

**UNIVERSITE DE NANTES**  
**UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET**  
**BIOLOGIQUES**

ANNEE : 2021

N°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN**  
**PHARMACIE**

par  
**GAUVRIT Manon**

Née le 25 Août 1994 à La Roche sur Yon

*Présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 2021*

THERAPIES CIBLEES CHEZ LES PERSONNES AGEES ATTEINTES  
D'UN CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES  
Analyse critique des données de la littérature

**Membres du Jury :**

Président : Monsieur Jean-Michel Robert, Professeur en Chimie médicinale et Drug Discovery, UFR sciences pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur de thèse : Monsieur Christos Roussakis, Professeur en Biologie cellulaire et Génétique moléculaire, UFR sciences pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Madame COUDERC Anne-Laure, Gériatre, Marseille  
Monsieur DEMARS Pierre, Pharmacien, Aizenay

## Remerciements

Un grand merci à **Jean-Michel Robert** de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Merci au Professeur **Christos Roussakis** de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci de m'avoir dirigé et grandement conseillé pendant la réalisation de cette thèse. J'apprécie particulièrement votre professionnalisme, vos qualités humaines et votre disponibilité sans faille. Pour vos enseignements ainsi que vos conseils pendant mes années d'études, je vous exprime toute ma reconnaissance et ma considération. Que ce travail soit l'expression de mon profond respect.

Un grand merci à la plateforme PACAN qui m'a aidée dans ce projet. Un merci particulier au Docteur **Anne-Laure Couderc** pour son implication sur le sujet et son soutien. Grâce à eux j'ai pu mener à bien cette thèse.

Je remercie le Professeur Mathoulin-Pélissier pour son enseignement. La recherche clinique à vos côtés a été une expérience très enrichissante. Que ce travail soit le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Je n'oublie pas de remercier l'ensemble de l'équipe du service UREC et UGRC à l'Institut Bergonié pour m'avoir formée et m'avoir accueillie comme ils l'ont fait. Je tiens à remercier tout particulièrement mes maîtres de stage, Caroline Lalet et Lucie Bard pour m'avoir soutenue, apportés de précieux conseils tout au long du stage afin de mener à bien mes missions. Travailler à vos côtés a été un réel plaisir.

Je remercie les équipes médicales qui m'ont accueillie pendant mon externat et qui ont activement participé à ma formation.

Je remercie Pernelle Noize pour sa patience et son aide. Votre accompagnement méthodologique m'a guidé tout au long de cette thèse.

Merci à tous les professeurs que j'ai pu avoir durant ces sept années d'études pour leurs enseignements.

Enfin, merci aux camarades que j'ai pu rencontrer pour cette dernière année d'étude en stage, et tout particulièrement Marine et Emma, c'était un plaisir de pouvoir échanger et collaborer avec vous.

## Attentions personnelles

**A tous mes amis** que l'université de Pharmacie m'a permis de rencontrer et qui sont encore présents aujourd'hui dans cette ultime étape. Que des bons moments passés tous ensemble, ces années d'études ont été inoubliables. Merci pour les souvenirs qui resteront gravés à jamais.

Merci particulièrement,

**Aux FILLES**, Louise, Laura, Lucile et Perrine,

Pour tout, pour ce que vous êtes, pour être là pour moi sans condition et pour votre soutien, vos conseils et vos encouragements pendant ma thèse. Pour tous les supers souvenirs que l'on a partagés ensemble et pour tous ceux à venir.

**A Juliette**,

Pour nos années de colocations où l'on s'est mutuellement soutenues et supportées. Pour nos longues conversations, nos soirées, nos longs délires ....

**A toute ma famille**,

Pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces années d'études. Pour l'amour et l'attention que vous me portez depuis toujours.

**A ma sœur**,

Merci pour ton écoute et le temps passé pour les nombreuses relectures. J'espère que tu es fière de ta grande sœur, moi je le suis de ma petite sœur.

**A mes parents**,

Pour tout ce que vous faites continuellement pour moi,  
Pour tout l'amour que vous me donnez,  
Pour toujours avoir cru en moi et m'avoir soutenu et encouragé,  
C'est grâce à vous que je suis devenue ce que je suis,  
Merci.

**A toi qui partage ma vie**,

Merci à Yann, Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes choix et surtout boosté tout au long de cette thèse. Mais surtout de m'avoir supporté.

## Table des matières

Remerciements.....	2
Table des matières .....	4
Table des figures, tableaux et schéma .....	7
Table des abréviations.....	8
Introduction.....	9
<b>1<sup>ERE</sup> PARTIE : CONTEXTE.....</b>	<b>11</b>
<b>I-Généralités sur le cancer du poumon .....</b>	<b>11</b>
1. Epidémiologie .....	11
1.1 En France.....	11
1.1.1 Mortalité par cancer du poumon.....	11
1.1.2 Incidence du cancer du poumon.....	12
1.1.3 Survie.....	13
1.1.4 Vieillessement de la population .....	13
1.1.4.1 Aspects du vieillissement .....	14
1.1.4.2 Spécificités pharmacocinétiques du vieillissement .....	15
2. Facteur de risque (FDR) .....	17
3. Rappels anatomiques et physiopathologiques.....	18
3.2 Oncogenèse et vieillissement .....	20
4. La classification histologique des tumeurs pulmonaires .....	21
4.1 Les cancers bronchiques non à petites cellules.....	21
4.2 Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) .....	22
5. Dépistage, diagnostic et bilan d'extension .....	23
5.1. Dépistage .....	23
5.2. Diagnostic.....	23
Le bilan diagnostique .....	24
La biopsie .....	24
<i>La biologie moléculaire</i> .....	24
<i>Analyse de l'ADN tumoral circulant</i> .....	25
5.3. Bilan d'extension.....	26
5.4 Stade de la maladie.....	27
<b>II-Les Thérapeutiques dans le cancer du poumon.....</b>	<b>30</b>
1. La chirurgie.....	30
2. La radiothérapie .....	30
3. Les traitements médicamenteux .....	31
3.1 La chimiothérapie .....	31
3.2 Les thérapies ciblées .....	31
3.2.1 Les récepteurs à activité tyrosine kinase .....	32
3.2.2 Les ITK.....	33
3.2.3 Les Anticorps monoclonaux .....	34
3.3 L'immunothérapie.....	34
4. Douleurs et soins de support.....	35
5 Modalités de traitement du cancer bronchique chez les patients âgés .....	36
5.1 Le traitement des cancers pulmonaires à petites cellules .....	38
5.2 Le traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules .....	38
<b>2<sup>EME</sup> PARTIE : OBJECTIFS.....</b>	<b>40</b>

<b>3<sup>EME</sup> PARTIE : MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>42</b>
<b>I-Stratégie de recherche.....</b>	<b>42</b>
1.1 Phase de cadrage.....	42
1.2 Formulation des questions cliniques.....	42
1.3 Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	43
1.4 Examen de la pertinence des articles.....	44
1.4.1 Recherche documentaire .....	44
1.4.2 Sélection des articles .....	45
1.5 L'extraction des données .....	46
<b>II- Élaboration des recommandations.....</b>	<b>50</b>
1.1 Synthèse narrative.....	50
1.2 Groupe de lecture .....	51
1.3 Finalisation et validation des recommandations .....	51
<b>4<sup>EME</sup> PARTIE : RESULTATS .....</b>	<b>52</b>
<b>I-Efficacité.....</b>	<b>52</b>
1.1 Efficacité des tyrosines kinases EGFR chez le patient âgé .....	52
1.2 Efficacité des Inhibiteurs de tyrosines kinases ALK chez le patient âgé (Tableau 11) .....	57
1.3 Efficacité des Inhibiteurs de tyrosines kinases ROS1 chez le patient âgé.....	58
1.4 Efficacité TKI associée au Bevacizumab chez le sujet âgé.....	59
<b>II-Toxicité.....</b>	<b>60</b>
2.1 Afatinib (40 mg/j sauf article 15 où 3 dosages 40mg/j, 30 mg/j et 20mg/j) .....	63
2.2 Alectinib (600 mg deux fois/j).....	64
2.3 Ceritinib (450 mg/j).....	64
2.4 Crizotinib (250 mg deux fois/j) .....	64
2.5 Erlotinib (150 mg/j).....	64
2.6 Gefitinib (250 mg/j) .....	64
2.7 Osimertinib (80 mg/j) .....	65
2.8 Association thérapie ciblée et chimiothérapie .....	65
<b>III- Faisabilité, qualité de vie et données gériatriques.....</b>	<b>67</b>
3.1 Faisabilité.....	67
3.1.1 Afatinib (40 mg/j) .....	67
3.1.2 Alectinib (600 mg deux fois/j) .....	67
3.1.3 Ceritinib (450 mg/j) .....	67
3.1.4 Crizotinib (250 mg deux fois/j) .....	67
3.1.5 Erlotinib (150 mg/j) .....	67
3.1.6 Gefitinib (250 mg/j) .....	67
3.1.7 Osimertinib (80mg/j) .....	67
3.1.8 L'association de thérapie ciblée (sorafenib+erlotinib).....	68
3.1.9 Erlotinib ou gefitinib + chimiothérapie .....	68
3.2 Qualité de vie .....	70
3.3 Données gériatriques .....	70
<b>IV Recommandations proposés.....</b>	<b>71</b>
4.1 – Pour quels patients âgés atteints de CBNPC peut-on proposer les thérapies ciblées suivantes ? .....	71
4.1.1 Inhibiteurs des tyrosines kinases EGFR.....	71
4.1.2 Inhibiteurs des tyrosines kinases ALK .....	71
4.1.3 Inhibiteurs des tyrosines kinases ROS .....	72
4.2- Pour quels patients âgés atteints de CBNPC doit-on envisager une monothérapie (thérapie ciblée seule) ?.....	72
4.3- Pour quels patients âgés atteints de CBNPC peut-on envisager plusieurs thérapies ciblées ensemble ?	72
4.4- Recommandations générales pour la prescription de thérapies ciblées dans le CBNPC chez le patient âgé .....	73

<b>Conclusion</b> .....	<b>74</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>75</b>
<b>Références</b> .....	<b>86</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>95</b>

## Table des figures, tableaux et schéma

Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France de 1990 à 2018	12
Figure 2 : Pyramide des âges, 2019.....	13
Figure 3 : 8ème classification TNM du cancer du poumon .....	28
Tableau 1 : Nombre de décès de cancer en 2017 .....	11
Tableau 2 : Survie nette dans les cancers du poumon en France .....	13
Tableau 3 : Exemples de facteurs de risque .....	17
Tableau 4 : Principaux outils utilisés pour l'évaluation gériatrique approfondie.....	37
Tableau 5 : Principales possibilités de traitement .....	39
Tableau 6 : Critères PICO .....	42
Tableau 7 : Répartition groupe de travail.....	46
Tableau 8 : Evaluation des biais.....	48
Tableau 9 Etudes de cohortes et observationnelles prospectives et rétrospectives dédiées aux sujets âgés (>65 ans) .....	54
Tableau 10 Études prospectives randomisées ou non-randomisées non-dédiées aux sujets âgés (sous-groupe sujets âgés) .....	56
Tableau 11 Études prospectives, rétrospectives randomisées ou non-randomisées non-dédiées aux sujets âgés (sous-groupe sujets âgés) ou dédiées aux sujets âgés pour les inhibiteurs de tyrosines kinases ALK .....	58
Tableau 12 Fréquence des toxicités hématologiques et biologiques des thérapies ciblées observées dans les essais randomisés et dans les cohortes des sous-groupes d'essais ou spécifiques patients âgés en fonction des traitements .....	61
Tableau 13 Fréquence des toxicités non-hématologiques et non-biologiques des thérapies ciblées observées dans les essais randomisés et dans les cohortes des sous-groupes d'essais ou spécifiques patients âgés en fonction des traitements .....	62
Tableau 14 Fréquence des toxicités non-hématologiques et non-biologiques des thérapies ciblées observées dans les essais randomisés et dans les cohortes des sous-groupes d'essais ou spécifiques patients âgés en fonction des traitements .....	63
Tableau 15 Faisabilité des thérapies ciblées observées dans les cohortes des sous-groupes d'essais ou spécifiques sujets âgés non-randomisés en fonction des traitements .....	68
Tableau 16 Faisabilité des thérapies ciblées observées dans les essais randomisés .....	69
Schéma 1: Structure des poumons .....	19

## Table des abréviations

ADL	Activities of Daily Living
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGS	American Geriatrics Society
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénine Triphosphate
BMI	Body Mass Index
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CIRS-G	Cumulative Illness Rating scale for Geriatrics
CPPC	Cancer du poumon à petites cellules
EGA	Evaluation Gériatrique Approfondie
EGFR	Epidermal Growth Factor
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDR	Facteur de risque
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GDS	Geriatric depression scale
GOLF	Groupe D'Oncologie de la Langue Française
HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycyclique
HAS	Haute Autorité de Santé
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
InCa	Institut National du Cancer
INESSS	Institut National d'excellence en santé et services sociaux
INRS	Institut national de Recherche et Sécurité
IRM	Imagerie par résonance Magnétique
ITC	International Tobacco Control
ITK	Inhibiteurs de Tyrosine kinases
MMSE	Mini Mental State Examination
MNA	Mini Nutritional Assessment
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next generation sequencing
PRISMA	Preferred Reported Items for Systematics Reviews and Meta-Analyses
RFA	Ablation par Radiofréquence
SOGOG	Société Francophone d'Onco-Gériatrie
TEP (ou PET)	Tomographie à émission de positons
TNM	Tumor Nodes Metastasis
TNS	Traitements nicotiques de Substitution
VEGF	Vascular Endothelial Growth factor
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Introduction

Dans les pays industrialisés, les personnes de plus de 65 ans représentent environ 15 % de la population. (1) Le cancer et en particulier le cancer du poumon est une maladie du sujet âgé en raison à la fois du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence en général de ce type de cancer. Cependant, il existe peu de recommandations concernant la prise en charge du cancer du poumon chez les personnes âgées, en raison de leur sous-représentation dans les essais cliniques. Les patients âgés sont donc traités par des thérapies dont la sécurité d'emploi, l'efficacité, la toxicité et la posologie reposent sur des essais cliniques réalisés chez des patients ne reflétant pas la population réelle. Or les modifications pharmacocinétiques et les fragilités/comorbidités qui accompagnent le vieillissement peuvent modifier la tolérance et l'efficacité de ces molécules dans cette population. La recherche en oncogériatrie est en augmentation ces dix dernières années, permettant aux personnes âgées de participer à un essai clinique et de refléter la vraie population touchée par la maladie cancéreuse. Ainsi, la prise en charge des sujets âgés atteints de cancer broncho-pulmonaire est une question majeure en cancérologie thoracique.

La littérature scientifique est pauvre, actuellement, sur ce point. La très grande variabilité observée dans la population des personnes âgées est une difficulté majeure pour la standardisation des propositions thérapeutiques faites aux patients en cancérologie. Malgré les innovations thérapeutiques réalisées dans ce domaine au cours des dernières décennies, le cancer du poumon reste la troisième cause de mortalité de personnes âgées de plus de 75 ans.

L'objectif de cette thèse est de participer à l'effort actuel de recherche clinique concernant l'indication et la gestion des thérapies ciblées chez les patients âgés atteints de cancer bronchique non à petites cellules. Ce travail vise également à apporter des éléments permettant d'enrichir la réflexion des praticiens pour lesquels ils ne disposent pas de référentiels. La caractérisation des mécanismes de l'oncogénèse et l'identification des différentes voies de signalisation impliquées dans les processus tumoraux ont conduit à la mise au point des thérapies ciblées. Leur avènement représente une grande avancée pour la prise en charge des cancers, en particulier pour celle du cancer du poumon. L'objectif n'est plus de cibler la cellule cancéreuse dans sa globalité mais de cibler une protéine anormalement exprimée dans le processus tumoral (2-4). L'arsenal thérapeutique actuellement disponible offre la possibilité pour les patients atteints d'un cancer du poumon de bénéficier d'un traitement par voie orale, pris à domicile. Les thérapies ciblées sont considérées comme mieux tolérées que la chimiothérapie et dont l'usage serait envisageable chez les sujets âgés ou fragiles. Néanmoins, ces molécules ne sont pas dénuées d'effets indésirables.

Après une présentation générale du cancer du poumon (épidémiologie, facteurs de risque, diagnostic,...) et des spécificités de la population âgée, nous parlerons des critères de diagnostic de cette pathologie ainsi que des traitements actuellement utilisés en France.

Afin d'établir des recommandations, nous nous sommes appuyés sur l'article publié des nouvelles directives thérapeutiques du cancer colorectal métastatique chez les personnes âgées.

(5) La stratégie de recherche a suivi un protocole standardisé depuis la formulation des questions cliniques et l'équation de recherche jusqu'à la sélection d'articles complets pour les recommandations. A partir d'une synthèse de littérature, nous avons réalisé une revue systématique sur la gestion des thérapies ciblées chez les personnes âgées atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules. L'objectif principal est de déterminer pour quels patients âgés atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) peut-on proposer les thérapies ciblées suivantes :

-les inhibiteurs des tyrosines kinases EGFR ?

-les inhibiteurs des tyrosines kinases ALK ?

-les inhibiteurs des tyrosines kinases ROS 1 ?

-autres altérations moléculaires BRAF/MET ?

L'objectif secondaire du travail a été d'évaluer s'il existe une possibilité d'envisager plusieurs thérapies ciblées en même temps dans cette population.

## 1<sup>ère</sup> PARTIE : Contexte

### I-Généralités sur le cancer du poumon

#### 1.Epidémiologie

##### 1.1 En France

Le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer en France. Il est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Le cancer du poumon survient en moyenne à l'âge de 66 ans. (6)

Les données épidémiologiques de mortalité et survie présentées ci-dessous, sont extraites d'un rapport de l'INCA « Les cancers en France –édition 2017 ». Les données épidémiologiques d'incidence quant à elles sont extraites du Volume 1 – Tumeurs solides « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 ».

##### 1.1.1 Mortalité par cancer du poumon

Les tumeurs sont la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires et les démences, avec 150 303 décès en 2017 (84 100 hommes, 66 203 femmes). (7). Le cancer du poumon représente 20,6% des décès par cancer et arrive au 1er rang des cancers en termes de mortalité chez l'homme et au 2<sup>ème</sup> rang chez la femme en 2017.

	<b>Toute la population</b>	<b>Personnes âgées de + 65 ans en 2017</b>
<b>Nombre de décès de cancer en 2017</b>	150 303	115 158
<b>Nombre de décès du Cancer du poumon en 2017</b>	30 991	20 504
Chez la femme	10 176	6306
Chez l'homme	20 815	14198

Tableau 1 : Nombre de décès de cancer en 2017

Sur 30 991 décès par cancer du poumon en 2017 :

-20 815 concernaient l'homme dont 14198 décès chez les personnes de 65 ans et plus.

-10 176 la femme dont 6306 décès chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

En 2017, 115 158 décès sont estimés chez les personnes âgées de plus de 65 ans, soit 76,6% du total des décès par cancer.

Chez la femme, la mortalité par cancer du poumon est en forte progression et chez l'homme en baisse.

### 1.1.2 Incidence du cancer du poumon

En 2018, le nombre de nouveaux cas estimés de cancer s'élevait à 382 000 (204 600 hommes et 177 400 femmes). (8)

En 2018, ils estiment 46 363 nouveaux cas du cancer du poumon (31 231 hommes et 15132 femmes).

Le poumon est la deuxième localisation de cancer, en termes d'incidence, chez l'homme et la troisième chez la femme. Le cancer du poumon se situe au 4ème rang des cancers incidents, tous sexes confondus. Quel que soit l'âge observé, l'incidence de ce cancer est plus élevée chez l'homme que chez la femme, toutefois l'écart se resserre au détriment de ces dernières.(9)

Chez l'homme, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon est quasiment stable, voire diminue depuis 1980. En revanche, chez la femme, il est en forte progression. Ces évolutions sont principalement liées à l'augmentation de la consommation tabagique des femmes. Bien que l'incidence du cancer du poumon reste encore deux fois plus élevée chez l'homme, le ratio hommes/ femmes des taux d'incidence est passé de 9,6 en 1990 à 2,2 en 2018. (8)

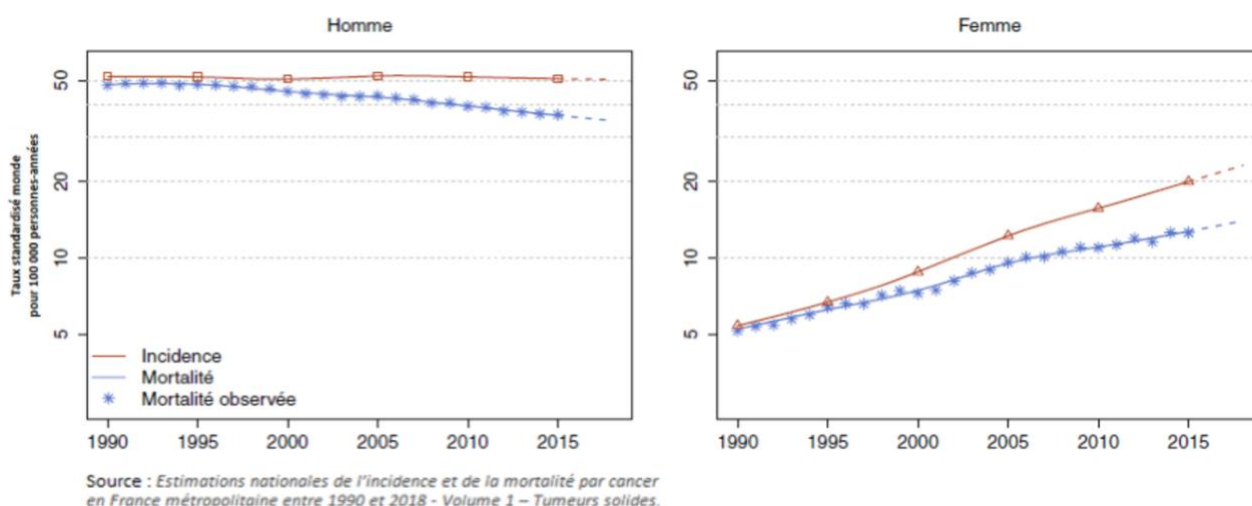


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France de 1990 à 2018

Chez l'homme, les cancers dont l'incidence estimée est la deuxième plus élevée après 65 ans est le poumon (20 214 nouveaux cas) après la prostate.

Chez la femme âgée de plus de 65 ans, les cancers les plus fréquents d'après les projections 2017 concernent d'abord le sein, puis le colon-rectum et le poumon en troisième place avec 9328 cas.(10)

### 1.1.3 Survie

La survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge des personnes atteintes d'un cancer du poumon augmente faiblement, de 13 % en 1989-1993 à 17 % en 2005-2010. (7)

Survie nette standardisée	5 ans	10 ans
<b>Homme</b>	16%	9%
<b>Femme</b>	20 %	13%

Tableau 2 : Survie nette dans les cancers du poumon en France

La survie nette à 10 ans dans les cancers du poumon est de 9 %, tous âges confondus. Elle passe de 17 % pour les sujets de 15-44 ans (13 % chez l'homme et 25 % chez la femme) à 5 % chez les 75 ans et plus (5 % chez l'homme et 4 % chez la femme). Ce pronostic très sombre est lié à la longue latence de ce cancer, souvent diagnostiqué à un stade tardif.(10)

### 1.1.4 Vieillesse de la population

L'allongement de l'espérance de vie dans les pays occidentaux est également responsable en partie d'une importante augmentation du nombre de cancers bronchiques. Les femmes ont une espérance de vie plus longue que les hommes. En France la pyramide des âges présente une forme caractéristique avec une base, correspondant aux enfants et nouveau-nés, moins large que le tronc et le sommet, représentant les sujets âgés, qui s'élargissent.(11)

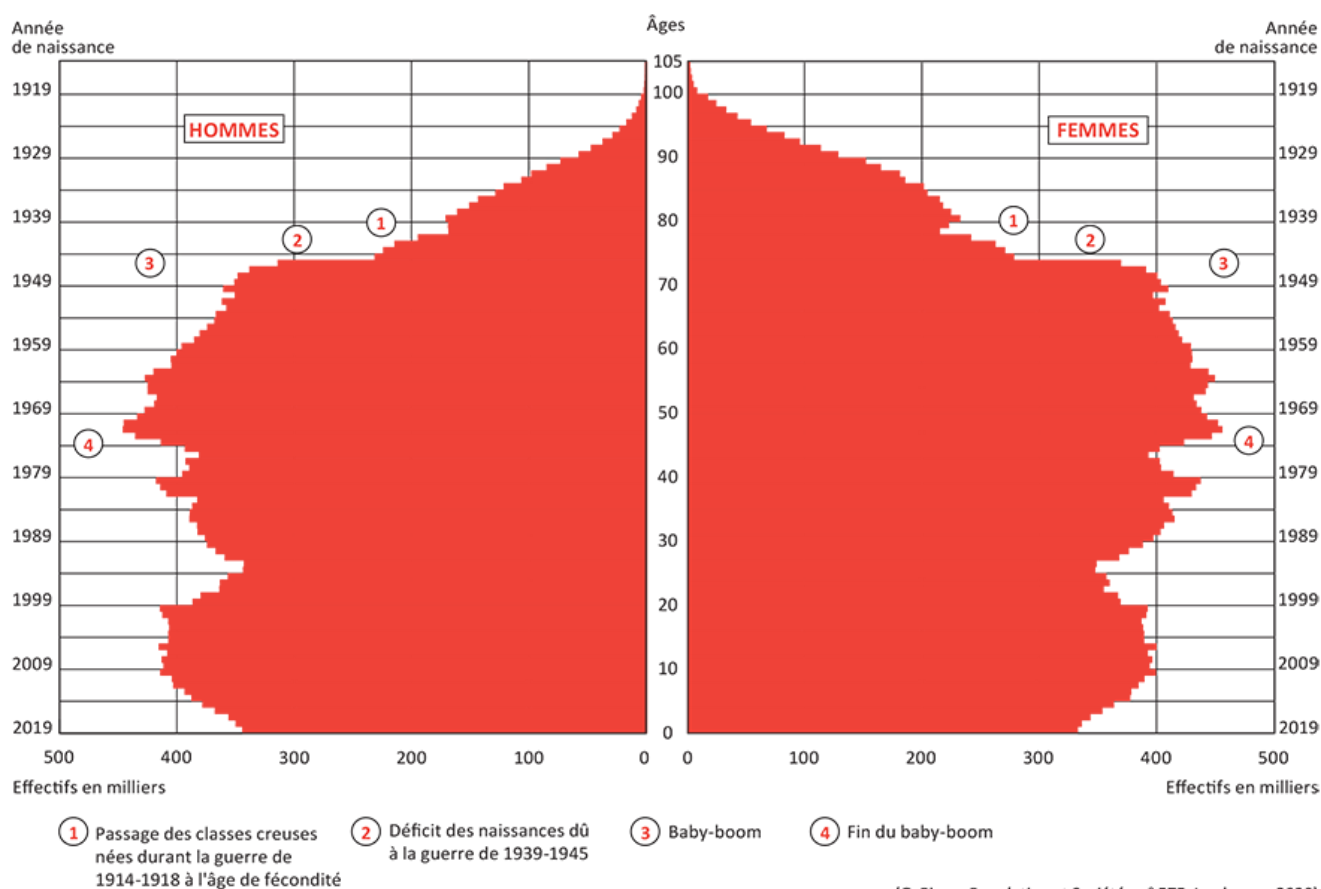


Figure 2 : Pyramide des âges, 2019

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme avec le temps. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques, dit vieillissement intrinsèque, et de facteurs environnementaux ou extrinsèques auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué du vieillissement pathologique. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement physiologique et des effets additifs de maladies passées, actuelles, chroniques ou aiguës. (12)

#### 1.1.4.1 Aspects du vieillissement

On distingue 3 modes de vieillissement chez les personnes de 65 ans et plus, dont voici la répartition :

- Les personnes « robustes », autonomes, qui ne présentent pas de pathologie invalidante pour lesquelles l'objectif est de maintenir la robustesse et la bonne santé par des actions de prévention. Il s'agit du mode de vieillissement « réussi » caractérisé par le maintien des capacités fonctionnelles ou leur atteinte très modérée. Les sujets robustes représentent environ 50-55 % des personnes âgées de 65 ans et plus.(13)
- Les personnes « fragiles et pré-fragiles » qui représentent respectivement 10 à 15 % et 25 à 30% des personnes âgées de 65 ans et plus. La fragilité est un état réversible et à ce stade, il s'agit d'anticiper les risques de déclin avec une véritable prise en charge curative et notamment une prise en charge des maladies chroniques.
- Les personnes dépendantes pour lesquelles il faut garantir la coordination et la continuité des soins qui sont souvent complexes. La dépendance se caractérise par l'impossibilité pour une personne d'effectuer certains actes de la vie quotidienne sans l'aide d'une tierce personne. Elle concerne à peu près 5 à 10% des patients âgés. (14) Elle est, contrairement à la fragilité, un état physiopathologique non réversible dont découlent des soins plus importants et plus coûteux.

Ainsi, la prise en charge des cancers et notamment du cancer du poumon dans la population âgée nécessite de repérer la fragilité, la prendre en charge et mesurer la balance bénéfique/risque du traitement du cancer. C'est ainsi que l'oncogériatrie est née, véritable collaboration entre les oncologues et les gériatres centrée sur la prise en charge personnalisée du patient âgé atteint de cancer.

### 1.1.4.2 Spécificités pharmacocinétiques du vieillissement

Les changements physiologiques qui interviennent chez le sujet âgé de plus de 65 ans sont à l'origine de modifications de la pharmacocinétique des médicaments. Les effets pharmacologiques observés chez le sujet âgé peuvent être très différents de ceux mis en évidence avec la même dose chez un sujet plus jeune de même sexe et de poids comparable. En effet, toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme peuvent être influencées : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Ces changements font que les personnes âgées sont plus exposées aux effets indésirables des médicaments et notamment lors d'administrations chroniques.(15)

#### L'absorption

Au cours du vieillissement, malgré la diminution de la sécrétion en acide gastrique, une diminution de la vitesse de la vidange gastrique, une diminution du débit sanguin et une diminution de la motilité gastro intestinale, les modifications d'absorption des médicaments sont relativement faibles et cliniquement dénuées de conséquences pour les personnes âgées. La valeur du pH gastrique augmente en raison d'une diminution de la sécrétion acide. Ce changement de pH peut entraîner une modification de la dissolution de la forme galénique, de l'état d'ionisation et de la solubilité de certaines molécules en particulier celles ayant des propriétés basiques. Il faut aussi souligner que les formes pharmaceutiques solides se délitent lentement et de manière souvent incomplète chez le sujet âgé, ce qui limite la phase d'absorption. Les formes pharmaceutiques liquides semblent mieux indiquées.(15–17)

#### La distribution

Avec le vieillissement, le compartiment grasseux augmente et l'eau totale diminue. L'augmentation de la masse grasseuse au détriment de la masse musculaire entraîne d'une manière générale une augmentation du volume de distribution des molécules lipophiles et une diminution du volume de distribution des molécules hydrophiles. Ainsi les molécules très lipophiles auront chez le sujet âgé des volumes de distribution plus grands de fait de leur répartition plus importante dans les graisses. Ces variations du volume de distribution peuvent être à l'origine de modifications de demi-vie d'élimination du médicament à condition que la clairance totale chez le sujet âgé varie dans le même sens.

De plus, les protéines plasmatiques capables de lier les médicaments sont nombreuses et de nature très différente. Les molécules à caractère acide se fixent essentiellement à l'albumine et l'albumine sérique diminue avec l'âge. En conséquence, chez le sujet âgé, la liaison aux protéines plasmatiques peut être diminuée, pour des médicaments acides très liés, tels que les céphalosporines ou les anti-inflammatoires. L'augmentation de la fraction libre plasmatique ( $f_u$ ) entraîne :

- une diminution transitoire de la concentration plasmatique totale ;
- une augmentation probable des concentrations tissulaires ;
- une modification du volume de distribution qui peut être à l'origine d'une majoration des effets thérapeutiques ou de l'apparition de phénomènes toxiques.

Il faut donc souligner l'influence de la fixation protéique sur la valeur du volume apparent de distribution. (15–17)

## Le métabolisme

Au cours du vieillissement, une diminution de la masse hépatique, une diminution du flux sanguin hépatique et une diminution du pouvoir métabolique hépatique sont observées.

La métabolisation hépatique par le système enzymatique du cytochrome P-450 diminue avec le vieillissement. Dans le cas des médicaments à métabolisme hépatique diminué, la clairance diminue généralement de 30 à 40%. Théoriquement, les doses de médicaments d'entretien doivent être diminuées de ce pourcentage ; cependant, la vitesse de métabolisation des médicaments varie fortement d'un individu à l'autre, rendant nécessaire une adaptation posologique individuelle.

Concernant le pouvoir métabolique, ce sont surtout les voies métaboliques de phase I qui sont concernées. Les plus touchées sont les réactions d'oxydation par diminution de l'activité des cytochromes P450 et les réactions de déméthylation. Habituellement, l'âge affecte peu la clairance des médicaments qui sont métabolisés par conjugaison et glucurono-conjugaison (réactions de phase II). Il faut donc adapter les doses afin d'éviter des concentrations trop élevées source d'effets secondaires plus importants. La biodisponibilité d'un médicament ayant un effet de premier passage hépatique important augmente et des phénomènes de toxicité peuvent apparaître.

D'autres facteurs peuvent également influencer sur le métabolisme hépatique des médicaments, notamment le tabagisme, la diminution du débit sanguin hépatique chez les patients insuffisants cardiaques et la prise de médicaments induisant ou inhibant les enzymes métaboliques du cytochrome P-450.

Si le métabolisme est saturé, la biodisponibilité augmente et des phénomènes de toxicité peuvent apparaître en raison d'une plus grande concentration circulante en principe actif.

Une diminution du métabolisme dans son intensité peut avoir une conséquence directe sur la biodisponibilité d'un médicament ayant un effet de premier passage hépatique important. (15–17)

## L'élimination

Un des plus importants changements pharmacocinétiques associés au vieillissement est la diminution de l'élimination rénale des médicaments (diminution de la filtration glomérulaire, diminution de la fonction tubulaire et diminution du flux sanguin rénal).

On observe donc une diminution de la clairance rénale qui concernera les médicaments dont le rein est la principale voie d'élimination. Après l'âge de 40 ans, la clairance de la créatinine diminue en moyenne de 8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/décennie; cependant, la baisse liée à l'âge varie considérablement d'une personne à l'autre. La clairance de la créatinine est utilisée pour adapter les posologies de la plupart des médicaments éliminés par le rein. Les variations des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament nécessitent son ajustement posologique afin d'éviter des phénomènes de toxicité ou au contraire une inefficacité thérapeutique. Quand le patient présente une pathologie aiguë ou souffre de déshydratation aiguë la posologie des médicaments devront

être ajustées. D'une manière générale, la posologie doit être réduite chez le sujet âgé du fait d'une diminution de nombreuses fonctions organiques. (12–14)

La population de sujets de plus de 65 ans en constante augmentation dans le monde consomme un nombre important de médicaments de différentes classes pharmacologiques. Il apparaît donc essentiel de connaître le comportement pharmacocinétique et métabolique d'un médicament administré à un sujet âgé en vue de son adaptation posologique. La connaissance des modifications des paramètres pharmacocinétiques permettra de définir la dose et l'intervalle entre les prises de façon à minimiser le risque de toxicité. L'attitude générale consiste à donner des doses plus faibles que chez le sujet jeune en surveillant éventuellement les concentrations plasmatiques pour éviter l'accumulation de substances à index thérapeutique étroit. Mais, il ne faut pas considérer que l'aspect pharmacocinétique, car les modifications de la réponse pharmacologique à un traitement chez le sujet âgé peuvent être dues aussi à des changements du nombre des récepteurs, de leur affinité et de leur efficacité. Ces modifications pharmacodynamiques sont dans certains cas aussi importantes voire plus que les variations pharmacocinétiques. La pharmacodynamie est définie comme l'action du médicament sur l'organisme ou comme la réponse de l'organisme au médicament; elle est affectée par la liaison au récepteur, les effets post-récepteurs, et les interactions chimiques. (18) Chez les personnes âgées, les effets de concentrations analogues de médicaments au niveau du site d'action peuvent être plus importants ou plus faibles que chez les plus jeunes. Ces différences peuvent être expliquées par des modifications de l'interaction médicament-récepteur, par des effets post-récepteurs ou par des réponses homéostatiques d'adaptation et, chez les patients plus fragiles, sont souvent dues à des pathologies.(19)

## 2. Facteur de risque (FDR)

Les cancers résultent rarement d'une cause unique mais plus généralement d'une association de plusieurs facteurs, dit facteurs de risque, chacun ayant une importance variable dans le déclenchement de la maladie. Le cancer du poumon est un cancer largement associé à l'exposition à des agents présents dans l'environnement général et professionnel : c'est le premier organe concerné par les substances qui vont pénétrer dans l'organisme par inhalation. (20)

Type de risque	Facteurs de risque
Fumée	Fumer des cigarettes, fumée secondaire, pollution de l'air intérieur, etc
Produits chimiques	Expositions environnementales et professionnelles aux produits chimiques et hydrocarbures aromatiques polycycliques, etc
Facteurs biotiques	Anomalie chromosomique, mutations, changements structurels, etc
Facteurs de maladies	BPCO, bronchique chronique, etc

Tableau 3 : Exemples de facteurs de risque

Voici, ci-dessus, quelques exemples de facteurs de risque du cancer du poumon. Les facteurs de risque peuvent être des facteurs de risque non modifiables ou modifiables.

Pour la prévention du cancer du poumon, la lutte contre le tabagisme est la mesure préventive la plus importante. Si l'on peut apprécier les effets de la lutte contre le tabagisme au cours des dernières décennies sur l'incidence et la mortalité de la maladie, il reste beaucoup à faire, en particulier chez les femmes et dans le domaine du dépistage du cancer du poumon. Parmi les autres priorités en matière de prévention du cancer du poumon figurent le contrôle des expositions professionnelles, ainsi que de la pollution de l'air intérieur et extérieur, et la compréhension des effets cancérigènes et préventifs de l'alimentation et d'autres facteurs liés au mode de vie.

Une personne qui est exposée à un ou plusieurs FDR peut ne jamais développer un cancer du poumon. Inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun FDR soit atteinte d'un cancer du poumon.

Le vieillissement s'accompagne d'une plus longue exposition aux FDR et donc à plus de pathologies associées ou comorbidités. Le cancer fait partie des pathologies plus fréquentes avec le vieillissement et actuellement, il est devenu une maladie du sujet âgé. L'âge moyen au diagnostic d'un cancer est actuellement proche de 70 ans, tous types de cancers confondus. En 2050, on estime qu'en France un cancer sur deux surviendra chez des personnes âgées de 75 ans et plus. (21)

D'un point de vue biologique, cancer et vieillissement sont des phénomènes très liés : le vieillissement implique des changements complexes cellulaires (sénescence), moléculaires (mutations de l'ADN) et physiologiques (diminution de la capacité à réagir à un stress) favorisant la carcinogénèse et l'apparition du cancer (22)

### **3. Rappels anatomiques et physiopathologiques**

Les poumons sont des organes doubles situés latéralement dans la cavité thoracique, séparés par le médiastin. Ils reposent sur le diaphragme. Les poumons sont divisés en plusieurs lobes, eux-mêmes divisés en plusieurs segments. Le poumon gauche comprend deux lobes et le poumon droit en compte trois.

Ils servent à respirer, c'est-à-dire à inspirer et à expirer l'air, grâce à la contraction active et automatique du diaphragme. L'air inspiré par le nez et par la bouche apporte à toutes les cellules du corps l'oxygène nécessaire à leur fonctionnement. Il circule dans la trachée qui se divise à droite et à gauche en deux bronches souches. Ces bronches souches se ramifient dans les poumons en bronches, puis en bronchioles. Elles se terminent par des alvéoles pulmonaires, petites cavités où ont lieu les échanges gazeux entre l'air respiré et le sang. L'oxygène contenu dans l'air inspiré traverse la paroi des alvéoles pour passer dans le sang. Le sang distribue ensuite l'oxygène à toutes les cellules de l'organisme. Dans le même temps, en sens inverse, le gaz carbonique rejeté par toutes les cellules du corps est ramené par le sang jusqu'aux poumons. Il traverse la paroi des alvéoles et passe par les bronches. Il est évacué par la trachée, puis le nez ou la bouche. C'est l'expiration.(23–25)

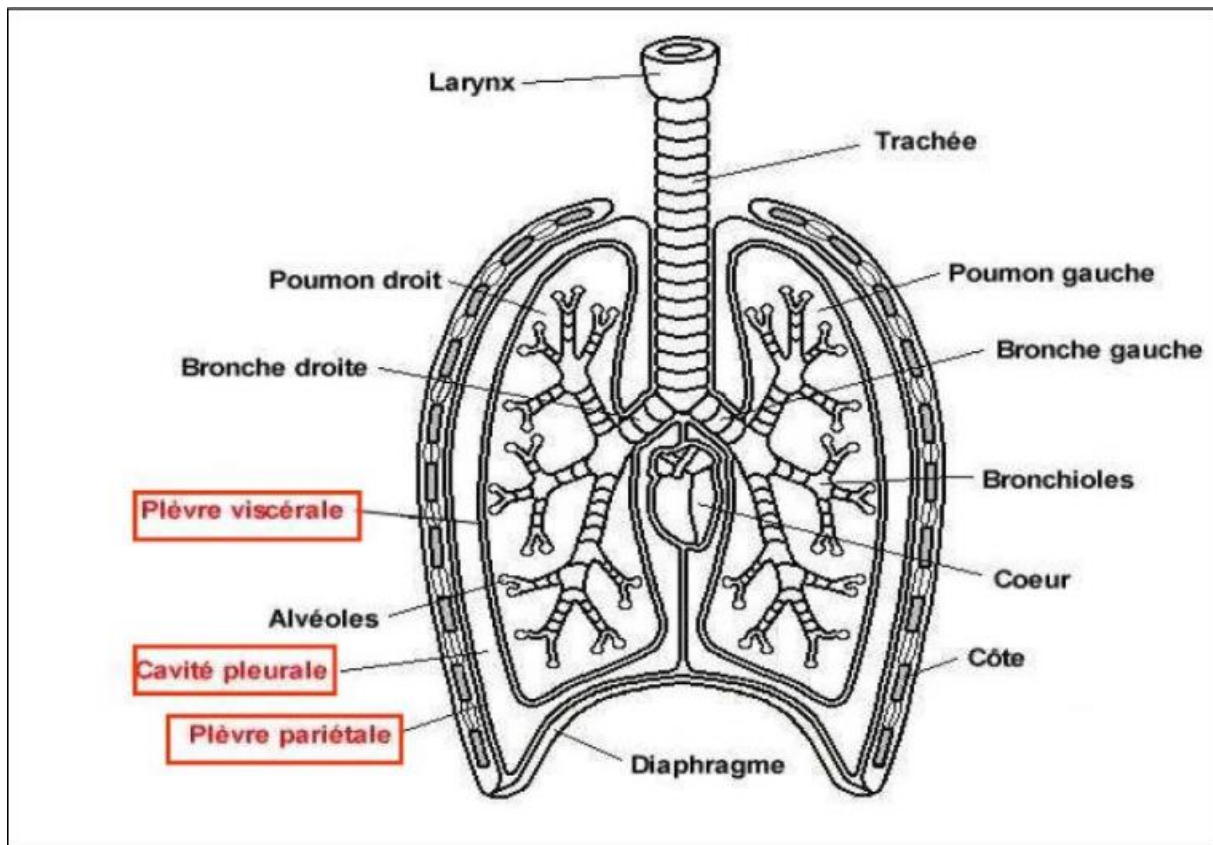


Schéma 1: Structure des poumons

### 3.1 Mécanisme de cancérisation

Chaque individu est constitué de près de centaines de milliards de cellules qui forment nos tissus et nos organes. Chaque jour, au sein de chaque organe, des milliers de cellules vont se multiplier et d'autres vont mourir. Chaque jour de nouvelles cellules remplacent les cellules vieillissantes ou endommagées qui sont détruites. Ce renouvellement constant permet d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme. Il est contrôlé par des milliers de gènes, situés dans le noyau de chaque cellule. (26)

Parfois ces gènes peuvent être endommagés causés par le vieillissement, l'hérédité, l'environnement ou notre mode de vie (tabac, alcool, exposition au soleil). Ces altérations vont parfois conduire à l'apparition de mutations. Heureusement les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger les anomalies. Lorsque les mutations sont trop importantes pour être réparées, la cellule va s'autodétruire, par apoptose. Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus ; la cellule va alors continuer à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées. Quand les gènes sont endommagés la cellule échappe à tout contrôle et se divise anormalement. Elles donnent naissance à des cellules identiques porteuses des mêmes anomalies. Ces cellules forment alors une masse appelées tumeurs, certaines tumeurs sont bénignes. Elles grossissent généralement lentement. D'autres tumeurs sont malignes, il s'agit alors de cancer. Lors que le cancer est un stade avancé il peut se propager à d'autres organes et former des métastases à distance. (27,28)

« Toutefois, en règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle possède une ou deux anomalies génétiques acquises. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui la conduit à acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée d'exposition à des agents mutagènes. (29) »

Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :

- elles sont immortelles : en se multipliant activement sans jamais mourir, elles s'accumulent pour former une tumeur
- elles n'assurent pas les fonctions des cellules normales dont elles dérivent : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale.
- elles sont capables de détourner les ressources locales pour s'en nourrir : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néo-angiogénèse.
- elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires de l'organisme et de les attaquer.

C'est l'altération de nombreuses altérations au cours du temps qui conduit la cellule saine à acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse. Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.

### *3.2 Oncogenèse et vieillissement*

Plusieurs interrelations biologiques existent entre genèse des cancers et vieillissement, expliquant en partie l'augmentation de l'incidence du cancer broncho-pulmonaire avec l'âge.

Les altérations épithéliales des voies aériennes retrouvées dans des pathologies pulmonaires peuvent augmenter significativement le risque de développer un cancer bronchique, et ce risque est de fait augmenté chez le sujet âgé soumis pendant de plus longues années à ces agressions de l'organisme. (30,31)

La sénescence cellulaire répllicative est le phénomène lors duquel les cellules perdent progressivement et irréversiblement leur capacité à se répliquer, et peut paradoxalement promouvoir le développement du cancer. (32)

Par ailleurs, l'accumulation avec l'âge dans l'organisme des radicaux libres provenant du métabolisme de l'oxygène génère un stress oxydatif toxique pour les cellules qui se majore avec le vieillissement de l'organisme. Cela implique une accumulation de molécules oxydées avec comme conséquences de cette oxydation cellulaire la dénaturation des protéines et de leur agrégation, entraînant une détérioration du fonctionnement cellulaire. Les radicaux libres sont également responsables de cassures multiples de l'ADN. Les capacités des systèmes de réparation de l'ADN diminuent avec l'âge et ceci favorise l'apparition des mutations. (33–35)

#### 4. La classification histologique des tumeurs pulmonaires

Le poumon peut être le siège de tumeurs bénignes ou malignes. Les tumeurs bénignes sont rares et ne représentent que 5 à 10% des tumeurs pulmonaires. (36) Lorsqu'un cancer apparaît, les cellules cancéreuses sont d'abord peu nombreuses et limitées aux bronches. Avec le temps, et si aucun traitement n'est effectué, la tumeur grossit et se propage à d'autres parties du poumon atteint, voire aux structures voisines de la zone où est située la tumeur (par exemple, la plèvre ou le péricarde). Des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux lymphatiques ou sanguins. Elles peuvent alors atteindre :

- les ganglions lymphatiques situés à proximité ;
- d'autres parties du corps : cerveau, os, foie, glandes surrénales (situées au-dessus des reins), peau...

Les nouvelles tumeurs formées s'appellent des métastases.

Sur le plan clinique, parmi les tumeurs malignes primitives du poumon se répartissent en deux groupes (37):

- Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent près des 85 % des cancers du poumon.
- Les cancers bronchiques à petites cellules, qui représentent près de 15 % des cancers du poumon.

Lorsque des cellules cancéreuses de ces deux grandes familles de cancers du poumon sont observées au microscope, elles n'ont pas le même aspect. C'est cette différence d'aspect qui a abouti à la classification en « cancer à petites cellules » et « cancer non à petites cellules ». Ces deux types cellulaires se comportent très différemment dans la progression du cancer et dans leur sensibilité aux traitements, d'où l'importance de les distinguer lors du diagnostic.

##### 4.1 Les cancers bronchiques non à petites cellules

Environ 80 à 85 % des cancers du poumon sont des CBNPC. Les principaux sous-types de CBNPC sont l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules. Ces sous-types, qui partent de différents types de cellules pulmonaires, sont regroupés sous le terme de CBNPC car leur traitement et leur pronostic (perspectives) sont souvent similaires. (38,39)

##### Les adénocarcinomes :

Ils représentent environ 50% de l'ensemble des CBNPC. Il prend souvent naissance en périphérie des poumons. Ce type de cancer du poumon se produit principalement chez les fumeurs ou les anciens fumeurs, mais c'est aussi le type de cancer du poumon le plus fréquent chez les non-fumeurs. (40)

C'est également le sous-type le plus fréquent chez les sujets âgés. (41)

L'adénocarcinome se trouve généralement dans les parties externes du poumon et est plus susceptible d'être détecté avant qu'il ne se propage. Les personnes atteintes d'un type d'adénocarcinome appelé adénocarcinome in situ ont tendance à avoir de meilleures perspectives que celles atteintes d'autres types de cancer du poumon.

### Les carcinomes épidermoïdes

Ils représentent environ 30% de l'ensemble des CBNPC. Ils se développent habituellement dans les grosses bronches situées dans la partie centrale du poumon. Ils sont souvent liés à des antécédents de tabagisme et ont tendance à se trouver dans la partie centrale des poumons, près d'une voie aérienne principale (bronche).(42)

### Le carcinome à grandes cellules

Ils représentent 12% des CBNPC. Ils peuvent apparaître dans n'importe quelle partie du poumon. Il a tendance à se développer et à se propager rapidement, ce qui peut le rendre plus difficile à traiter. Un sous-type de carcinome à grandes cellules, connu sous le nom de carcinome neuroendocrinien à grandes cellules, est un cancer à croissance rapide qui est très similaire au cancer du poumon à petites cellules.(43)

### Le carcinome adénoquameux

Ces carcinomes sont rares, ils représentent 0.4-4% des cas de cancer du poumon. Il est composé de deux formes principales de tumeur, l'adénocarcinome et le carcinome squameux. Chez un grand nombre de personnes souffrant de carcinomes adénoquameux, le cancer se propage au cerveau. (44)

### Le carcinome sarcomatoïde,

Les carcinomes sarcomatoïdes sont beaucoup moins fréquents. Ils représentent 0.3 à 3% de tous les carcinomes des CBNPC. La plupart des individus qui se voient diagnostiquer ce type de cancer sont d'anciens gros fumeurs ou de gros fumeurs actuels. Il pourrait y avoir un lien entre ce type de cancer et l'amiante car des individus rapportent également avoir été exposé à de l'amiante. (44)

#### *4.2 Cancer du poumon à petites cellules (CPPC)*

Environ 10 à 15 % de tous les cancers du poumon sont des cancers de type CPPC, parfois appelés cancers des cellules d'avoine. Il prend souvent naissance dans une localisation centrale du poumon. Ils sont étroitement liés à la consommation tabagique. Ce type de cancer du poumon a tendance à se développer et à se propager plus rapidement que le CBNPC. Environ 70 % des personnes atteintes d'un CPPC auront un cancer qui s'est déjà propagé au moment où elles sont diagnostiquées. Comme ce cancer se développe rapidement, il a tendance à bien répondre à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Malheureusement, pour la plupart des personnes, le cancer réapparaîtra à un moment donné. (45)

## 5. Dépistage, diagnostic et bilan d'extension

### 5.1. Dépistage

Le dépistage vise à détecter la présence d'une maladie à un stade précoce chez les personnes a priori en bonne santé et qui ne présentent pas encore de symptômes. Le cancer du poumon est le cancer responsable du plus grand nombre de décès en France lié dans 90% des cas au tabagisme.

Dans le cadre du 3<sup>ème</sup> plan Cancer 2014-2019, La HAS a évalué la possibilité et l'intérêt de dépister le cancer du poumon chez les fumeurs dans le but de détecter et de traiter la maladie à un stade précoce. (46)

La HAS a conclu que les conditions ne sont actuellement pas réunies pour que ce dépistage soit possible et utile, et insiste sur la nécessité de poursuivre la recherche sur ce cancer et d'intensifier la lutte contre le tabagisme. La maladie est difficilement détectable à un stade précoce à cause de sa rapidité d'évolution. De plus, le scanner thoracique, l'examen de dépistage génère trop de faux positifs et reste irradiant même à faible dose. Les bénéfices du dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique sont incertains.

### 5.2. Diagnostic

Plus le diagnostic de la maladie est tôt, meilleure sera la prise en charge de la maladie et plus grandes seront les chances de survie du patient.

Le poumon étant dépourvu de terminaisons nerveuses, une tumeur pulmonaire localisée n'est pas forcément douloureuse. Ces douleurs commencent à apparaître quand la tumeur atteint certains tissus proches comme la plèvre, appuie sur des structures nerveuses avoisinantes ou s'étend à d'autres organes.

Les symptômes fréquents combinent des problèmes respiratoires et une altération inexplicquée de votre état général (47):

-apparition d'une toux ou majoration d'une toux de bronchite chronique

- expectorations (crachats) sanguinolentes (hémoptysie). Une hémoptysie importante nécessite d'alerter rapidement votre médecin traitant ;
- apparition ou aggravation d'une difficulté à respirer (dyspnée ou essoufflement), en l'absence de problèmes cardiaques avérés ;
- infection pulmonaire (bronchite ou pneumonie) à répétition ;
- des douleurs importantes aiguës ou chroniques (comme un point de côté évoquant un déchirement musculaire, des douleurs de l'épaule évoquant un rhumatisme) ;
- une fatigue inhabituelle et persistante ;
- une perte d'appétit ;
- une perte de poids, notamment chez les patients âgés

Toutefois les symptômes d'un cancer du poumon ne sont pas spécifiques et apparaissent pour d'autres pathologies pulmonaires, ce qui peut expliquer certains retards diagnostiques.(48)

### *Le bilan diagnostique*

Le bilan diagnostique s'articule autour d'un examen clinique et d'une imagerie pulmonaire (radiographie, scanner, IRM). L'examen clinique permet de déterminer l'état général du patient et l'imagerie pulmonaire de repérer une éventuelle tumeur.

L'examen clinique suivi d'une radiographie thoracique sont les premières étapes pour diagnostiquer un cancer du poumon. Une radiographie des poumons peut révéler une masse ou un nodule anormal. En cas de tumeurs de petites tailles, la radiographie du thorax peut ne rien révéler alors qu'un cancer du poumon est présent. Il est alors utile de prescrire d'autres examens. La fibroscopie bronchique ou un examen d'imagerie (scanner, tomodensitométrie) peut être prescrit. La fibroscopie permet d'observer les voies aériennes à l'aide d'un tube équipé de caméra. Cette exploration est réalisée par un pneumologue, à l'hôpital ou en cabinet, sous anesthésie locale. La tomodensitométrie permet de calculer une reconstruction 3D des tissus en soumettant le patient au balayage d'un faisceau de rayons X.

### *La biopsie*

Une fois que les examens cliniques et d'imagerie ont mis en évidence une masse suspecte, une biopsie va permettre de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de cancer du poumon. La biopsie permet non seulement de savoir si le patient est bien atteint de cancer, mais aussi de préciser le type de cancer dont il souffre (cancer « à petites cellules » ou « non à petites cellules »). Les biopsies permettent de prélever un fragment de la tumeur dont l'examen microscopique est indispensable pour affirmer le diagnostic et obtenir des indications sur le type de cancer. La biopsie peut être effectuée de plusieurs façons, notamment par bronchoscopie, au cours de laquelle le médecin examine les zones anormales des poumons à l'aide d'un tube lumineux passant par la gorge puis les poumons. Parfois le scanner permet de diriger une biopsie c'est-à-dire que le radiologue se guide du scanner pour prélever un fragment d'organe ou de tumeur destiné à l'examen anatomopathologique. La biopsie peut s'effectuer parfois lors d'une exploration chirurgicale (courte hospitalisation). L'analyse minutieuse des cellules cancéreuses en laboratoire révélera le type de cancer du poumon.

### *La biologie moléculaire*

La biologie moléculaire est basée sur la détection de séquences génétiques d'ADN ou d'ARN caractéristiques d'un micro-organisme. Ces analyses permettent de déterminer les altérations de l'ADN dans les cancers, d'affiner le diagnostic et de cibler la prescription de nouveaux traitements dans les tumeurs solides. Leur mise en évidence fait appel à des techniques différentes : méthode par extraction des acides nucléiques à partir d'un échantillon ou la technique d'hybridation in situ réalisée sur des coupes de tissus provenant de biopsies ou de pièces opératoires complètes. Elles permettent d'extraire l'ADN des cellules tumorales et de les dupliquer jusqu'à obtenir une quantité suffisante pour l'analyser. Une des nouvelles méthodes d'analyse, la méthode de séquençage à haut débit (NGS) permet une caractérisation moléculaire des tumeurs en détectant et identifiant simultanément des mutations somatiques

susceptibles de bénéficier d'indications thérapeutiques spécifiques ou une combinaison de traitements ciblés. (49,50)

La demande d'analyse de mutations doit être faite au moment du diagnostic chez les patients pour lesquels un traitement est envisagé. Elle doit être faite aussi lors de la récurrence ou de la progression des patients. Les examens de biologie moléculaire orientent la prise en charge des patients vers une médecine de plus en plus personnalisée.

Pour l'analyse de l'EGFR, les deux mutations les plus fréquentes sont la délétion de l'exon 19 et de la mutation ponctuelle de l'exon 21, L858R, représentant 90% de toutes les mutations de l'EGFR. La présence de la mutation T790M et les insertions dans l'exon 20 sont associées à la résistance au traitement des inhibiteurs TK de la première génération.

Pour l'analyse de l'ALK, le FISH est actuellement considéré comme le standard car il détecte l'inversion et la translocation d'ALK, peu importe le partenaire de fusion. Le FISH est indiqué pour la sélection des patients admissibles à une thérapie avec un inhibiteur d'ALK.

#### *Analyse de l'ADN tumoral circulant*

Le terme "biopsie liquide" a été inventé pour décrire les procédures de diagnostic mises en œuvre pour détecter les biomarqueurs moléculaires présents dans le sang ou dans d'autres fluides corporels (par exemple, l'urine ou le liquide céphalorachidien) des patients.

L'analyse de l'ADN d'origine tumoral qui circule dans le sang des patients porteurs d'une maladie cancéreuse est un outil récent dans la prise en charge des tumeurs solides.

Lorsqu'une cellule tumorale meurt, elle libère des molécules d'ADN de son génome fragmenté dans la circulation sanguine. Ces acides nucléiques présents dans le sang peuvent être purifiés et analysés. Celle-ci peut se faire de manière ciblée par des techniques de PCR en temps réel, par des méthodes de PCR digitale ou par des méthodes multiparamétriques en NGS avec divers types de procédés de préparation.(49)

Les données générées par l'analyse des biopsies liquides ont montré l'énorme potentiel de cette approche qui pourrait avoir un impact révolutionnaire sur la pratique clinique.

Il permet, à partir d'un simple prélèvement sanguin, de déterminer le statut mutationnel, d'envisager un suivi moléculaire de la réponse au traitement, d'identifier et de suivre un mécanisme de résistance et d'anticiper une progression tumorale.

Les biopsies liquides sont particulièrement intéressantes par leur accessibilité en comparaison aux prélèvements tissulaires. D'autre part, la biopsie liquide ne permet pas de connaître l'histologie de la tumeur et de son microenvironnement, contrairement à l'analyse tissulaire. Elle peut par contre mieux refléter l'hétérogénéité tumorale que la biopsie tumorale qui ne reflète que la biologie de la zone prélevée.(51)

Cette méthode est essentiellement utilisée pour la recherche des mutations EGFR dans les cancers du poumon. (52)

La disponibilité d'un large éventail de thérapies ciblées a créé le besoin d'un profilage moléculaire efficace des patients.

Une fois le diagnostic de cancer du poumon confirmé, d'autres examens sont nécessaires pour déterminer quelle est l'étendue de la maladie.(48)

### *5.3. Bilan d'extension*

Pour définir le stade de la maladie et de déterminer les possibilités chirurgicales éventuelles et les traitements médicaux complémentaires les plus adaptés, le médecin établit un bilan d'extension. L'ordre dans lequel ils sont effectués peut varier d'une personne à l'autre et ils ne sont pas tous systématiques.

Celui-ci repose sur un ou plusieurs examens comme par exemple :

#### La médiastinoscopie

La médiastinoscopie est une procédure chirurgicale thoracique réalisée à l'aide d'un médiastinoscope pour examiner le médiastin. Cet examen est pratiqué en salle d'opération sous anesthésie générale, nécessite une incision au niveau du cou. Le médiastinoscope est inséré et avance le long du tractus ce qui permet de prélever les ganglions et les masses lymphatiques. Une fois prélevés, les ganglions sont analysés : s'ils contiennent des cellules cancéreuses, cela signifie que la maladie a commencé à s'étendre localement.(53)

#### La tomographie à émission de positons

La tomographie à émission de positons, également appelée TEP ou PET scan, est un type d'imagerie de médecine nucléaire. L'un des aspects intéressants de la TEP est l'utilisation de molécules de traceurs qui peuvent être marquées avec des radio-isotopes à courte durée de vie d'éléments naturels présents dans le corps. Comme les cellules cancéreuses présentent un dérèglement d'un certain nombre de processus cellulaires physiologiques, différents traceurs ont été développés pour tester ces processus in vivo. Le radio-traceur le plus largement utilisé en oncologie clinique est l'analogue du glucose [18F] fluorodésoxyglucose, qui permet d'évaluer l'utilisation du glucose cellulaire. La TEP consiste donc à injecter dans l'organisme une substance radioactive qui se fixe spécifiquement sur les cellules se multipliant de façon anarchique. Les médecins peuvent ainsi visualiser les cellules cancéreuses en division qui ont éventuellement disséminé dans l'ensemble de l'organisme (à l'exception du cerveau). Ceci étant dit, tout ce qui est « marqué » par la substance radioactive n'est pas forcément cancéreux et à l'inverse, tous les cancers n'ont pas la caractéristique de fixer la substance.(54,55)

#### La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est un test qui révèle les changements ou des anomalies dans les os. Cet examen, pratiqué sans hospitalisation dans un service de médecine nucléaire, nécessite l'injection d'un radio-traceur dans une veine de sorte qu'il circule dans le sang. Cette substance radioactive se fixe sur les os. Une cartographie du squelette est ainsi dressée et permet de visualiser les éventuelles zones anormales.(56)

### Le scanner (ou tomodensitométrie)

Un scanner utilise les rayons X pour obtenir des images détaillées du corps en coupe transversale. Ceci permet de montrer la taille, la forme et la position de n'importe quelle tumeur pulmonaire et peut aider à trouver des ganglions lymphatiques. Ce test peut également être utilisé pour rechercher des masses dans les glandes surrénales, le foie, le cerveau et d'autres organes qui pourraient être dues à la propagation du cancer du poumon. Ces examens ne sont pas douloureux mais nécessitent une immobilisation de quelques minutes. Parfois, le scanner est complété ou remplacé par une IRM.(57)

### L'angiographie

Cet examen est une procédure utilisée pour faire des images des vaisseaux sanguins. Un produit de contraste est injecté dans l'artère afin que les vaisseaux sanguins soient visibles. Elle peut être utilisée pour visualiser l'irrigation sanguine d'une tumeur, voir jusqu'où le cancer s'est propagé ou aider à planifier le traitement, y compris l'embolisation ou la chimioembolisation.

### L'IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale

L'IRM cérébrale est l'examen radiologique dans la détection des métastases cérébrales car des tumeurs localisées dans les poumons peuvent métastaser au cerveau par voie hémotogène. Les métastases cérébrales les plus fréquemment rencontrées proviennent des cancers du poumon (petites cellules, adénocarcinome) ou du sein. (58)

### Autres examens

L'échographie hépatique permet de rechercher des nodules hépatiques malins.

L'échographie endo-oesophagienne pour examiner le cœur, les valves et les cavités. Il consiste à introduire par la bouche un capteur ultrasonore jusque dans l'œsophage.

Différentes explorations fonctionnelles respiratoires (par exemple la spirométrie) sont également réalisées. Elles permettent d'évaluer la capacité respiratoire du patient et de déterminer si une intervention chirurgicale peut être réalisée, sans provoquer d'essoufflement ou de difficultés respiratoires graves.

### *5.4 Stade de la maladie*

L'extension de la maladie s'évalue en stades suivant la taille de la tumeur en suivant la classification T.N.M. (taille et localisation de la tumeur – T1 à T4 ; ganglions atteints ou non – N0 à N3 ; présence ou non de métastases– M0 à M1). (59,60)

Le TNM [Annexe 2] est un système de classification des tumeurs cancéreuses solides. La classification internationale permet de se rendre compte du stade d'un cancer.

La tumeur primitive est définie en fonction de sa taille et de son extension aux tissus avoisinants et est classée de T0 à T4. La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la

taille de la tumeur.

Les ganglions sont classés en fonction de leur nombre, de la taille et de leur extension locale. Ils sont classés de N0 à N3. La lettre N est l'initiale de node qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis.

Les métastases sont classées en fonction de leur absence ou de leur présence et se classent de M0 à M1.

Des lettres ABC peuvent être ajoutées aux chiffres pour donner plus de précision de l'étendue de la tumeur. Exemple : T1aN0M0

Certaines tumeurs peuvent être classées Tis qui signifie « in situ ». Ces tumeurs sont à leur premier stade de développement, avant qu'elles deviennent invasives.

Au terme du bilan, le médecin a une description précise de la maladie qui lui permet de la classer dans un système de classification clinique.

Les stades du cancer [Annexe 3] du poumon sont indiqués par des chiffres romains qui vont de 0 à IV. Il y a 4 stades qui globalement s'appuient sur le TNM et que l'on peut décrire ainsi :

- Le stade 1 qui correspond à une tumeur unique et de petite taille (ex: T1N0M0)
- Le stade 2 qui correspond à un volume local plus important (ex.: T2N0M0)
- Le stade 3 qui correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques et/ou des tissus avoisinants (ex: T1N1M0 ou T3N0M0)
- Le stade 4 qui correspond à une extension plus large et/ou une dissémination dans l'organisme sous forme de métastases (ex: T2N1M1 ou T4N0M0)

Chacun des stades, excepté le IV, est subdivisé en deux catégories A et B, par exemple pour le stade I, IA et IB.

Pour résumé :

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1c
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 3 : 8ème classification TNM du cancer du poumon

La classification TNM permet d'orienter la stratégie thérapeutique initiale basée sur la distinction entre les stades précoces où la maladie est localisée (stades I et II) et les stades étendus où la maladie est localement avancée (stade III) ou métastatique (stade IV).

Le stade posé à l'issue du bilan diagnostique est qualifié de clinique (cTNM). Pour les cancers du poumon, il est fréquent que le stade soit réévalué après la chirurgie. Le stade déterminé à l'issue de la chirurgie est appelé pathologique (pTNM).

Avec l'identification du type et du grade de la tumeur cancéreuse, le reste du bilan d'extension permet de définir le pronostic de la maladie et le plan de traitement.

## **II-Les Thérapeutiques dans le cancer du poumon**

Il existe trois principaux types de traitements du cancer du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux comme la chimiothérapie conventionnelle, les thérapies ciblées ou l'immunothérapie spécifique. Ces options peuvent être utilisées seules ou associées les uns aux autres. La prise en charge des cancers du poumon avancés a été transformée ces dernières années par la personnalisation des traitements. (61,62)

### **1. La chirurgie**

La chirurgie a pour objectif d'enlever la tumeur dans sa totalité. Il existe trois types d'intervention : la lobectomie, la pneumonectomie et la segmentectomie. La lobectomie consiste à enlever le lobe du poumon où siège la tumeur. La pneumonectomie consiste à enlever la totalité du poumon appelé aussi résection totale. Puis la segmentectomie consiste à retirer qu'un ou plusieurs segments du poumon. Ces interventions chirurgicales sont réalisées sous anesthésie générale. Elle dure en moyenne deux heures. (63)

Il est parfois nécessaire d'intervenir également sur des structures voisines. L'intervention est associée à un curage ganglionnaire, permettant de retirer les ganglions lymphatiques. En effet, la présence de ces cellules dans les ganglions lymphatiques indique que la maladie a commencé à s'étendre. Cette information est indispensable pour les médecins qui peuvent alors décider des éventuels traitements complémentaires à administrer au patient à l'issue de la chirurgie.

Dans le cas de certaines tumeurs pulmonaires, les patients peuvent bénéficier de techniques d'ablation moins invasives que la chirurgie. Il peut s'agir d'ablation par radiofréquence (RFA) (ou thermoablation) qui consiste à détruire les tumeurs en utilisant une électrode qui émet une chaleur. Cette technique consiste à appliquer un courant alternatif à haute fréquence par le biais d'une électrode directement introduite dans la tumeur. La procédure est le plus souvent réalisée grâce à un guidage sous un scanner.(64)

### **2. La radiothérapie**

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants de haute énergie qui détruisent les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier et en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. C'est un traitement loco-régional de telle façon que les rayonnements soient dirigés avec précision. La radiothérapie est indolore, mais elle peut entraîner un certain nombre d'effets indésirables. Ils disparaissent habituellement quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement.(65)

La radiothérapie conformationnelle 3D est la technique la plus utilisée aujourd'hui. Cette technique permet de faire correspondre le plus précisément possible le volume sur lequel vont être dirigés les rayons, au volume de la tumeur. Elle utilise des images en 3D de la tumeur et

des organes avoisinants obtenues par scanner, parfois associées à d'autres examens d'imagerie. Elle délivre des doses efficaces de rayons en limitant l'exposition des tissus sains. (66)

La radiothérapie conformationnelle rotationnelle en modulation d'intensité consiste à faire varier la forme du faisceau au cours d'une même séance pour s'adapter précisément au volume à traiter, et ce même s'il comporte des creux ou des concavités.(67)

La radiothérapie stéréotaxique est une technique d'irradiation de très haute précision indiquée que pour des petites tumeurs. Elle utilise des microfaisceaux convergents permettant de délivrer une très forte dose tout en préservant les tissus sains adjacents. (68)

### **3. Les traitements médicamenteux**

Plusieurs types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du poumon après leur diagnostic. Les traitements médicamenteux contre le cancer sont des traitements généraux qui agissent dans l'ensemble du corps. La chimiothérapie conventionnelle, les thérapies ciblées ainsi que les molécules d'immunothérapies spécifiques n'ont pas le même mode d'action.

#### *3.1 La chimiothérapie*

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux qui utilise des produits chimiques puissants pour tuer les cellules cancéreuses. Elles agissent sur les mécanismes de la division des cellules. Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie différents. Les médicaments de chimiothérapie peuvent être utilisés seuls ou en combinaison pour traiter une grande variété de cancers. Les principales molécules utilisées sont les sels de platine (cisplatine, carboplatine), la vinorelbine, l'étoposide, la gemcitabine, le pemetrexed et les taxanes (docétaxel et paclitaxel). Leur administration se fait le plus souvent par perfusion intraveineuse et parfois par voie orale. Chaque séance de chimiothérapie est appelée « cycle ». Chaque cycle est suivi d'une période de repos. Le traitement s'étend généralement sur une période de 3 à 4 mois minimum. La chimiothérapie détruit les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines qui se multiplient rapidement. C'est la raison pour laquelle les chimiothérapies sont souvent associées à des effets secondaires. À l'arrêt du traitement, ces effets secondaires diminuent ou cessent.(65,69,70)

#### *3.2 Les thérapies ciblées*

A partir des années 2000, les thérapies ciblées ont constitué une nouvelle classe thérapeutique de traitement anti-tumoral, dont le nombre de molécules disponibles et le nombre d'autorisations de mise sur le marché (AMM) n'a cessé d'augmenter. Le terme de « thérapie ciblée » reflète le fait que ces traitements sont développés pour bloquer une anomalie moléculaire identifiée dans la tumeur et impliquée dans les mécanismes de l'oncogénèse (prolifération tumorale, angiogénèse...). Les thérapies ciblées sont des traitements médicamenteux qui ciblent des molécules spécifiques comme les protéines, qui contrôlent la manière dont les cellules se développent, se divisent et se propagent. Au fur et à mesure que les chercheurs en apprennent davantage sur les modifications de l'ADN et sur les protéines à

l'origine du cancer, ils sont mieux à même de concevoir des traitements prometteurs qui ciblent ces molécules (71) Elles bloquent des mécanismes spécifiques de croissance ou de propagation des cellules cancéreuses en interférant avec des altérations moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine de leur développement ou de leur dissémination. Cette prise en charge thérapeutique centrée davantage sur les anomalies moléculaires que sur l'origine de la tumeur primitive, constitue le champ de la « médecine de précision ».

Une cible moléculaire en cancérologie est une anomalie moléculaire qui joue un rôle essentiel dans le processus d'oncogenèse. C'est ce qu'on appelle les drivers oncogéniques. Les cibles peuvent être des protéines impliquées dans une voie de signalisation de prolifération de la cellule tumorale [EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), mTOR, Kit, etc.] ou indirectement une voie de prolifération de cellules faisant partie de l'environnement tumoral, comme l'angiogenèse.(72) Pour qu'une cible soit pertinente, elle doit être exprimée par un grand nombre de cellules tumorales et être accessible à une thérapeutique.

Une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée avant tout traitement de première ligne au stade avancé ou métastatique. En cas d'insuffisance de tissu tumoral ou d'impossibilité de biopsie (notamment chez les patients les plus vulnérables), une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable.(73) Le type de médicament proposé dépend de la mutation génétique détectée lors des analyses et de l'existence de médicaments qui ciblent cette mutation. Ainsi si mise en évidence d'une mutation de résistance, le dossier sera discuté en RCP pour inclusion dans un essai thérapeutique ou pour proposer une thérapie ciblée auquel la tumeur est sensible. Le type de médicament ciblé dépend de la mutation détectée lors de l'analyse et de l'existence de médicament qui ciblent cette mutation.

Les thérapies ciblées actuellement utilisées appartiennent à 2 grandes classes pharmacologiques: les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Nous avons choisi de nous intéresser aux inhibiteurs des tyrosines kinases utilisés dans le traitement du CBNPC dans ce travail. Nous allons décrire le mécanisme d'action des inhibiteurs de tyrosine kinases et pour cela nous allons évoquer le rôle des récepteurs Tyrosine-Kinase.

### 3.2.1 Les récepteurs à activité tyrosine kinase

De façon physiologique, l'activation des récepteurs tyrosine kinase est due à la dimérisation de ces récepteurs après fixation de leur ligand (côté extracellulaire). Du côté intracellulaire, ceci provoque la phosphorylation croisée du récepteur, au niveau des domaines catalytiques tyrosine-kinase. Pour chaque résidu tyrosine phosphorylé se trouve une molécule d'ATP (Adénine triphosphate) consommée. Ces domaines phosphorylés sont ensuite reconnus par des protéines dites adaptatrices. Ces protéines cytoplasmiques sont à leur tour phosphorylées sur un résidu tyrosine et peuvent par cet état recruter d'autres protéines appartenant à la voie de signalisation déclenchée. L'activation de cette tyrosine kinase permet d'induire la différenciation, la survie et la croissance cellulaire et au contraire de bloquer l'apoptose,

conduisant ainsi à une prolifération exponentielle des cellules de la tumeur. D'où l'intérêt des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) pour bloquer l'activité de ces TK.(72,74-76)

Nous pouvons citer comme exemple le récepteur de l'EGFR, ROS1 ou ALK. Par conséquent, une mutation dans le gène EGFR peut provoquer une croissance et une division cellulaire tumorale plus importante qu'à l'habitude.

### 3.2.2 Les ITK

L'ITK entre en compétition avec l'ATP (Adénosine triphosphate) sur son site de fixation. Ce sont donc des molécules dont la structure se rapproche de celle de l'adénine. La protéine substrat ne peut pas être phosphorylée et donc activée, bloquant ainsi la transduction du signal. Cette action permet d'inhiber de façon sélective la prolifération des cellules tumorales et de déclencher leur apoptose. En bloquant ces tyrosines kinases, les inhibiteurs contribuent à limiter la division et le développement des cellules cancéreuses. (63,77)

#### 3.2.2.1 Les inhibiteurs de Tyrosine kinase de l'EFR en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

En France, les mutations EGFR sont détectées chez 10-12% des patients atteints de CBNPC. (78) Chez les patients âgés de 80 ans, une étude a montré que les mutations EGFR se retrouvaient dans des proportions similaires à celles des patients plus jeunes.(79) Le géfitinib et l'erlotinib sont des inhibiteurs de tyrosine kinase EGFR de 1<sup>ère</sup> génération.

Les thérapies ciblées utilisées dans le cancer du poumon dans le traitement des patients atteints de CNPC EGFR muté métastatique sont l'afatinib (2<sup>ème</sup> génération), l'osimertinib (3<sup>ème</sup> génération) et le dacomitinib (2<sup>ème</sup> génération).

#### 3.2.2.2 Les inhibiteurs de Tyrosine kinase de l'ALK

Le traitement de première ligne pour les cancers de stades avancés avec réarrangement ALK sont soit l'alectinib ou le brigatinib. Le crizotinib, le lorlatinib, l'alectinib, céritinib et le brigatinib font partie des options de traitement du cancer du poumon avec réarrangement ALK en seconde ligne de traitement. Ils disposent tous d'une AMM dans cette indication. Les réarrangement ALK sont détectées chez 3% à 5% des patients atteints de CBNPC.(80-83)

#### 3.2.2.3 Les inhibiteurs de Tyrosine kinase ROS 1 en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

Semblables à ALK, les réarrangements ROS1 sont peu fréquents (environ 1% des CBNPC) et sont surtout diagnostiqués à un âge jeune.(79) Le crizotinib possède aujourd'hui une AMM en première ligne de traitement chez les patients atteints de CBNPC métastatiques avec un réarrangement ROS1.

#### 3.2.2.3 Les inhibiteurs de Tyrosine kinase BRAF V600E en 2<sup>nde</sup> ligne de traitement

L'association dabrafénib et trametinib est indiquée en seconde ligne (après chimiothérapie et/ou immunothérapie) chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation BRAF V600E.

#### 3.2.2.4 Les inhibiteurs de Tyrosine kinase MET

Les mutations du site d'épissage de l'exon 14 sont relativement rares, retrouvées dans 3% à 4% des CBNPC. (84) Les mutations MET sont plus fréquentes chez les sujets âgés et doivent être très spécifiquement recherchées.(85–87) En France, en cas de mutation MET ex14, une inclusion dans un essai thérapeutique est possible ou une demande de remboursement temporaire d'utilisation pour le crizotinib est en cours. Une ATU nominative pour le capmatinib peut être demandée en seconde ligne.

#### 3.2.3 Les Anticorps monoclonaux

Les molécules anti-angiogéniques (anti-VEGF) sont une catégorie de thérapie ciblée. Elles se lient au VEGF, facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, inhibent la néo-angiogénèse, c'est-à-dire le développement des vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur, l'empêchant ainsi de croître. Le principal anticorps anti-VEGF est bevacizumab. L'anti-angiogénique est associé avec la chimiothérapie conventionnelle.

Les molécules de thérapie ciblée peuvent être prescrites successivement. En cas de récurrence ou si la thérapie ciblée proposée reste sans effet, on réalise parfois une nouvelle biopsie. L'objectif est alors de dresser la carte d'identité de la tumeur afin d'identifier d'autres anomalies qui pourraient être ciblées par d'autres thérapies, disponibles ou en cours de développement. Des anomalies des gènes EGFR et ALK sont fréquemment recherchées car leur présence permet la prescription de médicaments particuliers. D'autres mutations (HER2, KRAS, BRAF, PI3K, ROS1, MET, MEK et RET) peuvent également être recherchées afin d'orienter le patient vers de nouveaux traitements en essai.(88)

### 3.3 L'immunothérapie

L'immunothérapie est une approche thérapeutique en plein essor qui agit sur le système immunitaire pour lutter contre la tumeur. Les cellules immunitaires sont stimulées afin de reconnaître les cellules cancéreuses et de les détruire. L'organisme devient en capacité de reconnaître les cellules cancéreuses et de les éliminer. Certains types détruisent les cellules cancéreuses ou bien contrôlent ou modifient leur comportement. D'autres renforcent le système immunitaire, maîtrisent les symptômes ou atténuent les effets secondaires du traitement. Les molécules d'immunothérapie sont délivrées par une injection intra-veineuse en hospitalisation de jour le plus souvent.(89,90)

L'immunothérapie est une approche prometteuse qui comprend plusieurs grandes stratégies.

La première consiste à cibler le système immunitaire de manière non spécifique, soit avec des cytokines (interleukine 2 et interféron) ou soit avec les inhibiteurs de checkpoints (anti-CTLA-4, anti-PD1 et anti-PD-L1).

Nous pouvons citer à titre d'exemple le mécanisme d'action de l'inhibiteur de checkpoints : anti-PD1. La molécule de costimulation PD-1 (Programmed cell Death-1) est exprimée à la surface des lymphocytes T. Son ligand, le PDL-1, est pour sa part exprimé par les cellules

tumorales. La liaison de PD-L1 avec PD-1 endort le système immunitaire, inhibe les lymphocytes T. Il apparaît alors une croissance de la cellule cancéreuse, rendant invisible la cellule cancéreuse au système immunitaire du patient. Les traitements empêchent l'inhibition et donc activent la réponse lymphocytaire T. Lorsque cette liaison est bloquée, le système immunitaire est alors capable de reconnaître et de réagir contre les cellules cancéreuses.

La cellule tumorale utilise cette voie d'échappement de façon spontanée pour empêcher la cellule immunitaire de réagir. Donc la cellule tumorale sur-exprime à la surface PD-1. La tumeur réagit au système immunitaire, on peut avoir une réaction immunitaire tumorale. Une voie de résistance qui est à l'origine de cette révolution. (72,91)

La deuxième est un ciblage plus spécifique, les virus oncolytiques, virus conçus pour infecter spécifiquement les cellules tumorales. La stratégie est d'injecter le vaccin contenant les virus oncolytiques. Ceci produit deux effets : le vaccin qui infecte la cellule cancéreuse tue la cellule cancéreuse et cette cellule cancéreuse morte devient visible au système immunitaire. Ils conduisent à la régression tumorale dont la lyse directe des cellules cancéreuses et la stimulation d'une réponse immunitaire anti-tumorale. (72,91)

Enfin, la troisième stratégie réside dans les thérapies cellulaires adoptives. Ceci consiste à prélever les lymphocytes T du patient. Ces lymphocytes T sont modifiés par reprogrammation génétique afin d'exprimer à leur surface un récepteur chimérique appelé CAR (Chimeric antigen receptor) leur permettant de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses. Les nouveaux lymphocytes T génétiquement modifiés sont ensuite réinjectés au patient et dès lors que les lymphocytes CAR-T seront en contact avec les cellules cancéreuses, ils s'activeront et entraîneront une réponse immunitaire ciblée pour qu'ils ciblent les cellules cancéreuses.(92–94)

Le choix et l'ordre des traitements des cancers du poumon dépendent notamment du type de cancer et de l'étendue du cancer au moment du diagnostic, autrement dit de son stade.

#### **4. Douleurs et soins de support**

Les soins de support proposent une approche globale de la personne et visent à assurer la meilleure qualité de vie possible pour les personnes malades, sur le plan physique, psychologique et social. (95) Ils permettent de prévenir et de soulager la souffrance grâce à l'identification précoce, à l'évaluation correcte et au traitement de la douleur et d'autres problèmes, qu'ils soient physiques, psychosociaux ou spirituels.(96)

La douleur liée au cancer reste un problème important et souvent non résolu. (97)Au moins 50 % des patients atteints d'un cancer présentent des douleurs. Les personnes âgées ont souvent tendance à minimiser leurs douleurs qu'elles pensent inéluctablement liées au vieillissement de leur corps. (98,99)Malheureusement, de nombreuses études ont montré que les patients âgés sont souvent sous-traités pour la douleur, avec des schémas comprenant des doses plus faibles d'analgésiques et l'utilisation de médicaments antidouleur non opiacés uniquement.(100)

Cependant, il a été démontré que la douleur non contrôlée peut aggraver la fragilité du patient et participe à la détérioration des performances et de la qualité de vie des patients gériatriques en cancérologie. (101)

Les lignes directrices du « National Comprehensive Cancer Network » (NCCN), de l'« European Society for Medical Oncology » (ESMO) et de l'« American Geriatrics society » (AGS) recommandent l'utilisation de l'échelle séquentielle de l'OMS à trois étapes pour les analgésiques, des non-opioïdes aux opioïdes faibles en passant par les opioïdes forts. (102) Il s'agit de la même approche pharmacologique que pour les jeunes adultes, mais avec la consigne de "commencer doucement et d'aller lentement" comme règle générale du titrage des opioïdes. Cette stratégie permet de compenser d'éventuels problèmes tels qu'une diminution du métabolisme des médicaments et un dosage précis de l'effet. (103–106)

Une attention particulière doit être accordée à cette population âgée en s'assurant d'une connaissance continue de la forte prévalence de la polymédication, du risque d'interactions médicamenteuses et des modifications physiologiques affectant le métabolisme de l'analgésique. Une surveillance attentive des patients fragiles est nécessaire pour évaluer et gérer efficacement la douleur tout en minimisant le potentiel d'effets indésirables.

## **5 Modalités de traitement du cancer bronchique chez les patients âgés**

### **5.1 Évaluation gériatrique pré-thérapeutique**

Même chez les patients âgés, les traitements disponibles permettent d'espérer un bon contrôle de la plupart des cancers, voire même des possibilités de guérisons dans certaines situations. Malheureusement, plus l'âge augmente, plus le risque de mauvaise tolérance des traitements anticancéreux se majore ce qui expose les patients à deux risques :

-soit la réduction, voire la suppression, systématique des traitements conduisant à un risque de perte de chance,

-soit application sans précaution du traitement standard, exposant les patients à un risque de toxicité avec retentissement physique immédiat, mais également à des conséquences plus larges, éventuellement durables, sur leurs conditions de vie.

Chez les sujets les plus fragiles, le risque de toxicités létales peut être élevé et il devient alors essentiel d'en prévenir la survenue et donc de chercher à identifier des facteurs prédictifs.

Une évaluation détaillée de l'état du patient est donc nécessaire. L'évaluation gériatrique approfondie (EGA) est une méthode qui a démontré son intérêt pour dépister nombre de problèmes gériatriques et qui est potentiellement capable d'améliorer la survie, l'état cognitif et physique des patients et d'augmenter les chances de rester à domicile. (107,108). En complément du bilan oncologique, il est maintenant reconnu qu'elle est utile à la prise en charge des patients pour déclencher des interventions adaptées chez ceux qui le justifient. (109,110) Le jugement clinique seul n'est pas suffisant pour planifier un traitement dans cette population très hétérogène, seule une évaluation gériatrique globale et multidisciplinaire, à l'aide d'outils

validés, permettra de cibler adéquatement les patients pouvant bénéficier d'un traitement oncologique standard et de proposer des options thérapeutiques adaptées aux patients plus fragiles.

L'évaluation détermine l'état de santé d'un individu âgé. Le but étant de proposer une prise en charge gériatrique appropriée. Cet outil aide à déterminer si les bénéfices attendus du traitement sont supérieurs aux risques chez les patients âgés atteints de cancer qui ont une espérance de vie réduites. Cet outil aide à déterminer si les bénéfices attendus du traitement sont supérieurs aux risques chez les patients âgés atteints de cancer qui ont une espérance de vie réduites. Elle associe de nombreux outils d'évaluation testant plusieurs domaines, présentés ci-dessous (111):

Domaine	
Etat fonctionnel	Activities of Daily Living (ADL) de Katz : activités de la vie quotidienne (alimentation, toilette, habillage ...) Instrumental Activities of Daily Living (IADL) de Lawton : activités instrumentales de la vie quotidienne (téléphone, courses, entretien ménager, déplacements...) Test de marche (Timed Get up and Go) Force de préhension
Comorbidités	Cumulative Illness Rating scale for Geriatrics CIRS-G ou le score de Charlson
Etat nutritionnel	Poids, Body Mass Index (BMI) Mini Nutritional Assessment (MNA)
Etat cognitif	Mini Mental State Examination (MMSE)
Etat psychologique	Geriatric depression scale (GDS)
Statut socioéconomique	Conditions de vie, entourage, auxiliaire de vie
Qualité de vie	QLQ- C30 [Annexe 4] et ELD14 [Annexe 5]

Tableau 4 : Principaux outils utilisés pour l'évaluation gériatrique approfondie

Néanmoins, l'application de cette méthode à tous les patients de plus de 70 ans atteints de cancer permet d'observer rapidement qu'une partie d'entre eux ne justifie pas une telle évaluation et peut être traitée selon les référentiels standards sans modification hormis quelques précautions supplémentaires selon les traitements proposés tels des facteurs de croissance granulocytaires si le risque hématologique le justifie. (109,112,113)

Les outils de repérage de la fragilité gériatrique en cancérologie les plus utilisés sont le G8. (114)

Le G8 [Annexe 6] permet de refléter les multiples caractéristiques du sujet âgé : les comorbidités, les fonctions cognitives et de l'humeur, l'état nutritionnel et fonctionnel et les dépendances. Ce score varie entre 0 et 17. Il est considéré comme anormal lorsqu'il est inférieur

ou égal à 14.(115) Les patients présentant un score inférieur au seuil relèvent d'une évaluation gériatrique plus complète et une prise en charge appropriée.

Elle apporte en effet des éléments sur la tolérance prévisible des traitements et sur le risque de mortalité. Le statut fonctionnel du patient âgé atteint de cancer est prédictif de sa survie, de la toxicité de la chimiothérapie, de la morbidité postopératoire et de la mortalité. Les comorbidités sont un indicateur de pronostic clé. (116,117) Leur présence est associée à une réduction de l'espérance de vie et à une moins bonne tolérance aux traitements. (118)

### 5.1 Le traitement des cancers pulmonaires à petites cellules

Le cancer du poumon à petites cellules se propage rapidement vers des régions éloignées du poumon. La chimiothérapie peut agir sur des sites tumoraux qui ne seraient pas visibles lors des examens. Une radiothérapie du thorax est parfois proposée, en fonction de l'extension initiale de la maladie. Une radiothérapie cérébrale est très souvent indiquée, même en l'absence de métastases cérébrales visibles sur le scanner ou l'IRM. La durée totale du traitement est souvent proche de six mois. Il n'existe pas de thérapie ciblée pour ce type de cancer du poumon. (65)

### 5.2 Le traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules

Le tableau suivant présente les principales possibilités thérapeutiques du cancer bronchique non à petites cellules en fonction de l'étendue de la maladie. Toutes les situations ne sont pas décrites.

<b>Étendue de la maladie au moment du diagnostic</b>	<b>Principales possibilités de traitement</b>
Cancer localisé (stade I et II)	<p><u>Stade I et II opérable</u></p> <p>Lorsque la tumeur est localisée et opérable et que le patient ne présente pas de contre-indication, la chirurgie est le traitement de référence.(119) Celle-ci comprend le retrait de tout ou une partie du poumon où se trouve la tumeur ainsi qu'un curage ganglionnaire. Dans certains cas, une chimiothérapie et/ou une radiothérapie postopératoire peuvent être proposées.</p> <p>L'amélioration des techniques d'anesthésie permet de nos jours d'envisager une anesthésie générale chez de plus en plus de sujet âgé. L'évaluation prise du risque anesthésique est donc essentielle chez le sujet âgé et doit être prise en compte dans la balancé bénéfice/risque d'une proposition thérapeutique chirurgicale. Les patients âgés avec un état fonctionnel et cardio-respiratoire conservé restent de bons candidats pour une résection anatomique. Le bilan opératoire doit permettre au praticien de s'assurer d'une part de l'opérabilité du patient et d'autre part de la résécabilité de la maladie. Pour les patients les plus fragiles, des alternatives à la chirurgie peuvent également être</p>

	<p>proposées grâce aux autres traitements loco-régionaux. La radiofréquence constitue souvent une alternative moins traumatisante que la chirurgie, permet de traiter des patients âgés fragiles ou avec une fonction pulmonaire limite.</p> <p><u>Stade I et II non opérables</u></p> <p>Lorsque la tumeur est jugée inopérable mais reste localisée au thorax, une radiothérapie est indiquée. Elle peut être associée à une chimiothérapie, selon l'état de santé général du patient. Les patients fragiles peuvent se voir proposer une adaptation des modalités de la radiothérapie. Par exemple, un traitement hypofractionné, on parle alors de radiothérapie en conditions stéréotaxiques. (63,120)</p>
<p>Cancer localement avancé (Stade III)</p>	<p><u>Stade IIA opérable et résécable</u></p> <p>Une chirurgie peut être proposée. Dans certains cas précède une chimiothérapie conventionnelle.</p> <p><u>Stade IIIA non résécable, stade IIIB et patient non opérable</u></p> <p>Il s'agit le plus souvent d'une chimiothérapie. L'indication et le choix d'une chimiothérapie chez un patient âgé atteint de cancer bronchique doivent être adaptés à l'évaluation gériatrique. La constante diminution de la filtration glomérulaire avec l'âge expose au risque de décompensation rénale rapide en cas d'utilisation de substance néphrotoxiques comme le cisplatine. (121)</p> <p>Les sels de platine sont de grands pourvoyeurs des toxicités neurologiques, motrices et auditives, exposant à l'isolement moteur et psychosocial du patient âgé. (122)</p> <p>Et dans certains cas une thérapie ciblée ou une immunothérapie peut être proposée. La facilité d'administration des thérapies ciblées par voie orale est un avantage marqué chez les personnes âgées, sauf en cas de troubles cognitifs.</p> <p>La radiothérapie peut être envisagée. Elle peut être associée à un anti-angiogénique dans certains cas.</p>
<p>Cancer métastatique (stade IV)</p>	<p>Une thérapie ciblée est le traitement de référence des patients dont la tumeur présente une altération moléculaire particulière.</p> <p>La chimiothérapie seule est le traitement de référence des patients dont la tumeur ne présente pas une altération moléculaire particulière.</p> <p>Des immunothérapies spécifiques peuvent être proposées.</p>

Tableau 5 : Principales possibilités de traitement

## 2<sup>ème</sup> PARTIE : OBJECTIFS

Les recommandations de bonne pratique sont des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. Elles ont pour objectif de mettre, à disposition des différents acteurs du système de santé, une synthèse rigoureuse de l'état de l'art et des données de la science destinée :

- à aider la prise de décision dans le choix de soins ;
- à harmoniser les pratiques
- à réduire les traitements et actes inutiles ou à risque,
- à réduire les ruptures dans les parcours de santé.

Le but des recommandations est d'améliorer la prise en charge des patients, et donc des soins qui leur sont apportés.

Le CPNPC est la principale cause de décès liés au cancer dans le monde. Au moment du diagnostic, la moitié des patients ont plus de 70 ans, et la plupart présentent un CPNPC avancé, pour laquelle la chimiothérapie est recommandée comme traitement de première ligne. Toutefois, le bénéfice d'une telle thérapie est modeste et parfois mal toléré dans la population âgée.

Les stratégies thérapeutiques concernant la prise en charge du cancer bronchique primitif de stade métastatique a rapidement progressé ces dernières années, notamment grâce à l'émergence de thérapies ciblées, confirmant l'entrée dans l'ère d'une médecine performante et personnalisée. Cependant, force est de constater que les sujets âgés de plus de 70 ans sont sous-représentés dans les essais cliniques évaluant ces nouvelles stratégies de traitement. Souvent, en raison de leur âge chronologique avancé et de leur mauvais état de performance (PS), de nombreux patients âgés sont exclus des essais. (123,124)

Dans cette recherche, nous avons voulu analyser les données disponibles sur l'utilisation des TKI chez les patients âgés atteints d'un CBNPC pour élaborer des recommandations. L'objectif étant de proposer des recommandations pratiques comme pertinentes et utilisables par les professionnels. Ma fonction étant d'accompagner et d'apporter une aide méthodologique. Ce rôle porte sur les points suivants :

- Elaborer l'équation de recherche documentaire et sélectionner les articles pertinents
- Rédiger les documents supports de notre recherche
- Assurer la coordination de l'ensemble des étapes liées à l'élaboration des recommandations
- Contrôler le respect des règles de saisie et des délais pour chaque étape
- Assurer la qualité des données recueillies afin de répondre aux objectifs de notre recherche.

Ainsi ces recommandations communes entre deux sociétés savantes que sont la Société Francophone d'OncoGériatrie (SoFOG) et le Groupe d'Oncologie de Langue Française section Pneumologie (GOLF) ont pour objectif de réunir les données d'indication, d'efficacité et de tolérance des thérapies ciblées utilisées chez les sujets âgés de plus de 65 ans, atteints de cancers bronchiques non à petites cellules. L'objectif principal étant de déterminer pour quels patients

âgés atteints de cancer bronchique non à petites cellules peut-on proposer les thérapies ciblées ?  
Les objectifs secondaires étant de décider pour quels patients âgés atteints de CBNPC doit-on envisager une monothérapie (thérapie ciblée seule) et plusieurs thérapies ciblées ensemble ?

## 3<sup>ème</sup> PARTIE : MATERIEL ET METHODE

### I-Stratégie de recherche

L'HAS a élaboré des guides de bon usage sur les « recommandations pour la recherche clinique ». (125–127) Les « recommandations pour la recherche clinique » sont définies comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. De plus, l'INESSS a composé un guide abordant l'ensemble des méthodes nécessaires à la réalisation des revues systématiques. (128) Nous nous sommes appuyées sur ces guides pour établir notre stratégie de recherche. Une démarche rigoureuse et explicite doit être appliquée pour élaborer des recommandations de bonne pratique valides et crédibles.

La stratégie de recherche a suivi le protocole normalisé suivant :

#### 1.1 Phase de cadrage

L'étape préalable à l'élaboration de toute recommandation relative à la bonne pratique médicale est la phase de cadrage. Le but étant de recueillir des informations sur le thème afin d'en obtenir une vue d'ensemble et d'identifier les questions potentielles à traiter.

Tout d'abord, il s'agit d'effectuer une recherche préliminaire des données disponibles à partir d'une première interrogation des bases de données. Elle vise à recueillir des informations à la fois générales sur le thème et des informations spécifiques sur les modalités de prise en charge.

#### 1.2 Formulation des questions cliniques

Au regard des informations recueillies dans la littérature, le chef de projet doit proposer des questions auxquelles le texte des recommandations devra répondre, avec prise en compte du contexte, des patients et de leur environnement.

Cette phase est essentielle. Les questions cliniques doivent être claires, précises, en nombre limités et ciblées sur les éléments de pratique nécessitant d'être améliorés. Les critères PICO ont permis de décomposer le sujet de la question clinique. L'acronyme PICO aide à la formulation :

Critères PICO	Signification	Explication/Exemples
P	Patient	A qui s'adresse l'intervention ?
I	Intervention évaluée	Nouveau traitement
C	Comparaison	Placebo, traitement ou test de référence
O	« Outcome » en Anglais (événement mesuré, résultat clinique, critère de jugement)	Survie Globale, Survie sans progression, Toxicité du traitement...

Tableau 6 : Critères PICO

Les questions de recherche ont été formulées de façon claire et précise comme suivant :

Pour quels patients âgés atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) peut-on proposer les thérapies ciblées suivantes :

-les inhibiteurs des tyrosines kinases EGFR ?

-les inhibiteurs des tyrosines kinases ALK ?

-les inhibiteurs des tyrosines kinases ROS 1 ?

-autres altérations moléculaires BRAF/MET ?

Pour quels patients âgés atteints de CBNPC doit-on envisager une monothérapie (thérapie ciblée seule) ?

Pour quels patients âgés atteints de CBNPC peut-on envisager plusieurs thérapies ciblées ensemble ?

### **1.3 Critères d'inclusion et de non-inclusion**

En plus des questions de recherche, une revue systématique nécessite une liste de critères d'inclusion et d'exclusion. Les critères de sélection des études de chaque question clé de recherche sont définis. En effet, les éléments des critères PICO servent à sélectionner les études à retenir en vue de la revue systématique.

Ci-dessous, la liste des critères de sélection de notre revue systématique :

#### Critères d'inclusion

Les articles recherchés sont des essais, études observationnelles, revues systématiques ou méta-analyses comprenant la prise en charge des CBNPC aux stades II, III et IV.

Les patients devaient être âgés de plus de 65 ans ou alors l'article devait faire référence à une sous-population de personnes âgées de plus de 65 ans. L'intervention pouvait être une monothérapie ou une polythérapie.

Les critères de jugement devaient être parmi cette liste : survie globale, survie sans progression, survie sans maladie, traitement et/ou faisabilité du traitement et/ou complications du traitement et/ou toxicités (tous grades), rapport toxicités, qualité de vie, G8, autonomie, scores gériatriques.

#### Critères d'exclusion

Nous avons choisi d'exclure les revues narratives. Les séries de cas, les cas cliniques, les commentaires et les opinions ont été exclus, à cause de l'intérêt scientifique limité dans le cadre de notre travail.

Le protocole de recherche a été préalablement publié sur PROSPERO. Le protocole doit être théoriquement publié avant le démarrage de l'extraction des données car le but est de faire

d'abord valider par les pairs la méthode envisagée avant de l'exécuter. ([www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42021224103](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42021224103))

## **1.4 Examen de la pertinence des articles**

### *1.4.1 Recherche documentaire*

La recherche de l'information est une étape cruciale dans l'élaboration de recommandations. Elle vise à repérer l'ensemble des publications scientifiques pertinentes. Afin de mener une recherche d'information exhaustive et de qualité, il est essentiel de travailler en collaboration étroite avec un spécialiste de l'information scientifique. La recherche d'information doit combiner plusieurs approches afin de s'assurer de repérer l'ensemble des études pertinentes.

La recherche dans les bases de données électroniques doit être complétée par la recherche d'études, publiées ou non qui ne sont pas indexés dans ces bases, de même que par des informations pertinentes, provenant d'autres sources.

Les recherches ont été effectuées entre Mai 2010 et Mai 2020. Une veille bibliographique a été effectué jusqu'à la rédaction de l'article. Il est important de faire une mise à jour de la recherche d'information de façon périodique. Ainsi, on s'assure que l'analyse inclut les publications les plus récentes sur le sujet.

Elles ont porté sur les bases de données Medline, Cochrane Database et Embase comme conseillé par le guide méthodologique de Cochrane collaboration. De plus, la communication avec des experts ont été utiles pour trouver des études non indexées dans les bases de données, qui n'étaient pas encore publiées.

Pour chaque question clé de recherche, il faut appliquer une stratégie de recherche pour les bases de données utilisées. La construction d'une stratégie de recherche se base sur la question formulée selon les critères PICO. Il faut inclure les termes équivalents aux fins de la recherche. Par exemple, un médicament peut être mentionné selon son nom générique ou son nom commercial. Il est utile d'examiner les mots clés dans l'indexation des articles pertinents qui ont déjà été repérés.

Sur les bases (Medline, Cochrane Database et Embase), les termes de recherche utilisés ont été :

#### Indications: (TITLE)

"non small cell lung cancer" OR "lung neoplasm\*" OR "NSCLC" OR "lung cancer\*" OR "lung tumor\*" OR "lung adenocarcinoma" OR "adenocarcinoma of the lung"

#### Population: (TITLE)

aged OR senior OR elderly OR frailty OR older OR octogenarian\* OR 65 OR 70 OR 75 OR 80 OR 85 OR 90 OR "Nonagenarian\*"

#### Traitment : (TITLE/ABSTRACT)

"targeted agents" OR "molecular targeted therapy" OR erlotinib OR gefitinib OR afatinib OR dacomitinib OR osimertinib OR bevacizumab OR alectinib OR ceritinib OR crizotinib OR dabrafenib OR trametinib OR vemurafenib OR capmatinib OR merestinib OR savolitinib OR brigatinib OR lorlatinib OR nintedanib OR ramucirumab OR trastuzumab OR tepotinib OR entrectinib OR repotrectinib OR pralsetinib OR selpercatinib OR larotrectinib OR "Tyrosine Kinase Inhibitor\*" or "TKI\*" OR "monoclonal antibod\*"

Critères: (TITLE / ABSTRACT)

"adverse events" OR "side effects" OR toxicity OR safety OR "overall survival" OR "progression-free survival" OR "quality of life" OR "response rate" OR efficacy OR QOL

#### 1.4.2 *Sélection des articles*

Après la recherche effectuée sur les différentes bases. Les résultats de l'ensemble des stratégies de recherche ont été regroupés et les doublons ont été retirés.

Les titres des articles et les résumés ont été lus afin de réaliser une première sélection en fonction des critères d'inclusion. Les étapes de sélection des études doivent être réalisées par au moins deux professionnels de scientifiques qui travaillent de façon indépendante.

Le groupe de coordination associant une interne en oncologie, une gériatre et moi-même ont lu, à l'insu les uns des autres, les titres et les résumés issus de la recherche en codant oui (à inclure), non ou incertains pour chaque référence [Annexe 1].

La réunion de consensus a permis de résoudre les discordances et de s'accorder sur les références incertaines. Chacune des décisions de sélection prise par les membres du groupe de coordination et plus particulièrement les discordances ont été documentées.

Les revues systématiques et les méta-analyses ont été retirées de notre sélection car elles évoquent plusieurs articles dans leur rapport et ces articles sont parfois déjà présents dans notre sélection ou déjà référencés dans d'autres revues systématiques ou méta-analyses.

Les publications multiples peuvent introduire des biais lorsqu'elles sont traitées comme des études distinctes. Pour limiter les biais, ce groupe de coordination a lu toutes les revues systématiques et les méta-analyses pour identifier les articles jugés pertinents non identifiés dans la sélection.

Tous les articles identifiés et rajoutés dans la sélection s'accordent aux critères d'inclusion.

## 1.5 L'extraction des données

L'extraction des données est le processus par lequel on collecte et retranscrit les données des études individuelles incluses pour répondre aux questions clés. Une grille standardisée d'extraction des données a été constituée et testée par le groupe de coordination. Il est utile de tester le formulaire sur quelques études afin de s'assurer qu'il ne manque aucun champ pertinent et qu'il ne s'y trouve aucun champ superflu. Egalement, le test a permis de constater que certaines questions ou instructions n'étaient pas suffisamment claires. La majorité des champs sont sous forme de liste fermée (binaire ou à choix multiples) afin de faciliter l'exploitation ultérieure des données. Cette grille d'extraction a été élaborée sur le logiciel REDCap pour recueillir toutes les données des articles sélectionnés.

*Exemple de données extraites* : design de l'étude, caractéristiques des participants (nombre de participants, âge) caractéristiques de l'intervention (nature, dose, durée), résultats (PFS, OS, toxicité)

Les résumés sélectionnés ont été dispersés dans les groupes de travail. Les groupes de travail réunissent un panel d'experts pertinents pour le sujet à traiter. Les groupes de travail étaient au nombre de cinq et chaque groupe de travail comprenait un oncologue, un gériatre et un méthodologiste. Un guide de remplissage a été élaboré pour donner les instructions de saisie afin de standardiser le travail.

	Nom des intervenants	Nombre d'articles par groupe	Numéro des articles
<b><u>1er Groupe</u></b>	Pr. Laurent Grellier (Oncologue), Dr. Anne -laure Couderc (Gériatre), Belaroussi Yanis (Méthodologiste)	40	1 à 23 et de 116 à 132
<b><u>2ème Groupe</u></b>	Dr. Nicolas Girard (Oncologue), Pr. Elena Paillaud (Gériatre), Pernelle Noize (Méthodologiste)	23	24 à 46
<b><u>3ème Groupe</u></b>	Pr. Marie Wislez (Oncologue), Dr. Rabia Boulahssass (Gériatre), Belaroussi Yanis (Méthodologiste)	23	47 à 69
<b><u>4ème Groupe</u></b>	Dr. Romain Corre (Oncologue), Dr. Frederic Pamoukdjian (Gériatre), Matthieu Frasca (Méthodologiste)	23	70 à 92
<b><u>5ème Groupe</u></b>	Dr. Mathilde Cabart (Oncologue), Dr. Phillipe Caillet (Gériatre), Matthieu Frasca (Méthodologiste)	23	93 à 115

Tableau 7 : Répartition groupe de travail

Pour chaque groupe, le gériatre et l'oncologue ont lu et analysé les articles in extenso (des résumés sélectionnés) et ont extrait les données pour les inclure ou non dans ce travail. Ils ont saisi les données de chaque article dans la grille d'extraction de façon séparée.

Dès que la saisie a été terminée par l'oncologue et le gériatre de chaque groupe, les méthodologistes ont évalué les biais des études pour les essais cliniques randomisés à l'aide de l'outil Cochrane sur le formulaire de l'oncologue [Annexe 7]. Cet outil comporte 7 domaines de biais (129):

- La **génération d'une séquence de randomisation** (sequence generation) peut être à l'origine d'une forme de biais de sélection lorsque l'affectation des sujets à un bras de l'étude n'est pas effectuée correctement d'un point de vue méthodologique.
- Le **secret d'attribution** (allocation concealment) peut provoquer une forme de biais de sélection lorsque la randomisation des sujets n'est pas dissimulée (le risque est par exemple plus élevé avec des enveloppes scellées qu'avec un système de randomisation central ou une randomisation par blocs)
- Un **biais de performance** (performance bias) se rencontre lorsque l'insu des participants et des soignants n'est pas respecté ou lorsque des éléments entraînent une différence entre le groupe intervention et le groupe contrôle. Dans ce cas, on retombe sur les risques liés à une étude menée en ouvert.
- Un **biais de détection** (detection bias) se rencontre lorsque l'insu n'est pas mis en place pour les évaluateurs, donc lorsque l'étude n'est pas en triple aveugle et que les personnes qui analysent les résultats risquent d'être influencées.
- Un **biais de migration** (attrition bias) survient lorsque les données des critères de jugement sont incomplètes (comme en cas de sorties d'étude ou de perdus de vue, et cetera).
- Le **biais de notification** (reporting bias) est le rapport sélectif des critères de jugement.
- Les formes de biais qui ne sont pas mentionnées dans les domaines 1 à 6 font partie du domaine « autres ».

L'évaluation des risques de biais se révèle un élément essentiel qui influence l'analyse et l'interprétation de résultats des études individuelles et les conclusions de la revue systématique. Elle permet de cibler les risques de biais pouvant compromettre les résultats de l'étude, ou leur interprétation, et elle permet également de porter un jugement sur le degré de confiance dans la validité de chacune des études. L'information recueillie à partir des outils d'évaluation permet de catégoriser les études selon leur niveau de qualité. Les études ont été classées comme présentant un risque élevé de biais si deux items ou plus ont été classés comme présentant un risque élevé de biais ; un risque faible si cinq items ou plus ont été classés comme présentant un risque faible de biais et aucun comme présentant un risque élevé de biais, et tous les autres cas seront considérés comme présentant un risque modéré.

Les essais cliniques randomisés sont au nombre de 28 dans notre recherche. Les méthodologistes ont donc fait l'évaluation sur les 28 articles.

<b>Evaluation des biais</b>	<b>Nombre d'articles</b>
Risque faible	11 articles
Risque modéré	16 articles
Risque élevé	1 article

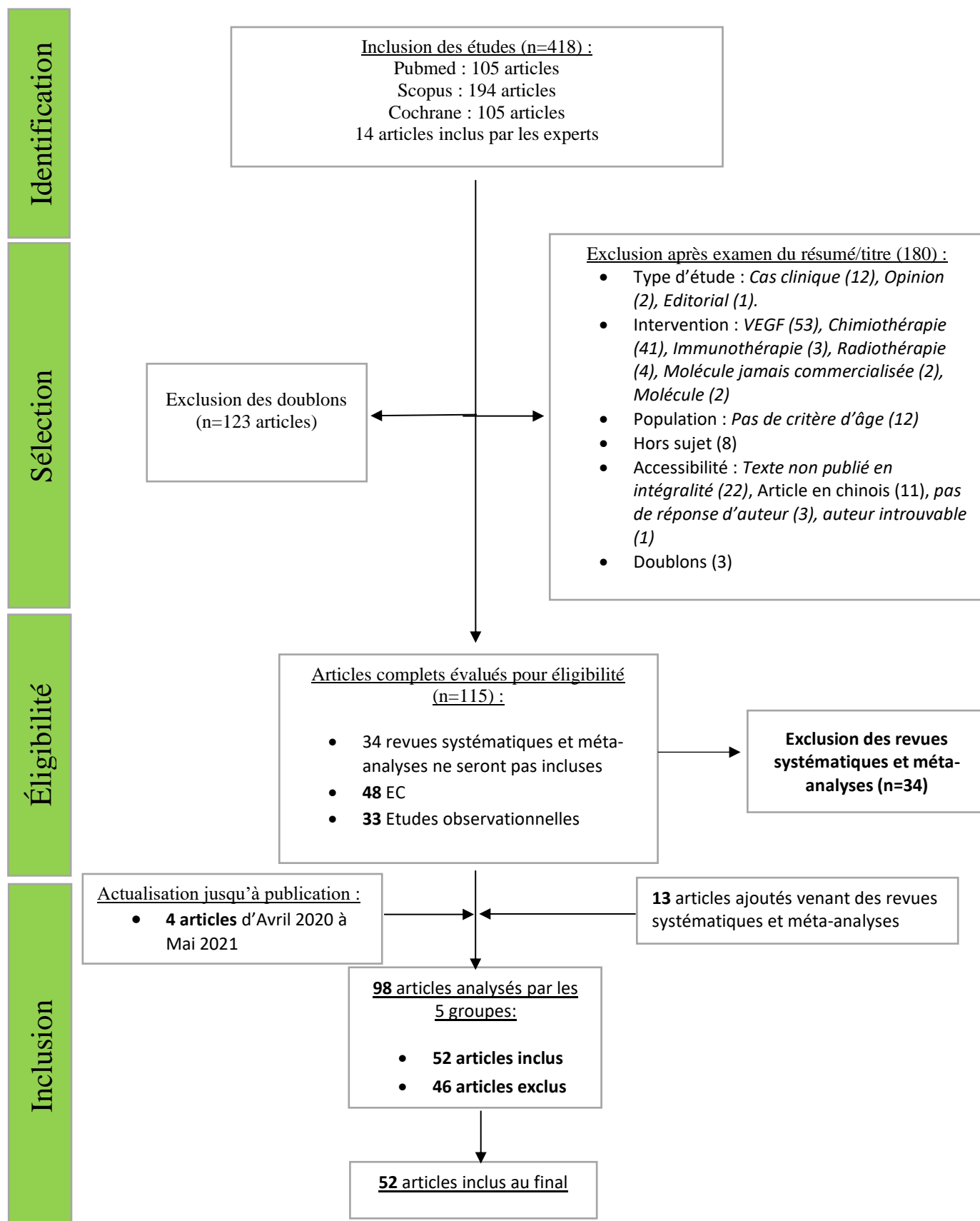
*Tableau 8 : Evaluation des biais*

Lorsque peu d'études sont disponibles ou qu'elles sont très hétérogènes sur le plan méthodologique, il est recommandé de ne pas faire d'exclusion fondée sur des critères de qualité. Nous n'avons donc pas exclu d'étude suite à l'évaluation de ces critères de qualité.

Le data-manager a effectué un gel de base des groupes concernés dans le but de conserver la traçabilité des lectures d'article d'origine.

Puis, via un programme, le data-manager a sorti les discordances inter-évaluateurs à l'aide du « Data-Validation-Plan » lorsque tous les articles ont été saisis au sein d'un groupe. Ces discordances ont été données au méthodologiste de chaque groupe. Lors de la réunion par groupe (oncologue, gériatre et méthodologiste), nous avons commencé par discuter des discordances entre l'oncologue et le gériatre sur l'inclusion des articles. Puis, nous avons évoqué les discordances inter-évaluateurs des articles inclus et le méthodologiste a corrigé les données erronées sur la grille de l'oncologue. Ils n'ont pas vérifié les articles exclus par l'oncologue et le gériatre. Chacune des décisions prise par les membres du groupe de travail ont été documentées.

Les étapes de sélection des études, présentées ci-dessus, ont été documentées dans un diagramme de flux via le modèle PRISMA (Preferred Reported Items for Systematics Reviews and Meta-Analyses) privilégié par l'INESSS (130).



Les recherches documentaires réalisées ont permis d'identifier :

-281 articles dans les trois bases (Pubmed, Cochrane et Scopus) après l'exclusion des doublons.

Une première sélection, réalisée à la lecture des titres et des résumés, a permis d'exclure :

-180 articles, la plupart n'étant pas en lien (critères d'âge, molécule ou intervention) ou s'agissant de cas cliniques et d'opinions.

-14 articles obtenus par le journal d'Oncogériatrie ont été rajoutés à la sélection. Ces articles ont été jugés pertinents par l'équipe de coordination. (131)

Au total, sur les 115 articles : 32 revues systématiques et 2 méta-analyses ont été exclues car elles représentent des sources de doublons. Mais néanmoins, après lecture des revues systématiques et méta-analyses, ceci a permis d'identifier 13 articles pertinents (réunissant tous les critères d'inclusion).

Une actualisation des articles a été effectuée de Mai 2020 à Avril 2021 sur les trois bases de recherche et 4 articles ont été inclus.

Finalement, 52 articles ont ainsi été analysés dans le cadre de ce travail par le groupe de travail pour extraire les données et permettre la rédaction des recommandations.

## **II- Élaboration des recommandations**

### **1.1 Synthèse narrative**

Le groupe de travail est chargé d'élaborer des recommandations, au regard de l'ensemble des données et de l'expertise disponible. La synthèse des données est la comparaison, la combinaison et le résumé des résultats des études incluses dans une revue systématique relativement à chaque question clé de recherche.

La synthèse des données inclut notamment les éléments suivants :

-caractéristiques cliniques et méthodologiques des études incluses

- Un ou plusieurs tableaux synthèses rapportant les informations extraites des études sont accompagnés d'un texte mettant en relief les points clés de cette description.

-les forces et les limites de chaque étude

-les relations entre les caractéristiques de chaque étude et leurs résultats ainsi que les tendances concernant l'ensemble des études.

-la pertinence de chaque étude relativement aux populations, aux comparaisons, aux co-interventions, aux milieux d'intervention, aux résultats observés ou aux mesures de résultats(132).

Puis, les groupes de travail élabore ou valide les propositions de recommandations avec l'équipe projet fondées sur l'ensemble des données et de l'expertise, en tenant compte des conditions concrètes de leur applicabilité et de la faisabilité de leur mise en œuvre dans le contexte.

## **1.2 Groupe de lecture**

Une version initiale de la synthèse narrative a été soumise pour avis à un groupe de lecture. Afin de respecter l'indépendance des groupes, les membres du groupe de travail ne peuvent pas faire partie du groupe de lecture. Les relecteurs sont sollicités pour donner un avis formalisé sur la version initiale des recommandations élaborées par le groupe de travail. Il leur est demandé d'apprécier notamment la lisibilité, l'applicabilité et l'acceptabilité des recommandations. L'avis est ensuite rendu par la rédaction d'un commentaire général sur l'ensemble du document.

## **1.3 Finalisation et validation des recommandations**

Une dernière réunion du groupe de travail a été planifiée, dont l'objet était de finaliser les recommandations. Les versions finales des documents (recommandations, argumentaire) ont été rédigées par l'équipe-projet.

## 4<sup>ème</sup> PARTIE : RESULTATS

Nous allons d'abord évoquer l'efficacité des inhibiteurs de tyrosines kinases chez le patient âgé. Puis, les toxicités hématologiques et non-hématologiques en fonction du type de thérapie ciblée ou de l'association d'une thérapie ciblée et d'une chimiothérapie. Ensuite, les données de la faisabilité des thérapies ciblées chez les patients âgés de CBNPC seront synthétisées. Enfin, suite à la synthèse de toutes les données recueillies, les recommandations proposées concernant la prise en charge du cancer du poumon chez les personnes âgées seront décrites.

### I-Efficacité

#### 1.1 Efficacité des tyrosines kinases EGFR chez le patient âgé

Concernant l'efficacité des TKI de l'EGFR chez le sujet âgé, seuls les articles comprenant les CBNPC avec mutation de l'EGRF mutés ont été inclus. Dans l'analyse, 29 articles ont été inclus : 6 études de cohorte rétrospectives dédiées aux sujets âgés, 12 études observationnelles prospectives et rétrospectives non-randomisées dédiées aux sujets âgés et 11 études prospectives randomisées ou non-randomisées non-dédiées aux sujets âgés.

##### *Etudes de cohortes rétrospectives dédiées aux sujets âgés (>65 ans) (Tableau 9)*

Chez les patients âgés traités par osimertinib (80 mg/j pour article 122), le taux de réponses objectives (ORR) variait de 56.5% à 61% ; la médiane de survie sans progression (PFS) variait de 6.4 à 17.7 mois ; la médiane de survie globale (OS) variait de 19.4 à 38.6 mois.

Dans une étude (article 41 <75 ans), il n'a pas été observé de différence significative pour la PFS et l'OS entre sujets âgés et plus jeunes traités par Osimertinib. Une autre étude avec l'Osimertinib (article 122) rapportait une PFS plus courte chez les patients plus jeunes de façon significative.

Chez les patients âgés traités par Gefitinib (250 mg/j) (articles 33 >75 ans ,63 >70 ans ,66>75 ans,79 >65 ans), l'ORR variait de 61.3% à 73.2% ; la PFS variait de 13.2 mois à 14.3 mois ; l'OS variait de 19 à 30.8 mois.

Synthèse : il est difficile de tirer des conclusions d'efficacité des TKI chez les sujets âgés devant le caractère rétrospectif de la grande majorité des études dédiées aux sujets âgés. Les données sont particulièrement peu abondantes pour l'erlotinib et l'afatinib. Il y a une homogénéité concernant la PFS sous gefitinib (variant de 13.2 à 14.3 mois) et une variabilité concernant l'OS à cause du schéma d'utilisation en première ligne ou en lignes plus avancées. Il en est de même pour l'osimertinib dont la PFS varie à cause du schéma d'utilisation ; la plupart des études incluses sont antérieures à l'utilisation de l'osimertinib en première ligne.

##### *Etudes observationnelles prospectives et retrospectives dédiées aux sujets âgés (>70 ans) (Tableau 9)*

Chez les patients âgés traités par osimertinib (80 mg/j) (articles 61 >75 ans, 82>75 ans ,94>80 ans), l'ORR était de 58.3% ; la PFS variait de 11.9 à 17.5 mois ; l'OS variait de 22.0 à 22.8 mois.

Chez les patients âgés traités par gefitinib (250 mg/j) (articles 39>70 ans ,64>75 ans ,65>70 ans ,68>75 ans), l'ORR variait de 45.5% à 74.2% ; la PFS variait de 10.0 mois à 12.9 mois ; OS variait de 26.4 à 33.8 mois.

Pour erlotinib (150 mg/j) (articles 70>75 ans ,87>75 ans), l'ORR variait de 56.3 à 60.0% ; la PFS variait de 9.3 à 15.5 mois. Une seule étude rapportait des données d'OS à 26.2 mois (article 70 >75 ans).

Pour l'afatinib (40 mg/j) (129), l'ORR était de 75.7%, la PFS de 14.2 mois et l'OS de 35.2 mois. Dans cet article (article 129 > 75 ans), les médianes de PFS et d'OS étaient plus longues chez les patients ayant bénéficié d'une réduction de dose (30 patients) par rapport aux autres (8 patients) (PFS 16.9 vs 3.5 mois HR 0.2 p= 0.001 et OS NR vs 10.3 mois HR 0.09 p<0.001). Pour l'afatinib à la dose de 30 mg/j (article 4>75 ans ,5>70 ans), l'ORR était de 72.5%, la PFS de 12.9 mois. Dans un article où l'afatinib était prescrit à dosages différents (40, 30 et 20 mg/j ; article 4), l'ORR était de 73.3% et la PFS de 22.0 mois (avec un dosage d'afatinib non précisé).

Synthèse : Les résultats sont difficilement interprétables car il y a très peu d'études évaluant ces TKI en première ligne. Pas de supériorité de l'osimertinib par rapport aux autres TKI dans les différentes études. L'OS pour l'osimertinib semblait plus faible dans ces études que dans la population générale, mais les patients étaient essentiellement en seconde ligne ou plus. Il y a très peu de données pour les patients âgés ayant un Performance Status (PS) supérieur ou égal à 2.

Publication	Période inclusion	Thérapie ciblée	Effectif	Stade IV (%)	ECOG-PS ≥2 (%)	Âge médian	Réponse objective (IC95%)	SSP (mois) (IC95%)	SG (mois) (IC95%)
Article 4	2015-2016	Afatinib 40 mg/j 30mg/j 20 mg/j	15	73.4	13.3	79	73.3 (NC)	22 (13.1-NA)	
Article 5	2014-2017	Afatinib 30 mg/j	40	80	2.5	77	72.5 (58.6-86.3)	12.9 (8.8-19.3)	Non atteinte A 1 an : 87.4%, 2 ans : 60.6%
Article 129	2016-2017	Afatinib 40 mg/j	37	75.7	0	77.5	75.7 (58.8-88.2)	14.2 (9.5-19.0)	35.2 (35.2-NA) A 1 an 83.8%, 2 ans 78.3%
Article 33	2007-2012	Gefitinib 250 mg/j	55	72.7	16.4	81.1	72.7 (59.5-82.9)	13.8(9.9-18.8)	29.1(22.4-NA) A 2 ans 59.5%
Article 39	2006-2007	Gefitinib 250 mg/j	54	59	0	81	45.5 (24.4-67.8) ; p=0.07		27.9 A 1 an 90% (moins de 70 ans 60.1%)
Article 63	2006-2009	Gefitinib 250 mg/j versus Carboplatine/Paclitaxel	71		8	75	73.2 (61.3-83.0) p<0.001	14.3 p<0.001	30.8 p=0.42
Article 64	2008-2009	Gefitinib 250 mg/j	31	71	6	80.3	74.2 (57.9-90.5)	12.1	33.8 A 1 an 83.9%, à 2 ans 58.1
Article 65	2009-2011	Gefitinib 250 mg/j	20	75	10	79.5	70 (45.7-88.1)	10.0	26.4
Article 66	2006-2012	Gefitinib 250 mg/j	62	92	29	80	61.3	13.2	19
Article 68	2008-2009	Gefitinib 250 mg/j	17	82	17	81	59 (33-81)	12.9 (2.2-23.6)	OS non atteinte A 1 an 88%
Article 79	2011-2015	Gefitinib ou Erlotinib ou Afatinib ou autres TKI	114 (54.4% par Gefitinib, 39.6% par Erlotinib, 1.8% Afatinib et 4.2% autres)	79.8	28.4	83.9	63.3	11.9 (8.6-14.7)	20.9 (14.3-27.1)
Article 41	2014-2017	Osimertinib	18	39	0	80	61 (p=0.6)	17.7 (8.4-NA) p=0.11	38.6 (14.3-52.8) p=0.2
Article 61	2016-2018	Osimertinib 80 mg/j	36	69.4	0	80	58.3 (42.2-72.9)	11.9 (7.9-17.5)	22.0(16.0-NA) à 1 an 77.8%, à 2 ans 49.5%
Article 82	2016-2019	Osimertinib 80 mg/j	36	69.4	0	79.9	58.3 (42.2-72.9) ; p=0.0017		
Article 94	2015-2016	Osimertinib 80 mg/j	43	93	42.4	84.6		17.5(12.2-19.0)	22.8(15.7-NA)
Article 122	2016-2018	Osimertinib	31 8  23	< 65  ≥65		32.3		3.5 (1.6-14.8)  6.4 (5-NA) HR 2.41 ; p=0.041	5.3  19.4 HR 2.58 ; p=0.067
Article 70	2014-2017	Erlotinib 50 mg/j	80	64	32	80	60.0 (50.2-69.2)	9.3 (7.2-11.4)	26.2 (21.9-30.4)
Article 87	2013-2014	Erlotinib 150 mg/j	32	81.3	3.1	80	56.3 (39.4-72.0)	15.5 (11.2-NA)	Médiane OS non atteinte A 1 an 83.9% (65.5-93.0)
Article 122	2016-2018	Osimertinib	31 8  23	< 65  ≥65		32.3		3.5 (1.6-14.8)  6.4 (5-NA) HR 2.41 ; p=0.041	5.3  19.4 HR 2.58 ; p=0.067

Tableau 9 Etudes de cohortes et observationnelles prospectives et rétrospectives dédiées aux sujets âgés (>65 ans)

*Etudes prospectives randomisées ou non-randomisées non-dédiées aux sujets âgés (sous-groupe sujets âgés) (Tableau 10)*

Chez les patients âgés traités par osimertinib (80 mg/j) (article 123), plus faible risque de progression sous osimertinib chez les âgés (similaire aux plus jeunes HR 0.38).

Deux études de phase 3 (Articles 83 et 84) comparant osimertinib (80 mg/j) et gefitinib (250 mg/j) ou erlotinib (150 mg/j) ont rapportées en bénéfice en PFS et en OS avec l'osimertinib chez les sujets âgés (comme chez les plus jeunes).

Chez les patients âgés traités par gefitinib (250 mg/j) dans une étude non-randomisée (article 121), l'ORR était de 74.5%.

Chez les patients âgés traités par gefitinib (250 mg/j) ou afatinib (40 mg/j) dans trois études (articles 18, 15 et 117), la PFS en faveur de l'afatinib dans le groupe des  $\geq 65$  ans (article 18), PFS et OS meilleures sous afatinib vs gefitinib  $\geq 75$  ans (comme les plus jeunes) (article 15). Dans l'étude 117 comparant gefitinib et afatinib, OS  $\geq 65$  ans est en faveur du gefitinib à la différence des  $< 65$  ans mais les autres groupes d'âges montrent que OS est en faveur de afatinib indépendamment du groupe d'âges. Dans article 89 (Afatinib 40 mg/j versus chimio), PFS : HR 0.64 (CI95% 0.39-1.03)  $p=0.58$  pour les  $< 65$  ans, HR à 0.53. En faveur de l'afatinib même chez  $\geq 65$  ans.

Pour erlotinib (150 mg/j), la PFS est en faveur de l'erlotinib (versus chimiothérapie) quel que soit l'âge mais sans que la différence ne soit significative (article 57) et PFS : HR 0.28 (CI95% 0.16-0.51) ;  $p=0.4962$  (pour moins de 65 ans, HR 0.44) en faveur de erlotinib comme les plus jeunes (article 58).

Pour le dacomitinib dose 45 mg/j (versus gefitinib 250mg/j), en ce qui concerne la PFS : bras dacomitinib 53/94 évènements et bras gefitinib 65/85 ; HR 0.69 (CI95% 0.48-0.99), en faveur du dacomitinib de façon similaire aux  $< 65$  ans (HR 0.51) (article 40).

Synthèse : Chez les patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR,

-l'efficacité des TKI anti-EGFR en termes de d'ORR, PFS et OS semble similaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voire même les plus de 75 ans) et les plus jeunes.

-Chez les patients âgés, toutes lignes confondues et toutes molécules confondues, l'ORR variait de 45.5% à 75.7%, la PFS variait de 6.4 mois à 22 mois et l'OS variait de 19 mois à 38.6 mois  
-La PFS et l'OS sont en faveur de l'osimertinib chez les sujets âgés en première ligne comparé aux TKI de première génération (erlotinib et gefitinib) (comme chez les plus jeunes).

En cas de mutation T790M, l'osimertinib est plus efficace en deuxième ligne que la chimiothérapie à base de platine en termes de PFS (pas de données sur l'OS). Cette efficacité supérieure est à mettre en balance avec les résultats sur la toxicité de l'osimertinib dans cette population âgée

Il y a probablement peu d'indications à l'utilisation des TKI de première génération en cas de mutation EGFR

-erlotinib et afatinib sont plus efficaces en première ligne que la chimiothérapie à base de platines en termes de PFS quel que soit l'âge (pas de données sur l'OS)

-L'afatinib est plus efficace que le gefitinib en première ligne en termes de PFS et OS, avec une efficacité qui semble plus importante chez les patients ayant eu une diminution de dose.

-Le dacomitinib est plus efficace que le gefitinib en première ligne en termes de PFS uniquement mais peu pertinent en pratique clinique.

Publication	Période de inclusion	Thérapie ciblée	Effectif	Groupe d'âge	Stade IV (%)	ECO G-PS≥2 (%)	SSP (mois) (IC95%)	SG (mois) (IC95%)
Article 18	2011-2013	Afatinib 40 mg/j Ou Gefitinib 250 mg/j	319 (160 sous Afatinib et 159 sous Gefitinib) 177 142	<65 ≥65	Afatinib 95% Gefitinib 98%	0	Afatinib 11.0 (9.2-17.0) Gefitinib 9.2 (7.3-11.0) HR 0.68 (0.48-0.97)  Afatinib HR 11.0 (9.2-12.9) Gefitinib 11.4 (10.8-12.9) HR 0.85 (0.59-1.22) ; p=0.309	
Article 15	2011-2013	Afatinib 40mg/j Ou Gefitinib 250 mg/j	319 177 142	< 75 ans (88 A et 89 G) ≥75 ans (72 sous A et 70 sous G)	97.5 92.5	0	Afatinib 11.0 Gefitinib 10.9 HR 0.76(0.58-1.00)  Afatinib 14.7 Gefitinib 10.8 HR 0.69 (0.33-1.44)	Afatinib 28.9 Gefitinib 25.2 HR 0.85(0.64-1.12) Afatinib 27.9 Gefitinib 19.7 HR 1.05(0.5-2.21)
Article 117	2011-2013	Afatinib 40mg/j Ou Gefitinib 250 mg/j	319 177 142	<65 ≥65		0		0.66 (0.46-0.94)  HR 1.22 (0.82-1.81) ;p=0.0228
Article 89	2009-2011	Afatinib 40 mg/j vs Cisplatine/pemetrexed	345 (A-230/Cis/pem 115) 211 134	<65 ans ≥65 ans			HR 0.53(0.36-0.76)  HR 0.64(0.39-1.03) ; p=0.58	
Article 40	2013-2015	Dacomitinib 45mg/j Ou Gefitinib 250 mg/j	452 (D-227/G-225) Dacomitinib 133/Gefitinib Dacomitinib 94/Gefitinib 85	<65 ≥65	81	0	HR 0.51 (0.39-0.69)  HR0.69 (0.48-0.99)	
Article 57	2008-2009	Erlotinib 150 mg/j vs Gemcitabine et Cisplatine	165(E-83/Gem/Cis 82) Erlotinib 64 19	< 65 ≥65	87	9	HR 0.19 (0.11-0.31)  HR 0.17 (0.07-0.43)	
Article 58	2007-2011	Erlotinib 150 mg/j vs Cisplatine/ Docetaxel ou Gemcitabine	173(E-86/Chimio-87) 85 88	<65 ans ≥65 ans	78	14	HR 0.44(0.25-0.75)  HR 0.28(0.16-0.51) p=0.4962	
Article 83	2014-2016	Osimertinib 80 mg/j vs Gefitinib 250 mg/j ou Erlotinib 150 mg/j	556 (O -279/G-183/ E- 94) 298 258	<65 ≥65		0	HR 0.44(0.33-0.58)  HR 0.49(0.35-0.67)	
Article 84	2014-2016	Osimertinib 80 mg/j vs Gefitinib 250 mg/j ou Erlotinib 150 mg/j	556 (O-279/G-183/ E-94) 298 258	<65 ≥65		0		HR 0.72(0.54-0.97)  HR 0.87(0.63-1.22)
Article 123	2014-2015	Osimertinib 80 mg/j	279 242 177	<65 ≥65			HR 0.38 (0.28-0.54)  HR 0.34 (0.23-0.50)	
Article 121	2010-2012	Gefitinib 250 mg/j	106 55 51	≤65 > 65	92.5	6.6	65.5 (52.3-76.6)  74.5 (61.1-84.5)	

Tableau 10 Études prospectives randomisées ou non-randomisées non-dédiées aux sujets âgés (sous-groupe sujets âgés)

## 1.2 Efficacité des Inhibiteurs de tyrosines kinases ALK chez le patient âgé (Tableau 11)

Concernant l'efficacité des TKI-ALK chez le sujet âgé, 5 articles ont été analysés : 2 études observationnelles prospectives non-randomisées non-dédiées aux sujets âgés (sous-groupe sujets âgés) et 3 études prospectives randomisées non-dédiées aux sujets âgés (sous-groupe sujets âgés).

Deux études de phase 3 randomisées avec sous-groupe de patients âgés  $\geq 65$  ans et  $\geq 75$  ans (articles 20 et 21) ont montré qu'une meilleure PFS était obtenue dans le bras alectinib (300 mg deux fois/j ou 600 mg deux fois/j) en comparaison au crizotinib (250 mg deux fois/jour). Une étude de phase 1 (article 116) comprenant un traitement par crizotinib à la dose de 250 mg deux fois/j montre un ORR quasi-similaire à celui des plus jeunes. Une étude observationnelle ayant comparé crizotinib, ceritinib et alectinib (article 42) objective des PFS et OS similaires sans différence significative chez  $\geq 65$  ans versus  $< 65$  ans. Enfin, un article comparant ceritinib versus chimiothérapie (cisplatine et pemetrexed) (article 127) montrait une PFS en faveur de ceritinib (750 mg/j) comme chez les plus jeunes.

Synthèse : Les résultats sont à mesurer avec le fait que d'un point de vue épidémiologique, il y a peu de patients âgés porteurs de la mutation ALK (3 à 5% des patients atteints de CBNPC). Le faible nombre d'études dédiées aux sujets âgés rend toute conclusion difficile.

Néanmoins, l'efficacité des TKI anti-ALK en termes d'ORR, PFS et OS semble similaire chez les patients âgés de 65 ans et plus et les plus jeunes.

-L'alectinib est plus efficace en première ou deuxième ligne que le crizotinib en termes de PFS quel que soit l'âge.

-Le ceritinib est plus efficace en première ligne que la chimiothérapie à base de sels de platine en termes de PFS quel que soit l'âge (pas de données sur l'OS).

Publication	Période inclusion	Thérapie ciblée	Effectif	Groupe d'âge	Stade IV (%)	ECOG-PS>2 (%)	Réponse objective (IC95%)	SSP (mois) (IC95%)	SG (mois) (IC95%)
Article 20	2013-2015	Alectinib 300 mg deux fois/j Ou Crizotinib 250 mg deux fois/j	207 Alectinib 103 Crizotinib 104 /Crizotinib 94  Alectinib 91/ Crizotinib 10/ Alectinib 12	< 75  ≥75	75.5	2		HR 0.34(0.21-0.56)  HR 0.28(0.06-1.19)	
Article 21	2014-2016	Alectinib 600 mg deux fois/jour Ou Crizotinib 250 mg deux fois/j	303 Alectinib 152/Crizotinib 151  233  70	<65  ≥65	97	7		HR 0.48(0.34-0.70) HR 0.45(0.24-0.87)	
Article 116	2008-2011	Crizotinib 250 mg deux fois/j	149 123  20	<65  ≥ 65		12	60.2 (50.9-68.9) 65.0(40.8-84.6)		
Article 127	2013-2015	Ceritinib 750 mg/j vs cisplatine/pemetrexed	376 dont 189 ont Ceritinib  295  81	<65  ≥65		0		17.1(12.5-27.7) HR 0.58(0.42-0.80)  14.0(8.3-NA) HR 0.45(0.24-0.86)	
Article 42	2009-2017	Crizotinib ou Alectinib ou Ceritinib	53  34  19	< 65  ≥65	89	11		Crizotinib 5.6 (2.5-14.7) p=0.97 Ceritinib 23 (0.8-27.7) p=0.51 Alectinib 5.6 (0.5-NA) p=0.47	25.1 (10.8-53.6)

Tableau 11 Études prospectives, rétrospectives randomisées ou non-randomisées non-dédiées aux sujets âgés (sous-groupe sujets âgés) ou dédiées aux sujets âgés pour les inhibiteurs de tyrosines kinases ALK

### 1.3 Efficacité des Inhibiteurs de tyrosines kinases ROS1 chez le patient âgé

On dispose d'une étude de phase 2 non randomisée observationnelle chez 127 patients asiatiques (Japon, Chine et autres pays asiatiques) porteurs d'une mutation ROS1 traités en quatrième ligne ou plus traités par crizotinib (250 mg deux fois/j) de 2013 à 2015. La médiane d'âge était de : 51.5 ans. Vingt et un patients (16.5%) avaient un âge ≥ 65 ans. Chez les ≥ 65 ans, l'ORR était de 61.9% (CI95% 38.4-81.9) et concernait 13 patients sur 21. (En comparaison les plus jeunes ont un ORR à 73.6%). L'âge n'a pas d'effet significatif sur l'efficacité clinique.

Synthèse (article 124) : Pas d'argument pour penser que l'efficacité du crizotinib chez les patients avec réarrangement de ROS1 serait différente en fonction de l'âge. A corrélérer avec la toxicité.

#### **1.4 Efficacité TKI associée au Bevacizumab chez le sujet âgé**

Une étude de phase 2 multicentrique non randomisée a été réalisée au Japon de 2015 à 2018 chez 25 patients  $\geq 75$  ans traités par l'association Erlotinib 150 mg/jour et Bevacizumab en première ligne. La médiane d'âge était de 80 ans, il y avait 72% de femmes, 84% de stade IV. Le PS était  $< 2$  chez 98 % des patients. Il y avait une réponse partielle dans 88% des cas (IC 95% 74-99), une stabilité dans 12% des cas et donc un contrôle de la maladie dans 100% des cas (IC95% 88.7-100%). La PFS était à 12.6 mois (CI95% 8.0-33.7), la médiane de survie n'était pas atteinte OS NA (IC95% 34.0 mois-NA)

Synthèse (article 131) : Absence de données suffisantes pour l'élaboration de recommandations spécifiques (une seule étude de phase 2). Ses résultats sont à mettre en balance avec la toxicité induite par le bevacizumab.

## **II-Toxicité**

Parmi les 36 articles sélectionnés pour la toxicité, 26 articles sont des essais rétrospectifs ou prospectifs spécifiques chez les sujets âgés (articles 4,5,79,129, 23,33,39,63,64,65,66,68,98,125,41,61,82,94,122,6,12,44,56,87,88,131), 5 sont des études randomisées dédiées aux sujets âgés (articles 7,81,86,99,102), 4 sont des études prospectives avec un sous-groupe sujets âgés (42,45,54,114) et un essai randomisé comprenant un sous-groupe de sujets âgés (article 15).

Les tableaux des toxicités résument la fréquence en % des toxicités hématologiques et non-hématologiques recueillies dans les 40 articles en fonction du type de thérapie ciblée ou de l'association d'une thérapie ciblée et d'une chimiothérapie. Pour chaque thérapie ciblée, lorsque plusieurs études présentent des résultats pour une même toxicité et pour un même grade, nous avons indiqué le pourcentage maximum et minimum dans toutes les études. Pour une toxicité précise, de grade précis, la présence d'un seul pourcentage indique qu'une seule étude rapporte la fréquence de cette toxicité au grade considéré. L'interprétation des données de toxicité a été limitée par l'hétérogénéité méthodologique des études en recueil de type de toxicités et de grades de toxicités. Certaines toxicités ne sont pas retrouvées dans toutes les études et certaines études n'ont recueilli que les toxicités sévères ou de tous grades sans différencier les grades 1-2 et 3-5.

Molécules	Afatinib	Gefitinib	Osimertinib	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Erlotinib	Association de thérapies ciblées	Association thérapie ciblée et chimiothérapie
Publications	Articles 4, 5, 15, 79 et 129	Articles 15, 23, 33, 39, 63,64, 65,66, 68, 79, 98, 125	Articles 41,61, 82, 94 et 122	Article 42	Article 42	Article 42	6,7,12,23, 44,45,54, 56, 79, 81,86,87, 88 et 99	Article 102 (Sorafenib+Erlofinib)	Article 7 (Erlotinib+Gemcitabine) Article 131 (Erlotinib + Bevacizumab) Article 102 (Sorafenib+Gemcitabine) Article 114 (Erlotinib ou Gefitinib + chimiothérapie)
Anémie (%) Grade 1-2 Grade 3-4	4-60 2	6-50 3-13	28-75 6-43				6-80	3	3-12 8
Leucopénie Grade 1-2 Grade 3-4	2-3 1-2	4-10	17-36 3-17				3-20		16
Neutropénie Grade 1-2 Grade 3-4	3-17 1-2	1-3	39 3-6				3-10 1-2		19 2-3
Thrombopénie Grade 1-2 Grade 3-4	21 2	1-10	56-58 3				17.5 2	3	3 4-10
Augmentation ASAT/ALAT/T ox hépatique Grade 1-2 Grade 3-4	5-33 5	10-60 7-50	22-36 6	16	20	22	8-37.5 1-6	6	6-20 2
Augmentation bilirubine Grade 1-2 Grade 3-4	3	10-13 3	8				40	6	
Augmentation PAL Grade 1-2 Grade 3-4		27	25-34 6						
Augmentation créatinine Grade 1-2 Grade 3-4 Grade 5	17	13-16	25-31	16	40		6-40 1		9-12 2
Hypoalbuminémie Grade 1-2 Grade 3-4		41	69-75 3						
Augmentation amylase-lipase Grade 1-2 Grade 3-4	3							3	
Hyperkaliémie Grade 1-2	23								

Tableau 12 Fréquence des toxicités hématologiques et biologiques des thérapies ciblées observées dans les essais randomisés et dans les cohortes des sous-groupes d'essais ou spécifiques patients âgés en fonction des traitements

Molécules	afatinib	gefitinib	osimertinib	crizotinib	ceritinib	Alectinib	erlotinib	Association de thérapies ciblées	Association thérapie ciblée et chimiothérapie
publications									
Nausées Grade 1-2 Grade 3-4	8-50 3-17	2-19 2-3		42 5	60 20	22	2 1	6	16-24 16
Vomissements Grade 1-2 Grade 3-4	5-50 2-3	1-23 5					1-7.5 1	6	
Anorexie Grade 1-2 Grade 3-4	17-33 3-17	13-50 5-20	28-31 11				12.5-50 6	14	3
Dysgueusie Grade 1-2 Grade 3-4							6		15
Fatigue-Asthénie tous grades Grade 1-2 Grade 3-4	13-67 1-33	6-40 3	28-31 8-9	32 5	40	44	17 2-42.5 2-5	28 14	19-12 13-10
Diarrhées tous grades Grade 1-2 Grade 3-4 Grade 5	67-100 8-33	6-52 1-17 17	22-39 2.8	32 10	60		30 12.5-80 3-17	38 17	9-32 3-6
Rash cutané Tous grades Grade 1-2 Grade 3-4	33-74 5-33	31-90 2-16	22-36				69 3-95 4-14	35 13	26-30-60 4-6-16
Acné tous grades Grade 1-2 Grade 3-4							45 31		47
Paronychie Grade 1-2 Grade 3-4	26-50 5-28	19-30 4-5	33 17-42				6-37.5	3	3-36
Mucite-stomatite Grade 1-2 Grade 3-4	31-60 3-50	1-24 3-8	17-22				6-12.5-28		16-19
Peau sèche Grade 1-2 Grade 3-4	9-38	8-65					6-59 3-5		
Prurit Grade 1-2 Grade 3-4	14-26 1-2	6-24	22				62.5 2.5		3
Urticaire Grade 1-2 Grade 3-4	15								
Œdème Grade 1-2 Grade 3-4	10.5			37 26	8	33	1		
Infection Grade 1-2 Grade 3-4	3-17 3-17						1 1		
Pneumopathie interstitielle Grade 1-2 Grade 3-4 Grade 5	8 5-10	1-6 2-4	3 6-9	5			1 1-6		2 2
Constipation Grade 1-2 Grade 3-4	3-4	6.5		10					
Déshydratation Grade 1-2 Grade 3-4			3				1-6		6
Alopecie Grade 1-2 Grade 3-4		6-10					19	3	6
Pigmentation Grade 1-2		21.6							
Malaise Grade 1-2 Grade 3-4		12					6 1		
Dysfonction VG Grade 3-4			3						
Allongement QT Grade 1-2 Grade 3-4			3	10					
Douleurs aux extrémités/syndrome mains-pieds Grade 1-2 Grade 3-4			3				27.5	21 10	20
Confusion Grade 3-4			3						

Tableau 13 Fréquence des toxicités non-hématologiques et non-biologiques des thérapies ciblées observées dans les essais randomisés et dans les cohortes des sous-groupes d'essais ou spécifiques patients âgés en fonction des traitements

Molécules	afatinib	gefitinib	osimertinib	crizotinib	ceritinib	Alectinib	erlotinib	Association de thérapies ciblées	Association thérapie ciblée et chimiothérapie
Dyspnée tous grades Grade 3-4			3				17.5		6
Sinusite Grade 3-4			3						
Fièvre Grade 1-2			11						3-8
Troubles de la vision Grade 1-2				31		31	9.7		
Conjonctivite Grade 3-4							1		
Neuropathie Grade 3-4							1		
Erythème polymorphe Grade 1-2 Grade 3-4							25 7.5		
Vertiges Grade 1-2 Grade 3-4							3 1		
Proteinurie Grade 1-2 Grade 3-4									20 8
HTA Grade 1-2								7	3-16
Hémorragie intracrânienne Grade 1-2									4
Epistaxis Grade 1-2									4
Saignements digestifs									8-12
Perforation gastrique Grade 3-4									4
Pneumothorax Grade 3-4									4
Pneumopathie Grade 1-2									8
Toxicité cardiaque Grade 3-4								3	3
Perforation colique Grade 3-4									3
Dysphonie Grade 1-2									3
Cavitation endobranchiale									3
Hémorragies Grade 1-2 Grade 3-4								3 3	

Tableau 14 Fréquence des toxicités non-hématologiques et non-biologiques des thérapies ciblées observées dans les essais randomisés et dans les cohortes des sous-groupes d'essais ou spécifiques patients âgés en fonction des traitements

## 2.1 Afatinib (40 mg/j sauf article 15 où 3 dosages 40mg/j, 30 mg/j et 20mg/j)

Les différentes études nous montrent une bonne tolérance de l'afatinib d'un point de vue hématologique. Les cytopénies de grades 3-4 sont constatées dans moins de 4% des cas dans les études.

Les toxicités son hématologiques de grades 3-4 retrouvées les plus fréquemment chez les sujets âgés traités par afatinib (touchant presque le tiers des patients dans les études) sont les mucites, diarrhées, rash cutanés, paronychies et asthénie. Ces proportions sont plus élevées que dans la population générale (en comparaison avec la RCP de l'afatinib). De même, la probabilité de survenue d'une pneumopathie interstitielle est plus élevée chez les patients âgés (5 à 10%) (cf RCP de l'afatinib).

Les toxicités de bas grades digestives et cutanées sont fréquentes, ainsi que l'asthénie. Il faut tenir compte de ces toxicités de grade 1-2 qui participent à la dégradation de la qualité de vie chez les personnes âgées.

## **2.2. Alectinib (600 mg deux fois/j)**

Le profil de tolérance de l'alectinib semble comparable à celui de la population générale (cf RCP), sauf pour ce qui est des troubles de la vision (grades 1-2), plus fréquents chez les patients âgés.

## **2.3. Ceritinib (450 mg/j)**

Le profil de tolérance du ceritinib semble comparable à celui de la population générale (cf RCP du ceritinib), sauf pour ce qui est de l'augmentation de la créatinine, plus fréquente chez les patients âgés.

## **2.4. Crizotinib (250 mg deux fois/j)**

Le profil de tolérance du crizotinib (effets secondaires digestifs, cutanés et pulmonaires) semble comparable à celui de la population générale (cf RCP du crizotinib), sauf pour ce qui est de l'allongement du QT (grade 1-2) plus fréquent chez les patients âgés.

## **2.5. Erlotinib (150 mg/j)**

Chez les sujets âgés il y a très peu de toxicités hématologiques (comparable aux sujets jeunes). Elles sont essentiellement de grade 1-2 et très variables selon les études. Les toxicités non-hématologiques de grades 3-4 les plus fréquentes sous Erlotinib chez les patients âgés sont les diarrhées (3-17%) et les rash cutanés (4-14%). Ces proportions sont plus élevées que dans la population générale (cf RCP de l'erlotinib).

Concernant les toxicités de grade 1-2, il s'agit surtout des diarrhées, de l'anorexie, et des signes cutanéomuqueux (rash, alopecie, paronychie, sécheresse cutanée, mucite).

## **2.6. Gefitinib (250 mg/j)**

L'anémie est la principale toxicité hématologique retenue sous gefitinib, avec des fréquences très variables selon les études.

Les toxicités de grades 3-4 les plus fréquemment retrouvées chez les personnes âgées traitées par gefitinib (concernent près de 15% des patients) sont l'augmentation des ASAT/ALAT, l'anorexie, les diarrhées et le rash cutané. Ces proportions sont plus élevées que dans la population générale (cf RCP de gefitinib) surtout pour l'augmentation des ASAT/ALAT et l'anorexie. De même, la fréquence de pneumopathie interstitielle est plus élevée chez les patients âgés que dans la population générale.

Concernant les toxicités de grades 1-2, les toxicités digestives, hépatiques (augmentation ASAT/ALAT, bilirubine et PAL) et les toxicités cutanéomuqueuses sont présentes chez plus de la moitié des patients.

## **2.7. Osimertinib (80 mg/j)**

Chez les patients âgés sous osimertinib, il y a des risques hématologiques de tous grades et en particulier un risque d'anémie de grade 3-4 (allant jusqu'à 43%). Ces toxicités sont plus fréquentes qu'avec les TKI de première génération.

Les toxicités non-hématologiques de grades 3-4 les plus fréquemment retrouvées chez les sujets âgés traités par osimertinib sont l'anorexie (11%) et les paronychies (jusqu'à 42%). Ces proportions sont plus élevées que dans la population générale (cf RCP de osimertinib). De même, la proportion de survenue d'une pneumopathie interstitielle (6-9%) est plus élevée chez les patients âgés en comparaison à la population générale.

Le risque d'allongement du QT est à prendre en compte bien qu'une seule étude l'ai mis en évidence et un ECG systématique est à réaliser avant d'introduire l'osimertinib.

Concernant les toxicités de grade 1-2, les toxicités digestives et cutanéomuqueuses sont fréquentes, ainsi que l'augmentation des ASAT/ALAT et les hypoalbuminémies.

## **2.8. Association thérapie ciblée et chimiothérapie**

### Association erlotinib (100 mg/j) + gemcitabine :

On relève 8% d'anémies de grade 3-4, 2% de neutropénies de grade 3-4, 4% de thrombopénies de grade 3-4.

En ce qui concerne les toxicités non-hématologiques, il a été rapporté 2% d'augmentation de la créatinine de grade 3-4, 10% asthénie grade 3-4, 6% diarrhées grade 3-4, 6% rash cutané de grade 3-4 et 47% d'acné de tous grades. 2% d'atteinte pulmonaire de grade 5, 6% de déshydratation de grade 3-4 et 6% de dyspnée de grade 3-4.

Association Erlotinib ou gefitinib +chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine ou gemcitabine ou paclitaxel ou docetaxel ou pemetrexed ou vinorelbine ou etoposide).

Voici les données de toxicités en regroupant : erlotinib et gefitinib : près de 30% d'éruptions cutanées de grades 1-2 et 4% de grades 3-4, 9% d'augmentation de la créatinine de grade 1-2, 2% de trouble hépatique de grade 3-4, 2% d'atteinte pulmonaire de grade 3-4.

Synthèse : Pas de toxicité plus spécifique chez le sujet âgé pour un protocole associant une chimiothérapie et un TKI anti-EGFR.

Association erlotinib (150 mg/j) + bevacizumab : en matière de toxicité hématologique 12% d'anémies de grade 1-2. En ce qui concerne les toxicités non hématologiques, on retrouve 20% d'augmentation des ASAT/ALAT grade 1-2, 12% d'augmentation de la créatinine de grade 1-2, 24% de nausées de grade 1-2 et 16% de grade 3-4, dysgueusie de grade 1-2 dans 15% des cas, asthénie de grade 1-2 dans 12% des cas et diarrhées de grade 1-2 dans 32% des cas.

Concernant les toxicités cutanéomuqueuses, rash cutané de grade 1-2 dans 60% des cas et de grade 3-4 dans 16% des cas, paronychie de grade 1-2 dans 36% des cas et mucite/stomatite de grade 1-2 dans 19% des cas.

En ce qui concerne la toxicité du bevacizumab : protéinurie de grade 1-2 dans 20% des cas, grade 3-4 dans 8% des cas, HTA de grade 1-2 dans 16% des cas, hémorragies de grade 1-2 dans 4 à 12% des cas.

Synthèse : pas de toxicité plus spécifique au sujet âgé pour un protocole associant un anti-angiogénique et un TKI anti-EGFR. Une vigilance particulière doit être portée aux cytopénies, les évènements hémorragiques, HTA et protéinurie.

Association sorafenib (800 mg/j) + gemcitabine :

En ce qui concerne les toxicités hématologiques, on observe 3% d'anémies grade 1-2, 16% de leucopénies de grade 1-2, 19% de neutropénies de grade 1-2, 3% de neutropénies de grade 3-4, 6% thrombopénies de grade 1-2, 3% de thrombopénies de grade 3-4.

En ce qui concerne les toxicités non-hématologiques, on observe 6% d'augmentation des ASAT/ALAT de grade 1-2, 10% de nausées grade 1-2, 9% de diarrhées grade 1-2, 3% de diarrhées de grade 3-4, 3% d'anorexies de grade 1-2, 19% d'asthénies de grade 1-2, 13% d'asthénies grade 3-4.

Par ailleurs, il y a 16% de mucites grade 1-2, 20% de syndrome main pied grade 1-2, 26% de rash cutanés de grade 1-2, 3% de paronychies de grade 1-2, 6% d'alopecie grade 1-2, 3% de toxicité cardiaque de grade 3-4, et 3% d'HTA de grade 3-4.

Synthèse : pas de toxicité spécifique à la personne âgée mais pas d'intérêt en pratique

1.2.9. Association erlotinib (150 mg/j) + sorafenib (800 mg/j) :

Il est rapporté 3% d'anémies grade 3-4, 3% de thrombopénies de grade 1-2, 3% d'hémorragies de grade 1-2 et de grade 3-4.

Concernant les toxicités digestives, il y a 6% d'augmentation des ASAT/ALAT de grade 1-2, 7% de grade 3-4, 6% d'augmentation bilirubine de grade 1-2

6% de nausées et vomissements de grade 1-2, 38% de diarrhées grade 1-2, 17% de diarrhées de grade 3-4, 14% d'anorexie de grade 1-2. En ce qui concerne les signes généraux, il y a 28% d'asthénie de grade 1-2, 14% asthénie de grade 3-4. Les effets secondaires cutané-muqueux consistent en 21% du syndrome main pied de grade 1-2, 10% de grade 3-4, 35% des rash cutanés de grade 1-2, 13% de grade 3-4, 3% de paronychies de grade 1-2, 3% d'alopecie de grade 1-2, 6% mucites de grade 1-2. Enfin, il y a 3% de toxicité cardiaque de grade 3-4, 7% d'HTA de grade 1-2.

Synthèse : pas de toxicité spécifique mais pas d'intérêt en pratique

### III- Faisabilité, qualité de vie et données gériatriques

#### 3.1 Faisabilité

Les résultats ci-dessous classent les TKI par ordre alphabétique.

Le tableau ci-dessous synthétise les données de la faisabilité des thérapies ciblées chez les patients âgés atteints de CBNPC qui ont été trouvées dans 36 articles : 26 études prospectives et rétrospectives dédiées aux sujets âgés, 4 études prospectives avec un sous-groupe de sujets âgés, 5 études randomisées spécifiques aux sujets âgés et une étude randomisée avec un sous-groupe de sujets âgés. La plupart des études permettent d'évaluer la faisabilité de la thérapie ciblée grâce à la durée médiane de traitement exprimée en mois ; peu d'études présentent des données relatives à la dose-intensité reçue (exprimée en % de la dose théorique). L'arrêt de la thérapie ciblée en raison de toxicité ou pour d'autres motifs constitue également une dernière variable pour évaluer la faisabilité des thérapies ciblées chez les patients âgés. Pour chaque thérapie ciblée, lorsque plusieurs études présentent des résultats pour la faisabilité, nous avons indiqué le pourcentage maximum et minimum dans toutes les études et le temps médian maximum et minimum pour toutes les études. La présence d'un seul pourcentage ou temps médian indique qu'une seule étude rapporte le résultat.

##### 3.1.1 Afatinib (40 mg/j)

Le traitement à pleine dose chez les sujets âgés est difficilement faisable et l'afatinib nécessite des adaptations de doses dans 42 à 89% des cas. Les modifications de doses pour toxicités sont majoritaires.

##### 3.1.2 Alectinib (600 mg deux fois/j)

Il existe peu de données sur la faisabilité de l'alectinib chez les sujets âgés. Une étude rapporte néanmoins une diminution de la dose-intensité de 44%.

##### 3.1.3 Ceritinib (450 mg/j)

Il est difficile de conclure sur la faisabilité du ceritinib devant le peu d'études incluant les personnes âgées. A noter un arrêt pour toxicité dans 60% des cas, qui nécessite une prudence chez les sujets âgés.

##### 3.1.4 Crizotinib (250 mg deux fois/j)

Il est difficile de conclure sur la faisabilité du crizotinib devant le peu d'études incluant les personnes âgées.

##### 3.1.5 Erlotinib (150 mg/j)

Le traitement par erlotinib à pleine dose est faisable chez les sujets âgés et nécessite des adaptations de doses dans 7 à 56% des cas.

##### 3.1.6 Gefitinib (250 mg/j)

Le traitement par gefitinib à pleines doses est faisable chez la majorité des sujets âgés et nécessite des adaptations de doses dans 17 à 52% des cas. En pratique, il n'existe qu'un seul dosage. Une étude serait nécessaire pour voir s'il ne faut pas faire un traitement par intermittence en cas de nécessité d'adaptation de dose.

##### 3.1.7 Osimertinib (80mg/j)

Le traitement par osimertinib à pleine dose est faisable chez la majorité des patients âgés et nécessite des adaptations de doses dans 9 à 28% des cas.

### 3.1.8 L'association de thérapie ciblée (sorafenib+erlotinib)

Il existe peu de données sur la faisabilité de l'erlotinib + sorafenib et pas d'indication en pratique.

### 3.1.9 Erlotinib ou gefitinib + chimiothérapie

Le traitement par gefitinib ou erlotinib + chimiothérapie à pleine dose est difficilement faisable chez les sujets âgés et nécessite des adaptations dans 64% des cas.

Molécules	Afatinib	Gefitinib	Osimertinib	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Erlotinib	Association de thérapies ciblées	Association thérapie ciblée et chimiothérapie
Publications	Article 4 Article 5 Article 79 Article 129	Article 121 Article 23 Article 125 Article 33 Article 39 Article 63 Article 64 Article 65 Article 66 Article 68 Article 79 Article 98	Article 122 Article 41 Article 61 Article 82 Article 94	Article 42	Article 42	Article 42	Article 6 Article 7 Article 12 Article 44 Article 45 Article 54 Article 56 Article 79 Article 87 Article 81 Article 86 Article 88		Article 131 Article 114
Durée médiane du traitement (mois)	4.0 (1-69)	1.6-8.0	15.0 ± 9	4.2	5.8	5.0	2 cycles (1-39) et 4 cycles quand chimio+er lo (1-9) 1.7-6.2		10.4
DIR (% de la dose théorique)							12.5% ont eu 50% de dose dans une étude		
Augmentation de la dose intensité (% de patients)									
Diminution de la dose intensité (%)	47.5-89	20-45	19-39	21	60	44	7-56		64
Arrêt de la thérapie ciblée pour toxicité (%)	5 (2 décès)	17 1 décès pour toxicité (article 63)-1 décès (article 64)	12.5 1 décès (article 61)	21	60		4-13 1-2% décès pour tox		
Modification de la dose de thérapie ciblée pour toxicité (%)		17	9-28				7-56		64
Discontinuité de traitement dû aux toxicités (%)	21	3 -52	9-28				5-45		

Tableau 15 Faisabilité des thérapies ciblées observées dans les cohortes des sous-groupes d'essais ou spécifiques sujets âgés non-randomisés en fonction des traitements

Molécules	Afatinib	Gefitinib	Osimertinib	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Erlotinib	Association de thérapies ciblées	Association thérapie ciblée et chimiothérapie
Publications	Article 15	Article 15					Article 99	Article 102	Article 102
Durée médiane du traitement (mois)	12	12					Article 99 : groupe A : 2.0(1.8-2.3) Groupe B : 2.2(2.0-2.8)		
DIR (% de la dose théorique)									
Augmentation de la dose intensité (ù de patients)									
Diminution de la dose intensité (%)	42								
Arrêt de la thérapie ciblée pour toxicité (%)		1 décès					12	21	23
Modification de la dose de thérapie ciblée pour toxicité (%)	42	29							
Discontinuité de traitement dues aux toxicités (%)	9	14							

Tableau 16 Faisabilité des thérapies ciblées observées dans les essais randomisés

### 3.2 Qualité de vie

Seuls quatre articles (articles 7,63, 65 et 86) ont inclus une analyse de la qualité de vie. Un premier article comparant erlotinib associé à la chimiothérapie ou seul ou chimiothérapie seule ne montrait pas de différence significative entre les trois bras concernant la qualité de vie. Un autre article comparant le gefitinib et une chimiothérapie (carboplatine/paclitaxel) ne montrait pas de différence entre les deux traitements en termes de douleur, dyspnée, anxiété et fonctionnel entre patients de moins et plus de 70 ans. Dans l'article 65 chez 20 patients âgés traités par gefitinib, la toux et l'essoufflement s'améliorent de façon significative après 4 semaines de traitement. Dans l'article (86) comparant erlotinib et chimiothérapie de type vinorelbine, il n'y avait pas de différence significative entre erlotinib et chimiothérapie sauf le bien-être physique qui était meilleur dans le groupe erlotinib.

A priori pas de modification de la qualité de vie chez les patients âgés sous TKI en comparaison à ceux sous chimiothérapie.

### 3.3 Données gériatriques

Dans les études incluses pour l'efficacité, 20 ont inclus des patients ayant un ECOG-PS  $\geq 2$  dont les % extrêmes variaient de 2 à 42%. Les études n'ayant pas inclus de patients ECOG-PS  $\geq 2$  étaient des études randomisées (sous-groupes sujets âgés). Dans l'article 122, en analyse multivariée, l'âge et l'ECOG-PS étaient deux facteurs indépendants de l'efficacité du traitement par osimertinib. Dans l'article 56, chez 385 patients âgés traités par erlotinib, la courbe de OS n'était pas significativement différente selon les groupes d'âge et les groupes d'ECOG-PS.

Seules 7 études (articles 131,7,70,79,87,99 et 114) ont inclus des données gériatriques ou de fragilités dans les analyses descriptives. Le test de Charlson (CCI) était la donnée de l'Evaluation Gériatrique Standardisée (EGS) la plus utilisée avec peu de patients ayant des comorbidités dans la plupart de ces études puisque le pourcentage de CCI $\geq 3$  variait de 6 à 8%. Dans l'article 7, la CIRS-G frailty scale a été utilisée et l'index médian de sévérité était plus faible dans le groupe erlotinib (par rapport à chimiothérapie seule ou le bras erlotinib associé à la chimiothérapie) mais sans différence significative.

Seules deux études ont réalisé une EGS (articles 79 et 99) ; une étude (article 99) a inclus des patients ayant une suspicion de troubles cognitifs dans 52% des cas, une perte d'autonomie sur les activités de la vie quotidienne (ADL) dans 49% des cas et un indice de masse corporel (IMC) indiquant une probable dénutrition (selon HAS) dans 61,5% des cas. La régression logistique recherchant les facteurs associés au fait de traiter par erlotinib (en seconde ligne) dans cet article était le PS entre 0 et 1, le stade IV mais aussi un index ADL à 6. Dans l'analyse multivariée, la perte de poids  $<$  ou  $=$  5% était associée à une meilleure OS. L'autre étude (article 79) a montré que 39% des patients avaient  $\geq 6$  médicaments par jour. Dans l'article 70, un ECOG-PS  $\geq 2$  était associé avec une PFS et OS plus courtes, et un CCI  $\geq 2$  était associé avec une PFS plus courte.

Synthèse : très peu de données cliniques sont disponibles à ce jour permettant de déterminer le profil gériatrique des patients âgés susceptibles de recevoir des thérapies ciblées. La plupart des études ont inclus des patients âgés robustes avec un bon état fonctionnel (PS) et très peu de comorbidités.

## IV Recommandations proposés

### 4.1 – Pour quels patients âgés atteints de CBNPC peut-on proposer les thérapies ciblées suivantes ?

#### 4.1.1 Inhibiteurs des tyrosines kinases EGFR

Recommandations chez le sujet âgé : Chez les patients âgés porteurs de la mutation EGFR (del exon 19 ou mutation L858R), le traitement de première ligne repose sur l'osimertinib 80 mg/j. Chez les patients âgés pré-traités par TKI de première et deuxième génération, le traitement de deuxième ligne en cas de mutation de résistance T790M repose sur l'osimertinib 80 mg/jour. Le traitement à pleine dose est faisable chez les sujets âgés mais une surveillance hématologique plus soutenue que les patients plus jeunes est fortement recommandée ; soit tous les 15 jours au minimum.

Surveillance pour l'osimertinib (80 mg/j) : une surveillance clinique, de l'ECG (allongement du QT) et biologique (NFS, ionogramme, créatinine, ASAT/ALAT/PAL/bilirubine, albumine) doit être systématique et régulière chez les sujets âgés (au moins tous les 15 jours les trois premiers mois). Étant donné la fréquence des hypoalbuminémies de grade 1-2, une surveillance de l'état nutritionnel est aussi à organiser chez les sujets âgés (au moins une fois/mois).

Concernant l'afatinib, le traitement à pleine dose chez les sujets âgés est difficilement faisable. Une réduction de dose sera nécessaire dans la très grande majorité des cas.

Surveillance pour l'afatinib (40 mg/j) : Concernant l'afatinib, le traitement à pleine dose chez les sujets âgés est difficilement faisable. Une réduction de dose sera nécessaire dans la très grande majorité des cas.

Une surveillance clinique et biologique (NFS, ionogramme, créatinine, ASAT/ALAT) doit être systématique et régulière chez les sujets âgés (au moins tous les 15 jours les trois premiers mois).

Le traitement à pleine dose pour l'erlotinib est faisable.

Surveillance pour l'erlotinib (150 mg/j) : une surveillance clinique et biologique (NFS, ionogramme, créatinine, ASAT/ALAT) doit être systématique et régulière chez les sujets âgés (au moins tous les 15 jours les trois premiers mois).

Le traitement à pleine dose pour le gefitinib est faisable.

Surveillance pour le gefitinib (250 mg/j) : une surveillance clinique et biologique (NFS, ionogramme, créatinine, ASAT/ALAT/PAL/bilirubine) doit être systématique et régulière chez les sujets âgés (au moins tous les 15 jours les trois premiers mois).

#### 4.1.2 Inhibiteurs des tyrosines kinases ALK

Recommandations chez le sujet âgé : Chez les patients âgés porteurs d'un réarrangement d'ALK, il y a très peu de données permettant d'établir sur des recommandations spécifiques. Les recommandations sont les mêmes que chez les patients plus jeunes : le traitement de première ligne repose sur l'alectinib 300 mg deux fois/j, mais attention au risque de réduction de dose sous alectinib et également au brigatinib 90 mg par jour pendant les 7 premiers jours puis 180 mg par jour. Des données de phase IV sont nécessaires pour pouvoir conclure à la faisabilité de ce traitement chez une population âgée.

Surveillance pour l'alectinib (600 mg deux fois/j): une surveillance clinique (et notamment ophtalmique) et biologique (NFS, ionogramme, créatinine, ASAT/ALAT) doit être systématique et régulière chez les sujets âgés (au moins tous les 15 jours les trois premiers mois).

Surveillance pour le ceritinib (450 mg/j): une surveillance clinique, biologique (NFS, ionogramme, créatinine, ASAT/ALAT) et ECG doit être systématique et régulière chez les sujets âgés (au moins tous les 15 jours les trois premiers mois).

Surveillance pour le crizotinib (250 mg deux fois/j): une surveillance clinique, ECG et biologique (NFS, ionogramme, créatinine, ASAT/ALAT) doit être systématique et régulière chez les sujets âgés (au moins tous les 15 jours les trois premiers mois).

#### *4.1.3 Inhibiteurs des tyrosines kinases ROS*

Recommandations chez le sujet âgé: Concernant les réarrangements de ROS1, il y a très peu de données permettant d'émettre des recommandations spécifiques pour les sujets âgés. Les recommandations sont les mêmes que chez les plus jeunes: le traitement de première ligne repose sur le crizotinib 250 mg deux fois par jour. Nécessité d'études de phase IV.

Surveillance pour le crizotinib (250 mg deux fois/j): une surveillance clinique, ECG et biologique (NFS, ionogramme, créatinine, ASAT/ALAT) doit être systématique et régulière chez les sujets âgés (au moins tous les 15 jours les trois premiers mois).

## **4.2- Pour quels patients âgés atteints de CBNPC doit-on envisager une monothérapie (thérapie ciblée seule) ?**

Pour l'instant, au vu des données de la littérature chez les sujets âgés traités par TKI, il n'y a pas d'indication à associer une thérapie ciblée à une chimiothérapie ou un autre traitement systémique. La thérapie ciblée est à prescrire en monothérapie dans cette population. En outre, il n'y a pas d'AMM à des combinaisons chimiothérapie et TKI dans le CBNPC.

Association erlotinib + bevacizumab. Pas de recommandations possibles sur une seule étude de phase 2. On sait que les patients âgés traités par bevacizumab + chimiothérapie ne tirent pas de bénéfice de cette association qui a même un effet délétère sur les décès toxiques.

Erlotinib ou gefitinib +chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine ou gemcitabine ou paclitaxel ou docetaxel ou pemetrexed ou vinorelbine ou etoposide): Le traitement par gefitinib ou erlotinib + chimiothérapie à pleine dose est difficilement faisable chez les sujets âgés.

## **4.3- Pour quels patients âgés atteints de CBNPC peut-on envisager plusieurs thérapies ciblées ensemble ?**

Pour l'instant, au vu de l'absence de données de la littérature chez les sujets âgés traités par TKI, il n'y a pas d'indication à associer plusieurs thérapies ciblées dans cette population.

Association erlotinib (150 mg/j) + sorafenib (800 mg/j) :

Pas de toxicité spécifique mais pas d'intérêt en pratique sur l'association de ces deux thérapies ciblées

#### **4.4- Recommandations générales pour la prescription de thérapies ciblées dans le CBNPC chez le patient âgé**

Concernant les conditions pour la prescription de la thérapie ciblée chez un sujet âgé (> 70 ans), une EGS peut permettre d'identifier une dénutrition, des comorbidités et une altération de l'état fonctionnel qui ont un impact sur la survie globale et la survie sans progression, et proposer une action corrective. Ainsi, une EGS doit être préconisée pour les patients âgés ayant un G8  $\leq$  14/17 selon les recommandations, mais il est important d'évaluer également l'état nutritionnel au travers de la variation du poids ou de l'IMC ou du MNA, l'état fonctionnel au travers de l'ADL et les comorbidités au travers du test de Charlson ou de la CIRS-G avant une prescription de thérapie ciblée chez les patients âgés atteints de CBNPC.

La qualité de vie sous thérapies ciblées ne paraît pas impactée plus qu'avec d'autres traitements systémiques, mais doit être surveillée régulièrement. Le groupe de travail ne recommande pas un outil particulier pour la mesure de la qualité de vie, au vu de la littérature étudiée.

## Conclusion

L'intérêt de ce travail de thèse est de préciser la prise en charge thérapeutique des patients âgés atteints de CBNPC dans le but d'apporter des éléments de réflexion nécessaires à l'évaluation de la balance bénéfico-risque. En effet la littérature est assez pauvre à ce sujet, et comme nous l'avons vu le praticien dispose de peu de données pour orienter ces décisions. Les études publiées ces dernières années sont pour la plupart des études rétrospectives incluant le plus souvent un faible nombre de patients âgés et sont de ce fait peu représentatives de pratiques cliniques.

Il s'agit du premier travail dans la littérature actuelle qui regroupe deux sociétés savantes (GOLF et SoFOG) réunissant des experts de l'onco-pneumologie et de l'oncogériatrie sur le sujet de la prescription des thérapies ciblées dans le CBNPC du patient âgé. Ces recommandations se sont basées sur 52 articles inclus de mai 2010 à mai 2020, après une réactualisation d'Avril 2020 à Mai 2021 dans un diagramme de flux via le modèle PRISMA.

Concernant les inhibiteurs de tyrosine kinase EGFR, les molécules de première génération type erlotinib et gefitinib sont faisables à pleines doses mais l'afatinib, TKI de deuxième génération n'est pas faisable à pleine dose chez le sujet âgé. L'osimertinib (TKI de 3<sup>ème</sup> génération) à la dose de 80 mg/j semble être le traitement à privilégier chez les patients âgés porteurs de la mutation EGFR (del exon 19 ou mutation L858R) et en deuxième ligne en cas de mutation de résistance T790M. Une surveillance hématologique doit être renforcée sous ce traitement. Pour les inhibiteurs des tyrosines kinases ALK et ROS1, le manque de données empêche de réaliser des recommandations précises chez les sujets âgés. Ces résultats soulignent la place primordiale que doit occuper le diagnostic moléculaire y compris chez les sujets âgés. En ce sens, une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée avant tout traitement de première ligne thérapeutique au stade avancé ou métastatique.

Les thérapies ciblées ne doivent pas être associées entre elles, ni à une chimiothérapie, pour l'instant, au vu des données de la littérature. Enfin, une évaluation gériatrique est recommandée, après réalisation d'un test de repérage de la fragilité de type G8 (si < ou = 14), afin de rechercher des comorbidités pouvant interférer avec le bon déroulement du traitement, une perte du statut fonctionnel et une altération de l'état nutritionnel. Une surveillance clinique et biologique doit être systématique et régulière contribuant à réduire au maximum la toxicité. Une polymédication ( $\geq 5$  médicaments) est aussi à rechercher afin de demander l'aide des pharmaciens pour la recherche d'interactions entre les médicaments habituels et la thérapie ciblée initiée en raison du risque d'interactions avec les inhibiteurs de tyrosine kinase, qui sont largement métabolisés par le cytochrome P450.

Il reste essentiel de poursuivre les efforts de recherche clinique en oncogériatrie.

## Annexes

### Annexe 1 : Grille de sélection

#### Synthèse de littérature : Patients âgés atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et thérapies ciblées- Sofog-Golf AL Couderc, E Paillaud, C Lalet, M Gauvrit, S Mathoulin-Pelissier, C Montégut, A Cohen et P Noize 03 Juillet 2020

#### Grille de sélection des articles en lisant les titres et les résumés :

Titre de l'étude	Type d'étude	Population	Intervention	Critère de jugement	Inclusion	Thème	Raison d'exclusion
	Essai phase I/II/III/IV, étude observationnelle Meta-analyse Revue systématique (sauf série de cas, revue narrative, cas clinique, commentaires et opinions). Cocher « oui » si les critères sont présents.	Cancer bronchique non à petites cellules stade II, III et IV. ET Patients âgés ≥ 65 ans Cocher « oui » si les critères sont présents.	Monothérapie et /ou Poly thérapie Cocher « oui » si les critères sont présents.	-Survie (globale, sans progression, sans maladie) -Toxicité du traitement -Faisabilité du traitement -Échec/ Complications du traitement -Rapport toxicités (Sécurité) -Qualité de vie -G8, perte d'autonomie, scores gériatriques Cocher « oui » si au moins un des critères est présent.	<i>Si toutes les cases 'oui' correspondant aux 3 critères (type d'étude, population et critère de jugement) sont cochées = mettre 'oui' pour l'inclusion</i> <i>Si une case 'non' est cochée pour l'un des 3 critères (type d'étude, population et critère de jugement) = cocher 'non'</i> <i>Si une case 'incertain' est cochée pour l'un des 3 critères (type d'étude, population et critère de jugement) = cocher 'incertain' (sauf si une case 'non' est cochée, mettre 'non')</i>	1) Inhibiteurs des tyrosines kinases EGFR chez le patient âgé 2) Inhibiteurs des tyrosines kinases ALK chez le patient âgé 3) Inhibiteurs des tyrosines kinases ROS1 chez le patient âgé 4) Autres altérations moléculaires : BRAF, MET chez le patient âgé 5) Monothérapie versus association de thérapies ciblées 6) Anti-VEGF 7) Chimiothérapie + thérapie ciblée 8) Thérapie ciblée + BEVA <i>Choisir le thème le plus approprié aux résumés</i>	<i>Expliquer la raison d'exclusion</i>

Annexe 2 : Classification TNM selon l'American Joint Committee on Cancer (8<sup>e</sup> édition)

<b>Statut T</b> (taille de la tumeur primitive)										
Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques								
	T0	Absence de tumeur identifiable								
	Tis	Carcinome in situ								
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches)								
		<table border="1"> <tr> <td>T1a(mi)</td> <td>Adénocarcinome minimalement- invasif</td> </tr> <tr> <td>T1a</td> <td>≤1 cm</td> </tr> <tr> <td>T1b</td> <td>&gt;1 cm et ≤2 cm</td> </tr> <tr> <td>T1c</td> <td>&gt;2 cm et ≤3 cm</td> </tr> </table>	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement- invasif	T1a	≤1 cm	T1b	>1 cm et ≤2 cm	T1c	>2 cm et ≤3 cm
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement- invasif								
T1a	≤1 cm									
T1b	>1 cm et ≤2 cm									
T1c	>2 cm et ≤3 cm									
	<table border="1"> <tr> <td>T2a</td> <td>&gt;3 cm mais ≤4cm</td> </tr> <tr> <td>T2b</td> <td>&gt;4 cm mais ≤ 5 cm</td> </tr> </table>	T2a	>3 cm mais ≤4cm	T2b	>4 cm mais ≤ 5 cm					
T2a	>3 cm mais ≤4cm									
T2b	>4 cm mais ≤ 5 cm									
	T2	<p>Tumeur de 3 cm, mais de 5cm ou moins, avec quelconque des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène,</li> <li>-envahissement de la plèvre viscérale,</li> <li>-existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare</li> </ul>								
	T3	<p>Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins, ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),</li> <li>-atteinte du nerf phrénique,</li> <li>-atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.</li> </ul>								
	T4	<p>Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un (des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-médiastin,</li> <li>-cœur ou gros vaisseaux,</li> <li>-trachée,</li> <li>-diaphragme,</li> <li>-nerf récurrent,</li> <li>-œsophage,</li> <li>-corps vertébraux,</li> <li>-carène,</li> </ul>								

		-nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon	
<b>Statut N</b> (Atteinte tumorale ganglionnaire)			
Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu	
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.	
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe	
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux	
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo-ou controlatérales.	
<b>Statut M</b> (présence de métastases à distance de la tumeur)			
Métastases	M0	Pas de métastase à distance	
	M1	Existence de métastases :	
		M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
		M1b	Seule métastase dans un seul site métastatique
		M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Annexe 3 : Classification par stade (correspondance avec la classification TNM)

Carcinome occulte	Tx N0 M0
Stade 0	Tis N0 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0 T1a N0 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0
Stade IB	T2a N0 M0
Stade IIB	T1/2 N1 M0 T3 N0 M0
Stade IIIA	T1/2 N2 M0 T3 N1 M0 T4 N0/1 M0
Stade IIIB	T1/2 N3 M0 T3/4 N2 M0
Stade IIIC	T3/4 N3 M0
Stade IV-A	Tout M1a Tout M1b
Stade IV-B	Tout M1c

#### Annexe 4 : Echelle de qualité de vie QLO-C30

	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée :				
	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4



Annexe 5 : Echelle de qualité de vie ELD-14 :

	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
1. Avez-vous eu des difficultés à monter les marches ou les escaliers ?	1	2	3	4
2. Avez-vous eu des problèmes d'articulation (ex. raideur, douleur) ?	1	2	3	4
3. Avez-vous eu l'impression de ne pas très bien tenir sur vos jambes ?	1	2	3	4
4. Avez-vous eu besoin d'aide pour les tâches ménagères comme le nettoyage ou les courses ?	1	2	3	4
5. Vous êtes-vous sentie capable de parler de votre maladie avec votre famille ?	1	2	3	4
6. Avez-vous craint que votre famille ne puisse faire face à votre maladie et votre traitement ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été préoccupée au sujet de l'avenir de vos proches ?	1	2	3	4
8. Vous êtes-vous fait du souci pour votre santé à l'avenir ?	1	2	3	4
9. Avez-vous douté de l'avenir ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu peur de ce qui pourrait arriver à l'approche de la mort ?	1	2	3	4
11. Avez-vous continué à considérer la vie de manière positive ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie motivée à poursuivre vos loisirs et activités habituels ?	1	2	3	4
13. A quel point votre maladie vous a-t-elle pesé ?	1	2	3	4
14. A quel point votre traitement vous a-t-il pesé ?	1	2	3	4

Annexe 6 : Questionnaire G8

	Items	Réponses possibles
A	Le patient présente t'il une perte d'appétit ? A-t'il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois).	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
C	Motricité.	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuro-psychologiques.	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle (IMC).	0 : IMC <18.5 1 : IMC = 18,5 à IMC <21 2 : IMC = 21 à IMC <23 3 : IMC =23 et >23
H	Prend plus de 3 médicaments ?	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 : moins bonne 0.5 : ne sait pas 1 : aussi bonne
	Age.	0 : >85 1 : 80-85 2 : >80

Annexe 7 : Questionnaire G8

<b>Potential source of bias</b>	<b>Assessment criteria</b>
<p><b>Random sequence generation</b></p> <p>Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence</p>	<p><i>Low risk of bias:</i> Random number table; computer random number generator; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; drawing of lots; minimisation (minimisation may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random).</p>
	<p><i>High risk of bias:</i> Sequence generated by odd or even date of birth; date (or day) of admission; sequence generated by hospital or clinic record number; allocation by judgement of the clinician; by preference of the participant; based on the results of a laboratory test or a series of tests; by availability of the intervention.</p>
	<p><i>Unclear:</i> Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement.</p>
<p><b>Allocation concealment</b></p> <p>Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment</p>	<p><i>Low risk of bias:</i> Randomisation method described that would not allow investigator/participant to know or influence intervention group before eligible participant entered in the study (e.g. central allocation, including telephone, web-based, and pharmacy-controlled, randomisation; sequentially numbered drug containers of identical appearance; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes).</p>
	<p><i>High risk of bias:</i> Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or non-opaque or not sequentially numbered); alternation or rotation; date of birth; case record number; any other explicitly unconcealed procedure.</p>
	<p><i>Unclear:</i> Randomisation stated but no information on method used is available.</p>
<p><b>Blinding of participants and personnel</b></p> <p>Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study</p>	<p><i>Low risk of bias:</i> No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding; blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.</p>
	<p><i>High risk of bias:</i> No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding; blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding.</p>
	<p><i>Unclear:</i> Insufficient information to permit judgement</p>

<b>Blinding of outcome assessment</b>	<i>Low risk of bias:</i> No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding; blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.	<i>High risk of bias:</i> No blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding.
	<i>Unclear:</i> Insufficient information to permit judgement
<b>Incomplete outcome data</b>	<i>Low risk of bias:</i> No missing outcome data; reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; for dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; for continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardised difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; missing data have been imputed using appropriate methods.
Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	<i>High risk of bias:</i> Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; for dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate; for continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; ‘as-treated’ analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomisation; potentially inappropriate application of simple imputation.
	<i>Unclear:</i> Insufficient information to permit judgement
<b>Selective reporting</b>	<i>Low risk of bias:</i> The study protocol is available and all of the study’s pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way; the study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon).
Reporting bias due to selective outcome reporting	<i>High risk of bias:</i> Not all of the study’s pre-specified primary outcomes have been reported; one or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. sub-scales) that were not pre-specified; one or more reported

	<p>primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); one or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis; the study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study.</p>
	<p><i>Unclear:</i> Insufficient information to permit judgement</p>
<p><b>Other bias</b></p> <p>Bias due to problems not covered elsewhere in the table</p>	<p><i>Low risk of bias:</i> The study appears to be free of other sources of bias.</p>
	<p><i>High risk of bias:</i> Had a potential source of bias related to the specific study design used; stopped early due to some data-dependent process (including a formal-stopping rule); had extreme baseline imbalance; has been claimed to have been fraudulent; had some other problem.</p>
	<p><i>Unclear:</i> Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.</p>

## Références

1. Population par âge – Tableaux de l'Économie Française | Insee [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906664?sommaire=1906743>
2. Ségala G. Principes de l'oncogénèse : gène et épigénétique [Internet]. Futura. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/5/>
3. Mécanismes de l'oncogénèse. :91.
4. Thérapies ciblées | ISPB [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.ispb.fr/therapies-ciblees-i34.php>
5. Aparicio T, Canouï-Poitaine F, Caillet P, François E, Cudennec T, Carola E, et al. Treatment guidelines of metastatic colorectal cancer in older patients from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG). *Dig Liver Dis.* 2020 May 1;52(5):493–505.
6. Cancer du poumon : les données épidémiologiques | Institut Curie [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-du-poumon-les-donnees-epidemiologiques>
7. Les\_cancers\_en\_France\_en\_2017\_L\_essentiel\_des\_faits\_et\_chiffres\_mel\_20180327.pdf.
8. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
9. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
10. Épidémiologie des cancers chez les patients de 65 ans et plus - Oncogériatrie [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/Epidemiologie>
11. Pyramide des âges [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/structure-population/pyramide-ages/>
12. chapitre 1cneq [Internet]. seformeralageriatrie. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.seformeralageriatrie.org/chapitre1cneq>
13. Jeandel C. Les différents parcours du vieillissement. *Trib Sante.* 2005;no 7(2):25–35.
14. La dépendance des personnes âgées : une projection en 2040 – Données sociales : La société française | Insee [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1371933?sommaire=1372045>
15. Populations physiologiques (normales) particulières [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/97-populations-physiologiques-normales-particulieres>
16. Masson E. Pharmacocinétique chez le sujet âgé [Internet]. EM-Consulte. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/144657>
17. Pharmacocinétique chez les personnes âgées - Gériatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/g%C3%A9riatrie/traitement-m%C3%A9dicamenteux-chez-les-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/pharmacocin%C3%A9tique-chez-les-personnes-%C3%A2g%C3%A9es>
18. Pharmacodynamie chez les sujets âgés - Gériatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/g%C3%A9riatrie/traitement->

m%C3%A9dicamenteux-chez-les-personnes-%C3%A2g%C3%A9s/pharmacodynamie-chez-les-sujets-%C3%A2g%C3%A9s

19. Pharmaco.pdf [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf>
20. Facteurs de risque du cancer du poumon | Cancer et environnement [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.cancer-environnement.fr/83-Cancer-du-poumon.ce.aspx>
21. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:nQWWmokyThkJ:https://www.sanrepubliquefrance.fr/content/download/145250/2130477+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>
22. Anisimov VN. Biology of aging and cancer. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2007 Jan;14(1):23–31.
23. Le fonctionnement de l'appareil respiratoire [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: [http://tecfaetu.unige.ch/etu-mal/tetris/mahfoda0/stic-2/ex16/appareil\\_respiratoire.html](http://tecfaetu.unige.ch/etu-mal/tetris/mahfoda0/stic-2/ex16/appareil_respiratoire.html)
24. Comment fonctionnent les poumons | l'association pulmonaire [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.poumon.ca/sant%C3%A9-pulmonaire/info-pulmonaire/comment-fonctionnent-les-poumons>
25. Les poumons - Cancer du poumon [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-poumons>
26. Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancer-cellules>
27. brochure\_tabac\_cancer.pdf [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: [https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2017-11/brochure\\_tabac\\_cancer.pdf](https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2017-11/brochure_tabac_cancer.pdf)
28. Qu'est-ce que le cancer ? | World Cancer Day [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.worldcancerday.org/fr/quest-ce-que-le-cancer>
29. Qu'est-ce qu'un cancer ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.fondation-arc.org/cancer/quest-ce-quun-cancer>
30. Active and Passive Smoking and Pathological Indicators of Lung Cancer Risk in an Autopsy Study | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/400279>
31. Nakanishi K, Hiroi S, Kawai T, Suzuki M, Torikata C. Argyrophilic nucleolar-organizer region counts and DNA status in bronchioloalveolar epithelial hyperplasia and adenocarcinoma of the lung. *Hum Pathol.* 1998 Mar 1;29(3):235–9.
32. Campisi J, Yaswen P. Aging and cancer cell biology, 2009. *Aging Cell.* 2009 Jun;8(3):221–5.
33. Sohal RS, Mockett RJ, Orr WC. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis<sup>1, 2</sup> This article is part of a series of reviews on “Oxidative Stress and Aging.” The full list of papers may be found on the homepage of the journal. <sup>2</sup>Guest Editor: Rajindar S. Sohal. *Free Radic Biol Med.* 2002 Sep 1;33(5):575–86.
34. Harman D. Free radical theory of aging: Origin of life, evolution, and aging. *AGE.* 1980 Oct 1;3(4):100–2.
35. Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell.* 2005 Feb 25;120(4):437–47.
36. Les tumeurs du poumon [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.monreseau-cancerdupoumon.com/Dossier/Article/mieux-comprendre/les-differents-types-de-cancers-du-poumon/les-tumeurs-du-poumon?url=/mieux-comprendre/les-differents-types-de-cancers-du-poumon/les-tumeurs-du-poumon>
37. Développement du cancer du poumon - Cancer du poumon [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Developpement-du-cancer>

38. Types de cancer du poumon [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.vivreavec.eu/cancer-poumon/comprendre-la-maladie/types-of-lung-cancer.html>
39. Cancers du poumon : quoi de neuf ? [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/cancers-du-poumon-quoi-de-neuf>
40. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Apr;61(2):69–90.
41. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung Cancer Incidence Trends by Gender, Race and Histology in the United States, 1973–2010. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 Mar 30 [cited 2021 Jun 16];10(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4379166/>
42. Les cancers du poumon ‘non à petites cellules’ dits CBNPC [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.monreseau-cancerdupoumon.com/Dossier/Article/mieux-comprendre/les-differents-types-de-cancers-du-poumon/les-cancers-du-poumon-non-a-petites-cellules-dit-cbnp?url=/mieux-comprendre/les-differents-types-de-cancers-du-poumon/les-cancers-du-poumon-non-a-petites-cellules-dit-cbnp>
43. FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/file/FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf>
44. fr\_rare-lung-cancers.pdf.
45. Cancer du poumon : le CPNPC, qu’est-ce que c’est ? | Pact Onco [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.pactonco.fr/qu-estce-qu-un-cancer-du-poumon-non-a-petites-cellules-cpnpc>
46. Cancer du poumon : conditions non réunies pour un dépistage chez les fumeurs [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2020 Sep 11]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2632022/fr/cancer-du-poumon-conditions-non-reunies-pour-un-depistage-chez-les-fumeurs](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632022/fr/cancer-du-poumon-conditions-non-reunies-pour-un-depistage-chez-les-fumeurs)
47. Cancer du poumon : les symptômes possibles - Cancer du poumon [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptomes>
48. Cancers du poumon : les symptômes et le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-poumon/symptomes-diagnostic-cancer>
49. Biologie Moléculaire [Internet]. Réseau Onco Occitanie. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.onco-occitanie.fr/pro/page/biologie-moleculaire>
50. Boily G, Goulet S, Boulanger J, Paquin M-C, Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (Québec). Algorithmes d’investigation, de traitement et de suivi: cancer du poumon. Québec, Qc: INESSS : GEOC; 2014.
51. La biopsie liquide, une nouvelle opportunité pour l’oncologie personnalisée [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-607/la-biopsie-liquide-une-nouvelle-opportunit%C3%A9-pour-l-oncologie-personnalisee>
52. Sophie DGL, Hélène PB, Stéphanie DPC, Karen PL, Jacqueline DL-C. Place de l’ADN tumoral circulant dans la prise en charge des patients atteints d’une tumeur pulmonaire : impact pronostique et suivi dynamique de l’évolution des altérations génétiques au cours du traitement. *Éc Prat HAUTES ÉTUDES*. 2017;124.
53. Médiastinoscopie et médiastinotomie - Société canadienne du cancer [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/mediastinoscopy-mediastinotomy/?region=on>
54. Tomographie par émission de positrons (TEP) - Société canadienne du ca [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer->

- information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/positron-emission-tomography-pet-scan/?region=on
55. Radioactivite : Examens TEP [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.laradioactivite.com/site/pages/tomographieaemissiondepositons.htm>
  56. Scintigraphie osseuse - Société canadienne du cancer [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bone-scan/?region=qc>
  57. 3-1-6-FR-Les-cancers-du-poumon-03-2014.pdf [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.cancer.be/sites/default/files/publication/3-1-6-FR-Les-cancers-du-poumon-03-2014.pdf>
  58. IRM - métastases cérébrales d'un cancer du poumon [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: [https://www.info-radiologie.ch/metastases\\_cerebral\\_poumon.php](https://www.info-radiologie.ch/metastases_cerebral_poumon.php)
  59. Ia S, Ia S, Ib S. CLASSIFICATION PAR STADE. :9.
  60. Référentiel «Cancer bronchique non à petites cellules» [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/cancer-bronchique-non-a-petites-cellules>
  61. Guide VADS-2018.pdf.
  62. Cancers bronchopulmonaires et pleuraux - Recommandations et outils d'aide à la pratique [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>
  63. Les\_traitements\_des\_cancers\_du\_poumon\_mel\_20171222.pdf.
  64. Saint-Georges F. La radiofréquence ablative en cancérologie pulmonaire – Radiofrequency ablation in lung cancer. 2007;7.
  65. Cancers du poumon : les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-poumon/traitement-cancer>
  66. Techniques - Radiothérapie [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Techniques>
  67. Roux-Palobart DS. Nouvelles techniques en Radiothérapie. :38.
  68. La radiothérapie stéréotaxique: Définition, principes et intérêts [Internet]. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2020 [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/technologies/la-radiotherapie-stereotaxique-definition-et-interets-dans-les-traitements-contre-le-cancer/>
  69. coziolm. Chimiothérapie [Internet]. 2016 [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.sllcanada.org/traitement/types-de-traitement/chimiotherapie-et-autres-pharmacotherapies/chimiotherapie>
  70. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2011 Sep 17;378(9796):1079–88.
  71. Recherche sur le traitement ciblé - Société canadienne du cancer [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-101/cancer-research/targeted-therapy/?region=ns>
  72. Walter T, Forestier J. Les différentes classes de thérapies ciblées. :6.
  73. Traitement ciblé pour le cancer du poumon non à petites cellules - Soc [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/treatment/targeted-therapy/?region=on>
  74. Thérapie ciblée : Inhibiteurs de tyrosine kinase et adaptation de posologie [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://professionnels.roche.fr/pharminlink0/thematiques/scientifique/therapie-ciblee->

inhibiteurs-de-tyrosine-kinase.html

75. Olivier-Abbal DP. RISQUE DES THERAPIES CIBLEES CHEZ LE SUJET AGE : EXEMPLE DES INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE. :157.
76. Rôle de l'EGFR dans le cancer pulmonaire non à petites cellules [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-204/role-de-l-egfr-dans-le-cancer-pulmonaire-non-a-petites-cellules>
77. Targeted Therapy for Cancer - National Cancer Institute [Internet]. 2014 [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
78. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl.* 2016 Apr 2;387(10026):1415–26.
79. Fumagalli C, Catania C, Ranghiero A, Bosi C, Viale G, de Marinis F, et al. Molecular Profile of Advanced Non-Small Cell Lung Cancers in Octogenarians: The Door to Precision Medicine in Elderly Patients. *J Clin Med.* 2019 Jan 18;8(1).
80. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer | NEJM [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810171>
81. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):829–38.
82. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 2017 Mar 4;389(10072):917–29.
83. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
84. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* 2015 Aug;5(8):850–9.
85. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer Amst Neth.* 2019 Jul;133:96–102.
86. Drilon AE, Camidge DR, Ou S-HI, Clark JW, Socinski MA, Weiss J, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2016 May 20;34(15\_suppl):108–108.
87. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2021;75.
88. ARC - Brochure cancer POUMONS\_web.pdf [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: [https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2018-11/ARC%20-%20Brochure%20cancer%20POUMONS\\_web.pdf](https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2018-11/ARC%20-%20Brochure%20cancer%20POUMONS_web.pdf)
89. L'immunothérapie [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.leem.org/limmunotherapie>
90. Utiliser le système immunitaire pour combattre le cancer : élaboration [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.cancer.ca/443/fr-ca/research-horizons/7/f/8/making-a-good-thing-better-designing-cancer-fighting-t-cell-therapies/>
91. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Immunothérapie - Lever l'immunosuppression - synapse immunitaire - microbiote - Akkermansia muciniphila [Internet]. [cited 2021 Jun 16].

Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>

92. Yu S, Li A, Liu Q, Li T, Yuan X, Han X, et al. Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors. *J Hematol Oncol*. 2017 Dec;10(1):78.
93. Wang Z, Wu Z, Liu Y, Han W. New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol*. 2017 Dec;10(1):53.
94. Scarfò I, Maus MV. Current approaches to increase CAR T cell potency in solid tumors: targeting the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer*. 2017 Dec;5(1):28.
95. Que sont les soins de support ? - Soins de support [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Definition>
96. Stjernswärd J, Colleau SM, Ventafridda V. The World Health Organization cancer pain and palliative care program past, present, and future. *J Pain Symptom Manage*. 1996 Aug 1;12(2):65–72.
97. Greco MT, Roberto A, Corli O, Deandrea S, Bandieri E, Cavuto S, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Dec 20;32(36):4149–54.
98. Cataldo JK, Paul S, Cooper B, Skerman H, Alexander K, Aouizerat B, et al. Differences in the symptom experience of older versus younger oncology outpatients: a cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2013 Jan 3;13:6.
99. Yamanashi H, Shimizu Y, Koyamatsu J, Nobuyoshi M, Nagayoshi M, Kadota K, et al. Multiple somatic symptoms and frailty: cross-sectional study in Japanese community-dwelling elderly people. *Fam Pract*. 2016;33(5):453–60.
100. National Academies of Sciences E, Division H and M, Policy B on HS, Abuse C on PM and RS to APO, Phillips JK, Ford MA, et al. Pain Management and the Intersection of Pain and Opioid Use Disorder [Internet]. Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use. National Academies Press (US); 2017 [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458655/>
101. Reid MC, Eccleston C, Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. *BMJ*. 2015 Feb 13;350:h532.
102. Organization WH. Cancer pain relief : with a guide to opioid availability [Internet]. World Health Organization; 1996 [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896>
103. Adult Cancer Pain: Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6506268/>
104. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):436–42.
105. echelle-oms-antalgiques-en-3-paliers.pdf [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://aspm-reseauwouspel.com/wp-content/uploads/2017/04/echelle-oms-antalgiques-en-3-paliers.pdf>
106. Hachem GE, Rocha FO, Pepersack T, Jounblat Y, Drowart A, Lago LD. Advances in pain management for older patients with cancer. *ecancermedicallscience* [Internet]. 2019 Dec 3 [cited 2020 Sep 11];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6974363/>
107. Effectiveness of a Geriatric Evaluation Unit — A Randomized Clinical Trial | NEJM [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198412273112604>
108. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 1993 Oct 23;342(8878):1032–6.

109. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist*. 2000;5(3):224–37.
110. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Sep;55(3):241–52.
111. Terret C, Zulian GB, Naiem A, Albrand G. Multidisciplinary approach to the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 May 10;25(14):1876–81.
112. Repetto L, Venturino A, Fratino L, Serraino D, Troisi G, Gianni W, et al. Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2003 May;39(7):870–80.
113. Rosen SL, Reuben DB. Geriatric Assessment Tools. *Mt Sinai J Med J Transl Pers Med*. 2011;78(4):489–97.
114. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. Williams BO, editor. *PLoS ONE*. 2014 Dec 11;9(12):e115060.
115. Évaluation gériatrique en cancérologie [Internet]. Réseau Onco Occitanie. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.onco-occitanie.fr/pro/page/evaluation-geriatrique-en-cancerologie>
116. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 May 10;25(14):1824–31.
117. Extermann M, Chen H, Cantor AB, Corcoran MB, Meyer J, Grendys E, et al. Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2002 Jul;38(11):1466–73.
118. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncol Williston Park N*. 2006 Feb;20(2):135–43; discussion 144, 146, 151–2.
119. Chirurgie dans le traitement du cancer - Société canadienne du cancer [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/surgery/?region=on>
120. Aubrun F, Baillard C, Beuscart J-B, Billard V, Boddaert J, Boulanger É, et al. Recommandation sur l’anesthésie du sujet âgé : l’exemple de fracture de l’extrémité supérieure du fémur. *Anesth Réanimation*. 2019 Mar 1;5(2):122–38.
121. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: Evaluation of Chemotherapy in Older Patients—An Analysis of the Medical Literature. *J Clin Oncol*. 2007 May 10;25(14):1832–43.
122. (PDF) Chemotherapy in the elderly: How and for whom? [Internet]. ResearchGate. [cited 2020 Sep 15]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/51394134\\_Chemotherapy\\_in\\_the\\_elderly\\_How\\_and\\_for\\_whom](https://www.researchgate.net/publication/51394134_Chemotherapy_in_the_elderly_How_and_for_whom)
123. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Nov 15;22(22):4626–31.
124. Townsley CA, Pond GR, Oza AM, Hirte HW, Winkquist E, Goss G, et al. Evaluation of adverse events experienced by older patients participating in studies of molecularly targeted agents alone or in combination. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006 Apr 1;12(7 Pt 1):2141–9.
125. [etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf) [Internet]. [cited 2021 Aug 12]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)
126. [reco363\\_gm\\_rbp\\_maj\\_janv\\_2020\\_cd\\_2020\\_01\\_22\\_v0.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-reco363_gm_rbp_maj_janv_2020_cd_2020_01_22_v0.pdf) [Internet]. [cited 2021 Aug 12]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-reco363_gm_rbp_maj_janv_2020_cd_2020_01_22_v0.pdf)

- 02/reco363\_gm\_rbp\_maj\_janv\_2020\_cd\_2020\_01\_22\_v0.pdf
127. [guide\\_methode\\_fiches\\_points\\_cles\\_solutions.pdf](#) [Internet]. [cited 2021 Aug 12]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/guide\\_methode\\_fiches\\_points\\_cles\\_solutions.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/guide_methode_fiches_points_cles_solutions.pdf)
128. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec), Renaud J, Martin V, Dagenais P. Les normes de production des revues systématiques: guide méthodologique. Montréal: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2013.
129. La valeur de l'outil « Risque de biais » de la Cochrane Collaboration dans les synthèses méthodiques [Internet]. Minerva Website. [cited 2021 Aug 12]. Available from: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2109>
130. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement [Internet]. [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>
131. Montegut C, Couderc A-L. Efficacité et tolérance des thérapies ciblées chez les patients âgés atteints de carcinomes bronchiques non à petites cellules avancés ou métastatiques. *J OncoGériatrie*. 11(1).
132. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines We Can Trust [Internet]. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>

**Vu, le Président du Jury**  
Jean-Michel ROBERT

**Vu, le Directeur de thèse**  
Christos ROUSSAKIS

**Vu le Directeur de l'UFR**

---

**Nom – Prénoms:** Gauvrit Manon Clémence Micheline

**Titre de la thèse:** Thérapies ciblées chez les personnes âgées atteintes d'un cancer bronchique non à petites cellules. Analyse critique des données de la littérature.

---

**Résumé de la thèse :**

**Introduction :** La réalisation d'un profil moléculaire systématique a permis de révolutionner le traitement des patients porteurs d'une altération génomique dans le CBNPC, en proposant des thérapies ciblant les différentes voies d'addiction oncogénique les plus fréquentes, telles que EGFR, ALK ou ROS1. Le vieillissement s'accompagne de modifications pharmacocinétiques et parfois de comorbidités qui peuvent modifier la tolérance et l'efficacité de ces molécules. Pourtant, il n'existe pas de recommandations spécifiques dans cette population concernant l'accompagnement des prescriptions des thérapies ciblées.

**Matériel et méthodes :** Une équipe multidisciplinaire composée d'onco-pneumologues, gériatres et méthodologistes issus de deux sociétés savantes la SoFOG (onco-gériatrie) et le GOLF (onco-pneumologie) ont émis des recommandations sur la prescription des thérapies ciblées dans le CBNPC du sujet âgé en se basant sur une revue systématique de la littérature de mai 2010 à mai 2021.

**Résultats :** Les trois questions sélectionnées au préalable étaient : 1-Pour quels patients âgés atteints de CBNPC peut-on proposer les thérapies ciblées suivantes : les inhibiteurs des tyrosines kinases EGFR, les inhibiteurs des tyrosines kinases ALK, les inhibiteurs des tyrosines kinases ROS 1 et les autres altérations moléculaires ? 2-Pour quels patients âgés atteints de CBNPC doit-on envisager une monothérapie ? 3-Pour quels patients âgés atteints de CBNPC peut-on envisager une association de plusieurs thérapies ciblées ? Il en est ressorti, après avis d'experts, que chez les patients âgés porteurs de la mutation EGFR (del exon 19 ou mutation L858R), le traitement de première ligne chez le patient âgé, repose sur l'osimertinib 80 mg/j. Une surveillance clinique et de la NFS est fortement recommandée. Le traitement par thérapie ciblée de première génération de type erlotinib et gefitinib à pleine dose est faisable. Concernant les réarrangements ALK et ROS1, il y a très peu de données permettant d'émettre des recommandations spécifiques pour les sujets âgés. Au vu des données actuelles de la littérature, la prescription de thérapie ciblée doit se réaliser en monothérapie. Les fragilités gériatriques à identifier en priorité avant d'initier le traitement par thérapie ciblée chez un patient âgé sont une dénutrition, les comorbidités et une atteinte de l'état fonctionnel.

---

**MOTS CLÉS**

THERAPIES CIBLÉES, CANCER DU POUMON, PERSONNES ÂGÉES

---

**JURY**

**PRESIDENT:** Mr Jean-Michel Robert, Professeur en Chimie médicinale et Drug Discovery, UFR sciences pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**ASSESEURS:** Mr Christos Roussakis, Professeur en Biologie cellulaire et Génétique moléculaire, UFR sciences pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Mme Anne-Laure Couderc, Gériatre, Marseille

Mr Pierre DEMARS, Pharmacien, Aizenay

---

**Adresse de l'auteur:** 74 rue de saint-même 85440 Talmont Saint Hilaire