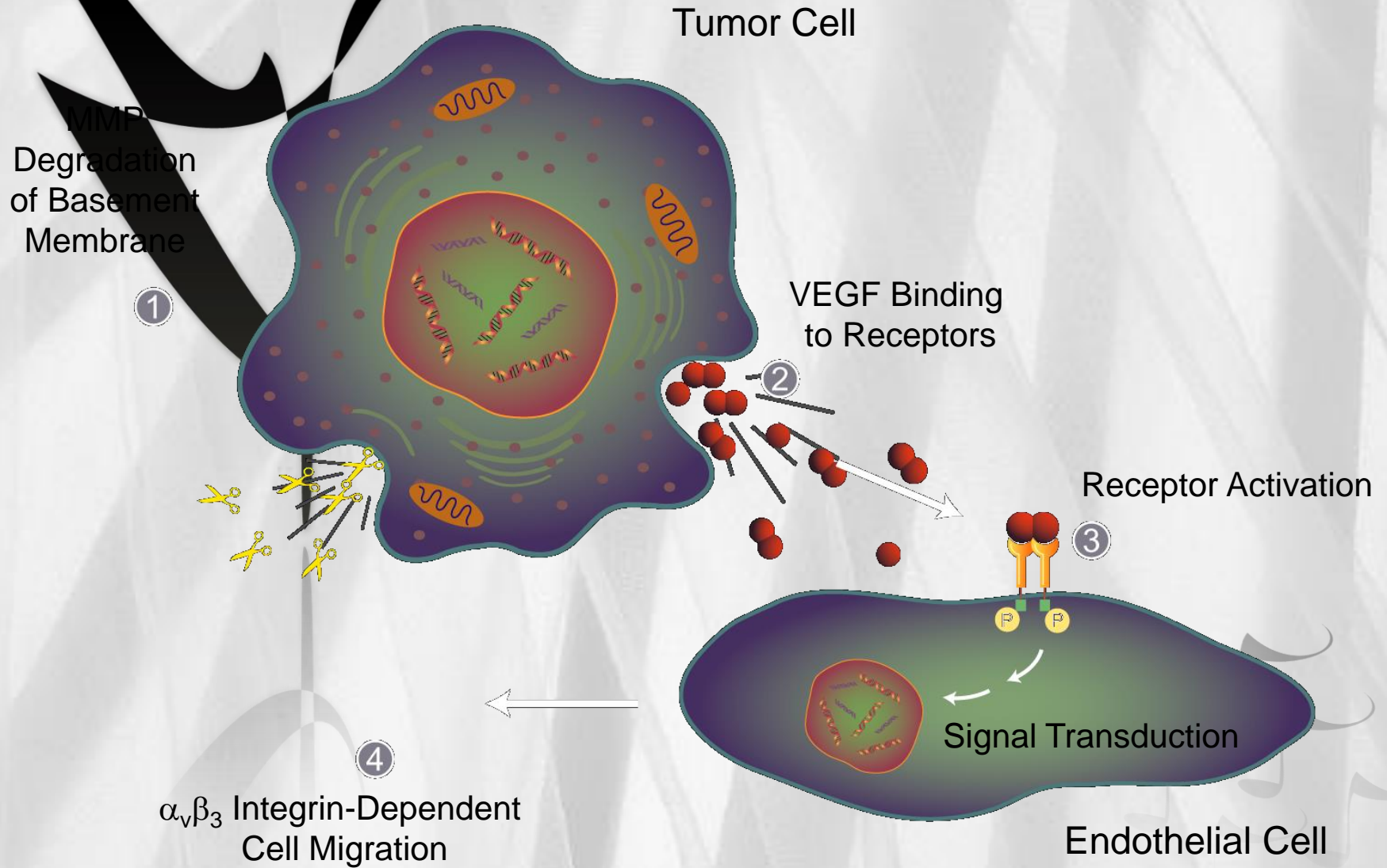


L'angiogenèse est largement impliquée dans la prolifération tumorale



Stages at which angiogenesis plays a role in tumour progression

Mécanisme moléculaire de l'angiogenèse





Axes de développement des thérapies ciblées

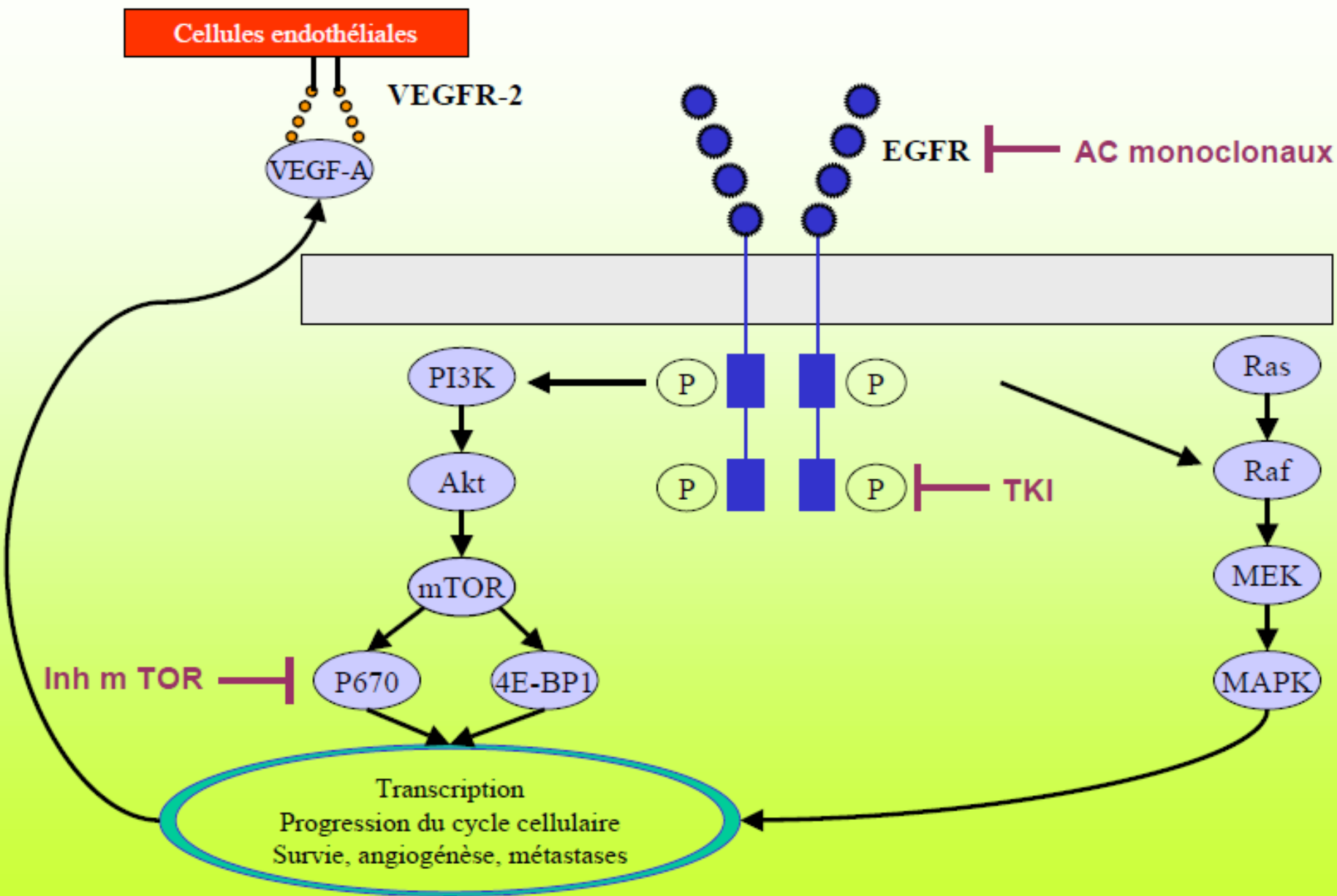
- ❖ Inhibiteurs de la **transduction du signal**
- ❖ Inhibiteurs de **l'angiogénèse**
- ❖ Autres : agents pro-apoptotiques (voie des caspases) → **en cours de développement**

Inhibition de la transduction du signal

La transduction du signal peut être bloquée par :

- ❖ **AC monoclonaux** : entrent en compétition avec le ligand sur le domaine extracellulaire de l'EGFR (suffixe **-mab**)
- ❖ **Les inhibiteurs des tyrosine kinases** : entrent en compétition avec l'ATP sur de nombreuses protéines kinases intracellulaires → empêchent l'autophosphorylation du Rc (suffixe **-inib**)
- ❖ **Les inhibiteurs de sérine/thréonine kinase m TOR** (suffixe **-olimus**)

Le blocage de la transduction du signal entraîne :
↓ prolifération cellulaire + ↑ l'apoptose



Inhibition de l'angiogénèse

L'angiogénèse peut être bloquée par :

- ❖ AC monoclonaux : Bévacizumab
- ❖ TKI

1
Vaisseau
initial



2
Néovascularisation
issue de
l'angiogénèse

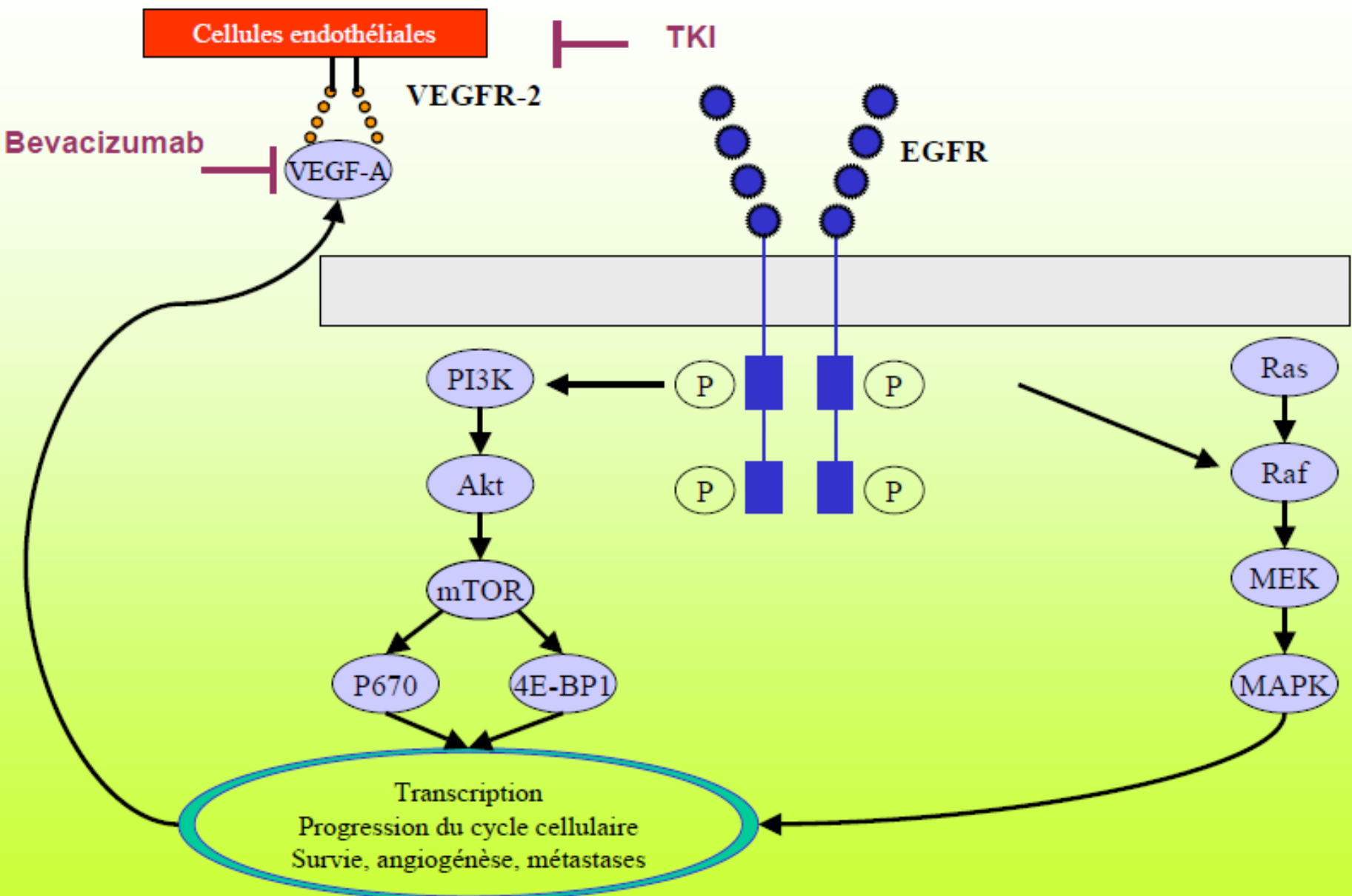


3
Inhibition du
VEGF et
diminution de la
néovascularisation



4
Inhibition
de la croissance
tumorale



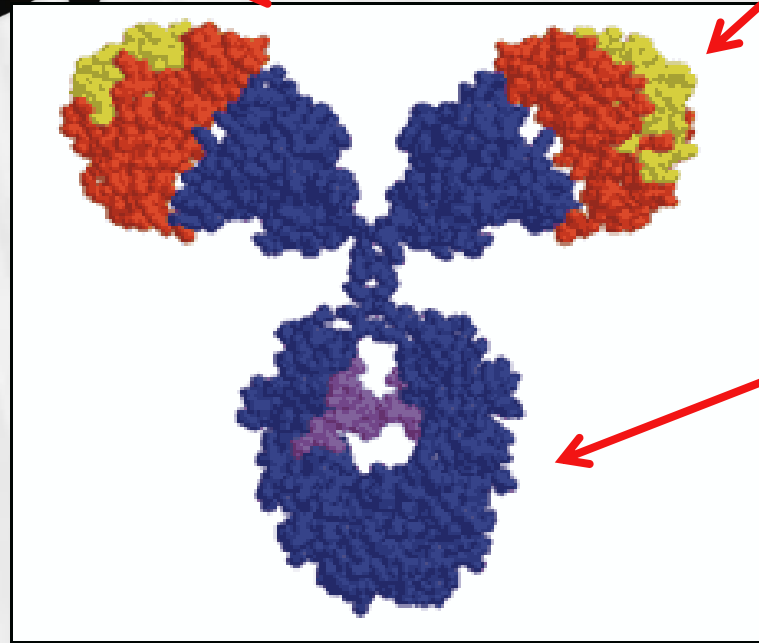




Anticorps monoclonaux

- ❖ Administration intraveineuse ou S/C
- ❖ Poids moléculaire ↑↑↑
- ❖ Entrent en compétition avec le ligand naturel du récepteur pour les facteurs de croissance (EGFR, VEGFR), ou ciblent les antigènes de surface

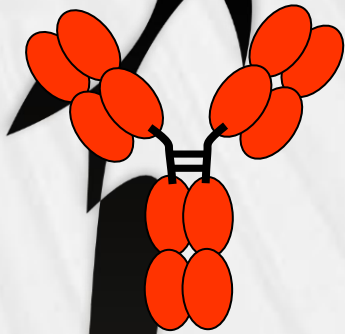
Anticorps monoclonaux



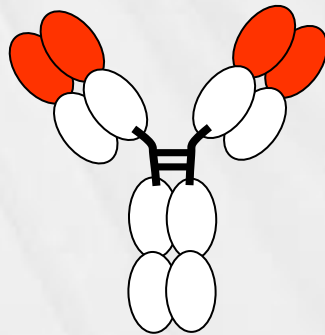
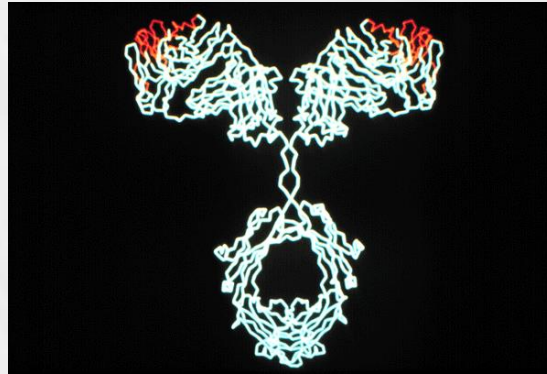
- ❖ Deux fragments Fab (Fragment antibody binding), complémentaires de la forme moléculaire de l'Ag, différentes d'un Ac à l'autre : pour chaque Ag, il existe un Ac avec des extrémités de Fab adaptées.
- Un fragment constant (id. pour tous les Ac d'une même espèce) capable de se fixer sur des récepteurs membranaires particuliers des cellules du système immunitaire de l'espèce.

Anticorps monoclonaux

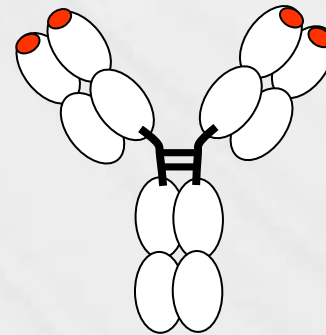
Classification selon l'origine



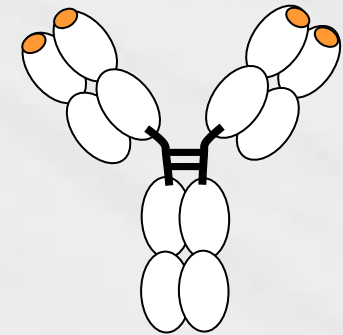
de souris 1975
...momab



chimériques 1984
...ximab

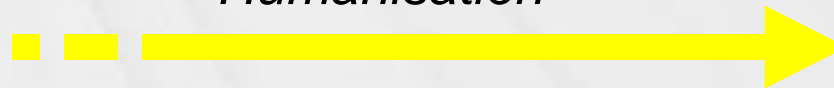


humanisés 1988-1991
...zumab



humains 1994-1999
...humab

Immunogéniques



Humanisation

Moins
immunogéniques

Anticorps monoclonaux

Classification

- ❖ **Selon le mode d'action :**
 - ◆ ACM conjugués : à une toxine, un agent anticancéreux, une particule radioactive (radio-immunoconjugué).
 - ◆ ACM non conjugués (nus).

- ❖ **Selon le site d'action :**
 - ◆ ACM ciblant des antigènes de surface.
 - ◆ ACM ciblant les récepteurs des facteurs de croissance.
 - ◆ ACM ciblant les ligands des facteurs de croissance.

Anticorps monoclonaux

Nomenclature

- ❖ Suffix « **mab** » sur la DCI : utilisé pour tous les ACM.
- ❖ Précédé par l'identification de l'espèce d'origine:
 - ◆ **o**: murine.
 - ◆ **u**: humaine.
 - ◆ **xi**: chimérique.
 - ◆ **zu**: humanisée.
- ❖ Précédée par la principale pathologie traitée:
 - ◆ **tu**: cancer.
- ❖ ACM conjugués : nom du conjugué mentionné séparément + nom, symbole et le N° de l'isotope.
 - ◆ Ex: **Iodine-1-131-tositumomab**.

Anticorps monoclonaux

Avantages / inconvénients

❖ Avantages

- ◆ Haute spécificité.
- ◆ Effet suppresseur.
- ◆ Effet immunogène.

❖ Inconvénients

- ◆ PM \nearrow (usage limité aux cibles extracellulaires).
- ◆ Immunogénécité.
- ◆ R° indésirables à la perfusion (prémédication).
- ◆ Cout élevé.

ITK : -inib

- ❖ Action intracellulaire : inhibition des enzymes de transduction du signal (tyrosines kinases)
- ❖ Petites molécules à faibles PM.
- ❖ Administrés par voie orale.

I de la voie mTOR : -olimus

- ❖ Action intracellulaire : inhibition de la protéine sérine/thréonine kinase N TOR
- ❖ Petites molécules à faibles PM.
- ❖ Administrés par voie orale.

Pharmacocinétique mab/inib

mab	inib
Administrés par voie intraveineuse, pas de problèmes d'absorption	Administration par voie orale, affectés par la variabilité à l'absorption
Faiblement affectés par les variations dus au métabolisme (surtout hépatique)	Affectés par les variabilités dus au métabolisme, (Cyt P450++)
$T_{1/2}$ long (> 1-2 semaines)	$T_{1/2}$ court (< 48h)
Faibles variabilités pharmacocinétiques	Pharmacocinétique peut être variable
Diffusion tissulaire limités	Pénétration tissulaire satisfaisante.

	Inhibiteurs de transduction du signal (action antiproliférative)	Inhibiteurs de l'angiogénèse (action anti-angiogénique)
Ac monoclonaux	Cetuximab (anti-HER1)	Bevacizumab (anti-VEGF circulant)
	Panitumumab (anti-HER1)	
	Trastuzumab (anti-HER2)	
	Rituximab (anti-CD20 : Ag transmembranaire)*	
	Alemtuzumab (anti-CD52 : Ag transmembranaire)*	
	Nimotuzumab (anti-HER1)	
Inhibiteurs des tyrosines kinases	Gefitinib (ITK de l'HER1)	Sorafenib (ITK de VEGFR + anti Rc c-kit...)**
	Erlotinib (ITK de l'HER1)	Sunitinib (ITK de VEGFR + anti Rc c-kit...)**
	Lapatinib (ITK de l'HER1 et l'HER2)	
	Imatinib (ITK de Rc c-kit)	
Inhibiteurs des sérine/thyronine kinase	Everolimus	
	Temsirolimus	

AC m	Trastuzumab	HERCEPTINE	HER2	sein
	Cetuximab	ERBITUX	EGFR	CCR / ORL / CBNPC
	Panitumumab	VECTIBIX	EGFR	CCR
	Rituximab	MABTHERA	CD20	Lymphome NH
	Bevacizumab	AVASTIN	VEGF	CCR / CBNPC / sein / rein
TKI mono	Erlotinib	TARCEVA	EGFR	CBNPC / pancréas
	Gefitinib	IRESSA	EGFR	
	Lapatinib	TYKERB	EGFR	
TKI multi	Sorafenib	NEXAVAR	VEGFR, Kit, PDGFR, Flt3, Raf1, B-Raf	CHC / rein
	Sunitinib	SUTENT	VEGFR, Kit, PDGFR, CSF, Ret, Flt3	Rein / TSD
	Imatinib	GLIVEC	Abl, cKit, PDGFR	LMC / TSD
	Temsirolimus	TORISEL		
	Everolimas	RAD001	VEGFR, mTOR	

Conduite du traitement

- ❖ La thérapie ciblée est utilisée en monothérapie ou en association à la chimiothérapie (ou la radiothérapie)
- ❖ Réalisation selon des protocoles : voie d'adm, posologie en fonction de la SC ou le poids, rythme d'adm, et le nombre de cycles.

Médicaments	Dose unitaire	Voie d'administration	Calendrier	Durée du cycle
Trastuzumab	4 mg/kg la 1ere INJ puis 2 mg/kg	Perfusion IV	J1	8 jours
Docétaxel	75 mg/m ²	Perfusion IV	J1	

Effets indésirables

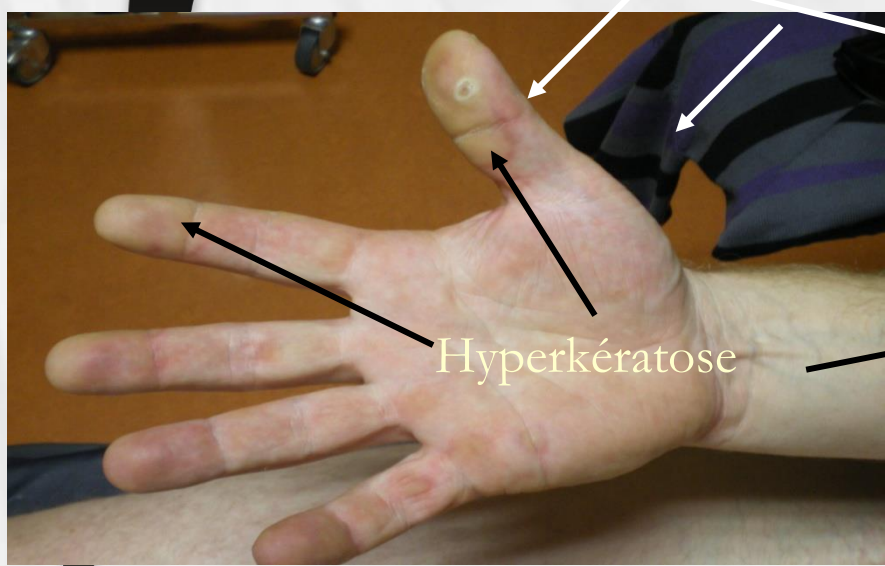
Toxicité immédiate

- **Ron d'HS* (anaphylaxie)** : Rituximab, Trastuzumab, Cétuximab...
- **Syndrome de lyse tumorale** : Rituximab
- **Toxicité hépatique** : Lapatinib, Imatinib
- **Diarrhées** : Lapatinib, Imatinib...
- **Nausées et vomissements** : Imatinib (- fréquent)

Toxicité retardée

- **Toxicité cutanée (syndrome main-pied, éruption acnéiforme, xérose, paronychies...)** : anti VEGF + anti EGFR → Sorafénib, Sunitinib, Cetuximab...
- **Toxicité cardiaque (ICC, modification de FEVG, allongement QT)** : Trastuzumab, Lapatinib, Sunitinib
- **Toxicité rénale (protéinurie, IRA, syndrome néphrotique)+ HTA** : anti VEGF → Bevacizumab, Sunitinib
- **Complications hémorragiques, retard de cicatrisation, thrombose, risque de perforation digestive** : Bevacizumab

Syndrome main-pied



Éruption papulo-pustuleuse acnéiforme



Xérose et paronychie





Interactions médicamenteuses

Médicaments de la classe	Autres médicaments	Niveau d'IM	Conséquences
Trastuzumab	Anthracyclines	CI	-Majoration de la toxicité cardiaque - Respect d'un délai de 6 mois entre les adm des 2 medts

Interactions médicamenteuses

INHIBITEURS DES TYROSINE KINASES MÉTABOLISÉS

(axitinib, bosutinib, cabozantinib, cértinib, cobimétinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, ériotinib, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, ponatinib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandétanib)

+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.	Association DECONSEILLÉE
--	---------------------------------

+ ANTISÉCRÉTOIRES ANTIHISTAMINIQUES H2

Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.	A prendre en compte - sauf avec le vandétanib.
---	--

+ ANTISÉCRÉTOIRES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.	A prendre en compte - sauf avec l'imatinib et le vandétanib
---	---

+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.	ASDEC - PE Association déconseillée : - avec l'axitinib, le bosutinib, le cabozantinib, le cértinib, le cobimétinib, le dabrafénib, le dasatinib, le nilotinib, le sunitinib - avec l'ibrutinib, si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et réduction de la dose d'ibrutinib à 140 mg par jour pendant la durée de l'association, ou interruption temporaire (environ 7 jours). Précaution d'emploi avec les autres ITK (sauf osimertinib et vandétanib): Surveillance clinique.
--	--

+ MILLEPERTUIS

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	CONTRE-INDICATION
--	--------------------------

+ RIFAMPICINE

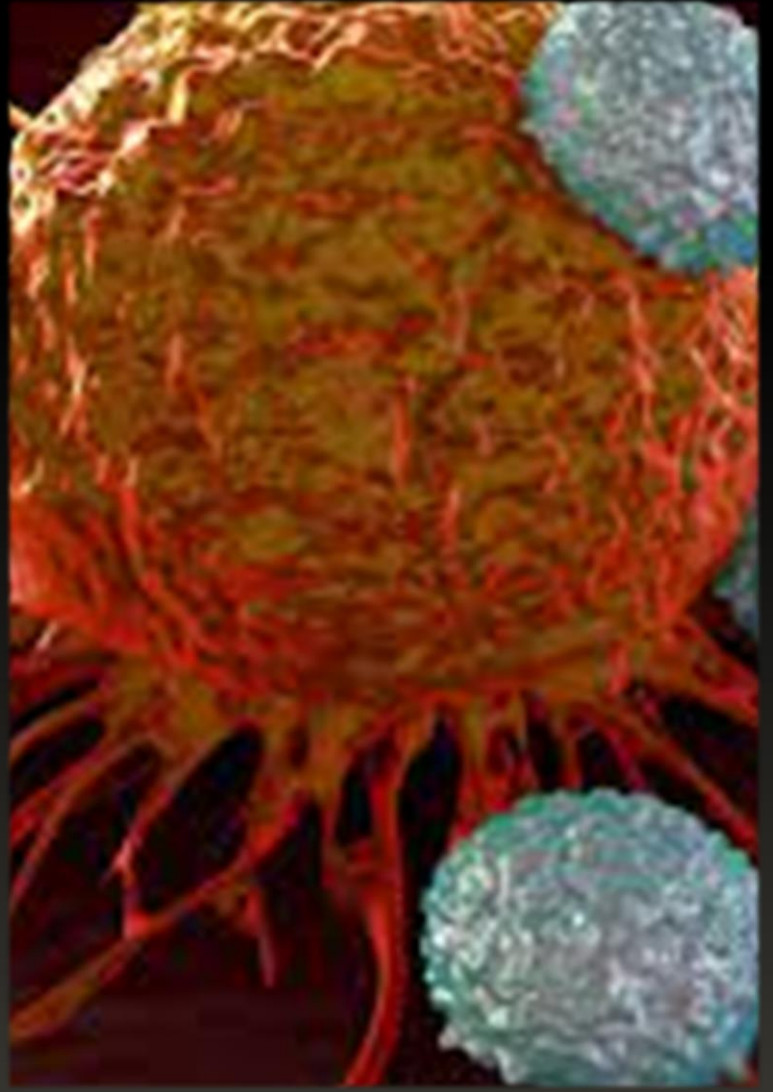
Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.	Association DECONSEILLÉE
--	---------------------------------




Précautions d'emploi et contre indications

- ❖ **L'administration du TRT par voie parentérale** : aseptie stricte, protection du capital veineux du patient (utilisation des chambres à cathéter implantable).
- ❖ Vérifier un certain nombre de **paramètres biologiques** et **cliniques** avant le démarrage d'une cure → donner le « feu vert » avant la réalisation d'un cycle
 - Poids, température
 - **Appréciation de l'état cutané**
 - Leucocytes supérieurs à 2000 ou 3000/mm³ (2 ou 3 g/l) et PNN > 1500 ou 2000/mm³ (1,5 ou 2 g/l)
 - Plaquettes > 100 000 ou 150 000/mm³ (100 ou 150 g/l)
 - Bilan hépatique : BRB < 20 μmol/l, transaminases < 3 N
 - Bilan rénal : créat < 140 μmol/l, **recherche de protéinurie**
- ❖ Si les valeurs ne correspondent pas aux normes → **réduire la posologie** ou **retarder le TRT** jusqu'à la normalisation

IMMUNOTHÉRAPIE





Principe de l'immunothérapie

- ❖ L'immunothérapie, aussi appelée « thérapie biologique » est un traitement prometteur et un secteur très actif de la recherche sur plusieurs types de cancer.
- ❖ L'immunothérapie ne vise pas directement la tumeur.
- ❖ Elle agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses.
- ❖ Généralement utiliser en association avec la chimiothérapie ou d'autres types de traitement contre le cancer ou peut être utilisée comme traitement de maintien après la

Définition et classification

- ❖ L'immunothérapie regroupe des stratégies thérapeutiques très différentes selon qu'elles **mobilisent ou renforcent les ressources du système immunitaire du patient** (immunothérapie **active**) ou au contraire qu'elles **utilisent des réactifs immunologiques apportés de l'extérieur** (immunothérapie **passive**).

Immunothérapie
passive

Immunothérapie active

Immunothérapie non
spécifique

Immunothérapie
spécifique ou
vaccination
thérapeutique

1-L'immunothérapie passive

I. Anticorps monoclonaux dirigés contre les cellules tumorales (somatique ou vasculaire) :

- Plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes à la surface des cellules tumorales sont actuellement utilisés:

1-Anticorps anti-CD20 =

- Rituximab

2-Anticorps anti-erb-B2 =

- Trastuzumab
- Pertuzumab
- TDM-1

3-Anticorps anti-EGFR

- Cetuximab
- Panitumumab
- Necitumumab

4-Anticorps anti-VEGF=

- Bevacizumab
- Ramucirumab



1-L'immunothérapie passive

II. Anticorps monoclonaux dirigés contre les cellules immunitaires (lymphocytes)

1-Anticorps anti-CTLA4 = Ipilimumab

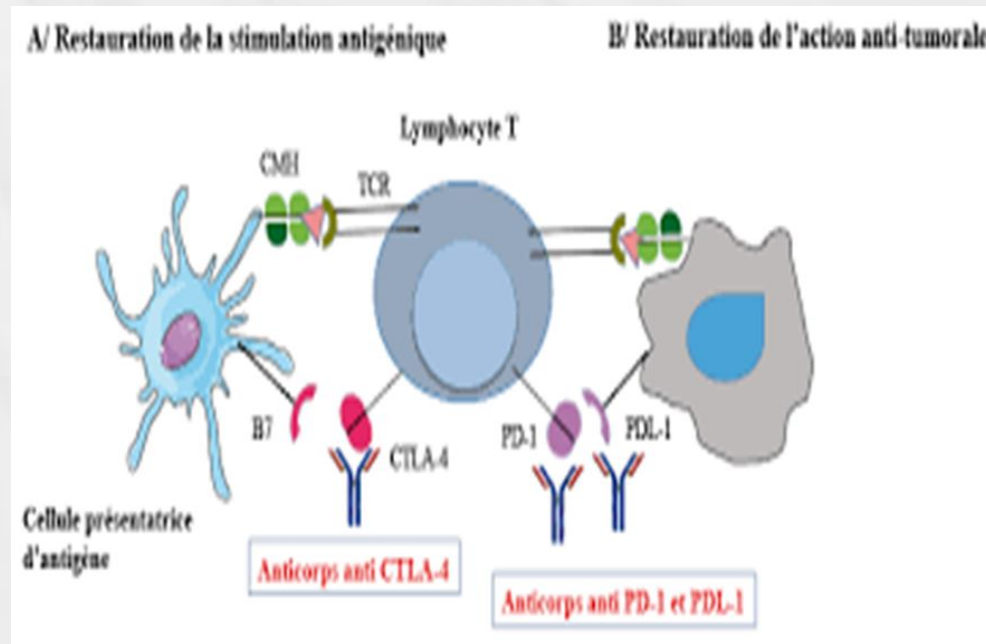
Anticorps monoclonal entièrement humain qui cible les CTLA4 et active le système immunitaire du patient.

Le récepteur CTLA4 présent sur les lymphocytes T CD4+ a un rôle inhibiteur

important aboutissant à leur inactivation.

2-Anticorps anti PD-1: Nivolumab, Pembrolizumab

3-Anticorps anti PD-L1: Atezolizumab



2-L'immunothérapie active

Le principe de l'immunothérapie anti tumorale est d'améliorer le fonctionnement du système immunitaire en agissant sur l'un ou l'autre de ces deux aspects :

A. Immunothérapie non spécifique = utilisation de cytokines:
vise à stimuler l'activité globale du système immunitaire, sans cibler la tumeur particulière du malade.

Deux principales cytokines:

L'interleukine-2 (Proleukin),
L'interféron-a (Roferon).

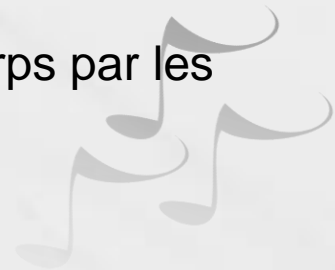
1- L'interféron

- Cytokines produites par les macrophages et les lym T
- Renforcent l'activité des cellules tueuses (macrophages, cellules tueuses naturelles, lymphocytes T cytotoxique T8).
- 3 actions : immun modulatrice , anti proliférative , antivirale

2- L'interleukine 2

- Stimule l'activité cytotoxique et la production d'anticorps par les lymphocytes B

3- BCG



Médicament	Voie d'adm	IT	Effets indésirables
INF α-2b INTRONA®	S/C et IM	Leucémie à tricholeucocytes Sarcome de Kaposi Mélanome malin	Toxicité hématologique : neutropénie, thrombopénie Syndrome pseudo-grippal : asthénie, fièvre, frissons, myalgie, arthralgie
INF α-2a ROFERON®	S/C et IM	LMC Myélome multiple Cancer du rein métastatique ou récidivant Lymphomes cutanés à cellules T Lymphomes folliculaires Tumeurs carcinoïdes	Troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie, diarrhées Troubles du SNC : vertiges, somnolence, irritabilité, dépression Troubles visuels : rétinopathie
Aldesleukine PROLEUKIN®	S/C et IV	Certains formes métastatiques de l'adénocarcinome du rein et de mélanome malin	HS : prurit, rash... Toxicité hématologique : lymphopénie Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées Troubles du SNC : somnolence, irritabilité, confusion mentale Toxicité pulmonaire : dyspnée Toxicité hépatique : \uparrow transaminases et PAL Toxicité cardiaque : hypotension, œdèmes, rétention hydro-sodée
BCG EMMUNICEF	Endo-vésicale	Carcinome de la vessie (in situ)	HS, état de choc, froideur, fièvre, malaise, et maladies à complexe immunitaire

2-L'immunothérapie active

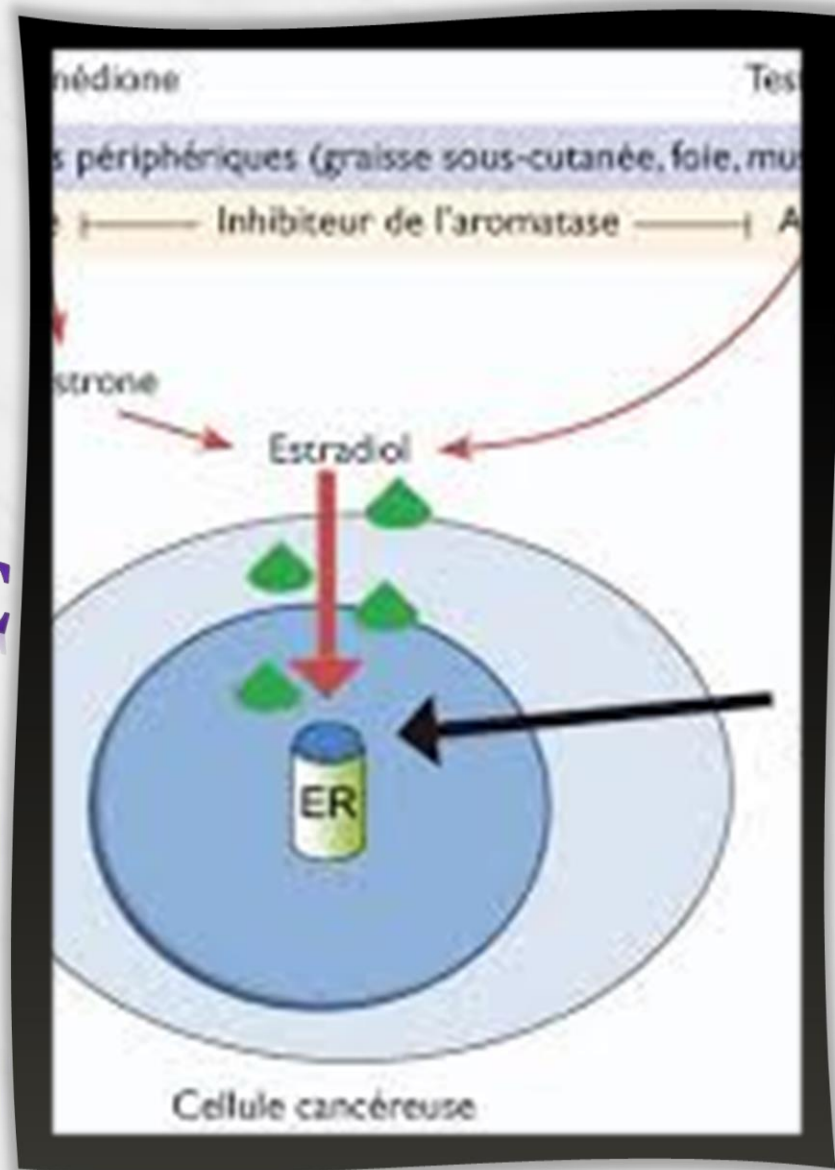
B. Immunothérapie spécifique ou vaccination thérapeutique :

- Les vaccins thérapeutiques ne visent pas à prévenir la survenue d'une maladie, comme les vaccins préventifs, mais sont conçus pour traiter, ou aider à traiter, un cancer déjà présent.
- Le but de la vaccination thérapeutique est de stimuler et de diriger le système immunitaire d'un patient spécifiquement contre les cellules cancéreuses.

- ✓ vaccin prophylactique, ou préventif: Gardasil, Cervarix
- ✓ vaccin thérapeutique: Sipuleucel-T (Provenge*)



HORMONOTHÉRAPIE





Définition

- ❖ Medts **suppriment** ou **réduisent** le **taux** ou **l'action** des **hormones** susceptibles de favoriser le développement des tumeurs qui sont :
 - Les **anti-estrogènes** ou les **progestatifs anticancéreux** dans le **cancer du sein**
 - Les **agonistes de la LH-RH** ou les **anti-androgènes** ou les **estrogènes anticancéreux** dans le **cancer de la prostate**



Classification

Indication : cancer du sein

Anti- estrogènes
SERM

- Tamoxifène NOLVADEX
- Torémifène FARESTON
- Fulvestrant FASLODEX

Anti- estrogènes
inhibiteurs de
l'aromatase

- Letrozole FEMARA
- Anastrozole ARIMIDEX
- Exemestane AROMASINE

Progestatifs à
forte dose

- Acétate de médroxy-progestérone DEPOPRODASONE
- Acétate de megestrol MEGANE

Classification

Indication : cancer de la prostate

Anti androgènes

- Cypotérone acétate ANDROCUR
- Bicalutamide CASODEX
- Flutamide EULEXINE
- Nilutamide ANANDRON

Agonistes de LH-RH (à action continue)

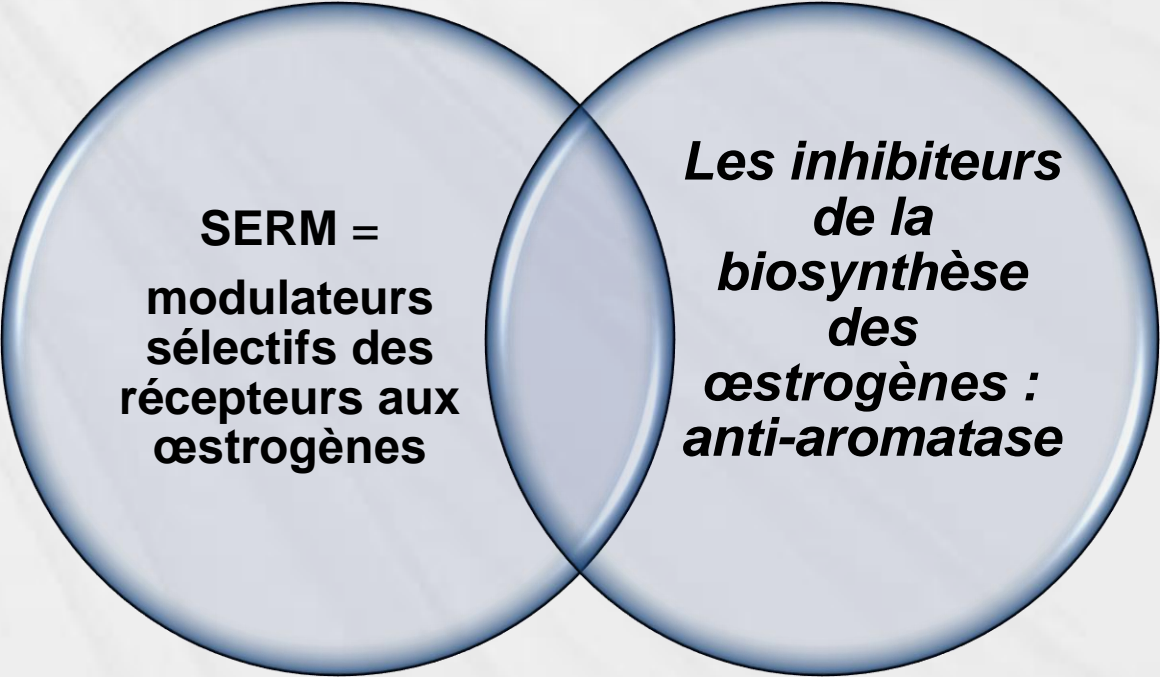
- Triptoréline DECAPEPTYL , DECAPEPTYL LP
- Leuproréline ENANTONE LP
- Buséreléline BIGONIST
- Goséreléline ZOLADEX

Œstrogènes anticancéreux

- Diéthylstilbestrol DISTILBENE

Les anti-estrogènes

Classification : selon le mécanisme d'action

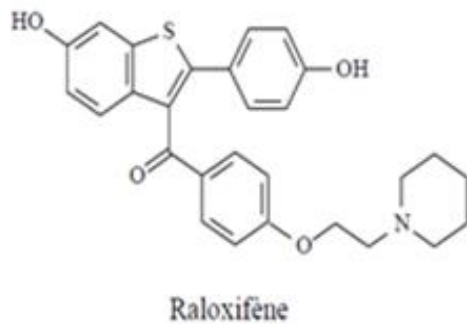
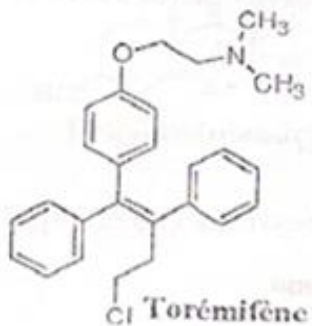
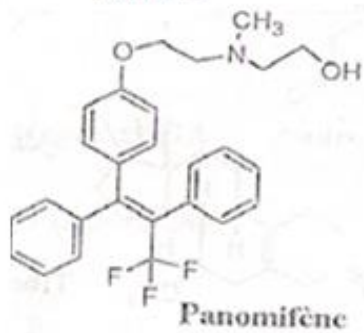
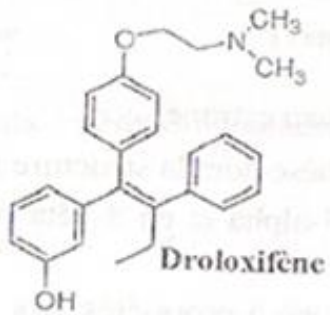
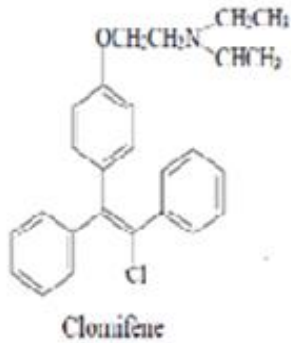
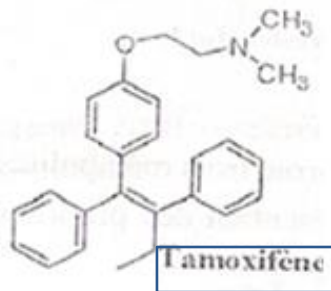


**SERM =
modulateurs
sélectifs des
récepteurs aux
œstrogènes**

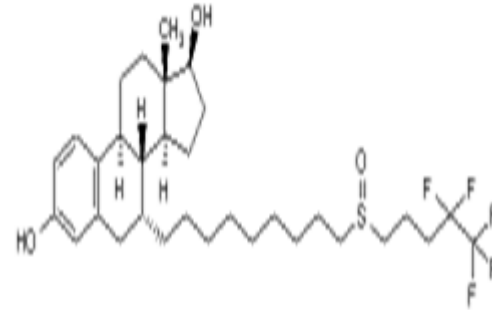
***Les inhibiteurs
de la
biosynthèse
des
œstrogènes :
anti-aromatase***

Les SERM

Agonistes/antagonistes partiels

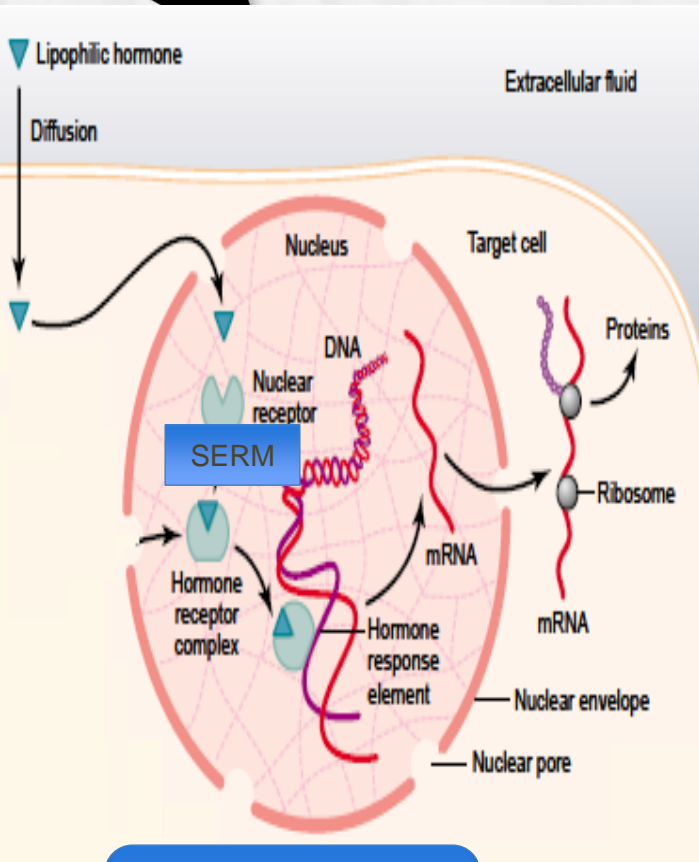


antagonistes purs



fulvestrant

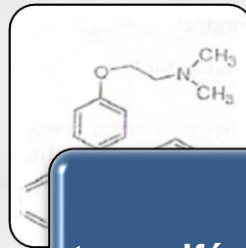
Mécanisme d'action



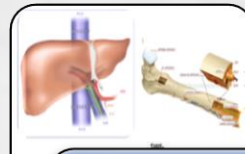
Inhibition
compétitif

Antagoniste
pur

Blocage
Des récepteurs



tamoxifène



agoniste

- Os, foie
- endomètre

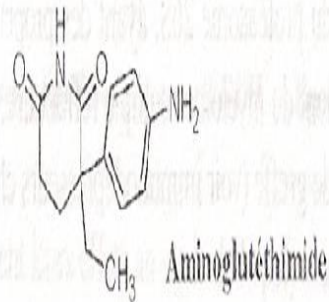
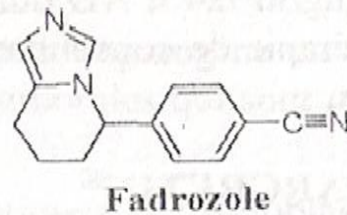
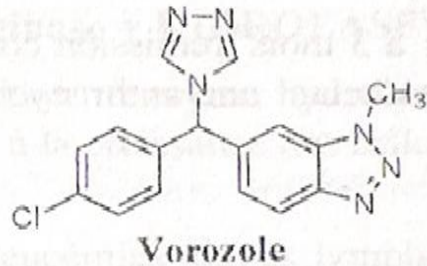
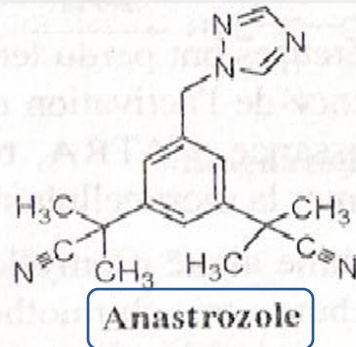
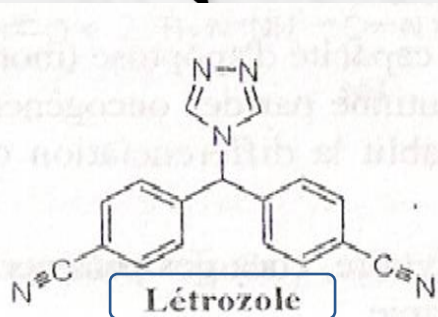


Antagoniste

Glande
mammaire

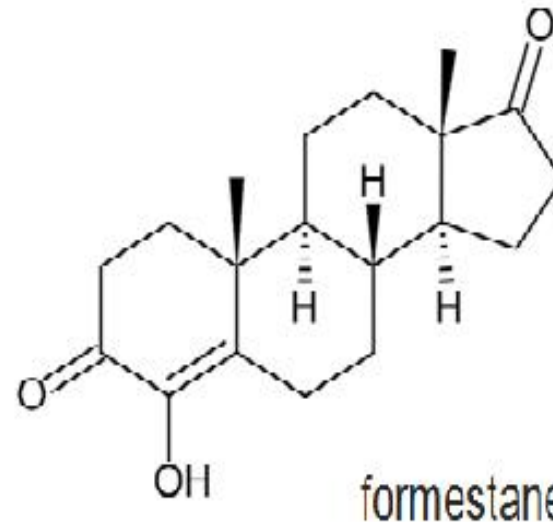
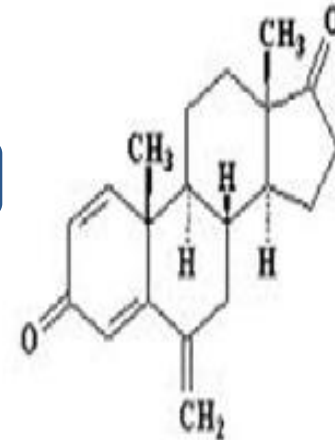
Les inhibiteurs de la biosynthèse des œstrogènes : anti-aromatase

Les dérivés non-stéroïdiens



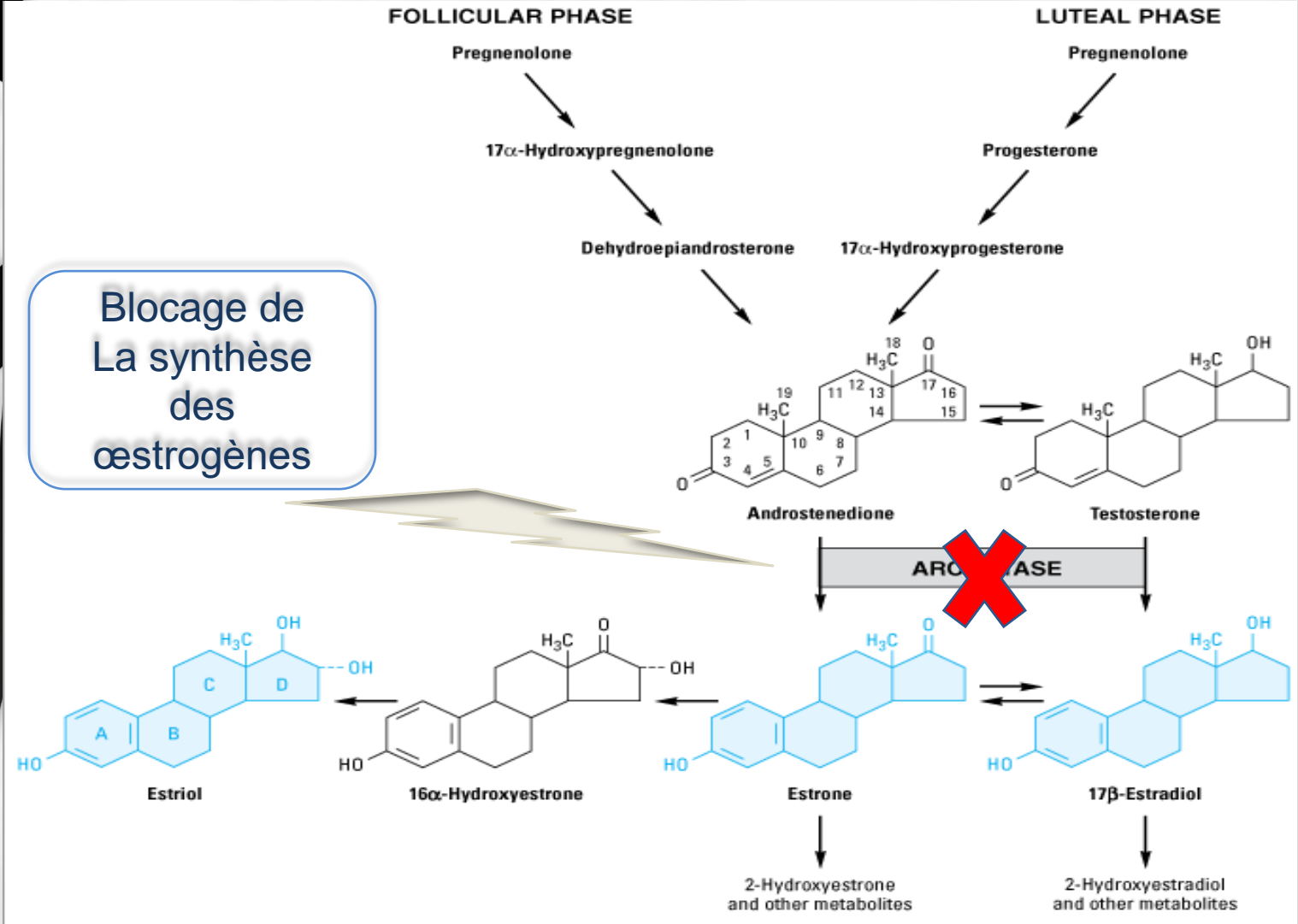
Les dérivés stéroïdiens

Exemestane
 $C_{20}H_{24}O_2$

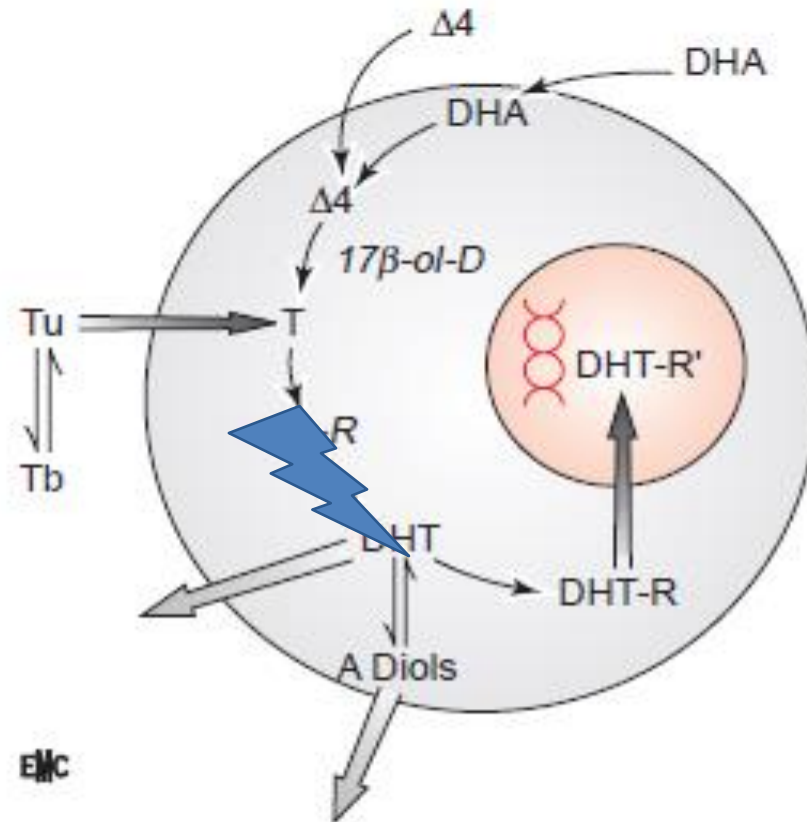


Mécanisme d'action

Blocage de
La synthèse
des
œstrogènes



Les antiandrogènes



8 Mécanisme d'action des androgènes au niveau de leurs cellules-cibles (testostérone : T ; T liée, « bound » : Tb ; T libre, « unbound » : Tu ; $\Delta 4$ -androstènedione : $\Delta 4$; DHA : dehydroépiandrostérone ; DHT : dihydrotestostérone ; adiols : 3α - et 3β -androstaniols ; R : récepteur ; R' récepteur activé).

Cyprotérone

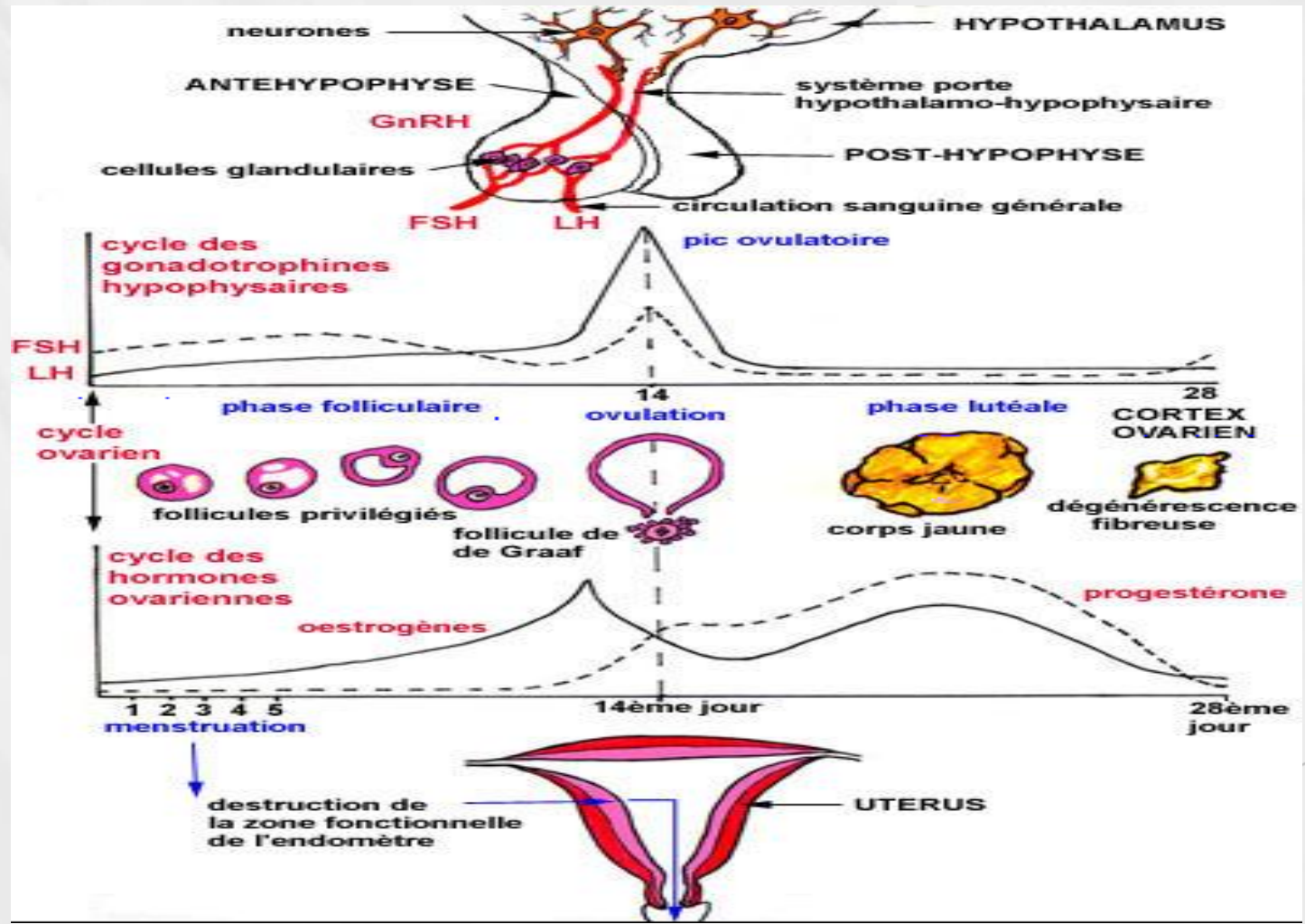
- Competition avec DHT-R cytoplasmique
- ↓FSH, LH
- Effet progestatif

Flutamide, Nilutamide , Bicalutamide

- Inhibe la fixation de la T à son Rc.
- Bloque la freination qu'exerce la T sur la sécrétion de LH

Agonistes de LH-RH (analogues de GnRH = gonadorélines)

Chez la Femme



Agonistes de LH-RH (analogues de GnRH = gonadorélines)

Chez l'Homme

Hypothalamus :

GnRH (gonadoréline, LH-RH et FSH-RH)

Hypophyse :

LH

FSH (gonadotrophines)

(cellules gonadotropes
de l'anté-hypophyse)

Testicule :

Testostérone (T)

MIF

(cellules de Leydig)

(cellules de Sertoli)

Inhibine, activine

Spermatogenèse

5-alpha-reductase

Dihydrotestostérone (DHT)

Médicament	Voie d'adm	IT	Effets indésirables
Tamoxifène	VO	Cancer du sein en adjuvant ou formes avancées ou métastatiques chez la femme ménopausée ou en période d'activité génitale	Bouffées de chaleur Saignements vaginaux, leucorrhées, aménorrhées Nausées Accidents
Fulvestrant	IM	Cancer du sein localement avancé ou métastatique chez la femme ménopausée	thromboemboliques Toxicité hépatique Cancer de l'endomètre Rétinopathie (Tamoxifène)
Letrozole Anastrozole Exemestane	VO	Cancer du sein hormono-dépendant chez la femme ménopausée à un stade avancé ou trt adjuvant durant 5 ans	Asthénie, nausées, céphalées, œdèmes, bouffées de chaleur Alopécie, ostéoporose Saignements vaginaux au début du trt Perturbation du bilan hépatique et de Chol
Acétate de médroxy-progestérone	IM VO	Cancer du sein et de l'endomètre (trt adjuvant ou complémentaire)	Saignements vaginaux, aménorrhées Prise de poids
Acétate de megestrol	VO	Cancer du sein	Accidents TE Prurit, alopécie Hypertension, hyperglycémie

Médicament	Voie d'adm	IT	Effets indésirables
Cypotérone acétate	VO	Cancer de la prostate en palliatif	Bouffées de chaleur Nausée, vomissements
Bicalutamide	VO	Cancer de la prostate métastasé Adjuvant à la prostatectomie ou à la radiothérapie en trt de 5 ans	Baisse de la libido, impuissance Sensibilité mammaire et gynécomastie
Flutamide Nilutamide	VO	Cancer de la prostate métastasé	Hépatite Pneumopathies
Triptoréline	IM ou S/C	Cancer de la prostate métastasé	Bouffées de chaleur Céphalées
Buséréline	S/C		Baisse de la libido, impuissance
Leuproréline	IM ou S/C	Cancer de la prostate métastasé ou en adjuvant à la radiothérapie (Goséline) Cancer du sein métastasé	Prise de poids, œdèmes Dépression
Goséréline	S/C		Aggravation des symptômes au début de trt Perte de la masse osseuse
Diéthylstilbestrol	VO	Cancer de la prostate avancé ou métastatique	Impuissance, gynécomastie Hypertension, accidents cardiovasculaire et TE Hyperlipidémie Céphalées, vertiges

Autres antinéoplasiques

Inhibiteurs de la synthèse protéique

- L-asparaginase
- Crisantaspase

Inhibiteurs du protéasome

- Bortézomib

Inducteurs de différenciation

- Trétinoïne

Propriétés immunomodulatrices,
anti-inflammatoires et
antiangiogéniques

- Thalidomide
- Lénalidomide