

CYTOTOXIQUES Action centrée sur l'ADN et le cycle cellulaire					
/	ANTIMÉTABOLITES	ALKYANTS ET APPARENTÉS	INHIBITEURS DE LA TOPOISOMÉRIASE	AGENTS SCINDANTS	POISONS DU FUSEAU
Phase	Action en amont (phase S)	Interaction directe avec l'ADN			Action en aval (mitose)
Mécanisme d'action	Inhibition des enzymes impliquées dans la synthèse des AN Incorporation frauduleuse dans l'ADN	Création liaisons irréversibles ADN Altération réplication / transcription	Altération réplication / transcription	1. Formation d'un complexe irréversible Topo II-anthra-ADN 2. Cassures double-brins 3. Mort cellulaire	Inhibition de la polymérisation ou dépolymérisation des MT ⇒ Instabilité du fuseau mitotique ⇒ Apoptose
Molécules	Structures proches de substances endogènes nécessaires à la synthèse d'ADN/ARN • 5-FU • Antifolates • Cytarabine / Gemcitabine • Methotrexate	Gaz moutarde (1 ^{er} alkylants) • Mechlorethamine • Ifosfamide et cyclophosphamide = moutardes azotés - Prodrogues - EI : cystiques hémorragiques • Melphalan : myélotoxicité cumulative irréversible Sels de platine	Inhibiteurs TOPO 1 : • Irinotecan • Topotecan Inhibiteurs TOPO 2 : • Anthracyclines • Etoposide	Anthracyclines : • Doxorubicine • Epirubicine	<u>Inhibiteurs de la polymérisation :</u> • Vinca-alcaloïdes (vincristine, vinorelbine, vinblastine, vinflunine) • Colchicine <u>Inhibiteurs de la dépolymérisation :</u> • Taxanes (paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel)
Effets indésirables	• Myélotoxicité : thrombopénie, anémie, immunosuppression, lymphopénie, sd myélodysplasique • Toxicité gastro-intestinale • Alopecie • Cutanéomuqueuses : érythèmes, mucites, retard à la cicatrisation • Hépatotoxicité, cytolyse hépatique				

PHARMACOLOGIE

CYTOTOXIQUES Effets indésirables spécifiques		
Néphropathie	Methotrexate	Tubulopathie par précipitation => alcalinisation et hyperhydratation + éviter association pénicilline
	Cisplatine	NAT => prévention par hyperhydratation
Uropathie	Ifosfamide / Cyclophosphamide	Destruction épithélium urothéliale par acroléine => Antidote par Mesna
Cutanée	Capécitabine, 5-FU	Syndrome main-pied
	Cytarabine	Erythrodermie
	Anthracyclines	Effet vésicant
Cardiotoxicité	Anthracyclines	- Aigue : troubles du rythme - Chronique : IC irréversible
	5-FU	Spasme coronarien
Pulmonaire	Methotrexate / gemcitabine	Pneumopathie interstitielle immuno-allergique
	Bléomycine	Fibrose pulmonaire
Neurologiques	Poisons du fuseau, oxaliplatine / cisplatine	Neuropathie périphérique : troubles sensitifs
	Ifosfamide	Atteinte centrale : encéphalopathie
Autres	Cisplatine	Surdité
	Irinotecan	Syndrome cholinergique

CYTOTOXIQUES Comparaison des différents sels de platine cisplatine / carboplatine / oxaliplatine			
Potentiel émétisant	Hématotoxicité	Neuropathie périphérique	Toxicités spécifiques du cisplatine
Cisplatine +++	Carboplatine +++	Oxaliplatine +++ (pas de tox neuro avec le carbo)	- Insuffisance rénale - Ototoxicité

CYTOTOXIQUES Bon usage		
Améliorer efficacité / diminuer résistance	Poly-chimiothérapie	- Association synergique sur cellules cancéreuses - Toxicités différentes / non synergiques
Améliorer tolérance / diminuer EI = soins de support	Neutropénie / Anémie	- G-CSF (thrombopénie) - EPO (anémie) - Antibiothérapies
	Prévention nausées / vomissements	- Antagoniste 5HT3 = Setrons - Antagonistes NK1 = aprépitant - Corticoïdes - Anti-dopaminergiques = métoclopramide +/- neuroleptiques atypiques
	Prévention alopecie	Casque réfrigérant

ANTI-HORMONAUX	
CANCER DU SEIN	CANCER DE LA PROSTATE
• Inhibiteurs de l'Aromatase - Anastrozole (non stéroïdien) - Letrozole (non stéroïdien) - Exemestane (stéroïdien) • Modulateurs des récepteurs aux E2 (SERM) - Tamoxifène (PO) • Inhibiteurs des récepteurs aux E2 (SERD) - Fulvestrant (IM)	• Analogue LH-RH = agonistes/antagonistes GnRH - Agonistes : Goséréline, Leuproréline - Antagoniste : Degarelix • Anti-androgène - Antagonistes des récepteurs à la testostérone ○ Bicalutamide ○ 2^e génération : Enzalutamide - Abiraterone (empêche synthèse)

ANTI-HORMONAUX	INDICATION	PK	PD	EI
TAMOXIFENE	Cancer du sein, au long cours (5 ans) Récepteurs H+, non ménopausée	Prodrogue : forme activée = endoxifene IM : inhibiteurs 2D6 (antidépresseur ISRS) : diminution efficacité potentielle	Activité anti-E2 fonction du tissu • Sein : anti-E2 • Os, vagin, endomètre, métabolisme lipidique : E2-like	• Bouffés de chaleurs, vertiges • Méno-métrorragies, cancer endomètre, kystes ovaies • Augmentation risque thrombo-embolique
INHIBITEURS DE L'AROMATASE	Cancer du sein, au long cours Récepteurs H+, Ménopause	1 prise orale par jour	Baisse formation périphérique E2 à partir androgènes surrénaliens	• Bouffées de chaleurs • Douleurs articulaires et musculaires • Ostéoporose

THÉRAPIES CIBLÉES Anticorps monoclonaux					
Mécanisme d'action			Nomenclature		
1. Bloquer ligand/récepteur ⇒ Inhibition voie de signalisation 2. Activer système immunitaire ⇒ Ciblage et lyse cellules tumorales			• Oncologie : -TU • Immunothérapie : -LI • Cardiovasculaire : -CI • Ac monoclonaux : -MAB		
AC	INDICATIONS	MÉCANISME D'ACTION	VOIE D'ADMINISTRATION	EI COMMUNS	EI SPÉCIFIQUES
RITUXIMAB (anti-CD20)	Hématologie Lymphome, LLC	Activation du complément ADCC Phagocytose	IV, toutes les 2-3 semaines (sauf cetuximab hebdo)	• Hypersensibilité / réaction immuno-allergique - Fièvre - Frissons - Bronchospasmes - Eruptions cutanées - Hypotension - Tachycardie - Angio-œdème	• Syndrome relargage cytokines • Cytopénie / infections
TRASTAZUMAB (anti-HER2) CETUXIMAB (anti-EGFR)	T : cancer du sein HER2+, estomac HER2+ C : cancer colorectal, ORL	Inhibition récepteur tyrosine kinase muté active			Trastazumab • Cardiotoxicité Cetuximab • Toxidermie • Diarrhées IM : induction / inhibition CYP3A4
BEVACIZUMAB (anti-VEGF)	/	Anti-angiogénique (empêche fixation récepteur) + asphyxie tumorale	PO, continu IV, toutes les 2-3 semaines		/

IMMUNOTHÉRAPIES				
AC	MÉCANISME D'ACTION	INDICATIONS	EI	ANTIDOTE
ANTI-PD1 Pembrolizumab Nivolumab	PD-L1 se lie à PD-1 et inhibe le LTc L'inhibition de PD-1 ou de PD-L1 empêche l'inhibition du LT par le PD-L1 tumoral et restitue l'efficacité du SI Mort immunitaire de la cellule tumorale	Cancer du poumon Cancer du rein Mélanomes Vessie Carcinome épidermoïde	Bien tolérés • Cutanés : prurit, xérose • Auto-immuns fréquents : pneumopathies inflammatoires, thyroïdites ++ • Hépatites, colites, cardiomyopathies • Fièvre/fatigue pendant 3 jours après injections • Effets à l'injection (rares)	Corticoïdes
ANTI-CTLA-4 Ipilimumab		Mélanomes	• Similaires mais plus toxiques • Colites ++ • Effets à l'injection (rares)	

