

CLASSES ET AGENTS ANTIMITOTIQUES

Agents alkylants	Agents intercalants
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxazophorines</b> <b>Cyclophosphamide</b> (Endoxan ®)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IV ou oral</li> <li>○ Métabolisme hépatique                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Métabolite actif : moutarde phosphoramidé</li> <li>⇒ Métabolite inactif toxique : acroleïne</li> </ul> </li> <li>○ ½ vie 6-8h (8-10h pour moutarde ph.)</li> <li>○ EI : cystites hémorragiques, antidiurétique, myélosuppression, nausées/vomissements, alopecies + mélanodermie, nécrose hémorragique myocardique aiguë, risque leucémogène à lg terme</li> </ul> </li> <li>• <b>Moutardes azotées</b> (<i>melphalan,...</i>) <b>organo-platine</b> (<i>cisplatine,...</i>) <b>éthylène-imines, sulphonyl-alcanes, triazènes, nitrozo-urées, mitomycine</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anthracyclines : doxorubicine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibition topoisomérase II, prod de R°</li> <li>○ IV <b>STRICTE</b></li> <li>○ Métabolisme hépatique</li> <li>○ ½ vie 30h</li> <li>○ EI : Cardiotoxicité, causticité, mucite, nausée/vomissement, myélosuppression, alopecie</li> </ul> </li> <li>• <b>Autres anthracyclines</b> : acridines, mitoxantrone, elliptinium, actinomycines</li> </ul>
Agents scindants	Antimétabolites
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bléomycine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Casse l'ADN par action de Fe et R°, non cycle dépendant</li> <li>○ Ø métabolisme, élimination rénale</li> <li>○ Intérêt : non myélosuppresseur, Ø vomissement, Ø alopecie</li> <li>○ EI : toxicité pulmonaire (fibrose irréversible), toxicité cutanée (mélanodermie)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antifoliques</b> <b>Méthotrexate</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analogue de folates, inhibe la déhydrofolate réductase</li> <li>○ VO ou IV</li> <li>○ ½ vie : 20h</li> <li>○ Métabolite actif : 7 OH-MTX</li> <li>○ Elimination et toxicité rénale : précipitation en pH acide, hyperdiurèse alcaline nécessaire</li> <li>○ EI : nécrose tubulaire, pneumopathie interstitielle immunoallergique, mucite, fibrose hépatique, toxicité neurologique (+Rx)</li> </ul> </li> <li>• <b>Antiprimidines</b> : fluorouracil, cytarabine</li> <li>• <b>Antipurines</b> : mercaptopurines, tioguanine</li> </ul>
Poisons du fuseau	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vinca-alcaloïdes</b> : vincristine, vinblastine, vindesine <b>Vincristine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fixation irréversible à la tubuline non polymérisée → blocage du fuseau mitotique</li> <li>○ IV <b>STRICTE</b> et rinçage veineux</li> <li>○ ½ vie : 2h plasmatique, 48h tissulaire</li> <li>○ Elimination biliaire</li> <li>○ Intérêt : peu myélotoxique</li> <li>○ EI : neurotoxiques (<i>périphérique</i>), causticité si extravasation veineuse et nécrose cutanée, alopecie</li> </ul> </li> <li>• <b>Taxanes</b> : taxol, taxotère</li> </ul>	

STRATEGIE THEORIQUE

- **Éradication du processus tumoral**
  - ⇒ Chirurgie
  - ⇒ Radiothérapie
  - ⇒ Chimiothérapie antimitotique
  - ⇒ Thérapies ciblées
  - ⇒ Immunothérapie / «Vaccination curative»
- **Prévention récidive**
  - ⇒ Traitement antihormonal (cancer hormonaux dépendant)
  - ⇒ Immunothérapie / «Vaccination préventive»
  - ⇒ Traitement de la différenciation
  - ⇒ Traitement anti-protocogène
  - ⇒ Eradication des Cellules souches tumorales
- **Traitement Palliatif**

## EFFETS INDESIRABLES DES ANTIMITOTIQUES

Toxicité hémato	Toxicité gastro-intestinale	Toxicité neurologique	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Par atteinte CS en différenciation                             <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Réversible, non cumulatif</li> <li>⇒ Irréversible, cumulatif (<i>Melphalan</i>)</li> </ul> </li> <li>• Entraîne                             <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Leuconéutropénie</b></li> <li>⇒ <b>Thrombopénie</b></li> <li>⇒ <b>Anémie</b></li> <li>⇒ <b>Lymphopénie</b></li> <li>⇒ <b>Leucémie</b></li> </ul> </li> <li>• Prévention par : G-CSF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mucites</b> (<i>méthotrexate</i>)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Par destruction des cell épithéliales oropharyngées et digestives</li> <li>○ Entraîne : dl, anorexie, infec°</li> <li>○ Préven° : Palifermine (<i>en dvpt</i>)</li> </ul> </li> <li>• <b>Diarrhées</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Par ↗ motricité (<i>cisplatine</i>), atteinte muqueuse (<i>métho.</i>), infection</li> </ul> </li> <li>• <b>Nausée/vomissement</b> (<i>cisplatine</i>)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Par stimulation area postrema</li> <li>○ Durée : 1-24h</li> <li>○ Csq : déshydrata°, néphrotoxicité, compliance</li> <li>○ Prévention : 5HT3 –</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neurotoxicité périphérique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Troubles se-mot</b> (<i>vincristine</i>)</li> <li>○ <b>Constipation</b></li> <li>○ Toxicité <b>cochléaire</b> (<i>cisplatine</i>)</li> </ul> </li> <li>• <b>Neurotoxicité centrale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Epilepsie</b> (<i>vincristine</i>)</li> <li>○ <b>siADH</b> (<i>cyclophosphamide</i>)</li> <li>○ <b>Confusion</b> (<i>procarbazine</i>)</li> <li>○ <b>Atrophie corticale/démence rad<sup>a</sup></b> (<i>Rx + méthotrexate intrathecal</i>)</li> </ul> </li> </ul>	
Toxicité rénale	Toxicité cutanée	Toxicité cardiaque	Toxicité pulmonaire
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tubulopathie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Par précipita° ph acide (<i>méthotrexate</i>) → prévention par hyperdiurèse alcaline</li> <li>○ Ou par fixa° épithéliale irréversible (<i>cisplatine</i>)</li> </ul> </li> <li>• <b>Uropathie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Par destruction de l'épithélium urinaire (<i>cyclophosphamide/ acroleïne</i>) → Ttt par MESNA</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alopécie</b> (<i>anthracyclines, cyclophosphamide</i>)</li> <li>• <b>Mélanodermie</b> (<i>bléomycine, cyclophosphamide</i>)</li> <li>• <b>Exanthème prurigineux</b> (<i>méthotrexate</i>)</li> <li>• <b>Causticité</b> par extravasation veineuse (<i>anthracyclines, vincristine</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Trouble du rythme</b> (<i>anthracyclines</i>)</li> <li>• <b>Nécrose myocard<sup>a</sup> aiguë</b> (<i>cyclophosphamide</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fibrose pulmonaire</b> (<i>bléomycine</i>)</li> <li>• <b>Pneumopathie interstitielle immunoallergique</b> (<i>méthotrexate</i>)</li> <li>• <b>Pneumopathie interstitielle infectieuse</b></li> </ul>