



# PHARMACOLOGIE DES ANTICANCEREUX



① Chimiothérapie anticancéreuse: stratégies & bases pharmacologiques.

② Pharmacologie des antimétabolites:

- 📄 Analogues nucléosidiques: puriques/pyrimidiques
- 📄 Antifolates
- 📄 Inhibiteurs de la Ribonucléotide Réductase

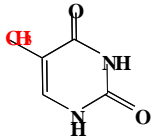




# CLASSIFICATION ANTICANCEREUX



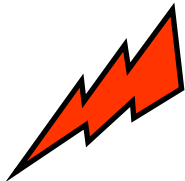
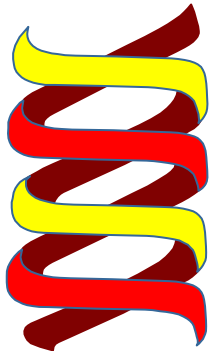
## Action centrée sur l'ADN



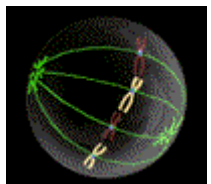
**ACTION EN  
AMONT**

➤ Antimétabolites.

- Analogues nucléosidiques
- Antifolates



**INTERACTION  
DIRECTE  
ADN**



**ACTION EN  
AVAL**



# LES ANTIMETABOLITES



## ➔ **ANTIMETABOLITES**

Molécules dont **formule chimique** :

- ✓ présente une **analogie** plus ou moins étroite avec la **structure des substances endogènes** nécessaires aux **synthèses des acides nucléiques** et des **protéines**.
- ✓ est suffisamment **différente** pour agir en tant qu'**inhibiteur compétitif**.

*Notion de « leurre biochimique »*



## ANTIMETABOLITES : MOLECULES COMMERCIALISEES



Dénominations Communes Internationales ☒ Marques déposées

### Analogues des bases puriques

6-mercaptopurine ☒ PURINETHOL  
Phosphate de fludarabine ☒ FLUDARA  
Pentostatine ☒ NIPENT  
Cladribine ☒ LEUSTATINE  
Thioguanine ☒ LANVIS

### Analogues des bases pyrimidiques

5-fluorouracile ☒ FLUOROURACIL  
Fluorouridine deoxyribose ☒ DOXIFLURIDINE  
Cytarabine ☒ ARACITINE ☒ CYTARBEL  
Capécitabine ☒ XELODA  
Ftorafur + Uracile ☒ UFT

### Analogues des folates

Méthotrexate ☒ METHOTREXATE ☒ LEDERTREXATE  
Raltitrexed ☒ TOMUDEX  
Pémétrexed ☒ ALIMTA

### Divers

Hydroxycarbamide ☒ HYDREA      Gemcitabine ☒ GEMZAR (●\* analogue base pyrimidique)  
Asparaginase ☒ KIDROLASE ☒ ERWINASE

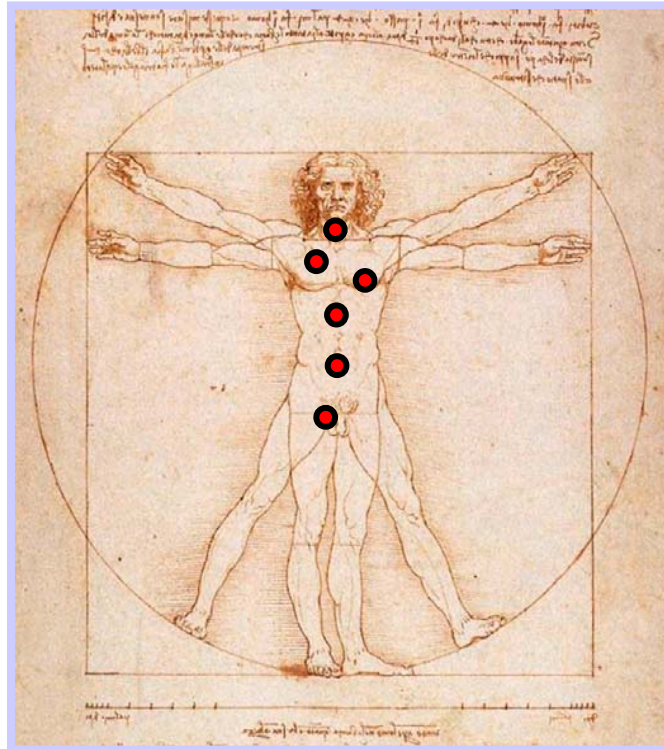


# ANTIMETABOLITES : PLACE DANS L'ARSENAL CHIMIOTHERAPEUTIQUE



## Indications:

- ORL
- Sein
- Poumons
- Digestif
- Gynéco/testicules
- Onco-hémato
- Adulte/pédiatrie





## ANTIMETABOLITES : PLACE DANS L'ARSENAL CHIMIOTHERAPEUTIQUE



📄 5-FU: 1° anticancéreux prescrit dans le monde.

📄 Gemzar: 3° anticancéreux prescrit.

📄 Associations autres cytotoxiques / antimétabolites.

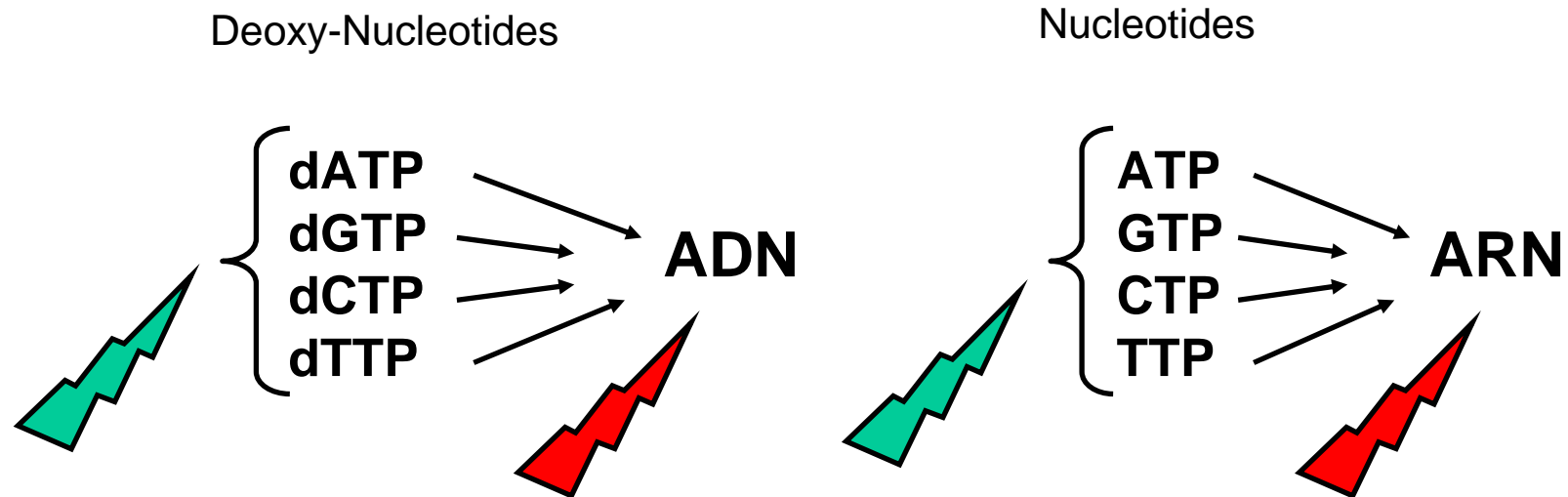
📄 Associations thérapies ciblées / antimétabolites!!!

- Xéloda + Avastin, Xéloda + Erbitux, 5-FU + Avastin (digestif)
- Xéloda + Tyverb (sein)
- Gemzar + Tarcéva (pancréas)
- .....





## ANTIMETABOLITES : MECANISME D 'ACTION GENERAL



**INHIBITION DE LA SYNTHÈSE DES NUCLEOTIDES (ENDOGENES)**

**INCORPORATION DANS L 'ADN ET L 'ARN DE NUCLEOTIDES  
MODIFIES ENTRAINANT L 'INTERRUPTION DANS LA SYNTHÈSE  
DE L 'ADN ET DE L 'ARN**



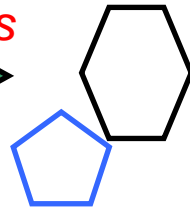
# ANTIMETABOLITES : MECANISME D'ACTION DES ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES



**INACTIF**



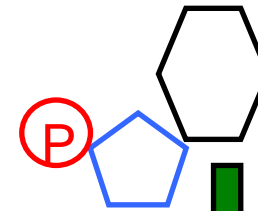
MOLECULE  
INCHANGEE



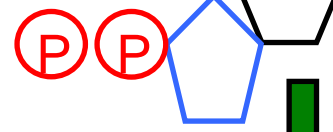
NUCLEOSIDE



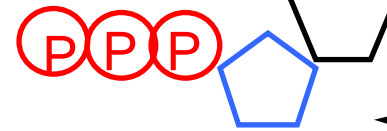
**METABOLITES ACTIFS**



MONO

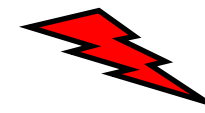


DI



TRI

NUCLEOTIDES



*Incorporation ADN / ARN*

**ACTIVATION  
METABOLIQUE**





## ANTIMETABOLITES PYRIMIDIQUES: LES FLUOROPYRIMIDINES



- 📄 Chef de File: **5-FU**. Alternatives orales: UFT, Xéloda.
- 📄 Anticancéreux le + prescrit au monde. 40 000 nouveaux patients /an en France,  $2 \cdot 10^6$  /an dans le monde.
- 📄 Molécule de référence dans cancer colorectal (35 000 ☠ / an)
- 📄 Taux de réponse Fufol (5-FU + acide folinique): 20% !
- 📄 Formes orales: réponse inchangée, mais qualité de vie ↗.
- 📄 Associations innovantes: Folfox (5-FU/oxalipt); 5-FU/CPT11 (Folfiri); Xéloda/Taxotère, GemCap (Gemzar/Xéloda)...



# ANTIMETABOLITES PYRIMIDIQUES : LES FLUOROPYRIMIDINES



Base → Nucléoside → Nucléotides

Elimination urinaire  
(10-15%)

5-FU

Catabolisme  
(85%)

FURd

FdURd

FUMP

FdUMP

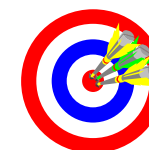
FUDP

FdUDP

FUTP

FdUTP

TS



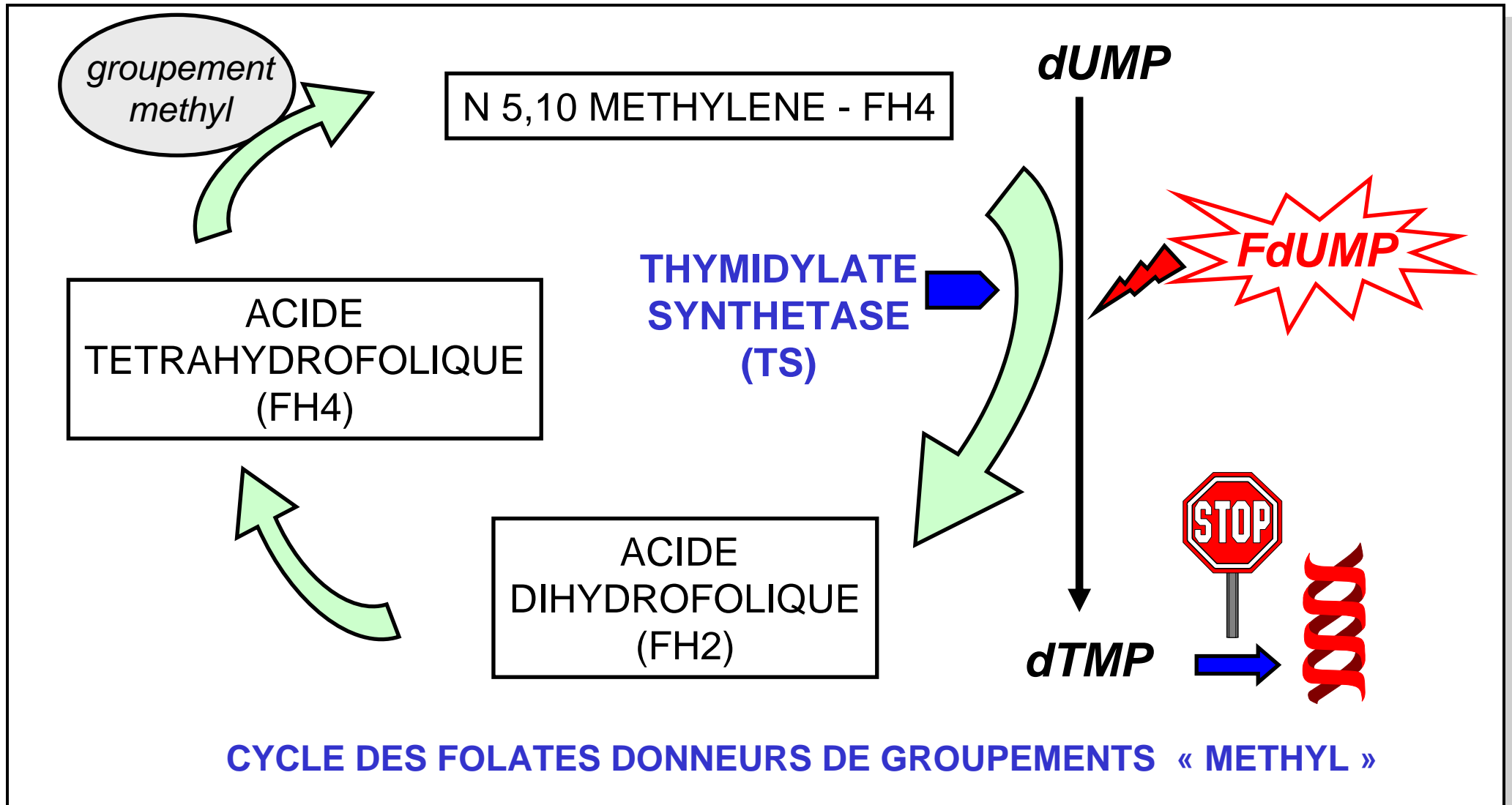
ARN  
ADN



BIOACTIVATION TUMORALE DES FLUOROPYRIMIDINES



# ANTIMETABOLITES : MECANISME D'ACTION DES ANALOGUES FLUOROPYRIMIDIQUES: INHIBITION DE LA TS





## NOUVEAUX ANTIMETABOLITES FLUOROPYRIMIDIQUES PER OS



📄 Tendance générale au développement de formes orales:

- Mise en place de chimiothérapies ambulatoires

- Problèmes:

- Observance?
- Optimisation thérapeutique?

↗ de la qualité de vie  
du patient  
↘ coûts d'hospitalisation

⇒ **Capécitabine (Xéroda®)**

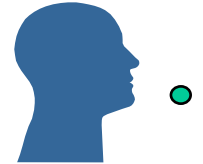
⇒ **UFT®**



# NOUVEAUX ANTIMETABOLITES FLUOROPYRIMIDIQUES PER OS



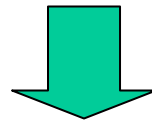
## ➔ *Capécitabine (Xéroda®)*



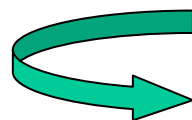
📄 5-FU: molécule de référence dans traitement des adénocarcinomes colorectaux.

📄 Catabolisme hépatique important (dpd).

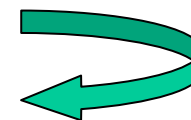
📄 Présence de dpd intestinale responsable de mauvaise biodisponibilité  
↳ 5-FU sous forme injectable uniquement.



1. Développement d'une pro-drug du 5-FU  
non touchée par la dpd intestinale



**Forme orale possible**

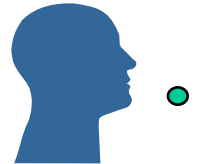




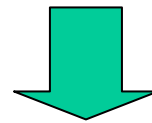
# NOUVEAUX ANTIMETABOLITES FLUOROPYRIMIDIQUES PER OS



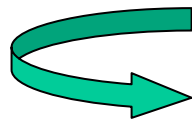
## ⇒ *Capécitabine (Xéroda®)*



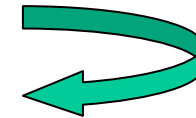
☰ Surexpression spontanée de l'enzyme Thymidine Phosphorylase (TP) dans les tissus tumoraux.



2. Mécanisme d'activation pro-drug ☒ 5-FU  
médié par enzyme TP



**Activation spécifique  
dans tissus tumoraux  
↘ EFFETS TOXIQUES**

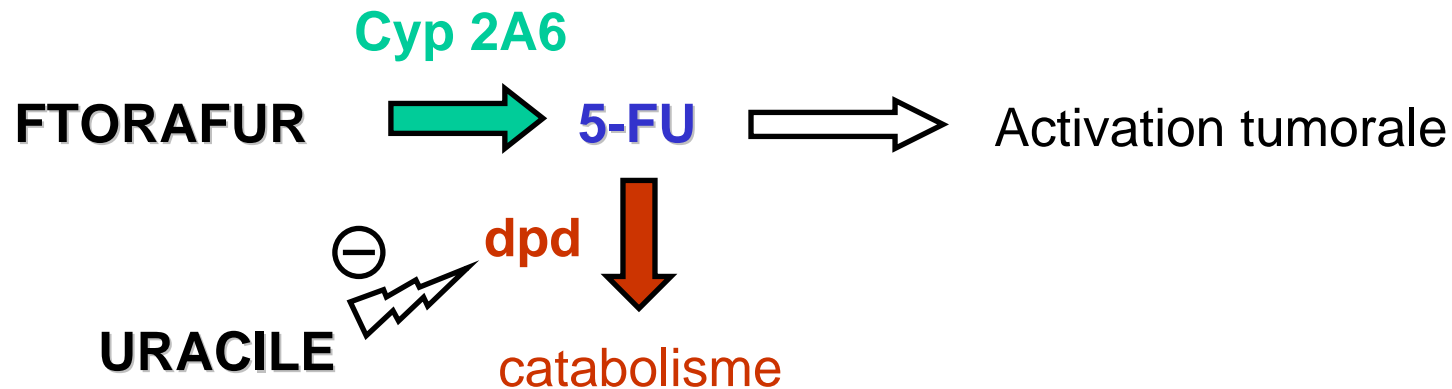
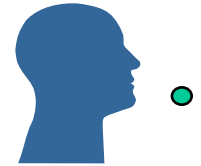




# NOUVEAUX ANTIMETABOLITES FLUOROPYRIMIDIQUES PER OS



## ⇒ Ftorafur + Uracile (UFT®)



- 📄 Bioactivation hépatique cytochrome-dépendante.
- 📄 Biodisponibilité: > 50%
- 📄 Inhibition de la dpd par l'Uracile ⇒ réduction de la dose de fluoropyrimidine administrée ⇒ meilleur contrôle des effets toxiques.



## ANTIMETABOLITES PYRIMIDIQUES: LES FLUOROPYRIMIDINES



### Pharmacocinétique:

- Catabolisme hépatique intense (85%)  $\Rightarrow$   $t_{1/2}$  : 15 min!  
UFT:  $t_{1/2}$  = 11h; Xéroda:  $t_{1/2}$  : 3-4 h.
- 5-FU: polymorphisme génétique sur la DPD!
- Diffusion rapide dans tissus en division rapide.
- 5-FU, UFT: élimination biliaire + fécale (urinaire: 20%).  
Xéroda: élimination urinaire.





## ANTIMETABOLITES PYRIMIDIQUES: LES FLUOROPYRIMIDINES



### Résistance:

- Surexpression dpd tumorale/hépatique.
- Modifications quantitatives + qualitatives TS
- Mutation p53 tumorale?
- Surexpression Thymidine Kinase (salvage pathway)?

### Posologies:

- 5-FU: 300 à 1000 mg/m<sup>2</sup> (I.V/I.A), 1500 mg/m<sup>2</sup> (hors-AMM).
- UFT: 300 mg/m<sup>2</sup>/j (Ftorafur).
- Capécitabine: 1250 mg/m<sup>2</sup>/j



## ANTIMETABOLITES PYRIMIDIQUES: CYTARABINE (Ara-C)



### Mécanisme d'action:

- Analogue de la cytidine (ribose <>arabinose).
- Activation tumorale en Ara-CTP.
  - ↳ Incorporation dans l'ADN.
  - ↳ Inhibition directe de l'ADN-polymérase.

### Résistance:

- Diminution des kinases tumorales (activation ↘)
- Augmentation cytidine déaminase hépatique (désactivation ↗)
- Augmentation du pool intracellulaire de dCTP.



## ANTIMETABOLITES PYRIMIDIQUES: CYTARABINE



### Pharmacocinétique:

- Catabolisme hépatique.
- Passage hémato-encéphalique.
- Élimination majoritairement urinaire.

### Posologies:

- 20 à 100 mg/m<sup>2</sup>.

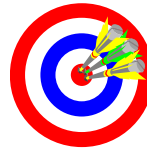


## ANTIMETABOLITES : MECANISME D'ACTION DES ANALOGUES PYRIMIDIQUES: CIBLAGE ADN/ARN



CIBLE PRINCIPALE

TS



FdUMP

- ⊗ FUTP: interférence possible avec les ARN ribosomiaux.
- ⊗ FdUTP: cassures simple-brin dans les ADN tumoraux
  - 📄 catabolites (FUH2, FUPA, F $\beta$ AL): impliquées dans cardiotoxicité?
- ⊗ ARA-C: incorporation à l'ADN (ARA-CTP) + inhibition de l'ADN polymérase.



## ANTIMETABOLITES : ANTIFOLATES



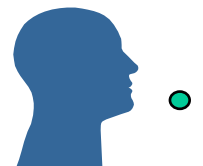
📄 Chef de File: Méthotrexate (**MTX**).

📄 Pharmacocinétique:

- Métabolisme hépatique + tumoral. Métabolites actifs!
- Elimination urinaire.  $t_{1/2}$  : 10 h (Tomudex: 168 h).
- Faible liaison protéique (60%).

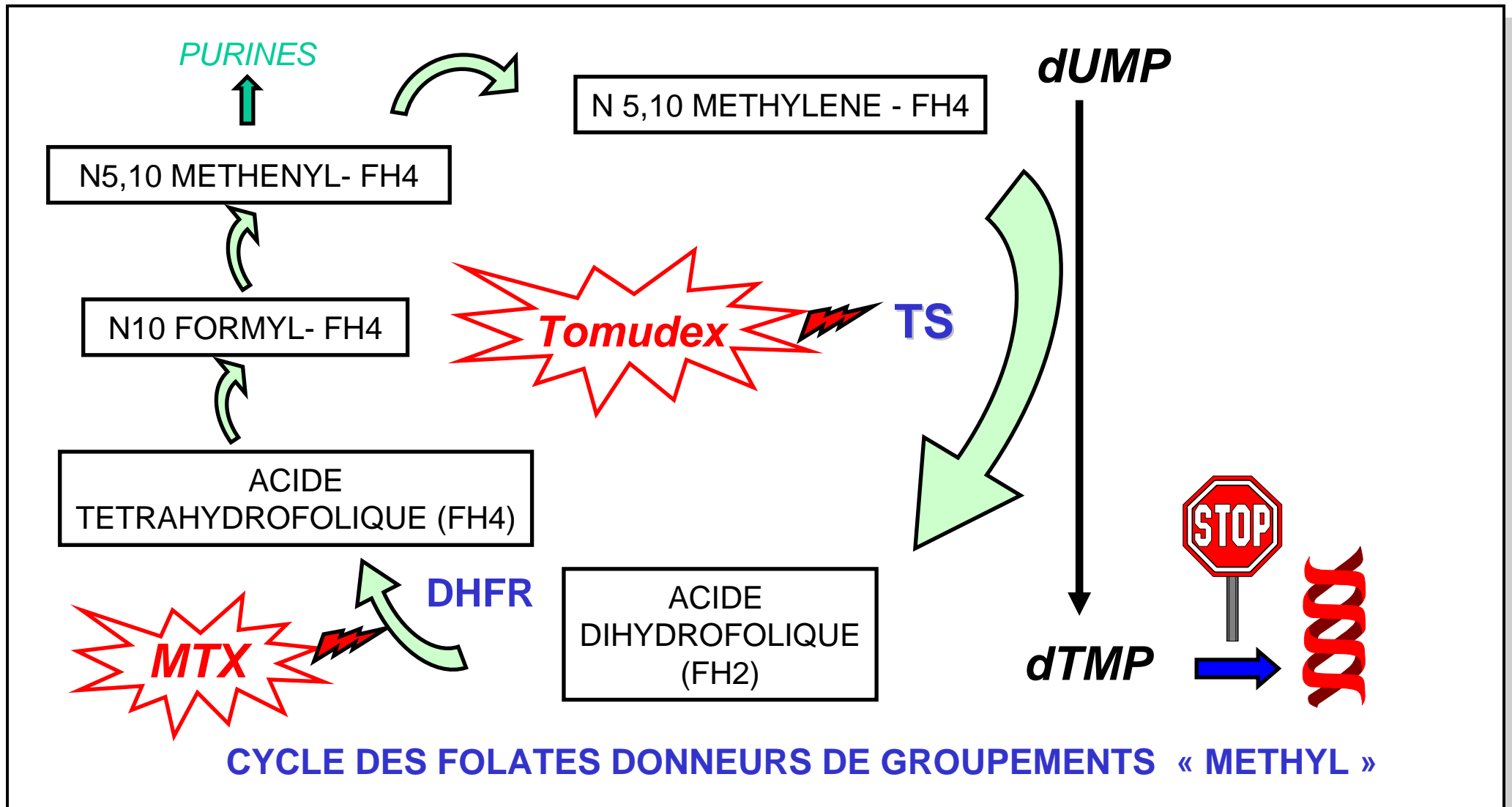
📄 Faux substrat inhibant compétitivement la DHFR  $\Rightarrow$  TS (-)  
(Tomudex: inhibiteur direct de la TS!)

📄 MTX: existe sous forme orale, indication rhumato!





# ANTIFOLATES : MECANISMES D'ACTION





# ANTIFOLATES



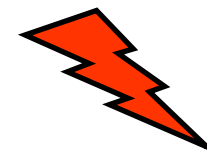
## Résistances:

- Transport membranaire ↘.
- Surexpression génétique DHFR (MTX).
- Défaut polyglutamation.
- Modifications quantitatives/qualitative TS (Tomudex).
- Surexpression Thymidine Kinase tumorale (synthèse *de novo* des pyrimidines).

## Posologies usuelles:

- MTX: 10-50 mg/m<sup>2</sup> (I.V./intrarachidien) ⇒ 1-12 g/m<sup>2</sup> (H.D!)  
Per os: 10-30 mg/m<sup>2</sup>.
- Tomudex: 3 mg/m<sup>2</sup>.

Support PK!





## MTX Haute-Doses



### ⊗ SUPPORT PHARMACOCINETIQUE + PILOTAGE DES POSOLOGIES

📄 MTX-HD & ostéosarcomes (Oncologie Médicale Adultes, CHU Timone).

- Adolescents, jeunes adultes.
- Exérèse chirurgicale + chimio (MTX).
- Pronostic très favorable.
- Limiter acte chirurgical + éviter envahissement tumoral.
- Espérance de vie élevée, éviter chirurgie invalidante.

**CHIMIO HAUTE DOSE**

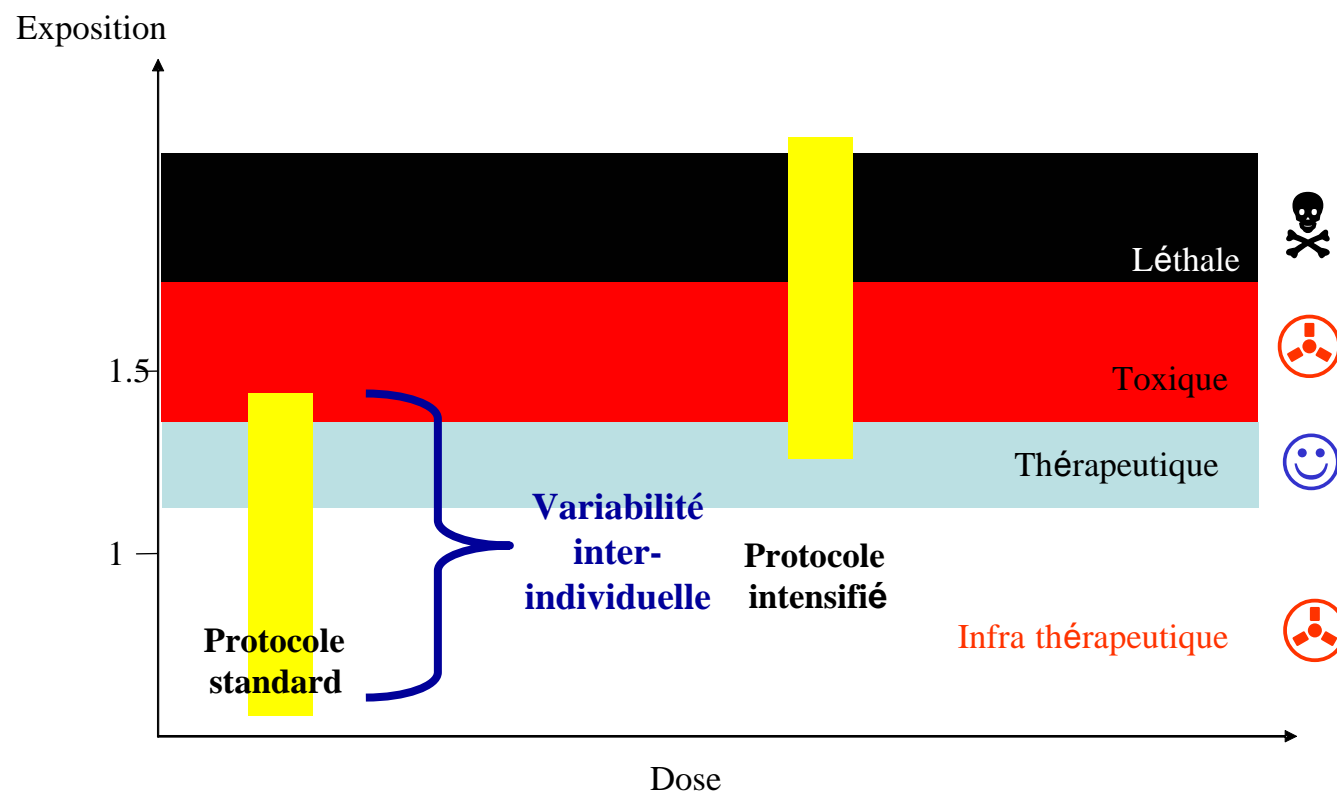




# MTX Haute-Doses



- Variabilité inter-individuelle: > 45% sur les clairances.
- HD: risque de saturation élimination rénale  $\Rightarrow$  cinétique non linéaire!
- Risque +++ de décès toxiques si doses élevées.

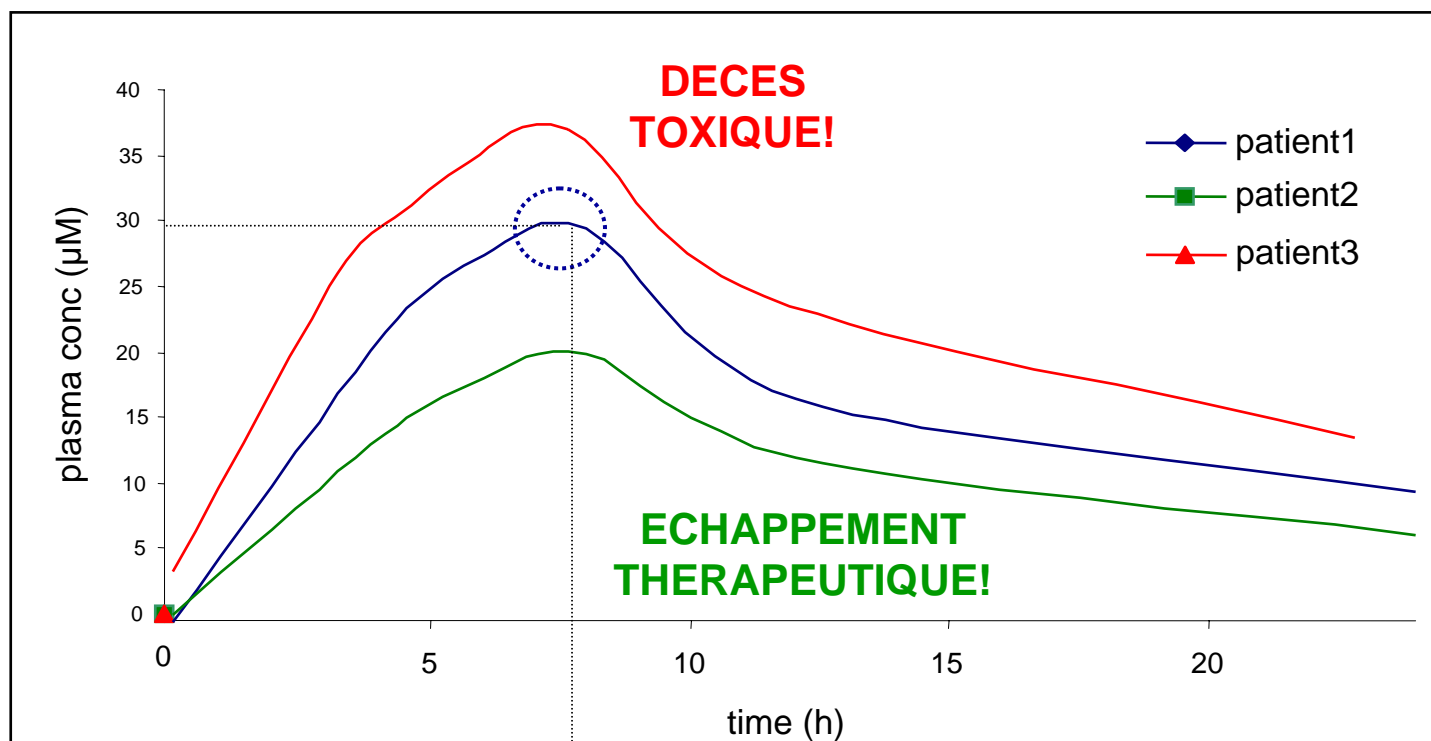




# MTX Haute-Doses



## ⊗ SUPPORT PHARMACOCINETIQUE + PILOTAGE DES POSOLOGIES



Perfusion 8 heures

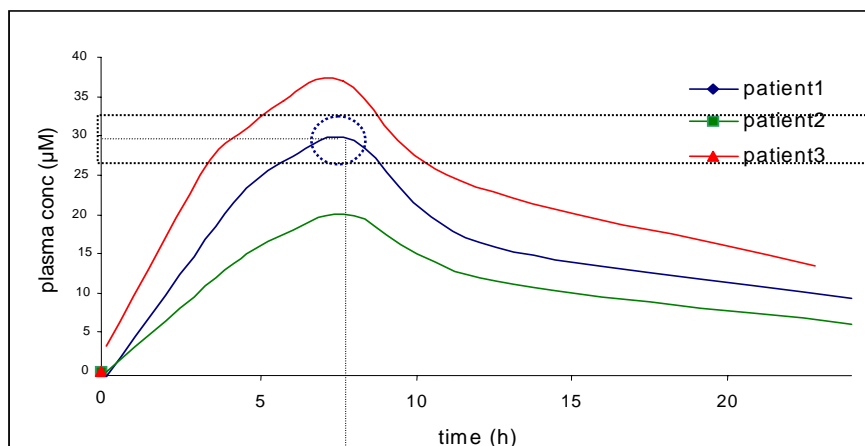
Cible thérapeutique:  
Cmax (= Cend : 8 heures)



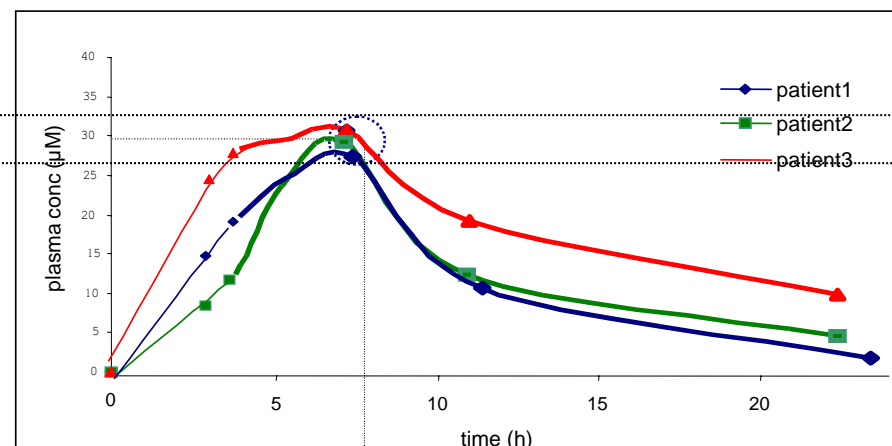
# MTX Haute-Doses



## ⊗ SUPPORT PHARMACOCINETIQUE + PILOTAGE DES POSOLOGIES



**SANS SUPPORT**  
PK (mg/m<sup>2</sup>)



**AVEC SUPPORT**  
PK (doses ciblées)

- Maîtrise des toxicités
- Enchaînement des cures possibles
- Maintien zone thérapeutique, traitement optimal



## MTX Haute-Doses



### ⊗ SUPPORT PHARMACOCINETIQUE + PILOTAGE DES POSOLOGIES

- Efficacité antitumorale accrue.
- Optimise paramètre de résécabilité ostéosarcomes.
  
- Antidote acide folinique jusqu'à décroissance  $0.2 \mu\text{M}$ .
- Protocole d'alcalinisation des urines: favorise élimination rénale!

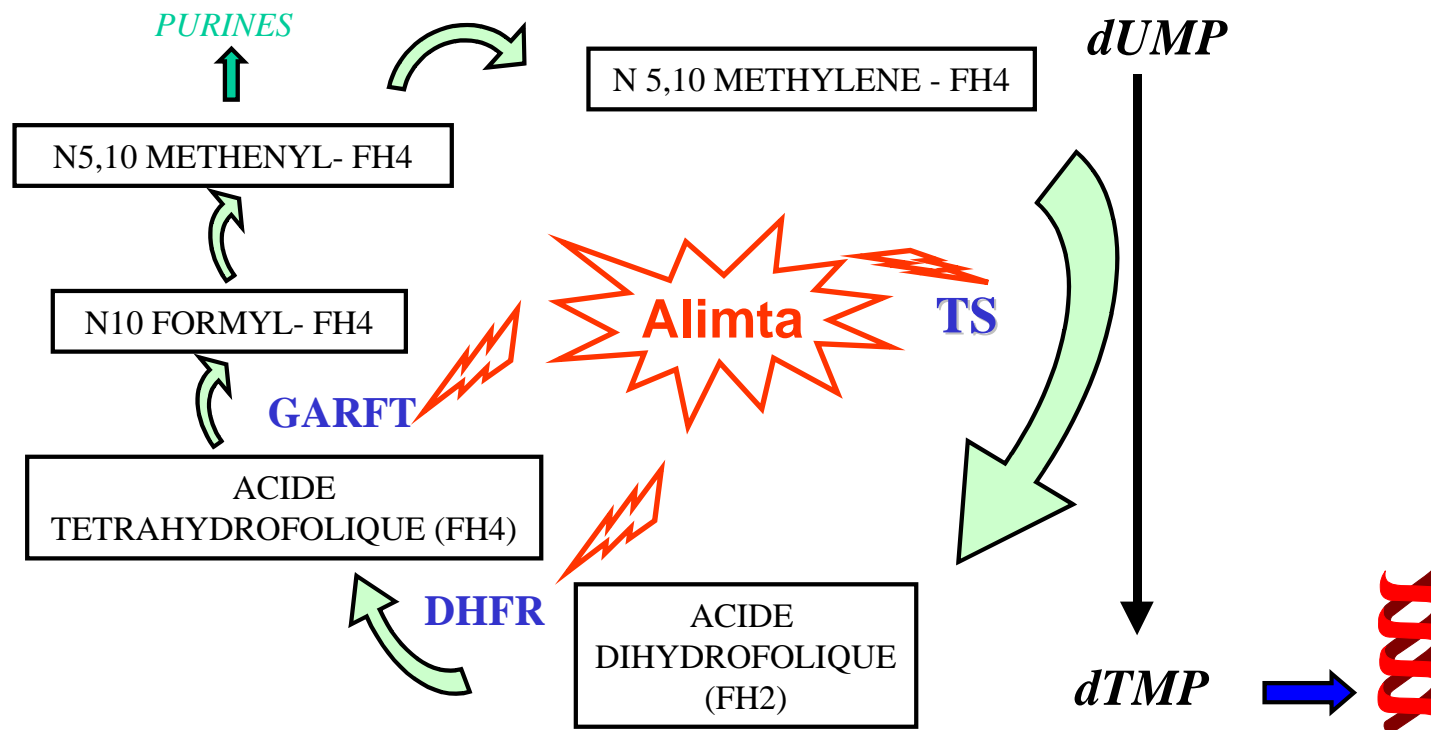


# ALIMTA (pémétrexed)



📄 Mécanisme d'action:

- Multi-target antifolate.
- Anti-TS, anti-DHFR, anti-GARFT.





## ALIMTA (pémétrexed)



### Pharmacocinétique

- LP > 90%.
- Métabolisme hépatique limité.
- Elimination urinaire 70%.
- $t_{1/2}$  : 3.5 h.

### Résistances

- Mutations TS.
- Surexpression DHFR, GARFT.

### Posologies usuelles:

- Alimta: 0.5 - 1 g / m<sup>2</sup>
- Prémédication vit B12 / acide folique: évite toxicité hémato!



## ANTIMETABOLITES ANTI-TS: UTILISATION DE L'ACIDE FOLINIQUE



### ➤ **FLUOROPYRIMIDINES**

Acide Folinique: modulateur stabilisant le complexe ternaire FdUMP-TS-Folate

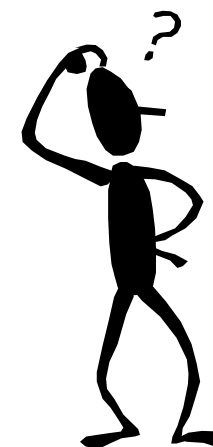
- ↪ prolongation de l'inhibition de la TS.
- ↪ potentialisation de l'effet antitumoral.

➔ Protocoles standards de type « FuFol » (Acide Folinique + 5-FU)

### ➤ **ANTIFOLATES (MTX, ALIMTA)**

Acide Folinique: antidote protégeant les cellules saines.

- ↪ Effet « rescue » s'opposant à la toxicité médullaire.
- ↪ MTX: post-cure / Pémétrexed: pré-cure.

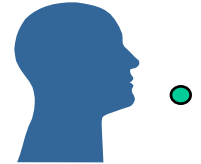




## ANTIMETABOLITES : ANALOGUES BASES PURIQUES



### ➔ 6-MERCAPTOPURINE

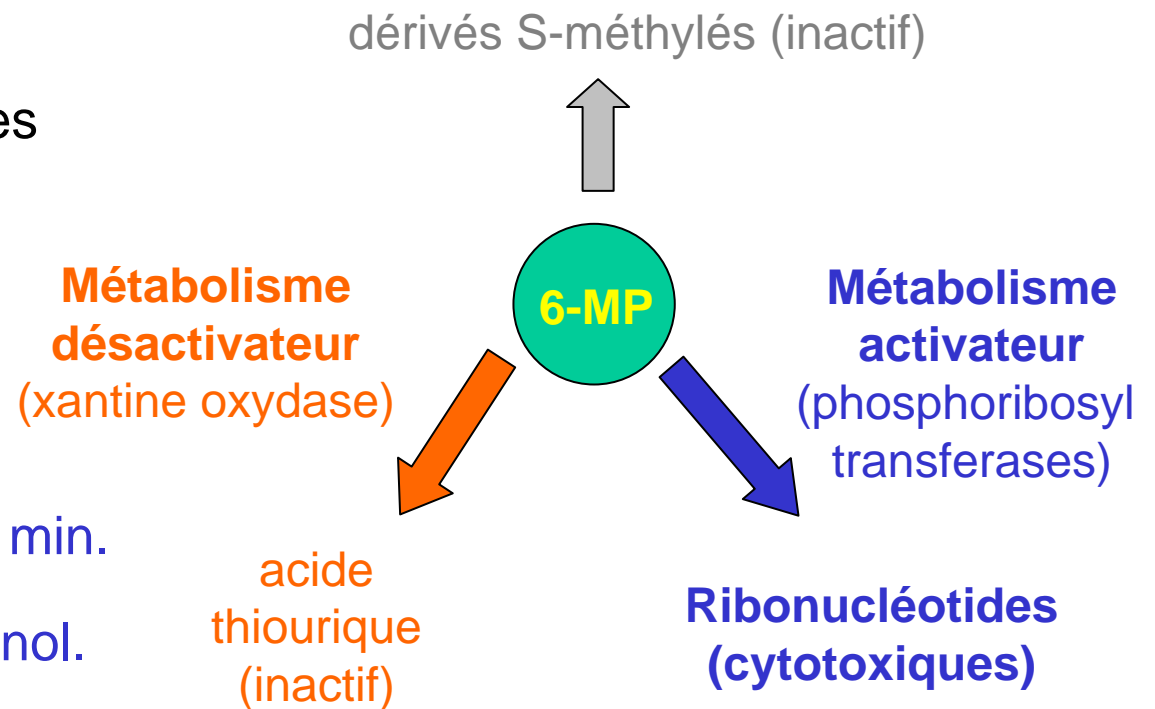


📄 Analogue structural de l'hypoxanthine.

📄 Inhibe incorporation nucléotides dans ADN.

📄 Pharmacocinétique:

- Biodispo: 50%
- Elimination urinaire.  $t_{1/2}$  :90 min.
- Désactivation ⇨ par allopurinol.
- Polymorphisme génétique!



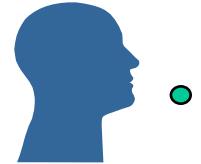




## ANTIMETABOLITES : ANALOGUES BASES PURIQUES



### ➔ **THIOGUANINE**



📄 Analogue structural de la guanine.

📄 Inhibe biosynthèse de novo des bases puriques + incorporation dans l'ADN.

📄 Pharmacocinétique:

- Resorption digestive: 30%
- Elimination urinaire + fécale .
- Métabolisme hépatique désactivateur.



## ANTIMETABOLITES : ANALOGUES BASES PURIQUES



### ➔ **PENTOSTATINE (2' deoxycofomycine)**

- ☰ Analogue structural de l'adénosine.
- ☰ Inhibe adénosine désaminase.

### ➔ **CLADRIBINE (Chlorodeoxyadénosine)**

- ☰ Dérivé chloré de la déoxyadénosine.
- ☰ Activé en chlorodesoxy-ATP cytotoxique.

### ➔ **FLUDARABINE**

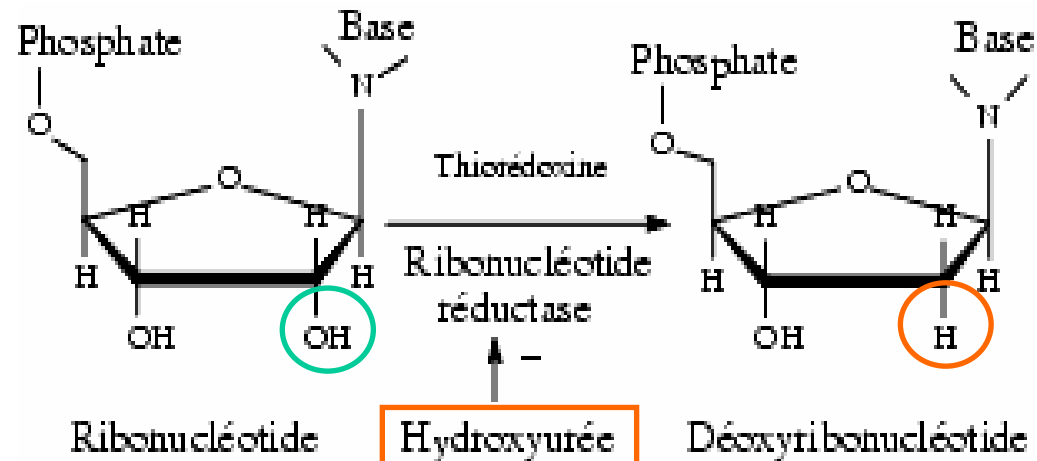
- ☰ Dérivé fluoré de l'adénosine-arabinoside monophosphorylé.
- ☰ Activé en 2-fluoro-ara-ATP lymphocytotoxique.



## ANTIMETABOLITES DIVERS : MECANISME D'ACTION DE L'HYDROXYCARBAMIDE



### ⇒ Hydroxycarbamide (Hydréa®):



- Inhibe la synthèse de l'ADN en bloquant la ribonucléotide réductase.
- Inhibe la réparation de l'ADN.
- radiosensibilisant.

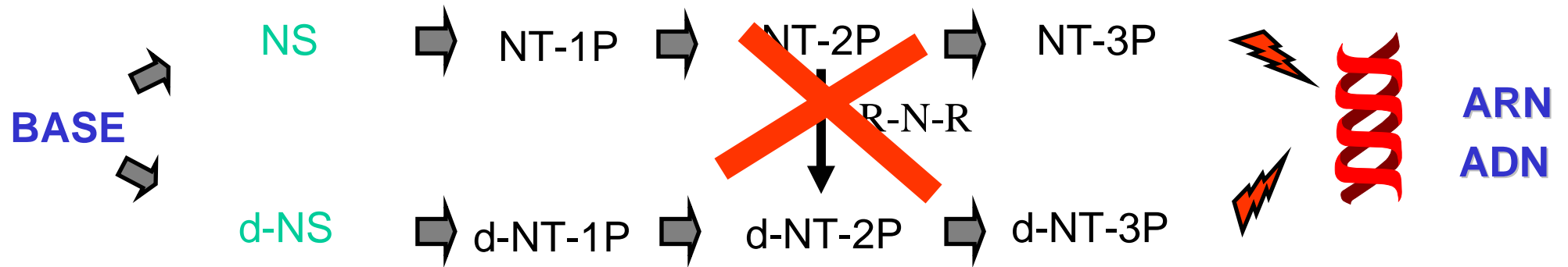


# RIBONUCLEOTIDE REDUCTASE ET BIOSYNTHESE DES ACIDES NUCLEIQUES



Base → Nucléoside → Nucléotides

PERTURBATION BIOSYNTHESE!



BIOSYNTHESE DES NUCLEOTIDES



## ANTIMETABOLITES DIVERS : HYDROXYCARBAMIDE



### Pharmacocinétique:

- Bonne résorption orale.
- Diffusion tissulaire OK. Passage hémato-encéphallique.
- Elimination majoritairement urinaire.  $T_{1/2}$ : 6h.

### Résistances:

- Surproduction protéine M2 de la Ribonucléotide Réductase.

### Posologies usuelles:

- 5 à 50 mg/kg/j.



## ANTIMETABOLITES DIVERS



### ➔ **GEMCITABINE**

- Inhibe Ribonucléotide Réductase.
- Incorporation directe dans l'ADN à la place du dCTP (= analogue nucléosidique pyrimidique!).

#### Pharmacocinétique:

- Très peu liée aux protéines.
- Élimination majoritairement urinaire.  $T_{1/2}$ : 50 min si I.V. courte.
- Métabolisme hépatique.
- Sur-toxicités dues à polymorphisme génétique touchant voie de désactivation?



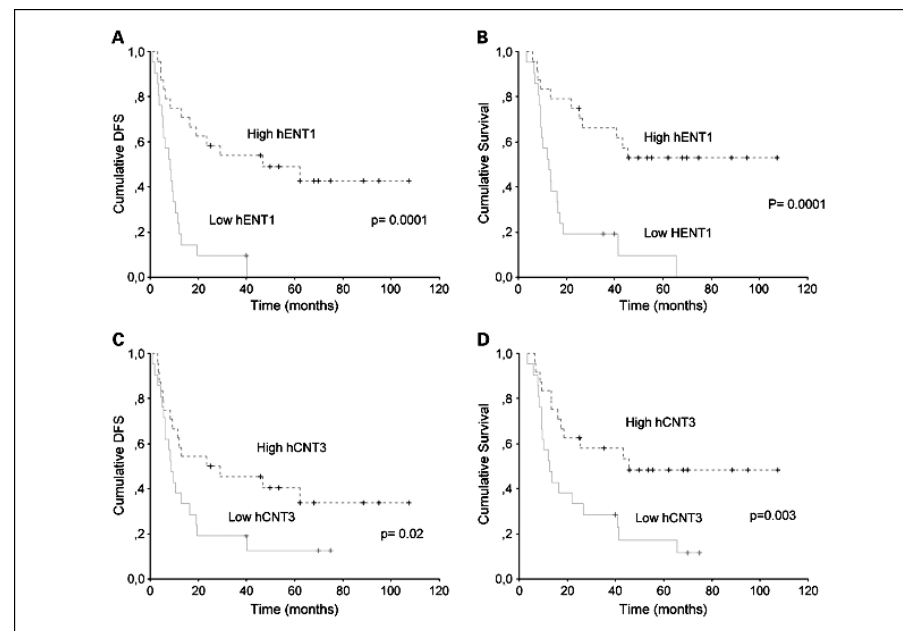
# ANTIMETABOLITES DIVERS



## ➔ GEMCITABINE

### 📄 Causes de résistance:

- Détoxification intratumorale (CDA tumorale ↗)
- Défaut de pénétration intracellulaire: ↘ expression hENT1, hCNT3.





## ANTIMETABOLITES DIVERS



### ➔ **GEMCITABINE**

📄 Posologies usuelles:

- 1000 mg/m<sup>2</sup>, IV courte.
- Utilisation +++ (nouvelles associations pancréas, poumons: protocoles Gemox, Gemcap, gemcitabine + erlotinib).

### ➔ **ASPARAGINASE.**

- Enzyme cytostatique.
- Inhibe synthèse protéique tumorale.
- Induit déficits en asparagine.





# ANTIMETABOLITES : PRINCIPALES INDICATIONS



## ➔ ANALOGUES PURIQUES/PYRIMIDIQUES

- Cancers colorectaux
- Carcinomes métastatiques du sein
- Hépatome, ovaire, col, prostate, ORL



Fluoropyrimidines

- leucémie aigüe myéloblastique/ lymphoblastique
- leucémie myéloïde chronique / aigüe lymphoblast.

Cytarabine  
Mercaptopurine

## ➔ ANTIFOLATES

- Leucémie aigüe lymphoblastique chez l'enfant
- Choriocarcinome
- Ostéosarcome



MTX

- Carcinomes métastatiques

Tomudex



# ANTIMETABOLITES : PRINCIPALES INDICATIONS



## ➔ **ANTIFOLATES**

- Mésothélium (1° ligne)
- NSCLC (1°/2° ligne)

} **ALIMTA**

***Première AMM dans le mésothélium!***



## ANTIMETABOLITES : PRINCIPALES INDICATIONS



### ➔ **INHIBITEURS DE RIBONUCLEOTIDE REDUCTASE.**

- Leucémies Myéloïdes Chroniques
- Thrombocytémies essentielles.
- Polyglobulies



Hydroxycarbamide (Hydréa®)

### ➔ **L-ASPARAGINASE.**

- Leucémies Aigües Lymphoblastiques
- Lymphomes non hodgkiniens

### ➔ **GEMCITABINE.**

- NSCLC
- Pancréas, pancréas métastatique
- Vessie



# ANTIMETABOLITES : PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES



## ➤ ANALOGUES BASES PYRIMIDIQUES

	5-FU	UFT	Capécitabine	Ara-C
<b>Hématologique</b>	X	X	X	X
<b>Nadir</b>	(leuco/thrombo) J10, rev. J21-28	(leuco/thrombo) J10, rev. J21-28	(leuco)	(leuco/thrombo/aplasie) J7-12, rev. J15-25
<b>Syndrome Main-Pied</b>			X	
<b>Digestive</b>	X	X	X	X
<b>Cardiotoxicité</b>	X (surdose)	X (surdose)	?	
<b>Fièvre/frissons</b>			X	
<b>Hyperpigmentation cutanée</b>	X	X		
<b>Asthénie</b>			X	
<b>Photosensibilisation</b>	X	X		
<b>Alopécie</b>	X	X	X	X
<b>Vertiges/paresthésies</b>			X	
<b>Immuno-allergie</b>	X	X	X	X



# ANTIMETABOLITES : PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES



## ➤ ANTIFOLATES

	MTX	Raltitrexed
<b>Hématologique</b>	X	X
<b>Nadir</b>	(leuco/thrombo/pancyto) J7-10 rev. J14-21	(leuco/thrombo/anémie) J7-14, rev. J21
<b>Digestive</b>	X	X
<b>Neurotoxicité</b>	X	
<b>Hépatotoxicité</b>	X	
<b>Photosensibilisation</b>	X	X
<b>Hyperthermie</b>	X	X
<b>Syndrome pseudo-grippal</b>		X
<b>Alopécie</b>	X	X
<b>Insuffisance rénale</b>	X	
<b>Eruption cutanée</b>	X	X
<b>Asthénie</b>		X



# ANTIMETABOLITES : PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES



## ➔ ANALOGUES BASES PURIQUES

	6-MP	Thioguanine	Pentostatine	Cladribine	Fludarabine
<b>Hématologique</b>	X (leuco/thrombo)	X (leuco/thrombo)	X leuco/thrombo/aném	X (leuco/thrombo/anémie)	X (leuco/thrombo/anémie)
<b>Nadir</b>	J7-J10, rev. J14-J21	J10, rev J15	J15, rev. J23-J25	J15-J21, rev. 4-8 sem.	J13, rev. J21-28
<b>Hépatique</b>	X	X			
<b>Digestive</b>	X	X	X	X	X
<b>Risque Infectieux</b>			X	X	X
<b>Fièvre/frissons</b>	X		X	X	X
<b>Syndrome Lyse Tumorale</b>				X	X
<b>Asthénie</b>			X	X	
<b>Allergies</b>			X	X	
<b>PhotoSensibilisation</b>		X			
<b>Neurotoxicité</b>				X (surdose)	X



# ANTIMETABOLITES : PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES



## ➤ AUTRES

	Hydroxycarbamide	Gemcitabine	Asparaginase
Hématologique	X	X	
Nadir	(leuco/thrombo/anémie) J7 rev. J14	(neutro/thrombo/anémie)	
Digestive	X	X	X
Tox Pulmonaire		X	
Hyperthermie	X	X	X
Syndrome pseudo-grippal		X	
Alopécie	X	X	X
Eruption cutanée	X	X	
Réactions allergiques			X
Toxicité hépatique			X



## ANTIMETABOLITES EN DEVELOPPEMENT



### ➤ *Phases II/III (Onco-hémato)*

- **Clofarabine** (LAL, pédiatrie): dérivé de la fludarabine, meilleur profil PK et toxique. Inhibe RNR, bloque synthèse ADN.
- **Nelarabine** (T-LAL, pédiatrie/adultes): pro-drug de l'Ara-G, incorporation frauduleuse dans d'ADN.
- **5-azacytidine** (syndromes myelo-displasiques): inhibiteur méthyltransférase.
- **Decitabine**: inhibiteur méthyltransférase.





## ANTIMETABOLITES EN DEVELOPPEMENT



### ➤ *Phases II/III (Onco tumeurs solides)*

- **S1** (cancers gastriques): double modulation du 5-FU (tégafer + oxo + CDHP), forme orale.
- **Tas-102** (cancers digestifs): trifluorothymidine + TPI, forme orale.
- **Troxacitabine** (pancréas): analogue déoxycytidine.
- **[FdUMP]10** (digestif): anti-TS.



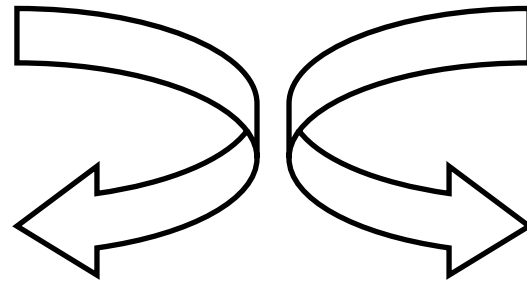
# CONCLUSIONS



➔ Absence de consensus sur la mise en place des protocoles ! Rationnel?

Modèles  
Pharmacocinétique /  
Pharmacodynamique

Pharmacogénomique  
Pharmacogénétique



**INDIVIDUALISATION CHIMIOTHERAPIE**  
Traitement « à la carte »

