

UNIVERSITÉ DE NANTES  
FACULTÉ DE PHARMACIE

---

ANNEE 2009

N°25

**THÈSE**  
Pour le  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par  
**Pierre PAGEAU**

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2009

<p><b>DEVELOPPEMENT DE L'ONCOGERIATRIE : PRISE EN CHARGE OFFICINALE D'UNE PERSONNE AGE E ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN TRAITEE PAR LA CAPECITABINE (XELODA®)</b></p>
---

**Président : Mme GRIMAUD,**  
Maître de conférence de pharmacologie

**Membres du jury : Mme BOBIN-DUBIGEON, Maître de conférence de  
pharmacologie**  
**Mr TOUZE, Pharmacien**

# Table des matières

Table des matières .....	2
Introduction .....	5
1 <sup>ère</sup> partie : Epidémiologie et cancer .....	6
1 L'avancée dans l'âge : Epidémiologie .....	7
1.1 Analyse démographique de la population française .....	7
1.1.1 Les causes de l'augmentation de la population .....	8
1.1.2 Le vieillissement de la population .....	9
1.1.3 Les facteurs hostiles au vieillissement .....	11
1.2 Particularités de la personne âgée .....	12
1.2.1 Particularités physiologiques liées au vieillissement .....	13
1.2.1.1 Le vieillissement du tissu conjonctif et de la matrice extracellulaire .....	13
1.2.1.2 Le vieillissement du système cardio-vasculaire .....	14
1.2.1.3 Le vieillissement rénal .....	15
1.2.1.4 Evolution de la masse osseuse avec l'âge .....	16
1.2.1.5 Le vieillissement du système nerveux et sensoriel .....	17
1.2.2 Particularités pharmacologiques .....	18
1.2.2.1 Modifications pharmacocinétiques .....	19
a Absorption .....	19
b Distribution .....	20
c Métabolisme .....	21
d Elimination .....	22
1.2.2.2 Modifications pharmacodynamiques .....	23
1.2.3 Les comorbidités .....	23
1.2.4 La polymédication .....	24
2 Le cancer .....	25
2.1 Généralités .....	25
2.2 Biologie et cancer : quelques points clés .....	26
2.2.1 Le déficit de réparation de l'ADN .....	26
2.2.2 La méthylation .....	27
2.2.3 Les télomères .....	27
2.2.4 Le stress oxydatif .....	28
2.2.5 Les carcinogènes .....	28
2.2.6 Les mitochondries .....	28
2.2.7 L'apoptose .....	29
2.2.8 Immunosénescence .....	30
2.3 Fréquence du cancer .....	30
2.4 Mortalité et cancer .....	32
2.5 Différentes localisations .....	33
2 <sup>ème</sup> partie : L'oncogériatrie .....	36
1 L'émergence d'une nouvelle discipline .....	37
1.1 Les enjeux .....	37
1.2 L'implication nationale : le plan cancer 2003-2007 .....	39
1.2.1 Les objectifs du Plan cancer .....	41

1.2.2 Le pilote du Plan Cancer : l'Institut National du Cancer ou INCa .....	41
1.2.2.1 Les appels à projets et leur état des lieux.....	42
1.2.2.2 La formation et l'information.....	44
1.2.2.3 Les essais cliniques.....	45
1.3 L'oncogériatrie au niveau international .....	46
1.3.1 La Société Internationale d'Oncologie Gériatrique ou SIOG.....	46
1.3.2 Les autres organisations .....	46
2 L'évaluation et le dépistage gériatrique .....	47
2.1 Une méthode de référence : l'évaluation gériatrique approfondie ou EGA.....	47
2.2 L'Evaluation Gériatrique Multidimensionnelle (EGM).....	48
2.2.1 Définition.....	48
2.2.2 Principe .....	48
2.2.3 Les acteurs de cette évaluation .....	49
2.2.4 La diversité de prise en charge.....	49
2.2.5 Les outils nécessaires pour réaliser cette EGM .....	53
2.2.5.1 L'évaluation du statut fonctionnel.....	53
2.2.5.2 L'évaluation des capacités physiques.....	54
2.2.5.3 L'évaluation des comorbidités .....	54
2.2.5.4 L'évaluation de l'état psychologique .....	55
2.2.5.5 L'évaluation de la situation sociale .....	56
2.2.5.6 L'évaluation de l'état nutritionnel du patient.....	56
2.2.5.7 L'évaluation de la consommation médicamenteuse.....	57
2.2.6 Les problèmes rencontrés par les évaluations gériatriques .....	58
2.3 Le dépistage gériatrique .....	59
2.3.1 Objectifs.....	59
2.3.2 Caractéristiques de l'outil de dépistage.....	60
2.3.3 Validation du dépistage gériatrique.....	60
3 La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) .....	61
3.1 Les acteurs de cette réunion .....	61
3.2 L'évaluation du cancer .....	61
3.3 L'élaboration d'un Plan Personnalisé de Soins (PPS) .....	61
3 <sup>ème</sup> partie : .....	64
Prise en charge officinale du cancer du sein chez la femme âgée par le Xeloda® .....	64
1 La capécitabine (Xeloda®) dans le cancer du sein.....	67
1.1 Les indications thérapeutiques du Xeloda®.....	67
1.2 Pharmacologie de la capécitabine.....	68
1.2.1 Structure chimique de la capécitabine.....	68
1.2.2 Voies d'activation de la capécitabine .....	68
1.2.2.1 1 <sup>ère</sup> réaction enzymatique .....	69
1.2.2.2 2 <sup>ème</sup> réaction enzymatique .....	70
1.2.2.3 3 <sup>ème</sup> réaction enzymatique.....	70
1.2.3 Mécanisme d'action .....	72
1.2.3.1 Action au niveau de l'ADN .....	73
1.2.3.2 Action au niveau de l'ARN.....	73
1.3 Pharmacocinétique de la capécitabine .....	74
1.3.1 Absorption .....	74
1.3.2 La liaison aux protéines plasmatiques .....	74
1.3.3 Le métabolisme .....	75
1.3.4 Elimination .....	76
1.4 Dépistage en DPD.....	77

1.5 Les effets secondaires du traitement .....	77
1.5.1 La toxicité cutanée .....	78
1.5.2 La toxicité gastro-intestinale.....	80
1.5.3 Troubles généraux : fatigue et asthénie .....	82
1.5.4 Les autres effets indésirables .....	82
1.6 Posologie .....	83
2 Prise en charge officinale d'une patiente traitée par Xeloda®.....	88
2.1 La relation patient-pharmacien .....	88
2.1.1 L'accueil et communication.....	88
2.1.2 La première rencontre .....	89
2.1.3 Les prochaines rencontres.....	90
2.1.4 Le pharmacien et l'entourage .....	91
2.2 La prise en charge médicamenteuse et conseils associés .....	92
2.2.1 La chimiothérapie.....	93
2.2.2 Prise en charge des effets secondaires.....	95
2.2.2.1 Le syndrome main-pied .....	95
2.2.2.2 La diarrhée .....	96
2.2.2.3 Les nausées et vomissements .....	97
2.2.2.4 Les stomatites.....	98
2.3 Prise en charge non médicamenteuse.....	100
2.3.1 Rappels sur l'état nutritionnel du patient âgé .....	100
2.3.2 Les besoins énergétiques nécessaires .....	101
2.3.3 Les compléments alimentaires .....	102
2.3.4 Conseils associés à la prise en charge nutritionnelle.....	105
Conclusion .....	108
Annexes .....	110
Bibliographie.....	119
Sources internet.....	124
Liste des figures .....	126
Liste des tableaux .....	127

# Introduction

Véritable fléau de santé publique, le cancer est actuellement la première cause de mortalité en France.

En effet, qui de nous ne connaît pas, dans son entourage, une personne ayant développé un cancer ?

Du fait de l'évolution démographique, les seniors sont de plus en plus nombreux. Ils sont donc les plus exposés au risque d'être touchés par le cancer. Leur prise en charge ayant longtemps été négligée, il devient indispensable de mettre au point des stratégies thérapeutiques tenant compte des spécificités de cette population.

Longtemps cantonnés à l'officine, les traitements anticancéreux sont de plus en plus disponibles en officine. Aussi, le pharmacien d'officine a-t-il aujourd'hui une place importante dans la délivrance de ces médicaments et le suivi de proximité des personnes cancéreuses.

Dans un premier temps, nous expliquerons comment se caractérise le vieillissement et nous mettrons en évidence les liens qui unissent cancer et vieillesse.

Par la suite, nous nous intéresserons à l'émergence d'un nouveau mode de prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer défini sous le nom d'oncogériatrie.

Enfin, nous développerons comment se fera la prise en charge officinale d'une personne âgée atteinte d'un cancer du sein, cancer le plus fréquent chez la femme, par un médicament disponible à l'officine, le Xeloda®.

**1<sup>ère</sup> partie :**  
**Epidémiologie et**  
**cancer**

# 1 L'avancée dans l'âge : Epidémiologie

## 1.1 Analyse démographique de la population française

Au premier janvier 2008, la population de la France est estimée à 63,8 millions d'habitants dont 61,9 en métropole et 1,9 en outre-mer. Ceci correspond à une hausse de 0,5% soit 337 000 habitants par rapport à l'année précédente, hausse qui est similaire depuis 6 ans. Mais cette hausse n'est pas récente puisque dans les années 1950, la population française dépassait seulement les 40 millions.

Tableau I : Evolution du nombre de personnes âgées en France métropolitaine depuis 1946

Année	de 60 à 64 ans	de 65 à 74 ans	de 75 à 84 ans	85 ans ou plus
1946	1 998 090	3 060 305	1 218 095	161 603
1950	2 036 667	3 162 407	1 364 113	200 588
1955	2 042 728	3 223 888	1 542 123	230 648
1960	2 316 151	3 326 418	1 671 145	290 353
1965	2 619 511	3 674 462	1 810 591	360 786
1970	2 636 052	4 117 873	1 932 640	423 099
1975	2 622 954	4 392 931	2 158 695	497 727
1980	1 616 609	4 462 424	2 511 248	567 366
1985	2 914 316	3 591 793	2 775 768	684 368
1990	2 892 072	4 033 096	2 963 935	874 483
1995	2 912 957	5 150 977	2 456 267	1 079 252
2000	2 709 739	5 177 071	2 977 615	1 267 516
2001	2 770 108	5 163 132	3 152 927	1 227 052
2002	2 605 015	5 152 382	3 350 925	1 164 149
2003	2 598 366	5 137 330	3 527 470	1 114 198
2004	2 630 770	5 114 238	3 680 400	1 076 816
2005	2 669 712	5 093 358	3 807 574	1 090 333
2006	2 744 379	5 018 984	3 837 851	1 201 927
2007	3 025 479	4 930 531	3 865 773	1 314 789
2008 p	3 293 797	4 890 222	3 907 008	1 414 920

Données au premier janvier de chaque année ; p : données provisoires (1)

Cet accroissement s'accompagne d'un vieillissement continu de la population depuis les années 50. En effet, entre 1950 et 2007, la population des plus de 65 ans a beaucoup augmenté, passant de 4,7 à 10,1 millions. En divisant cette catégorie en trois tranches d'âge, on peut observer, d'une part, la hausse du nombre de personnes âgées et, d'autre part, le vieillissement de la population. En un peu moins de 60 ans, la tranche des 65-74 ans a progressé de 55,9 %, celle des 75-84 ans a quasiment triplé (multiplié par 2,83) alors que celle des plus de 85 ans a été multiplié par 6,55, passant de 200 588 à 1 314 789 personnes comme l'atteste le tableau précédent.

### **1.1.1 Les causes de l'augmentation de la population**

Elle est due principalement à un excédent des naissances sur les décès et, pour une part minoritaire, à l'excédent migratoire.

L'indicateur de fécondité de 2007, qui atteint 1,96 enfant par femme en France métropolitaine, reste très proche de celui de 2006 (1,98). Sa très légère baisse, rajoutée à celle du nombre de femmes en âge d'avoir des enfants, explique que le nombre des naissances ait un peu diminué : 783 000 en 2007 contre 797 000 en 2006.

Le nombre de décès observés en France métropolitaine en 2007 (516 000) est à quelques centaines près le même qu'en 2006. Ce chiffre est particulièrement bas et tient à deux facteurs.

Le premier, conjoncturel, est l'arrivée des générations nées pendant la première guerre mondiale aux âges très élevés où se concentrent l'essentiel des décès. Presque moitié moins nombreuses que les générations nées avant ou après la guerre, elles sont à l'origine d'un creux des décès maintenant qu'elles meurent. Leur disparition dans les prochaines années sera suivie d'une remontée des décès.

Le second facteur est l'allongement de la durée de vie, mesurée par la hausse de l'espérance de vie à la naissance : 77,6 ans pour les hommes et 84,5 ans pour les femmes en 2007, contre 77,2 et 84,2 en 2006. Hommes et femmes réunis, elle dépasse dorénavant 81 ans, après avoir progressé de 4 mois entre 2006 et 2007. Avec 84,2 ans d'espérance de vie en 2006 et 84,5 ans en 2007, les Françaises se situent en tête du classement européen avec les Suissesses, les Espagnoles et les Italiennes. Actuellement, l'espérance de vie à des âges avancés est

également important puisqu'il est, à 86 ans, de 5,8 ans pour les hommes et 6,7 ans pour les femmes.

L'excédent migratoire, différence entre les entrées et les sorties de migrants, est estimé selon l'INSEE à 70 000 en 2007 soit un peu moins qu'en 2006 où il était de 91 000. Cette valeur entre également en compte lors de l'évaluation démographique de la population (Pison G.,2008).

### **1.1.2 Le vieillissement de la population**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 65 ans est la limite inférieure pour définir une personne âgée en médecine. Nous verrons ultérieurement qu'il est nettement plus important de se baser sur l'état général du sujet âgé que sur son âge civil pour adopter une stratégie optimale de traitement (Tranchand *et al.*,2008). L'âge de 70 ans a été récemment considéré comme le début de la sénescence en raison de l'apparition, après cet âge, de la plupart des comorbidités et de situations âge dépendantes telles que la diminution de grandes fonctions physiologiques et des capacités physiques. Nous considérerons néanmoins 65 ans comme valeur seuil de la personne âgée comme l'indique l'OMS.

Le vieillissement d'une population est un paramètre important des progrès médicaux et sociaux observés dans un pays. En effet, si l'on compare les chiffres actuels et passés, on observe une augmentation de l'espérance de vie de plus en plus importante.

De plus, même si la France possède l'un des taux de fécondité le plus élevé d'Europe avec l'Irlande, celui-ci ne cesse de diminuer depuis la fin du Baby-boom. Il se produit donc une baisse de la fécondité de la population française, celle-ci s'ajoutant à un passage des classes d'âge adulte, issues du Baby-boom, vers les plus de 60 ans.

L'ensemble de ces paramètres provoque un vieillissement de la population se traduisant par une augmentation de la part des personnes âgées et une diminution de la part de la population jeune.

Le vieillissement de la population est le reflet des progrès effectués au niveau médico-social et certains facteurs génétiques pourraient également jouer un rôle important dans la longévité des individus. Il a toujours été identifié des familles à forte longévité, et la doyenne

de l'humanité semble être le fruit d'un croisement exceptionnel entre ces lignées. Ses ancêtres, connus jusqu'au XVII<sup>ème</sup> siècle, étaient presque tous décédés à plus de 80 ans. (Saint-Jean *et al.*,2008)

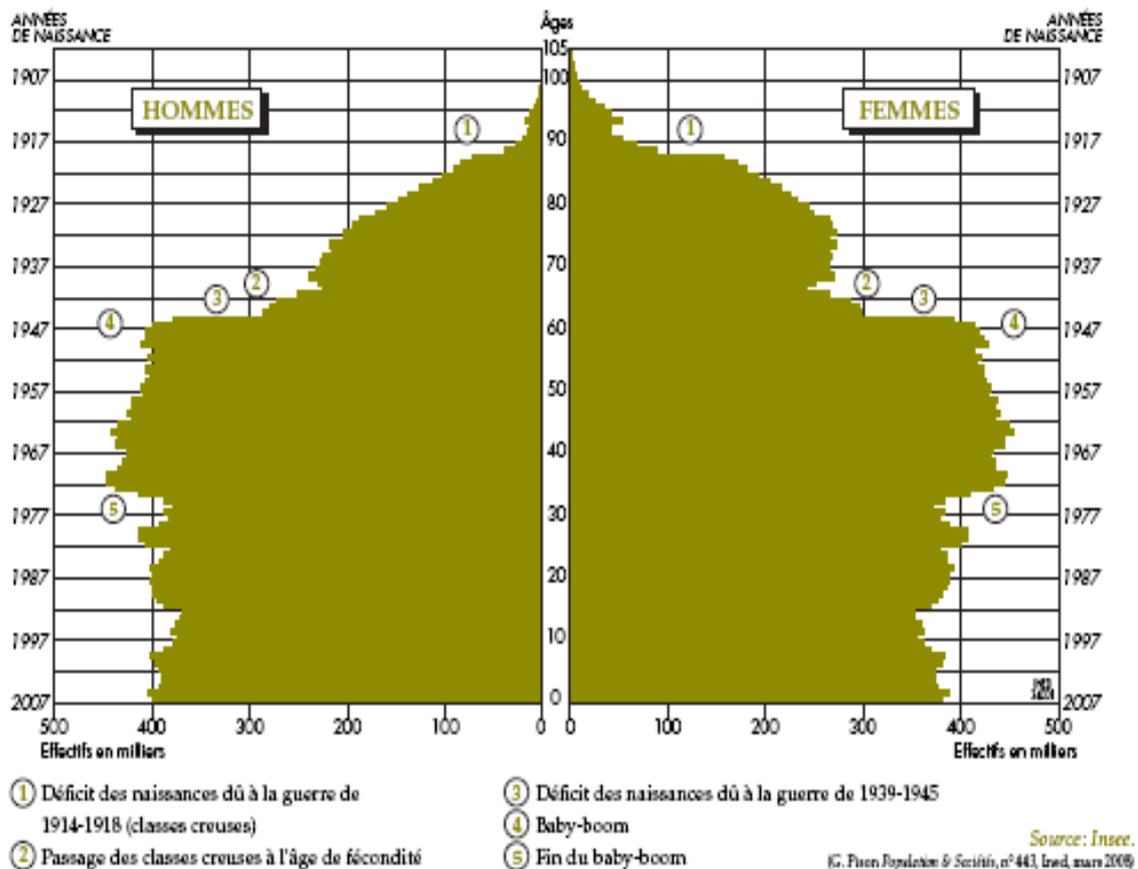


Figure 1 : Population de la France : évaluation provisoire au premier janvier 2008 (extrait de Pison G.,2008)

La pyramide des âges précédente reflète bien le vieillissement de la population car on peut observer que la base de la pyramide, reflétant les naissances, est plus étroite que les tranches d'âges supérieures, pour les personnes ayant entre 30 et 60 ans actuellement. Ceci entraîne un vieillissement de la population.

En se basant sur des résultats scientifiques, il a été démontré un lien entre patrimoine génétique et longévité par des études portant sur des jumeaux homozygotes ou hétérozygotes, et surtout par des études sur les descendants de centenaires. En outre, il a été observé une diminution significative des morbidités tueuses comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires chez les enfants de centenaires, laissant supposer que ces facteurs interviendraient plus dans le déterminisme des maladies que dans les processus de vieillissement eux-mêmes (Terry *et al.*,2004).

### **1.1.3 Les facteurs hostiles au vieillissement**

L'Homme est confronté au cours de son existence à un environnement nous exposant à de multiples facteurs délétères pour notre survie. L'ensemble de ces facteurs joue un rôle agressif sur l'être humain qui doit être différencié du vieillissement « physiologique » qui sont les modulations des fonctions au cours du temps.

En effet, les facteurs biophysiques comme les radiations ionisantes, jouent un rôle dans l'altération du matériel génétique lors de sa réplication. Ceci a des effets visibles au niveau de la peau, il s'agit donc là d'un processus pathologique cutané.

Les facteurs biochimiques, c'est-à-dire les toxiques en général, et l'alimentation prennent une place importante dans cet environnement hostile.

Au niveau de l'alimentation, des études montrent des résultats différents. Une étude sur des rongeurs recevant une restriction calorique *versus* une alimentation riche a montré une augmentation de la longévité des rongeurs du premier groupe. Cette hausse se traduisait plus par une augmentation moyenne de longévité du groupe que sur un allongement de la longévité maximale. (Roth SR.,2005)

En revanche, une réflexion qualitative a été faite sur l'alimentation. Même si nous mangeons mieux qu'au XIX<sup>ème</sup> siècle, nous sommes peut-être adaptés à un régime alimentaire pauvre, et cette surcharge pourrait participer à la glycation des protéines de structure observées chez les sujets sains. En effet, la réduction du renouvellement des protéines à demi-vie longue, et donc implicitement la modification de leur structure et de leur capacité

fonctionnelle, serait liée à cette fixation passive de ces molécules de glucose sur ces protéines. Ceci s'observe sur les protéines des parois artérielles, qui, une fois glyquées, voient leur distensibilité s'altérer, d'où une augmentation progressive des résistances périphériques et du travail de la pompe cardiaque (Najjar SS. *et al.*,2005).

L'environnement infectieux est également un facteur hostile à notre longévité puisque nous sommes perpétuellement confrontés à un grand nombre de bactéries ou de virus. Et bien que nous vivions en symbiose avec une grande majorité de ces organismes vivants, il n'en est pas moins que notre système immunitaire est constamment sollicité. Actuellement, on se pose la question du rôle des infections virales dans le maintien ou non des performances dynamiques du système immunitaire lors de l'avancée dans l'âge. Cette réduction physiologique du système immunitaire pourrait n'être que la conséquence d'infections virales chroniques.

Malgré l'avancée de la médecine et la hausse du niveau culturel, les facteurs psychosociaux sont des facteurs délétères au vieillissement et nous sommes encore bien inégaux face à ces paramètres. Au cours d'une vie, les conditions socioéconomiques, les stress psychologiques, la résilience et la gestion des facteurs de risque sont surdéterminants pour notre longévité. Il y a en effet un écart de près de 20 ans d'espérance de vie entre un ouvrier agricole et un professeur d'université d'Ile-de-France (Saint-Jean *et al* ;2008).

## **1.2 Particularités de la personne âgée**

Lors de l'avancée dans l'âge, il se produit chez le patient de nombreuses modifications physiologiques, physiques, comportementales, environnementales...

L'espérance de vie ne cessant de croître, le traitement des personnes âgées devient donc un véritable enjeu de santé publique. Mais à l'heure actuelle, les médecins sont confrontés au manque d'études disponibles dans cette classe d'âge, et donc au manque de règles de prescription. C'est donc pour cette raison qu'il est primordial de définir toutes les modifications physiologiques du sujet âgé ainsi que de prendre en compte son environnement tel que les comorbidités et ses autres traitements médicamenteux.

## **1.2.1 Particularités physiologiques liées au vieillissement**

Le sujet âgé est en effet différent du sujet jeune car, au fil des années, des modifications physiologiques se sont produites faisant ainsi apparaître un individu différent de celui qu'il était auparavant.

Ces modifications liées au vieillissement vont notamment concerner le tissu conjonctif et le tissu osseux, ainsi que le fonctionnement de différents systèmes, comme le système cardiovasculaire, rénal et neurosensoriel.

### **1.2.1.1 Le vieillissement du tissu conjonctif et de la matrice extracellulaire**

Au cours du temps, comme l'ont montré les expériences de Hayflick sur la division cellulaire, les fibroblastes perdent leur capacité de division et acquièrent des caractéristiques de cellules sénescentes (Hayflick ;1984). Or, ce sont eux qui synthétisent les constituants de la matrice extracellulaire. Il en résulte donc une modification du programme de synthèse de la matrice extracellulaire, c'est-à-dire du collagène, de l'élastine, des protéoglycanes et des glycoprotéines de structure.

Les fibres de collagène I et III sont prédominantes et assurent la rigidité de la trame fibreuse grâce à des ponts entre elles. Cette rigidité étant d'autant plus augmentée avec l'âge qu'il y a une augmentation des fibres de collagène de type III et des ponts, et une résistance accrue à l'action des collagénases. De plus, l'augmentation de la synthèse du collagène de type IV dans la membrane basale contribue également à son épaissement. Les fibres d'élastine, également constituantes de la matrice extracellulaire, sont pontées entre elles et des microfibrilles hydrophobes se saturent progressivement de lipides, d'acides gras, d'esters de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides. Il s'ensuit une fixation de calcium diminuant l'élasticité de l'élastine. On observe de plus, avec l'âge, une baisse de la synthèse des protéoglycanes et des glycosaminoglycanes et une augmentation de leur dégradation. Enfin, l'augmentation de la fibronectine et sa dégradation en fragments ayant une activité protéasique propre contribuent à créer des modifications tissulaires. En effet, les cellules

ayant toutes un lien étroit entre elles, tout changement dans la matrice modifie le comportement et le phénotype cellulaire.

Ces phénomènes peuvent rendre compte des modifications des parois artérielles dans l'artériosclérose. De même, l'appauvrissement de la matrice du cartilage et l'augmentation de la fibronectine, signe de souffrance des chondrocytes, modifient en rétrocontrôle le programme de synthèse des chondrocytes et contribuent à l'installation du processus arthrosique. (Morère J-F & Rainfray M. ; 2007)

### **1.2.1.2 Le vieillissement du système cardio-vasculaire**

Le vieillissement artériel s'accompagne d'un élargissement du calibre des artères et de leur allongement. Les modifications structurales de la paroi artérielle comme l'augmentation du rapport collagène/élastine sont responsables d'une rigidification et d'une diminution de la compliance artérielle. L'hyperpulsatilité qui en découle explique l'élargissement de la pression différentielle et la hausse de la pression artérielle systolique observée au cours du vieillissement. Bien que ce phénomène d'hypertension artérielle systolique soit considéré comme physiologique, l'intérêt de traiter les personnes de 60 à 80 ans a été démontré et le bénéfice se traduit par une diminution des accidents vasculaires cérébraux, des accidents coronariens et des démences de tous types.

Au niveau cardiaque, il y a lors du vieillissement un respect de la fonction d'éjection systolique, mais des modifications de la fonction diastolique avec une diminution du remplissage précoce ventriculaire et une augmentation de la contribution auriculaire au remplissage du ventricule. La conséquence la plus sévère est la survenue, chez les sujets âgés, d'une insuffisance cardiaque lors d'un passage en fibrillation auriculaire, le ventricule ne pouvant alors plus se remplir correctement du fait de l'inefficacité des contractions auriculaires.

Sur le plan fonctionnel, les capacités à l'effort se réduisent avec l'âge, mais le débit cardiaque est maintenu chez le sujet âgé indemne de pathologie. Il a, de plus, été démontré qu'un entraînement physique régulier était capable de faire régresser certaines manifestations liées au vieillissement artério-vasculaire. (Morère J-F & Rainfray M ;2007)

### 1.2.1.3 Le vieillissement rénal

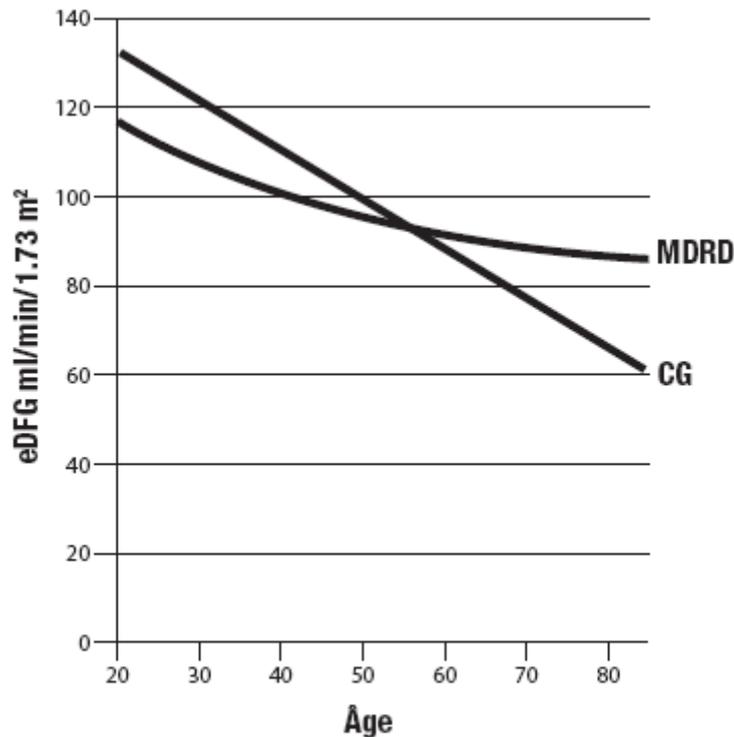
Chez les sujets âgés sains, les modifications fonctionnelles rénales sont peu importantes. La filtration glomérulaire, appréciée par la clairance à la créatinine, diminue de 140 mL/min à 25 ans à 80 mL/min à 80 ans, ce qui n'entraîne aucune perturbation métabolique. Parallèlement, les capacités de réabsorption et d'excrétion du sodium sont limitées du fait des modifications vasculaires de la médulla rénale et une diminution de la sécrétion de rénine et d'aldostérone en réponse aux stimuli usuels que sont la perte sodée et l'hypovolémie. Les capacités de réabsorption de l'eau dans le tube collecteur sont également limitées, non pas à cause d'une anomalie de sécrétion d'Hormone Anti Diurétique (ADH), qui est normale voire augmentée, mais à cause d'anomalies tubulaires et d'une diminution du nombre ou de l'affinité des récepteurs à la vasopressine (V2) à l'ADH. Ces modifications entraîneront surtout une tendance à la déshydratation rapide, surtout lorsque d'autres facteurs favorisants comme un régime sans sel, une insuffisance d'hydratation, des troubles digestifs ou des diurétiques seront associés.

En revanche, chez les sujets âgés malades, en particulier au cours d'infection ou de syndrome inflammatoire, l'insuffisance rénale est habituelle. La clairance moyenne chez ces sujets n'ayant pas de maladie rénale particulière et étant âgés de plus de 80 ans est d'environ 30 mL/min. De même, les patients atteints de maladies chroniques inflammatoires, une hypertension artérielle, un diabète ou prenant des médicaments ont une fonction rénale moins bonne que les sujets sains.

Entre 30 et 60 mL/min pour la clairance à la créatinine, on considère que ces personnes possèdent une insuffisance rénale modérée. La conséquence qu'il faut donc tirer de ce paramètre porte essentiellement sur la réduction des doses des médicaments étant éliminés par voie rénale et possédant une marge thérapeutique étroite afin de limiter tout risque de iatrogénie médicamenteuse (Morère J-F & Rainfray M.;2007).

La figure suivante montre le vieillissement du fonctionnement rénal, estimé par le débit de filtration glomérulaire (eDFG sur la figure), selon deux formules différentes, celle de Cockcroft et Gault (CG) et celle dite MDRD.

On observe ainsi que la fonction rénale diminue avec l'âge et que l'une des formules semble plus adaptée à la personne âgée.



*Simulation en fonction de l'âge du eDFG par les 2 formules chez la femme pesant 60 Kg dont la créatininémie est de 60 µmol/l*

Figure 2 (2)

#### 1.2.1.4 Evolution de la masse osseuse avec l'âge

Après 40 ans, la masse osseuse diminue régulièrement de sorte que l'homme perd 40% de son os trabéculaire et 10 % de son os cortical entre 20 et 70 ans. Chez la femme, la perte osseuse s'accélère à la ménopause de sorte qu'elle perd 50 % de son capital osseux trabéculaire et 30 % de son capital osseux cortical entre 30 et 80 ans.

Les mécanismes déterminant la durée de cette perte osseuse ne sont pas encore bien connus mais ils sont en rapport avec une carence en oestrogènes et à des phénomènes locaux de régulation du remodelage osseux faisant intervenir des cytokines ayant une activité ostéoclastique et des facteurs de croissance. Les carences en vitamine D, chez les personnes

âgées ne pouvant plus sortir et celles vivant en institution, et une élévation de la parathormone contribuent à aggraver la perte osseuse corticale, celle-ci pouvant être cependant limitée grâce à un traitement vitamino-calcique (Morère J-F & Rainfray M. ;2007).

La figure 3 montre l'évolution de la masse osseuse en fonction de l'âge et du sexe. On peut ainsi clairement voir que la masse osseuse commence à diminuer vers 30 à 40 ans et qu'elle est nettement influencée, chez les femmes, par la ménopause, ce qui provoque un risque de fractures beaucoup plus élevé.

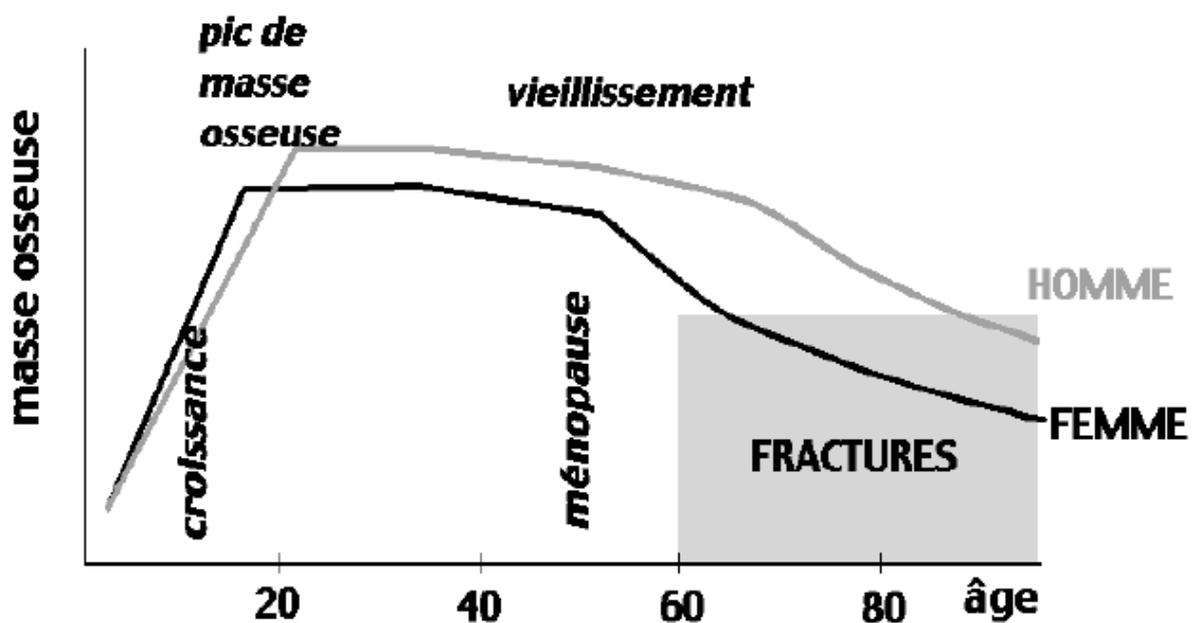


Figure 3 : Evolution de la masse osseuse en fonction de l'âge et du sexe (3)

### 1.2.1.5 Le vieillissement du système nerveux et sensoriel

Ce sont surtout les voies nerveuses sensibles qui sont atteintes de vieillissement neurologique périphérique. On observe ainsi une disparition des réflexes ostéo-tendineux chez 40 % des sujets âgés. L'atteinte du système proprioceptif est surtout responsable de troubles de l'équilibre qui font intervenir des afférences visuelles et labyrinthiques. Le vieillissement oculaire et auditif se traduit par une baisse de la vision et de l'audition.

Au niveau cognitif, le vieillissement normal est minime et il se traduit surtout par une diminution de la vitesse de réponse aux tests cognitifs. L'acétylcholine, neuromédiateur très impliqué dans les mécanismes de mémoire, diminue de façon régulière avec l'âge, ce qui fragilise le cerveau et rend compte de troubles mnésiques fréquents et de la prédisposition au syndrome confusionnel lors d'agressions physiques et psychologiques (Morère J-F & Rainfray M.,2007).

### 1.2.2 Particularités pharmacologiques

Lors du vieillissement, chaque individu est confronté à une dégradation de son état physiologique. L'ensemble de ces facteurs est susceptible d'entraîner des modifications pharmacocinétiques, au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou bien de l'élimination, ainsi que des modifications pharmacodynamiques qui vont entrer en jeu dans l'activité des médicaments.

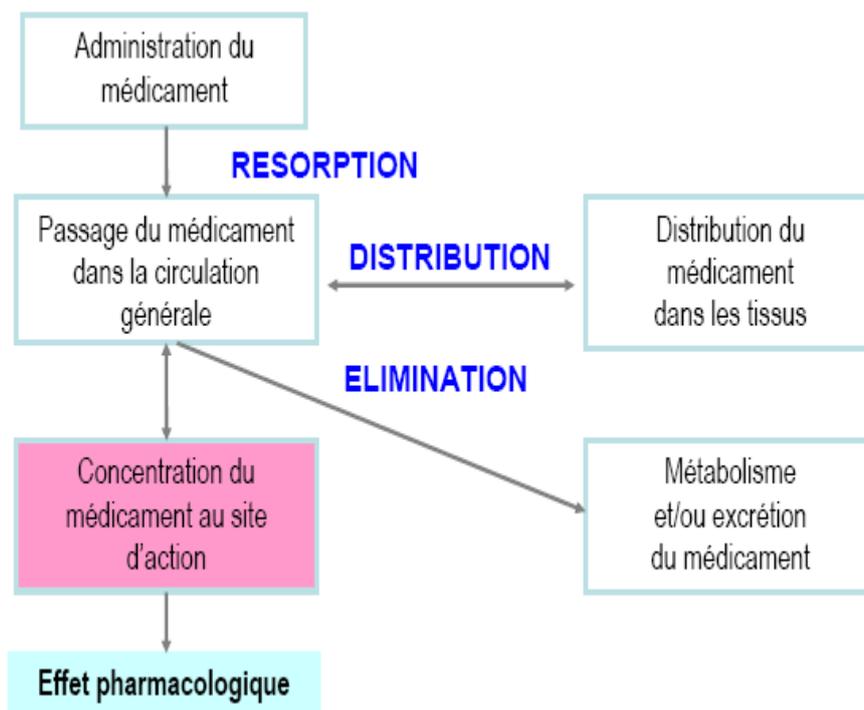


Figure 4 : Les différentes étapes pharmacocinétiques (4)

### 1.2.2.1 Modifications pharmacocinétiques

Chez un sujet âgé, les différentes étapes pharmacocinétiques d'un médicament vont être modifiées, que ce soit au niveau de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation ou de l'élimination, celles-ci étant en rapport avec les modifications physiologiques apparaissant lors du vieillissement.

#### a Absorption

Il n'a pas été clairement prouvé que l'âge soit un facteur de variations pharmacocinétiques pour les médicaments anticancéreux (Tranchand B. *et al.*,2008).

Néanmoins, on sait que certains changements s'effectuent au niveau de l'estomac et il est à l'heure actuelle seulement hypothétique qu'ils influent sur une modification d'absorption. En effet, on sait qu'il existe une diminution du débit sanguin cardiaque, ceci entraînant une diminution des flux sanguins dont le flux sanguin splanchnique et intestinal.

Au niveau de la muqueuse de l'estomac, il se produit une atrophie progressive de celle-ci, ce qui se traduit par une diminution du nombre de cellules sécrétrices d'acide, d'où une augmentation du pH gastrique, et une diminution des enzymes digestives. De plus, la vidange gastrique et la motilité intestinale sont ralenties (Labaune J.P,1987).

Attestant de ces modifications physiologiques, il a seulement été évoqué, sans donnée clinique chiffrée, qu'elles pourraient influencer sur l'absorption de médicaments, notamment certains anticancéreux tels que le méthotrexate, la procarbazine et le leucovorin.

Toutefois, les médicaments étaient jusqu'à présent surtout administrés par voie intraveineuse. Le développement des traitements par voie orale va peut-être, dans un futur proche, faire apparaître des modifications du fait de la diminution des flux sanguins, de la diminution de sécrétion des enzymes digestives et de l'atrophie de la muqueuse membranaire stomacale. (Tranchand. B *et al.*,2008)

## b Distribution

Elle est évaluée par le volume de distribution (Vd) et se base sur les variations de composition du corps humain. Elle peut être modifiée du fait d'une perte de poids fréquente chez la personne âgée et d'une modification du rapport masse grasse / masse maigre, notamment chez la femme ménopausée, la masse maigre étant constituée de l'ensemble des muscles, des organes et des viscères.

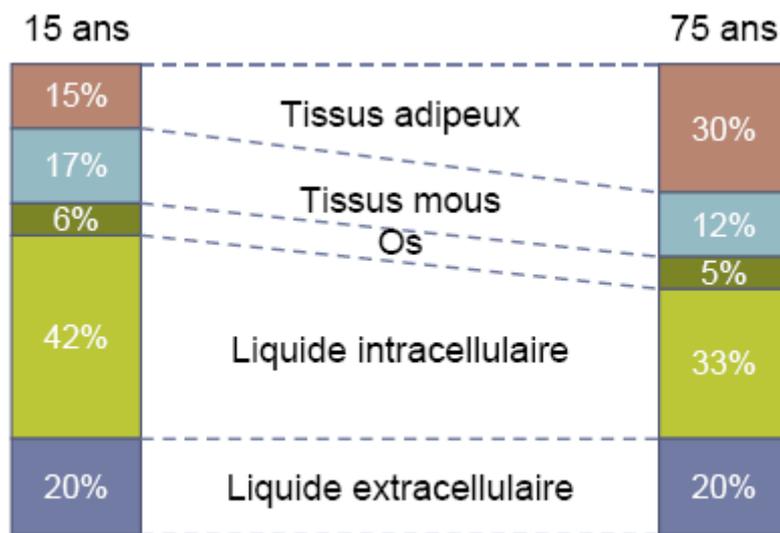


Figure 5 : Répartition de la masse corporelle en fonction de l'âge (5)

La figure ci-dessus nous indique la répartition de la masse corporelle à deux âges différents, l'adulte jeune et le sujet âgé.

On peut ainsi y observer que la teneur en graisses du corps humain, généralement proche de 15% chez le sujet jeune, double chez le sujet âgé, alors que l'hydratation

intracellulaire passe de 42% à 33% entre 15 et 75 ans. Il y a de plus, avec l'âge, une diminution de la proportion des tissus mous.

Ceci aboutit à une diminution du volume de distribution pour les drogues polaires et hydrosolubles. Comme on l'observe sur la figure, il y a une augmentation chez le sujet âgé de sa masse grasse et une réduction de sa masse maigre, ce qui se traduit par une augmentation du volume de distribution pour les molécules lipophiles. Au niveau de la concentration en protéines plasmatiques, celle-ci ne varie que légèrement avec l'âge mais par contre sa répartition peut être différente avec une diminution de l'albumine et une augmentation des gamma-globulines.

Chez les personnes âgées, la fixation protéique peut donc être altérée du fait d'une hypoalbuminémie fréquente (Labaune J. P.,1987). Celle-ci peut avoir plusieurs causes : une insuffisance de production due à une dénutrition, une insuffisance de production par insuffisance hépatique, une fuite urinaire ou un hypercatabolisme (Mir O.,2008).

Ces variations ont pour conséquence d'augmenter la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. C'est par exemple le cas pour certains anticancéreux tels que l'étoposide, la doxorubicine, le méthotrexate, les dérivés du platine et les taxanes.

Bien qu'il soit encore impossible de mesurer le taux de fixation de chaque médicament aux protéines plasmatiques, les modifications corporelles masse grasse / masse maigre et la diminution du taux de protéines plasmatiques pour chaque patient, on observe effectivement que ces changements influent sur le volume de distribution et donc indirectement sur l'efficacité des médicaments.

### **c Métabolisme**

Il est principalement effectué au niveau du foie et n'est également pas épargné par le processus de vieillissement.

En effet, avec l'âge, la perte de volume du foie, la diminution des flux sanguins hépatiques ainsi que la modification de l'activité des cytochromes P450 entraînent une modification des processus de métabolisme des médicaments (Labaune J.P.,1987). Ces changements prouvent que chez les personnes âgées, il existe bien une modification de la

pharmacocinétique des médicaments, d'où l'importance de tenter de les connaître mieux pour pouvoir adapter le plus possible le traitement en évaluant le rapport bénéfice / risque et le rapport efficacité / toxicité, primordial dans les thérapeutiques anticancéreuses.

#### **d Elimination**

L'excrétion des médicaments est très souvent dépendante de la fonction rénale et il est admis que c'est ce paramètre qui évolue le plus chez la personne âgée. Au fil des années, il se produit une perte graduelle de la masse rénale et une diminution de la filtration glomérulaire. Il y a donc un vieillissement qui se produit, aussi bien au niveau structurel que fonctionnel.

La diminution d'activité d'excrétion du rein peut être exprimée grâce à la clairance rénale. On dispose donc de formules permettant de la calculer mais celles-ci ne sont pas aussi précises que si on la mesurait. Il est largement reconnu que la formule de Cockcroft et Gault, utilisée pour évaluer la fonction rénale chez l'adulte jeune, n'est pas aussi pertinente chez le sujet âgé. On préférera alors la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease), validée chez la personne âgée.

Les modifications physiologiques rénales s'effectuant chez le sujet âgé vont donc modifier la durée de vie du médicament dans l'organisme. Il devient donc nécessaire de mieux connaître le sujet âgé afin d'adapter les doses en fonction de l'individu. Ceci est d'autant plus important que des précautions doivent être prises lors de l'administration de médicaments néphrotoxiques ou principalement éliminés par voie rénale.

On voit donc bien que le sujet âgé, de part ses modifications physiologiques, ne peut pas être pris en charge comme un adulte plus jeune. Les changements qui s'effectuent avec l'âge jouent sur le devenir du médicament dans l'organisme, et donc par conséquent sur son efficacité et sa toxicité. De plus, on ne peut définitivement pas « classer » les personnes âgées dans une catégorie particulière car, mise à part ce vieillissement, il existe une grande variabilité interindividuelle (Tranchand *et al.*,2008).

### 1.2.2.2 Modifications pharmacodynamiques

Parallèlement aux modifications pharmacocinétiques, des modifications pharmacodynamiques sont observées.

L'anoxie cellulaire, la synthèse de protéines anormales ou encore l'accumulation de P-glycoprotéine, peuvent être responsables d'une moindre efficacité des traitements, notamment anti-cancéreux (Tranchand. B *et al.*,2008). Il existe également des modifications au niveau des cellules sénescents dans les mécanismes de régulation de l'apoptose. Ce phénomène, par l'intermédiaire de divers gènes, sert à programmer l'auto-destruction d'une cellule lorsque celle-ci subit un stress extérieur, une modification de son ADN ...

Chez le sujet âgé, il existe une augmentation de fréquence des anomalies *p53* et *bcl2*, modulateurs de l'apoptose dans le cancer du poumon, du sein, de la prostate. De plus, comme il l'a déjà été mentionné, la diminution des flux sanguins peut influencer sur l'apport de substances au niveau de la tumeur, que ce soit des nutriments ou des médicaments. L'influence de ce paramètre sera donc fonction de la vascularisation de la tumeur (Tranchand. B *et al.*,2008).

### 1.2.3 Les comorbidités

Les comorbidités sont toutes les morbidités associées à la pathologie principale qui doivent être prises en compte lors de l'établissement de la stratégie thérapeutique. Compte tenu de l'augmentation de la fréquence des pathologies en fonction du vieillissement, il est important de pouvoir les répertorier et d'analyser leur impact sur l'état de santé des patients. En effet, actuellement, la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer se définit par une approche globale du patient, c'est-à-dire multidimensionnelle et interdisciplinaire.

Pour évaluer ces comorbidités correctement, il existe des échelles qui ont été validées chez le sujet âgé. Parmi elles, deux échelles ont été validées chez le sujet âgé cancéreux, le Cumulative Illness for Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) et l'indice de Charlson.

L'échelle de Charlson se focalise sur une courte liste de pathologies choisies. L'échelle CIRS-G est plus exhaustive et permet la prise en compte de toutes les pathologies associées. Elle prend en compte 14 systèmes ou organes ; la gravité de la pathologie est graduée de 0 (aucun problème) à 4 (mettant en jeu le pronostic vital). Chez les patients cancéreux âgés, cette échelle a démontré une bonne reproductibilité interobservateur et intraobservateur. Son temps de réalisation est de cinq à dix minutes.

Ces échelles permettent, par une série de questions, d'apprécier la quantité de comorbidités réellement présentes, leur gravité, et donc par conséquent leur impact sur la vie du malade. (6) (7)

#### **1.2.4 La polymédication**

Comme cela a été décrit précédemment, on observe chez les personnes âgées une hausse du nombre de pathologies chroniques. Entre 65 et 69 ans, 32% des personnes ont au moins trois maladies chroniques. Ce chiffre passe à 52% entre 85 et 89 ans. Parallèlement à l'augmentation du nombre de personnes polypathologiques, il se produit une hausse de la consommation en médicaments. Entre 65 et 69 ans, le nombre de médicaments prescrits par ordonnance est de 3,3, et il est de 4,3 pour les personnes ayant entre 85 et 89 ans. (9)

La connaissance de ces traitements est toujours importante lors de l'instauration d'une nouvelle thérapeutique, et elle l'est d'autant plus que le sujet est âgé, donc susceptible de consommer plus de médicaments qu'un patient plus jeune, ce qui augmente le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables.

Un interrogatoire précis sur les médicaments prescrits et de ceux pris en automédication permet de limiter ce risque d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

## 2 Le cancer

### 2.1 Généralités

L'organisme contient environ un million de milliards de cellules qui chacune joue un rôle précis. Elles s'organisent et se regroupent pour former des tissus ou des organes, et se renouvellent en permanence. En effet, une partie d'entre elles meurt chaque jour, c'est le phénomène « d'apoptose », et sont remplacées par de nouvelles cellules identiques.

Un cancer correspond à la multiplication anarchique de cellules anormales. Elles peuvent être situées dans n'importe quel organe et échappent à tout contrôle. Elles peuvent aussi migrer dans d'autres organes pour donner naissance à des métastases. Les mécanismes en cause sont très nombreux. Dans un premier temps, une cellule voit son ADN modifié à la suite de l'exposition répétée à un carcinogène lié à l'environnement (virus, irradiation), au mode de vie (tabac, alcool, alimentation, exposition au soleil...). Ce peut être aussi le cas lorsque qu'une personne présente une mutation congénitale d'un ou plusieurs gènes qui la prédispose à un cancer donné. On sait par exemple que la mutation du gène *BRCA1* prédispose au cancer du sein.

Cette cellule « mutée » perd ses caractéristiques et notamment ses capacités d'apoptose, elle devient donc immortelle. Elle se multiplie sans cesse, donne naissance à de nouvelles cellules qui se multiplient à leur tour. A partir d'une seule cellule maligne et après 20 doublements cellulaires, on obtient déjà un million de cellules tumorales. Cette progression se poursuit et la masse de tissu tumoral augmente.

Pour continuer à se développer, la tumeur se vascularise en sécrétant des molécules qui provoquent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, c'est l'étape de l'angiogénèse. Ces vaisseaux vont lui apporter les nutriments et l'oxygène nécessaires à sa croissance.

Ces cellules envahissent progressivement les tissus voisins, atteignent les ganglions et se propagent par la circulation sanguine et lymphatique. Elles peuvent alors se fixer dans d'autres organes, s'y multiplier et former des métastases. Il existe plus d'une centaine de cancers, définis en fonction de la cellule initiale dont ils sont issus.

Une meilleure compréhension des différents mécanismes et des molécules impliqués dans leur développement a d'ores et déjà permis la mise au point de nouveaux médicaments. Ce sont par exemple les « anti-angiogéniques », qui bloquent les mécanismes par lesquels les tumeurs créent de nouveaux vaisseaux. L'idée est de priver la tumeur des nutriments et de l'oxygène afin d'éviter qu'elle ne se développe. De nombreux autres axes de recherche font actuellement l'objet de travaux, telle la mise au point de molécules destinées à provoquer l'apoptose des cellules malignes. (10)

## **2.2 Biologie et cancer : quelques points clés**

Le processus de cancérogenèse est un processus complexe. Une cellule normale doit subir toute une série de modifications de survenue spontanée ou provoquée par des carcinogènes avant d'être transformée en cellule tumorale. La cancérogenèse peut être considérée comme un long processus d'accumulations d'anomalies génétiques, ou mutations, jusqu'à l'irréversibilité, qui correspond au cancer. L'accumulation nécessaire de ces mutations permet de mieux comprendre la rareté des cancers chez l'enfant et l'augmentation de leur incidence avec l'âge. En effet, plus l'âge augmente et plus les mutations peuvent s'accumuler, ce qui permet de vérifier le lien étroit entre vieillissement et cancer à plusieurs niveaux. (Morère J-F & Rainfray M.,2007)

### **2.2.1 Le déficit de réparation de l'ADN**

Notre organisme est constamment stimulé pour réparer les erreurs au niveau de l'ADN qui peuvent se produire suite à une erreur lors de la mitose, un élément extérieur...Il existe plusieurs syndromes d'origine génétique connus pour augmenter le risque de cancer. Par exemple, le syndrome de Werner, syndrome de vieillissement précoce, est un facteur de risque des leucémies. Il est engendré par une hélicase anormale et par une expression

anormale de son gène. Plus généralement, lors du vieillissement, des dysfonctionnements importants lors des processus de réparation de l'ADN apparaissent, augmentant ainsi le risque de cancers (Morère J-F & Rainfray M.,2007).

### **2.2.2 La méthylation**

La fixation d'un groupement méthyl à l'ADN peut jouer sur l'altération de l'expression de certains gènes. En effet, la méthylation de séquences CpG, situées au niveau des promoteurs est un mécanisme mutagène. Il va affecter les gènes suppresseurs de tumeurs, *p16 et RB*, les gènes de croissance et de différenciation, et les gènes des récepteurs aux oestrogènes, ce qui va se traduire par un arrêt de la fonction génétique.

Il apparaît que l'accumulation de ces radicaux méthyl avec l'âge durant la carcinogenèse est établie. Une méthylation élevée de l'ADN au niveau de ces séquences CpG apparaît donc comme l'un des facteurs les plus précoces témoignant du risque de cancer. Il semblerait également que des facteurs cancérigènes environnementaux puissent augmenter le degré de méthylation de l'ADN avec l'âge (Morère J-F & Rainfray M.,2007).

### **2.2.3 Les télomères**

Ce sont des régions des chromosomes hautement répétitives, non codantes et se trouvant dans la partie terminale des chromosomes eucaryotes. Ces télomères sont de taille variables d'un type de cellule à l'autre et sans cette région, le chromosome est instable.

Le raccourcissement de ces télomères est un processus intrinsèque de vieillissement cellulaire. Il pourrait être le signal de sénescence de sortie des cellules du cycle cellulaire lorsque celui-ci atteint une taille critique. La taille de ces télomères apparaît donc comme une valeur prédictive de la capacité de réplication des cellules. *A contrario*, la plupart des cellules immortalisées ne présente pas de raccourcissement télomérique, ce qui peut les aider à proliférer de manière infinie. La stabilité de ces télomères pourrait permettre d'obtenir une immortalité cellulaire. En revanche, lors du processus de vieillissement ou bien dans les

cancers, ces deux phénomènes se caractérisent par une grande instabilité génomique, probablement due à un raccourcissement des télomères. Cependant, le rôle du raccourcissement de ces télomères dans la suppression tumorale est sûrement plus complexe qu'il ne l'avait été envisagé. (Morère J-F & Rainfray M.,2007)

#### **2.2.4 Le stress oxydatif**

Ce mécanisme est également un facteur de risque augmentant avec l'âge. Il se traduit par la formation de radicaux libres, l'initiation et la propagation de la peroxydation lipidique. Il se forme des molécules très réactives dérivées de l'oxygène et comportant un électron libre. L'accumulation de ces dommages cellulaires engendrés par le stress oxydatif représente l'un des mécanismes importants de la carcinogenèse chez le sujet âgé. (Morère J-F & Rainfray M.,2007)

#### **2.2.5 Les carcinogènes**

Au cours du vieillissement, l'exposition aux carcinogènes augmente le risque de cancers. En effet, que ce soit dû à l'environnement professionnel, l'alimentation ou autre, ce mécanisme doit se voir comme un phénomène cumulatif qui a des conséquences génotoxiques. Les substances génotoxiques, comme les rayonnements Ultra-Violet, le benzène, le tabagisme, vont interagir directement avec l'ADN en provoquant une mutation, une dimérisation, une insertion hélicoïdale... Les substances carcinogènes peuvent donc être le point de départ de l'apparition de cancer chez la personne âgée, et ceci d'autant plus que ce phénomène est cumulatif au cours de la vie (Morère J-F & Rainfray M.,2007).

#### **2.2.6 Les mitochondries**

Les mitochondries sont des organites semi autonomes, possédant leur propre matériel génétique, et intervenant dans le métabolisme énergétique et l'apoptose. Elles interviennent dans le processus de production d'adénosine triphosphate (ATP) au niveau de la chaîne respiratoire, chaîne comportant plusieurs protéines et assurant le transport d'électrons.

Pendant le transport des électrons, certains s'échappent de la chaîne respiratoire, ce qui peut entraîner la production de radicaux superoxydes. Ces modifications du flux normal des électrons pourraient être dues à des mutations au niveau de l'ADN mitochondrial.

Lors du vieillissement, l'ADN mitochondrial subit des modifications. Des modifications chromosomiques à son niveau vont conduire, entre autres, à une diminution de l'énergie cellulaire produite, alors que la mitochondrie est responsable de 80% de la production cellulaire. Il peut également se produire d'autres mutations qui peuvent s'avérer capitales pour la mitochondrie.

L'ADN mitochondrial est en effet plus vulnérable aux mutations que l'ADN nucléaire, ceci étant dû à son manque de protection par les histones, sa capacité limitée à réparer l'ADN et sa proximité avec la chaîne respiratoire d'électrons, qui peut générer des radicaux superoxydes. En fait, des mutations au niveau de l'ADN mitochondrial et une augmentation de stress oxydatif ont été remarquées dans plusieurs types de cancers sans que ceci n'ait été démontré expérimentalement.

Actuellement, on ne sait pas quel est le niveau d'implication des modifications probables qui pourraient se produire au niveau de l'apoptose dans le développement des cancers et dans la réponse aux traitements anti-cancéreux. (Carew *et al.*,2002)

### **2.2.7 L'apoptose**

L'apoptose, également appelée mort cellulaire programmée, correspond aux phénomènes conduisant à la mort de cellules, processus indispensable à l'homéostasie du corps afin de tenir compte du renouvellement des tissus. Elle est contrôlée par différents types de gènes, la plupart oncogènes, certains la stimulant, comme le gène *Bax* ou les capsases, d'autres l'inhibant, comme le gène *Bcl2* ; la protéine p53 étant un des principaux effecteurs de ce système.

Dans certains cancers, l'accumulation de cellules cancéreuses serait en partie due à une apoptose insuffisante plus qu'à une production accrue. (13)

### **2.2.8 Immunosénescence**

Avec l'âge, il se produit des changements au niveau immunitaire appelé immunosénescence. Elle se traduit par une modification de la reconnaissance antigénique, comme la perte de la reconnaissance de tumeurs très immunogènes, et de la capacité à produire une forte réaction spécifique, soit humorale, soit cellulaire. Ces manifestations de l'immunosénescence sont responsables d'une augmentation du risque de cancers, de maladies auto-immunes, ou de maladies infectieuses (Morère J-F & Rainfray M.,2007).

## **2.3 Fréquence du cancer**

Le cancer est une maladie fréquente et elle l'est d'autant plus que la population est âgée. Or la population française vieillit, on observe donc une augmentation du nombre de cancers. Cette fréquence peut être évaluée grâce à deux paramètres : la morbidité, qui mesure le nombre de nouveaux cas, et la mortalité, c'est-à-dire le nombre de décès dus au cancer. Pour interpréter les données de façon correcte, les résultats sont exprimés en taux, pour 100 000 habitants en général, ce qui nous permet de ne pas être influencé par les variations démographiques (Hill C.*et al.*,2008).

Actuellement, plus de 60% des nouveaux cas de cancers dans les pays industrialisés sont diagnostiqués au-delà de 65 ans. De plus, la grande majorité des décès par cancer survient chez ces personnes (Terret C.,2008).

La figure suivante résume les différentes localisations de cancers en fonction de l'âge, du sexe, ainsi que leur incidence et le nombre de décès imputés à chaque type de cancers.

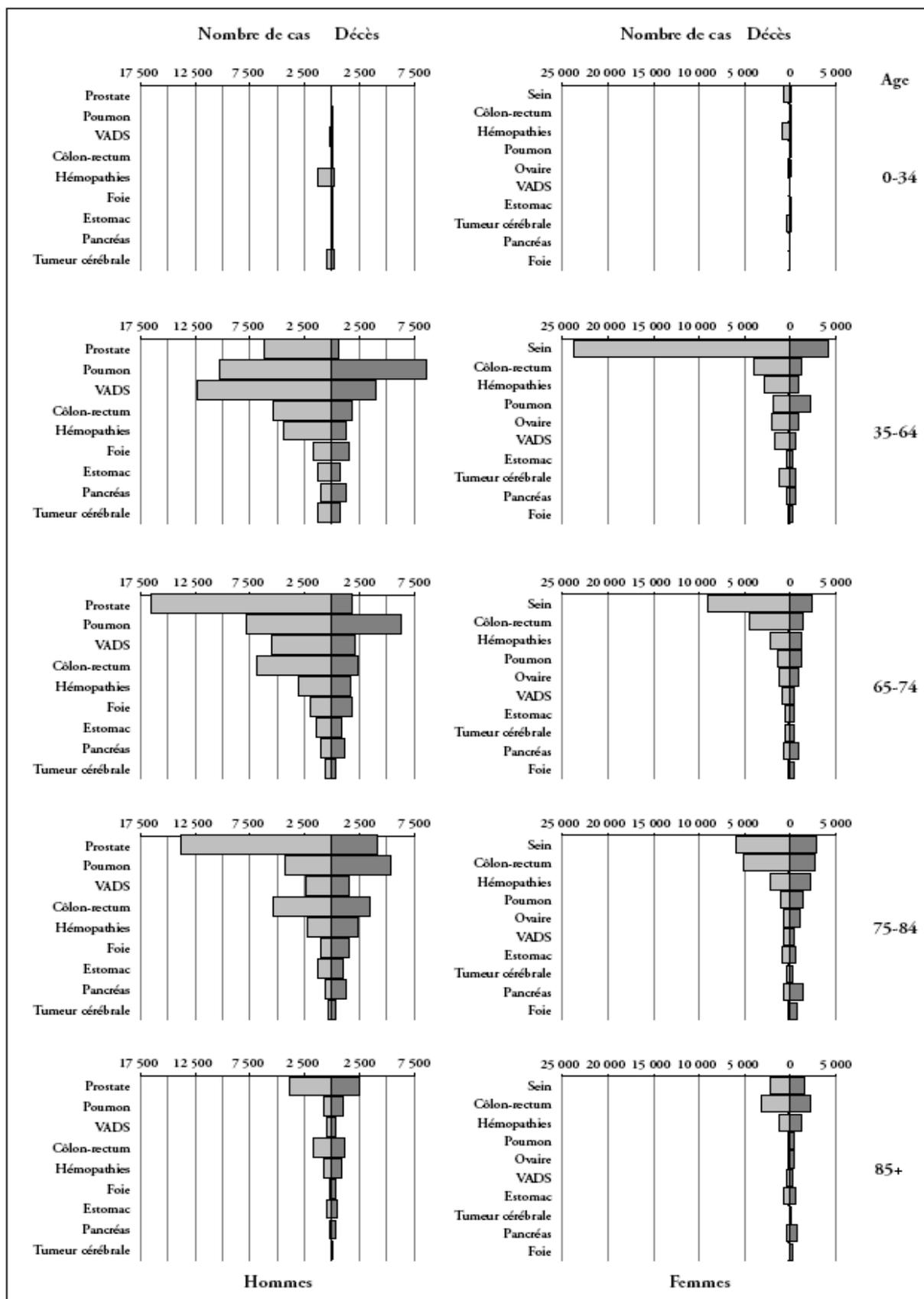


Figure 6 : Incidence estimée en 2000 et mortalité observée en 2004, par sexe et âge, pour les différentes localisations de cancer (Extrait de Hill C. *et al.*,2008)

## 2.4 Mortalité et cancer

Malheureusement, mortalité et cancer sont étroitement liés. Le tableau ci-dessous répertoriant les différentes causes de décès en fonction de l'âge et du sexe va nous permettre d'observer quelle est la place de la mortalité par cancer par apport aux autres causes possibles.

En effet, entre 35 et 74 ans, le cancer est la première cause de mortalité devant les maladies cardio-vasculaires chez les hommes et chez les femmes. Chez l'homme, c'est même la première cause de décès jusqu'à 84 ans, au-delà, ce sont les maladies de l'appareil circulatoire qui prédominent. Si on considère trois classes d'âge, de 65 à 74 ans, de 75 à 84 ans et 85 ans et plus, on voit que l'importance de la mortalité par cancer diminue avec l'âge, ce phénomène étant plus flagrant chez la femme que chez l'homme. Mais le cancer reste quand même la première cause de mortalité chez les hommes de plus de 65 ans avec 33% de décès contre 31% dus aux maladies cardio-vasculaires. En revanche, chez la femme de plus de 65 ans, ce sont les maladies cardiovasculaires qui prédominent avec 35% des décès contre 22% à cause des cancers.

Tableau II : Répartition des principales causes de décès en fonction de l'âge, mortalité observée en 2004 (Hill C. *et al.*,2008)

Cause de décès	CIM10	Hommes					Femmes				
		0-34	35-64	65-74	75-84	85 +	0-34	35-64	65-74	75-84	85+
Tumeurs	C00-D48	9 %	43 %	46 %	33 %	20 %	15 %	52 %	45 %	27 %	12 %
Maladie appareil circulatoire	I00-I99	4 %	16 %	24 %	32 %	36 %	5 %	11 %	22 %	33 %	40 %
Maladie appareil respiratoire	J00-J99	1 %	3 %	5 %	7 %	10 %	1 %	2 %	4 %	6 %	8 %
Symptômes et états mal définis	R00-R99	12 %	7 %	4 %	4 %	7 %	11 %	5 %	4 %	5 %	10 %
Causes externes	V01-Y89	49 %	14 %	5 %	5 %	5 %	29 %	11 %	5 %	5 %	5 %
Maladie du système nerveux	G00-H95	4 %	2 %	3 %	5 %	5 %	5 %	3 %	5 %	7 %	6 %
Maladie appareil digestif	K00-K93	1 %	7 %	5 %	4 %	3 %	1 %	6 %	5 %	4 %	4 %
Maladie endocrine	E00-E90	2 %	2 %	3 %	3 %	4 %	3 %	2 %	4 %	5 %	5 %
Autre		19 %	7 %	5 %	7 %	10 %	29 %	6 %	6 %	9 %	12 %
Total		9 415	63 279	53 436	86 039	50 901	4 479	29 215	28 837	75 435	108 372

Au niveau de l'évolution de la mortalité, entre 1968 et 2004, elle est différente entre les deux sexes.

Chez les hommes, elle a augmenté jusqu'à la fin des années 1980 dans toutes les classes d'âge et diminué ensuite ; mais la diminution est moindre dans la tranche d'âge des plus de 85 ans, probablement à cause de l'amélioration des diagnostics et de la connaissance de la cause des décès chez les personnes très âgées.

Chez les femmes, elle diminue dans toutes les classes d'âge, excepté au-delà de 85 ans où elle a légèrement augmenté jusqu'à la fin des années 1980, probablement aussi à cause de l'amélioration de la connaissance des causes des décès chez ces personnes. (Hill C. *et al.*,2008)

## **2.5 Différentes localisations**

Comme le montrent le tableau et la figure précédents, l'importance des localisations varie en fonction du sexe et de l'âge du patient. Ces paramètres permettent de définir quels sont les cancers les plus fréquents dans chaque catégorie de personnes.

On observe en effet que les cancers chez les moins de 35 ans sont plutôt rares. En revanche, ils sont plus nombreux chez les hommes ayant entre 35 et 64 ans, et ce sont les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) et du poumon qui prédominent. Chez l'homme de plus de 65 ans, le cancer de la prostate est le plus fréquent mais ce n'est pas celui-ci qui cause le plus grand nombre de décès. En effet, le cancer de la prostate, malgré une incidence relativement élevée comparée aux cancers des diverses autres localisations, provoque moins de décès que le cancer du poumon chez les plus de 65 ans. La troisième cause de cancer, en terme d'incidence et de décès chez la personne âgée, est le cancer colorectal.

Chez la femme, le cancer du sein est la première cause de cancer de 35 à 84 ans et il est également la première cause de décès par cancer. Après le cancer du sein, c'est le cancer colorectal qui provoque le plus grand nombre de décès.

Ainsi, les cancers du sein et de la prostate, respectivement chez la femme et l'homme, sont des cancers dont la fréquence est très élevée du fait d'un dépistage, systématique chez la femme et de plus en plus fréquent chez l'homme, mais ce ne sont pas des cancers très létaux. (Hill C. *et al.*,2008)

Actuellement, l'augmentation et le vieillissement de la population française entraînent une augmentation du nombre de personnes âgées. Cette population particulière, au niveau physiologique, pharmacologique, et de son environnement, ne peut pas être considérée comme une population d'adultes jeunes. En effet, les paramètres à prendre en compte lors de leur prise en charge sont beaucoup plus nombreux et complexes.

De plus, lors du vieillissement, les facteurs de risques de développer un cancer se surajoutent, ce qui augmente la probabilité de survenue de cancer. Ceci se traduit par le fait que 60 % des nouveaux cas de cancers et plus de 70 % des décès par cancer surviennent au-delà de 65 ans. Cette pathologie est en effet une des premières causes de mortalité dans la population âgée et de nombreuses localisations peuvent être impliquées.

En se basant sur ces données épidémiologiques, cela nous amène donc à comprendre pourquoi cette catégorie de population nécessite une prise en charge particulière, surtout dans le traitement du cancer. Il devenait donc important de développer une discipline à part entière car le cancer du sujet âgé représente un important problème, actuel et futur, de santé publique.

Cette discipline est donc apparue sous le terme d'oncogériatrie alliant les compétences de l'oncologie et de la gériatrie afin de satisfaire à une meilleure prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer.

**2<sup>ème</sup> partie :**  
**L'oncogériatrie**

Comme il l'a été démontré au chapitre précédent, compte tenu de l'évolution démographique et de la place de l'incidence et de la mortalité par cancer, l'essor d'une discipline alliant deux approches complémentaires devenait primordial dans l'arsenal de prise en charge des patients âgés atteints d'un cancer.

## **1 L'émergence d'une nouvelle discipline**

L'oncologie gériatrique est une discipline relativement récente et en plein essor. Elle s'est développée à la fin des années 1980 au Mofitt Cancer Center à Tampa en Floride, aux Etats-Unis, sous l'impulsion de Ludovico Balducci puis de Martine Extermann qui ont mis en place un programme d'oncologie gériatrique, le Senior Adult Oncology Program, et également de Silvio Monfardini à l'université de Padoue, en Italie.

Cette approche se définit comme la prise en charge spécifique des personnes âgées atteintes de cancers. Elle se veut multidimensionnelle et interdisciplinaire et fait appel à un concept développé et validé par les gériatres : l'évaluation gériatrique multidimensionnelle. (Terret C. *et al.*,2003 ;Droz J-P *et al.*,2008)

### **1.1 Les enjeux**

Les patients âgés ont souvent de multiples problèmes de santé, ce qui rend difficilement transposable les stratégies thérapeutiques qui ont été établies chez les adultes plus jeunes. Il existe, par ailleurs, une grande hétérogénéité de cette population, c'est là toute son originalité, puisque tous les individus ne vieillissent pas de la même façon ni à la même vitesse. Ces paramètres font qu'ils sont sujets à des discriminations thérapeutiques du fait d'un retard de prise en charge de cancer chez les personnes âgées qui bénéficient d'investigations moins complètes et de traitements sous dosés du fait d'une adaptation du traitement à leur âge chronologique plutôt qu'à leur âge physiologique.

Il apparaît que, de temps en temps, les cliniciens réduisent les doses de chimiothérapie de façon empirique ou choisissent des molécules moins agressives dans le but d'éviter d'éventuelles toxicités. Or, il n'y a aucune raison de réduire les doses lorsque les patients

présentent des fonctions organiques adéquates. En ce qui concerne l'efficacité, plusieurs études n'ont pas démontré de différence significative liée à l'âge pour les taux de réponse complète et les durées de rémission après administration de chimiothérapies à pleines doses. (Tranchand *et al.*,2008 ;Debrix I *et al.*,2008)

En raison de multiples changements s'effectuant chez le sujet âgé et du manque d'études dans cette classe d'âge, il devient important de développer les essais cliniques spécifiques chez les sujets âgés afin d'obtenir de plus amples informations au niveau de la pharmacologie des médicaments. Pour cela, il va falloir inclure cette population dans les essais thérapeutiques, car bien souvent elle en était exclue. A l'heure actuelle, seules 8 à 13 % des personnes âgées de 70 ans ou plus participent aux essais cliniques (Terret C.*et al.*,2006). En effet, pour l'instant, les critères d'inclusion dans les études sont stricts, les personnes âgées y sont peu ou pas représentées et elles ne permettent pas leur prise en charge.

L'oncogériatrie a donc aussi été développée dans cette optique, c'est-à-dire de mettre en place des études de pharmacodynamie - pharmacocinétique chez les sujets âgés en vue d'établir des règles de prescriptions adaptées.

L'oncogériatrie a également pour mission d'envisager une prise en charge optimisée des patients atteints de cancer, alliant l'évaluation gériatrique approfondie (EGA), une expertise cancérologique et l'élaboration d'un programme personnalisé de soins respectant toutes les caractéristiques du malade, de sa tumeur et de son environnement. (Terret C.*et al.*,2006) Elle va donc allier deux approches complémentaires : une évaluation gériatrique approfondie et une évaluation cancérologique approfondie (ECA).

La figure ci-jointe représente donc une proposition de prise en charge globale de patients âgés atteints de cancer.

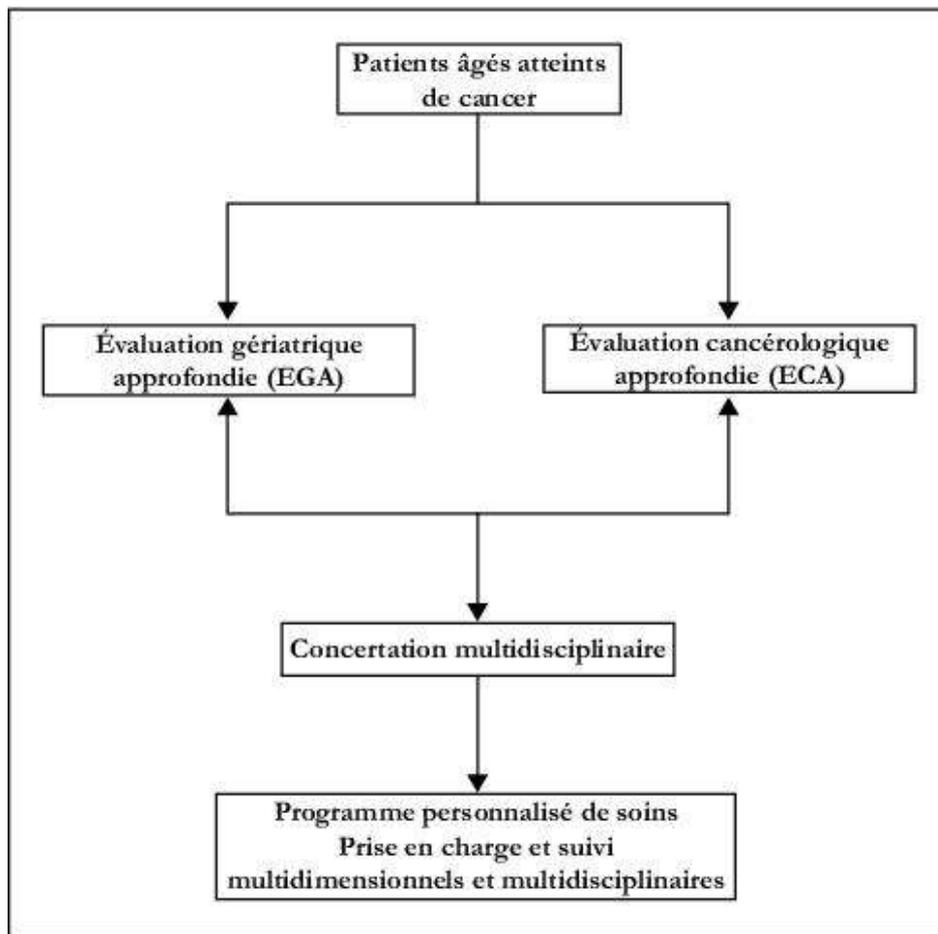


Figure 7 : Modèle de prise en charge d'un patient âgé atteint de cancer

Extrait de (Terret C.*et al.*,2006)

## 1.2 L'implication nationale : le plan cancer 2003-2007

Suite à l'initiative du Président de la République de l'époque, Jacques Chirac, le « chantier » de lutte contre le cancer est ouvert le 14 juillet 2002. Ce plan cancer 2003 – 2007 se base sur 6 modules et l'objectif principal est axé sur la prévention et la diminution de la mortalité par cancer de 20 % d'ici la fin du plan.

La volonté politique est ainsi clairement affichée, comme en témoigne ces deux lettres, l'une émanant du ministre de la santé de l'époque, Jean-François Mattei, et l'autre de la ministre déléguée chargée de la recherche et des nouvelles technologies, Claudie Haigneré, suite à l'annonce de l'ouverture du plan cancer.

Le cancer est une maladie qui nous concerne tous.  
C'est la raison d'être du Plan de mobilisation nationale.  
C'est un enjeu à la mesure de l'homme.  
C'est un enjeu de vie.

Ouvrir par le Président de la République, la chantier de lutte contre le cancer implique l'ensemble des femmes et des hommes, patients, professionnels, chercheurs et gestionnaires.

Je vous invite à unir nos énergies pour combattre ce fléau.

**Jean-François Mattei**

Ministre de la santé, de la famille  
et des personnes handicapées



Pour nous tous que le cancer peut atteindre, ou que  
le cancer a déjà touché, la recherche, c'est l'espoir.

L'espoir d'une meilleure compréhension des causes,  
et donc d'une prévention plus sûre.

L'espoir d'une détection plus précoce,  
et donc des chances de guérison plus élevées.

L'espoir d'un traitement plus efficace et mieux supporté,  
et donc d'une vraie espérance de vie.

L'aboutissement majeur du plan sera l'étroite association des  
médecins, des chercheurs, des patients et des entreprises  
pharmaceutiques pour, ensemble, faire reculer la maladie  
et transformer cet espoir en réalité.

Je sais pouvoir compter sur la recherche.

**Claudie Haigneré**

Ministre déléguée chargée de la recherche  
et des nouvelles technologies



### **1.2.1 Les objectifs du Plan cancer**

Ce plan contient de multiples mesures dont le but est de prévenir, dépister, soigner, accompagner, enseigner, comprendre et découvrir. Tous ces axes n'ont qu'un seul et même but, mieux connaître la maladie pour mieux la vaincre.

C'est à cette occasion qu'a été créé le 9 août 2004 l'Institut National du Cancer ou INCa pour pérenniser une politique nationale coordonnée de lutte contre le cancer. (11)

### **1.2.2 Le pilote du Plan Cancer : l'Institut National du Cancer ou INCa**

Il a pour rôle de fédérer l'ensemble des acteurs de la lutte contre le cancer sous la tutelle des ministères chargés de la Santé et de la Recherche.

L'INCa est une agence sanitaire et scientifique ayant pour ambition de diminuer la mortalité par cancer en France, et d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de cancer.

Il cherche également à rassembler les acteurs et les ressources autour de projets communs, à informer tous les acteurs de ce circuit, du malade au professionnel de santé, et veille à assurer un continuum entre les soins et la recherche. (11)

Concernant le Plan Cancer, l'INCa a été l'organisme pilote de toutes les mesures, seul ou en association avec d'autres organismes. Il a défini pour chaque mesure et sous mesure des protocoles de mises en application des objectifs fixés par le Plan Cancer.

La mesure 38 de ce plan concerne l'oncogériatrie et propose de mieux adapter les modes de prise en charge et les traitements aux spécificités des personnes âgées.

La première sous-mesure (n° 38.1) a pour objectif de définir au sein de l'Institut National du Cancer une mission d'oncogériatrie chargée de la promotion et de la coordination de travaux en épidémiologie, prévention, adaptation des traitements et des essais cliniques sur la population âgée.

Elle se base sur quatre axes stratégiques : améliorer le niveau de connaissance nécessaire pour optimiser la prise de décision thérapeutique, disposer de professionnels médicaux et

paramédicaux formés en nombre suffisant, permettre à tous les patients de 75 ans et plus de bénéficier d'une évaluation gériatrique préalable à la décision thérapeutique, vérifiée lors d'une Réunion Pluridisciplinaire Concertée (RCP) et permettant un Plan Personnalisé de Soins (PPS) adapté, et informer les professionnels de santé et la population sur les facteurs de risque et la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancers.

La deuxième sous-mesure (n° 38.2) a pour objectif d'aboutir à l'élaboration de référentiels cliniques prenant en compte la spécificité des problèmes posés par leur prise en charge. (11)

### **1.2.2.1 Les appels à projets et leur état des lieux**

En tant que pilote des mesures du Plan Cancer, l'INCa a émis des appels d'offres de financement afin de dynamiser l'implication des professionnels de santé et de trouver les solutions les plus appropriées aux problèmes posés.

Les deux premiers appels à projets ont alors été lancés en 2005 et 2006 afin de faire émerger des Unités Pilotes de Coordination en OncoGériatrie (UPCOG). Ces appels d'offres ont pour but de développer l'oncogériatrie sur l'ensemble du territoire et également d'obtenir une meilleure coordination de soins entre oncologues et gériatres. Afin d'être sélectionnées, ces unités devaient définir des programmes opérationnels de prise en charge de personnes âgées atteintes de cancer et développer une expérience reproductible et applicable à un plus grand nombre de patients. Les projets devaient nécessairement aborder trois domaines : l'organisation de sessions d'informations et de sensibilisation pour les acteurs, la mise en place de programmes de formation, notamment concernant la formation médicale continue, et la recherche en oncogériatrie.

En juillet 2007, l'INCa a lancé un troisième appel à projet intitulé « validation d'un outil de dépistage gériatrique en oncologie ». Son objectif est de définir un outil pertinent permettant d'offrir aux patients de 70 ans et plus un plan de soins adapté à leur état général. La validation de ce test se fera en comparaison à l'évaluation gériatrique approfondie, qui est la procédure de référence.

Ces appels à projets ont ainsi permis de dynamiser le développement de l'oncogériatrie.

Suite aux deux premiers appels à projets émis par l'INCa en 2005 et 2006 pour faire émerger des UPCOG, 40 projets ont été déposés.

Ainsi, 15 UPCOG ont été identifiées, réparties dans 12 régions, et concernant 12 Centres Hospitalo-Universitaires (CHU), 12 Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), 10 Centres Hospitaliers (CH) et 8 établissements privés comme le montre la carte suivante de leur répartition.



Figure 8 : Répartition des Unités Pilotes de Coordination en Oncogériatrie (UPCOG) sur le territoire français (12)

Le troisième appel à projet, datant de juillet 2007, sur la « validation d'un outil de dépistage gériatrique en oncologie » par l'INCa a vu le projet bordelais sélectionné, en collaboration avec l'ensemble des UPCOG. Les résultats de cette étude ne sont pas encore connus et devraient être présentés durant l'année 2009. (12)

### **1.2.2.2 La formation et l'information**

La formation est un axe prioritaire de l'INCa, faisant partie de la mesure 38 du Plan Cancer. Il convient en effet, compte tenu de l'évolution démographique, de diffuser les connaissances en oncogériatrie. Cet enseignement existait déjà sous la forme de deux diplômes interuniversitaires.

Le premier, « Gériatrie appliquée à la cancérologie », est né à Lyon en 2001 à l'Université Claude-Bernard-Lyon 1 et est organisé avec d'autres universités sur deux ans.

Le second, « Hématologie et cancérologie du sujet âgé » est délivré à Paris à l'Université René-Descartes-Paris-5. Il existe également depuis octobre 2008, un diplôme universitaire d'oncogériatrie à l'Université de Nantes. (12)

L'Ecole de Formation Européenne en Cancérologie (EFEC) a également inclus en 2004 dans son programme de formation une session intitulée « Oncogériatrie pratique » s'adressant aux médecins souhaitant s'initier à cette pratique. Il est même organisé depuis 2006, une session destinée au personnel soignant.

Ces formations ont pour mission d'apporter des soins cohérents aux patients grâce aux différents professionnels de santé. (Terret C.*et al.*,2006 ;Droz J-P *et al.*,2008)

Afin de transmettre l'information sur l'oncogériatrie à un public plus large, les UPCOG proposent de nombreuses actions, que ce soit des colloques spécifiques avec présentation de cas, des congrès, la formation médicale continue ou l'intégration de modules d'oncogériatrie dans le cursus universitaire.

Il existe également depuis 2005, les Journées Nationales d'échanges en oncogériatrie (Epo-G) dont le but est de présenter les travaux et les modes de fonctionnement d'équipes expérimentées.

La création d'une société savante (Gepo-G/France) va permettre de structurer l'oncogériatrie française qui pourra prendre sa place au niveau international. (Terret C.*et al.*,2006)

En juillet et octobre 2007, deux séminaires d'échange ont ainsi été organisés à l'INCa au cours desquels les équipes ont présenté leurs travaux, ce qui a eu pour but de montrer la diversité de prise en charge, adaptés à la diversité des organisations des UPDOG. (12)

### 1.2.2.3 Les essais cliniques



Les patients âgés étant rarement inclus dans les essais cliniques, l'utilisation de nos stratégies thérapeutiques habituelles est difficilement possible dans cette tranche d'âge. C'est pourquoi une dynamique s'est créée depuis quelques années pour mener des essais sur cette population. Il existe donc aujourd'hui quelques programmes d'actions qui se mettent en route dans le domaine de l'oncologie gériatrique. (Terret C.*et al.*,2006)

Pour dynamiser et coordonner la recherche clinique, un groupe d'études cliniques (GEC) dédié à l'oncogériatrie a été créé début 2006, celui-ci a pour rôle de répertorier tous les essais cliniques d'oncogériatrie et de proposer des thèmes à développer dans les essais à venir. (12)

## **1.3 L'oncogériatrie au niveau international**

De gros efforts sont également fournis au niveau international pour développer cette discipline et ceci grâce à plusieurs sociétés savantes.

### **1.3.1 La Société Internationale d'Oncologie Gériatrique ou SIOG**

En 2000, la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique a été créée et trouve maintenant son relais en France par l'intermédiaire de Gepo-G / France. Cette société savante possède son organe de diffusion, le journal *Critical Reviews in Oncology and Hematology*, où sont régulièrement publiés les travaux spécifiques dédiés à l'oncogériatrie. Elle a mis en place des groupes de réflexion sur certains domaines spécifiques et a émis des recommandations précises, ayant fait l'objet de publications en particulier, concernant l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques dans cette classe d'âge et l'évaluation gériatrique multidimensionnelle (Droz JP. *et al.*,2008).

### **1.3.2 Les autres organisations**

Même si la SIOG est spécialisée dans l'oncogériatrie, de nombreuses sociétés savantes commencent, depuis maintenant quelques années, à développer les essais thérapeutiques chez les personnes âgées. Ainsi, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a ouvert un groupe de travail dédié à la promotion d'essais thérapeutiques chez le sujet âgé.

Il en va de même pour de nombreuses sociétés européennes, comme la European Society of Medical Oncology (ESMO) ou la Federation of European Cancer Society (FECS), et américaines, comme l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ou l'American Association for Cancer Research (AACR), qui ont ouvert des sessions dédiées à l'oncogériatrie dans leurs congrès (Droz JP. *et al.*,2008).

## **2 L'évaluation et le dépistage gériatrique**

Différentes méthodes d'évaluation gériatriques peuvent être utilisées, de façon plus ou moins spécifiques dans le domaine de l'oncologie.

Après une présentation succincte de la méthode de référence, l'évaluation gériatrique approfondie ou EGA, nous développerons largement l'évaluation gériatrique multidimensionnelle, celle-ci s'adressant plus spécifiquement aux patients âgés cancéreux.

### **2.1 Une méthode de référence : l'évaluation gériatrique approfondie ou EGA**

Elle est actuellement la procédure la mieux validée pour étudier l'état de santé d'un individu âgé mais n'est pas spécifique de l'oncologie. Son objectif principal est de maintenir les malades âgés à domicile dans les meilleures conditions possibles. Pour cerner l'ensemble des problèmes, l'évaluation doit être globale et comprendre une analyse systématique des aspects physiques, psychiques, sociaux, fonctionnels de la personne. Cette évaluation permet de mettre en place un programme médico-social personnalisé de soins (PPS).

L'évaluation gériatrique approfondie (EGA) a démontré son efficacité dans différentes études randomisées, notamment au niveau de l'amélioration des fonctions cognitives et de l'état fonctionnel des patients, la diminution et l'optimisation des conditions d'admission en institution et l'augmentation de la survie.

Les résultats les plus spectaculaires ont été observés lorsque cette évaluation était réalisée par des équipes hospitalières entraînées dans une unité spécifique d'évaluation gériatrique. Cette procédure doit comporter la mise en place d'un programme de suivi de l'application des recommandations et une sélection rigoureuse des patients pouvant tirer profit de la technique, c'est-à-dire ni mono pathologique, ni présentant trop de comorbidités (Terret C.,2006).

C'est donc une procédure complexe qui est difficilement transposable aux structures cancérologiques.

Une étude faite par l'Institut Curie entre juin 2004 et mai 2005 sur 105 patients de plus de 70 ans a prouvé que la consultation d'oncogériatrie menait à une modification du plan de traitement du cancer dans plus d'un tiers des cas. D'autres études seront néanmoins nécessaires pour déterminer dans quelle mesure ces modifications auront une influence sur le devenir de ces patients. Mais tous les patients âgés atteints de cancer ne nécessitent pas une évaluation gériatrique approfondie, c'est pourquoi d'autres procédures de dépistage sont en cours d'évaluation (Girre V *et al.*,2008).

## **2.2 L'Evaluation Gériatrique Multidimensionnelle (EGM)**

### **2.2.1 Définition**

Cette procédure s'adresse aux patients âgés atteints d'un cancer et pour lesquels un traitement anticancéreux peut être proposé. Elle a pour objectif de détecter les problèmes de santé de l'individu pouvant interférer avec la stratégie thérapeutique anticancéreuse, sa réalisation pratique, sa tolérance et son suivi. Cette technique est une démarche de dépistage gériatrique dont le but est d'identifier les personnes qui nécessitent une évaluation gériatrique approfondie. C'est une évaluation gériatrique plus simplifiée que l'évaluation gériatrique approfondie. (8)

### **2.2.2 Principe**

Elle consiste à utiliser tous les moyens éthiques et appropriés pour assurer une prise en charge globale et pluridisciplinaire. Cette évaluation va explorer les domaines les plus importants de l'évaluation gériatrique tels que les conditions sociales, physiques, mentales, environnementales, économiques et fonctionnelles.

Elle se déroule, suivant les équipes, soit en ambulatoire comme par exemple au centre Léon-Bérard à Lyon, soit en hospitalisation de jour ou alors peuvent faire appel à des questionnaires envoyés au domicile (Terret C. *et al.*,2003).

### **2.2.3 Les acteurs de cette évaluation**

Cette évaluation est effectuée par une équipe pluridisciplinaire. La composition des acteurs est sensiblement la même en fonction des équipes. On peut prendre pour exemples deux grands centres spécialisés dans l'oncogériatrie, l'un est le Centre Léon-Bérard à Lyon, et l'autre est le Moffitt Cancer Center en Floride.

Au Centre Léon-Bérard, l'équipe est coordonnée par deux médecins, un gériatre et un oncologue médical, et se compose d'une infirmière, d'une assistante sociale, d'un kinésithérapeute, d'une diététicienne et d'un pharmacien. Chacun de ces membres a un rôle précis dans l'évaluation gériatrique multidimensionnelle et l'ensemble des informations recueillies est ensuite analysé.

Au Moffitt Cancer Center, l'équipe ne comporte qu'un seul médecin, un oncologue médical spécialisé, le reste de l'équipe est également composé d'une « infirmière clinicienne », une assistante sociale, un kinésithérapeute, une diététicienne et d'un pharmacien.

La liste des membres de l'équipe n'est pas exhaustive, il peut donc y avoir d'autres corps de métier représentés comme des ergothérapeutes par exemple. (Terret C. *et al.*,2003)

### **2.2.4 La diversité de prise en charge**

En fonction des équipes, l'évaluation gériatrique multidimensionnelle n'a pas la même finalité.

Pour l'instant, en France, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge de patients âgés cancéreux. C'est entre autres pour cette raison que la composition des équipes diffère.

Au Moffitt Cancer Center, après recueil et analyse des informations, les malades sont classés en trois catégories de vieillissement, définies par les gériatres.

La première catégorie comprend les sujets considérés comme exempts de problème de santé, indépendants, intégrés dans la société, c'est ce qu'on appelle le vieillissement réussi.

Le groupe intermédiaire comprend, lui, les personnes âgées fragiles.

A l'inverse, certaines personnes possèdent des problèmes de santé importants, ce qui caractérise les patients en vieillissement pathologique.

Actuellement, seulement trois catégories de vieillissement sont définies, mais il est possible que le groupe intermédiaire soit divisé en deux, afin de distinguer, d'un côté, les personnes vulnérables, et de l'autre, les personnes fragiles. On aurait alors quatre catégories de vieillissement possibles.

Sur la figure suivante, on peut ainsi observer plusieurs courbes de survies correspondant à différents types de vieillissement.

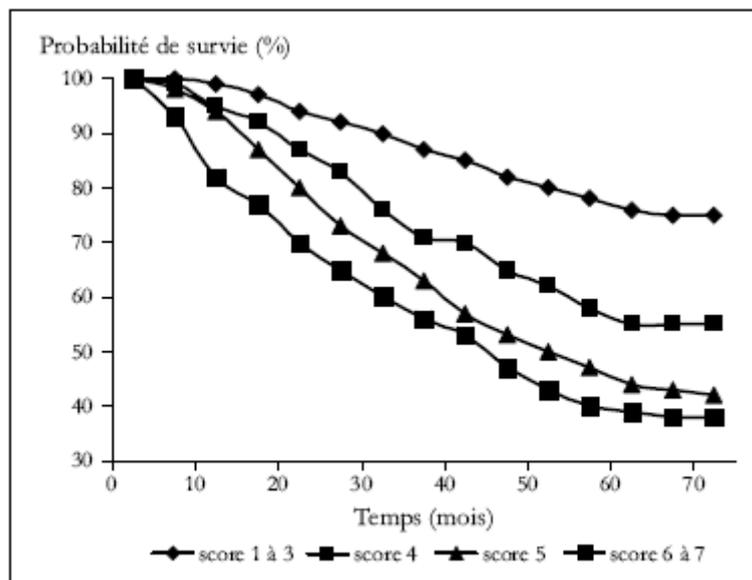


Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan-Meier adapté à l'âge et au sexe : probabilités de survie selon l'état de santé (extrait de Miller *et al.*, 1992)

Score de 1 à 3 : vieillissement réussi ; Score de 4 : vulnérabilité ; Score 5, 6 et 7 : fragilité

On peut ainsi observer que la probabilité de survie pour les personnes dites vulnérables est nettement plus élevée que pour les personnes dites fragiles. De même, la probabilité de survie est bien meilleure pour les personnes dont le vieillissement est réussi comparativement aux patients dits vulnérables ou fragiles.

L'évaluation gériatrique ne débouche pas ensuite sur une synthèse ou sur un plan de soins. Elle permet d'orienter les patients dits en vieillissement pathologique vers une prise en charge palliative. Alors que les autres se voient proposer un traitement spécifique cancérologique, ou un traitement de routine ou un essai thérapeutique.

En revanche, au centre Léon-Bérard à Lyon, à l'issue de cette évaluation, il devient possible de distinguer deux catégories de sujets âgés. Certains n'ont pas de problème gériatrique ni de comorbidité non contrôlées et peuvent bénéficier d'une prise en charge oncologique optimale sans intervention gériatrique. En revanche, ceux qui souffrent, soit de problème gériatrique, soit de comorbidités non contrôlées, doivent bénéficier d'une Evaluation Gériatrique Approfondie. Celle-ci permettra de déterminer un Programme Personnalisé de Soins (PPS) en fonction de leur état de santé et de leur probabilité de survie.

L'autre différence majeure entre les deux stratégies de prise en charge américaines et française réside dans le fait que, outre l'équipe multidisciplinaire, il y a deux médecins, l'un est gériatre, spécialiste de l'évaluation gériatrique multidimensionnelle, et l'autre médecin est un oncologue médical capacitaine en gériatrie. (Terret C. *et al.*,2003)

On observe en France que la plupart des équipes se sont développées sur une base de collaboration entre cancérologues, gériatres et soignants. L'implication des gériatres est en revanche nettement moins forte aux Etats-Unis et les programmes d'oncologie gériatrique sont le plus souvent menés par des oncologues.

Si on observe les moyens utilisés pour effectuer cette Evaluation Gériatrique Multidimensionnelle (EGM), on se rend compte que chaque centre n'utilise pas les mêmes tests ou n'analyse pas les mêmes items.

Le tableau suivant donne quelques exemples des différentes stratégies d'évaluation pouvant être utilisées selon les domaines. Ainsi, pour un même domaine, plusieurs approches peuvent être utilisées.

Tableau III : Différents exemples d'évaluation gériatrique multidimensionnelle (extrait de Terret C.,2008)

Domaine	Centre léon-Bérard	Moffitt SAOP	MACE	MSKCC
Performance status	Anamnèse oncologique Examen clinique	Anamnèse oncologique Examen clinique	Anamnèse oncologique Examen clinique	
Statut fonctionnel	KPS PPT ADL/IADL	ECOG/WHO PS ADL/IADL	ECOG/WHO PS PPT ADL/IADL	KPS ADL/IADL
Capacités physiques	POMA		FICSIT balance score	Nombre de chutes/6 mois
Comorbidités	CIRS-G	Charlson/ CIRS-G	Liste des comorbidités	Section santé physique OARS
Etat psychologique	GDS/MMSE	GDS(sf)/MMSE	GDS/MMSE	Thermomètre de détresse
Situation sociale	Entretien avec service social	Entretien avec service social	Situation sociale	Enquête MOS support social
Nutrition	MNA Enquête diététique	MNA		IMC; % perte de poids non intentionnelle/6mois
Médicaments	Revue des médicaments (pharmacien)	Revue des médicaments (pharmacien)		

SAOP : Senior Adult Oncology Program; MACE : Multidisciplinary Assessment of cancer in the elderly; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; KPS: Kamofsky Performance status; PPT: physical performance test; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization; PS: Performance Status; ADL: Activities of daily living; IADL: Instrumental Activities of daily living; POMA: Performance Oriented Assessment of Mobility; FICSIT: frailty and injuries cooperative studies of intervention techniques; CIRS-G: cumulative illness rating scale for geriatrics; OARS: Older American Resources and Services; GDS: Geriatric Depression Scale; MMSE: mini mental state examination; MOS: medical outcomes study; MNA:mini nutritional assessment; IMC:indice de masse corporelle

Il y a donc de multiples façons d'effectuer cette évaluation gériatrique multidimensionnelle et d'en tirer le meilleur profit pour le patient.

## **2.2.5 Les outils nécessaires pour réaliser cette EGM**

De nombreux domaines sont explorés lors de l'EGM, et chacun de ces domaines est assuré par un membre de l'équipe pluridisciplinaire. Il y a d'une part l'état d'avancée du cancer qui doit être précisément défini, et d'autre part les paramètres gériatriques à évaluer.

### **2.2.5.1 L'évaluation du statut fonctionnel**

Cette évaluation est très importante puisqu'elle conditionne l'indépendance de la personne, donc un probable maintien à domicile du malade. En effet, chez les sujets âgés, l'apparition d'une dépendance est un facteur pronostique de mortalité.

Elle repose sur l'interrogatoire du malade et de son entourage et peut être réalisée à l'aide de deux échelles déterminant le degré de dépendance du patient.

L'index Activities of Daily Living (ADL) (Annexe 1), de Katz, mesure ce que le malade peut faire dans les activités basales de la vie, et non ce qu'il pourrait faire, alors que l'échelle Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (Annexe 2), de Lawton, mesure les activités domestiques de la vie courante.

L'échelle ADL comprend six activités faisant parties des gestes quotidiens qui sont : se laver, s'habiller, se rendre aux toilettes, se déplacer, s'alimenter et être continent. Le score est ensuite coté de 0 à 6, où un score nul reflète une personne totalement dépendante, et le score maximal prouve que la personne est totalement autonome. Un score inférieur à 3 signifie un grand niveau de dépendance du malade.

L'échelle IADL concerne quatre items, la capacité à utiliser le téléphone, les moyens de transport, la prise de médicament et l'autonomie vis-à-vis de la gestion de son argent.

### **2.2.5.2 L'évaluation des capacités physiques**

Les chutes représentent un événement important pour un sujet âgé, compte tenu des conséquences traumatiques, psychologiques et pratiques qu'elles peuvent entraîner. C'est également un des principaux motifs d'admission en institution.

L'interrogatoire du patient permet de déterminer s'il y a eu une chute dans les derniers mois, dans quelles circonstances celle-ci s'est produite, et d'évaluer son retentissement psychologique.

C'est le kinésithérapeute qui s'occupe d'étudier les capacités d'équilibre statique et dynamique du sujet âgé.

Pour cela, il peut s'aider du Performance Oriented Assessment of Mobility (POMA) (Annexe 3), appelé également test de Tinetti, qui est une procédure standardisée approfondie des aptitudes physiques du patient âgé. Le kinésithérapeute va donc faire effectuer au malade une série de mouvements et de postures en notant ce qui est normal, anormal ou adapté. Le score maximal est de 28 et un risque de chutes apparaît comme important si le score est inférieur à 20. Ce test est pratiqué au CLCC Léon-Bérard (Terret C.,2006).

Ce test n'est pas le seul à pouvoir être utilisé pour évaluer les capacités physiques ; d'autres centres répertorient le nombre de chutes dans les six derniers mois, ou s'aident du Frailty and Injuries Cooperative Studies of Intervention Techniques (FICSIT).

### **2.2.5.3 L'évaluation des comorbidités**

Plus le patient avance dans l'âge, et plus les pathologies associées sont fréquentes. Il est donc important de pouvoir les répertorient car elles peuvent influencer la prise en charge du cancer.

C'est le rôle du gériatre de les identifier, et de mesurer leur gravité et leur stade évolutif.

Le Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) est une des échelles permettant d'explorer ces comorbidités spécifiquement chez les sujets âgés et de grader leur sévérité (Terret C.,2006). L'index de Charlson (Annexe 4) est également un outil qui a été validé chez le sujet âgé pour évaluer ces comorbidités.

#### **2.2.5.4 L'évaluation de l'état psychologique**

Elle va être divisée en deux étapes, d'une part, l'évaluation cognitive et d'autre part, l'évaluation thymique.

On sait qu'avec l'âge, les troubles cognitifs augmentent, or, ils influent sur les capacités de compréhension et de décision du sujet âgé.

L'interrogatoire du malade et de son entourage va donc permettre de repérer ces troubles cognitifs.

Il est, de plus, complété par un test de dépistage, le Minimal Mental Status Examination (MMSE) de Folstein (Annexe 5), comportant trente items. Un résultat à ce test inférieur à 24 oriente vers l'existence de troubles cognitifs.

Si ce test apparaît comme anormal, ou si l'interrogatoire a décelé des anomalies, le patient sera orienté vers une expertise neuropsychologique approfondie (Terret C.,2006).

Dans un second temps, il va falloir évaluer l'humeur du sujet.

Le syndrome dépressif est en effet fréquent chez la personne âgée et peut être plus difficile à diagnostiquer que chez un sujet jeune.

Pour apprécier les signes évocateurs d'une dépression, il existe un test de dépistage, le Geriatric Depression Scale (GDS) (Annexe 6), test composé de trente questions.

Un score supérieur à 15 suggère l'existence d'une dépression, et un score supérieur à 22 suggère de façon quasi constante à un état dépressif.

Là encore, toute anomalie présente lors de ce test conduira à la réalisation d'une expertise neuropsychologique.

#### **2.2.5.5 L'évaluation de la situation sociale**

Les clés d'un vieillissement réussi vont être une bonne intégration dans la société, s'accompagnant d'un maintien actif d'activités sociales variées. Les contacts humains jouent un rôle important dans la conservation du bon état de santé. Il va donc falloir déterminer quel est le degré de sociabilité de la personne âgée.

C'est l'assistante sociale qui va avoir cette responsabilité au cours d'un entretien avec le malade et son entourage. Elle va s'informer des conditions de vie, du statut marital, de son entourage, de son lieu de vie et de sa situation financière. Elle va également avoir la tâche d'identifier qui est l'« aidant naturel » du patient, c'est-à-dire la personne qui prend soin du sujet âgé, que ce soit un conjoint, un enfant ou un membre de l'entourage. L'absence d'aidant naturel, ou le fait que celui-ci soit également un aidant naturel pour une autre personne, peut être un facteur limitant pour la prise en charge.

L'évaluation sociale va également identifier l'environnement dans lequel vit le sujet âgé, c'est-à-dire ses conditions d'hébergement, sa proximité et sa facilité à se rendre aux centres de soins. (Terret C.,2006)

#### **2.2.5.6 L'évaluation de l'état nutritionnel du patient**

La malnutrition est un état fréquent en cancérologie et en gériatrie. Elle est souvent associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

L'amaigrissement, corrélé à une diminution de la survie et à une majoration des toxicités thérapeutiques est un paramètre pronostique de la maladie cancéreuse, il peut également être

un marqueur de risque de mortalité du sujet âgé. Cette dénutrition est susceptible de jouer défavorablement sur le traitement, le pronostic et la qualité de vie du malade.

Le dépistage, et une prise en charge si besoin, de cette dénutrition représentent un axe important et souvent négligé.

Celui-ci va être réalisé par une diététicienne lorsqu'elle va réaliser une enquête nutritionnelle. Elle va s'appuyer sur le test de dépistage Mini Nutritional Assessment (MNA) (Annexe 7), une évaluation simplifiée des apports journaliers et des données biologiques comme le taux de protéides, l'albumine sérique, la lymphocytose circulante et la pré albumine. Ce test MNA comprend 18 items cliniques, anthropométriques et diététiques.

Les résultats obtenus vont permettre de distinguer trois groupes de patients, ceux qui ont un score entre 17 et 23,5 sur 30 ont un risque de dénutrition, alors que ceux qui ont un score inférieur à 17 points ont un mauvais état nutritionnel (Terret C.,2006).

Ces résultats permettront alors au médecin diététicien de mettre en place un suivi nutritionnel à base de conseils nutritionnels et de compléments alimentaires en fonction des objectifs souhaités.

#### **2.2.5.7 L'évaluation de la consommation médicamenteuse**

Avec le vieillissement de la population, nous sommes confrontés au risque de voir apparaître de plus en plus de personnes polypathologiques, et donc par conséquent de sujets polymédiqués. Comme en moyenne, le nombre de médicaments pris par une personne âgée est supérieur à trois, le risque d'exposition à un effet iatrogène croît parallèlement.

C'est donc le pharmacien qui a la responsabilité d'interroger le patient et de faire l'inventaire de tous les médicaments prescrits et également de ceux pris en automédication. Lors de cet interrogatoire, chaque médicament devra être identifié ainsi que sa posologie. Le pharmacien s'assurera simultanément de la raison, connue ou non par le malade, de la prise de ces médicaments. (Terret C.,2006)

## 2.2.6 Les problèmes rencontrés par les évaluations gériatriques

Il apparaît indispensable, face à un patient âgé atteint de cancer, de connaître les caractéristiques de la tumeur mais aussi celles du malade avant d'élaborer un programme de prise en charge du malade.

Comme on ne se fie pas à l'âge physique mais plutôt à l'âge physiologique d'un patient, et qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun test simple et fiable pour déterminer l'âge physiologique d'un malade, on se base sur l'Évaluation Gériatrique Approfondie pour apprécier l'état de santé d'une personne âgée, méthode la mieux validée.

Cette méthode a démontré l'efficacité du concept en terme d'amélioration de l'inventaire et de l'exactitude des diagnostics, de l'état fonctionnel, des capacités cognitives, des conditions de placement en institution, de diminution du nombre de placements, des thérapeutiques, de l'utilisation des services hospitaliers, des coûts médicaux et d'une hausse de la survie. Elle n'est malheureusement pas spécifique du patient âgé cancéreux (Terret C.,2008 ;Droz J.-P & Coupron P.,2006).

De plus, tous les patients âgés atteints de cancer ne nécessitent pas une évaluation gériatrique approfondie. Les patients n'ayant pas d'autres problèmes de santé ne tirent aucun bénéfice de cette évaluation gériatrique.

Celle-ci mobilise une équipe pluridisciplinaire complexe et consomme du temps d'hospitalisation en service de court séjour gériatrique.

Compte tenu du temps et du personnel nécessaire, cette évaluation est difficilement adaptable aux services de cancérologie, et à tous les patients.

La prise en charge du patient âgé atteint de cancer, outre son évaluation oncologique, passe par une étape de dépistage des problèmes gériatriques qui permet de déterminer deux sous populations.

La première, n'ayant ni problème gériatrique, ni comorbidités non contrôlées, peut bénéficier d'une prise en charge oncologique optimale sans intervention gériatrique.

La seconde, présentant des problèmes gériatriques ou des comorbidités non contrôlées, doit faire l'objet d'une évaluation gériatrique approfondie.

## 2.3 Le dépistage gériatrique

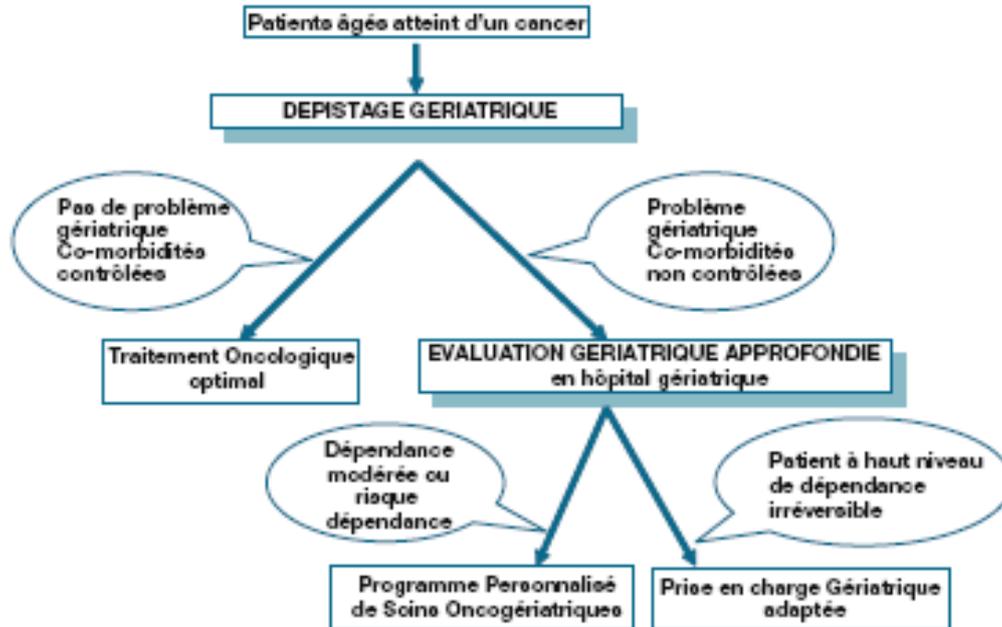


Figure 10 : Organigramme de la prise en charge oncogériatrique (extrait de Droz J.-P & Coupron P.,2006)

Cette figure est une proposition d'action lors de la prise en charge d'un patient âgé atteint d'un cancer.

### 2.3.1 Objectifs

Les tests de dépistage ont été développés pour distinguer les patients plus vulnérables ou plus fragiles des autres, cette catégorie de patients possédant des problèmes de santé en plus du cancer nécessitant une évaluation approfondie avant toute décision thérapeutique.

Ce test doit donc permettre de déterminer quels sont les patients qui doivent bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie (EGA) pour ensuite être traités selon la thérapeutique optimale, que ce soit un traitement cancérologique exclusif en milieu cancérologique, un traitement anticancéreux adapté avec intervention gériatrique, ou un traitement palliatif exclusif.

Des tests comparables existent déjà, mais c'est dans cette dynamique de gain de temps, de personnel, que l'INCa a lancé un appel à projet en 2007 pour valider un outil de dépistage gériatrique, ce projet étant confié à Bordeaux, et faisant participer l'ensemble des UPDOG.

Les résultats de cette étude seront communiqués au courant de l'année 2009.

### **2.3.2 Caractéristiques de l'outil de dépistage**

Cet outil doit être simple, rapide et reproductible.

L'INCa souhaiterait que ce dépistage ne dure pas plus de dix minutes et soit réalisable par le premier médecin qui voit le patient, que ce soit un oncologue médical, un radiothérapeute, un chirurgien ou un spécialiste d'organe.

### **2.3.3 Validation du dépistage gériatrique**

Pour que cet outil soit validé, il devra être comparé à l'EGA, qui fait office de référence. Tous les patients devront donc, dans cette étude, bénéficier d'une EGA. Il sera ensuite corrélé la prise en charge proposée par l'outil de dépistage et la prise en charge proposée suite à l'EGA.

## **3 La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)**

Cette réunion de différents corps de métiers du milieu médical va permettre de faire la synthèse sur l'état de santé du patient. Il y sera alors décidé quelle stratégie thérapeutique pourra être utilisée en tenant compte de tous les paramètres décrits précédemment.

### **3.1 Les acteurs de cette réunion**

Lors de cette réunion, de nombreux corps de métier sont représentés. Il y a le gériatre, le cancérologue, le spécialiste, l'infirmière, le psychologue, le pharmacien, la diététicienne, l'assistante sociale et les rééducateurs. Ce sont, en théorie, les personnes qui pourraient participer à cette réunion. En pratique, cela dépend de chaque centre hospitalier.

### **3.2 L'évaluation du cancer**

Elle est bien évidemment effectuée par l'oncologue médical et se base sur un examen clinique, une anamnèse oncologique et des examens complémentaires adaptés à la pathologie en cause. Cette expertise va conduire à la classification de la maladie et à l'identification de facteurs pronostiques (Terret C.,2006).

### **3.3 L'élaboration d'un Plan Personnalisé de Soins (PPS)**

Lors de cette réunion, il pourra alors être décidé quelle est la stratégie thérapeutique la plus pertinente pour le patient.

En effet, à l'issue de l'évaluation gériatrique, il devient possible de distinguer deux populations de sujets âgés, celle n'ayant ni problème gériatrique, ni comorbidités non

contrôlées et celle souffrant de l'un ou de l'autre. Il sera alors décidé de diriger certains patients vers une EGA qui permettra de déterminer leur programme personnalisé de soins en fonction de leur état de santé et de leur probabilité de survie (Terret C.,2006).

Parallèlement, une évaluation oncologique est effectuée afin de poser le diagnostic de cancer.

L'élaboration de ce plan personnalisé de soins (PPS) permet donc une prise en charge adaptée et spécifique de chaque individu que ce soit au niveau de la prise en charge oncologique comme de la prise en charge gériatrique.

Suite à l'initiative politique nationale de faire du cancer son cheval de bataille, de nombreux projets se sont mis en place afin de développer cette discipline récente qu'est l'oncogériatrie.

Il semble, en effet, qu'il y ait une volonté, sur le terrain, de prendre en charge les personnes âgées atteintes de cancer comme une catégorie de personnes à part. Ceci s'observe, parallèlement à la prise en charge cancérologique, par une plus grande considération des problèmes gériatriques et d'une volonté de les répertorier.

Néanmoins, en pratique, il semble actuellement difficile de mettre en place une évaluation gériatrique pour chaque patient. La validation d'un test de dépistage gériatrique pourrait alors simplifier la démarche d'évaluation gériatrique.

Cette approche récente et novatrice, de prise en charge interdisciplinaire et multidimensionnelle, a donc pour mission d'offrir aux personnes âgées atteintes d'un cancer la meilleure prise en charge possible.

Ceci nous amène à expliquer, par un exemple concret, comment se fera, à l'officine, la prise en charge officinale d'une personne âgée atteinte de cancer du sein et traitée par capécitabine.

**3<sup>ème</sup> partie :**

**Prise en charge  
officinale du cancer  
du sein chez la femme  
âgée par le Xeloda®**

Le cancer du sein est le plus fréquent et l'une des premières causes de mortalité spécifique chez les femmes. Il n'échappe pas à l'incidence croissante des cancers avec l'âge. Près de 50 % d'entre eux surviennent aujourd'hui chez des femmes de plus de 65 ans et plus de 40 % surviendront bientôt au-delà de 70 ans si l'on tient compte des projections dans les dix prochaines années (Guttierrez *et al.*,2008).

L'âge influence peu le pronostic général du cancer du sein, probablement en raison des caractéristiques biologiques plus favorables chez les sujets âgés qui compensent l'espérance de vie décroissante et l'incidence croissante des comorbidités avec l'âge. En effet, avec l'âge, l'expression des récepteurs hormonaux augmente et les phénotypes agressifs ne représentent actuellement que 10 à 15 % des sujets de plus de 65 ans.

Concernant les stratégies thérapeutiques, l'hormonothérapie reste un élément central du traitement systémique aux stades avancés et précoces du fait de sa tolérance affirmée comme excellente et de l'hormonosensibilité fréquente et croissante du cancer avec l'âge. Bien qu'étant considérée comme très bien tolérée, l'hormonothérapie présente néanmoins des effets secondaires bien connus pouvant influencer l'observance des thérapies orales.

La chimiothérapie représente, elle, une option importante dont l'intérêt a été renforcé par la démonstration de son efficacité en adjuvant pour les phénotypes agressifs, une meilleure connaissance des effets secondaires et des ajustements nécessaires. Bien qu'il ait été suggéré que l'âge n'influe peu ou pas sur la réponse et la tolérance de la chimiothérapie, celle-ci reste considérée comme potentiellement plus à risque du fait de modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez le sujet âgé, incluant le déclin fonctionnel de plusieurs organes et l'incidence croissante des comorbidités lors du vieillissement.

Un traitement locorégional ou bien un traitement ciblé à base d'anticorps monoclonaux visant un oncogène particulier pourra également être proposé à une patiente âgée atteinte de cancer du sein (Brain E.,2007).

On se concentrera donc dans cette partie sur le cancer du sein, car c'est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il a, de plus, la particularité de posséder un grand arsenal thérapeutique disponible à l'officine, contrairement à d'autres types de cancer où la prise en charge ne pourra se faire qu'à l'hôpital.

Il sera donc détaillé successivement la molécule pouvant être indiquée dans le cancer du sein, la capecitabine, puis comment se fera la prise en charge d'une personne âgée atteinte de cancer du sein à l'officine.

# **1 La capécitabine (Xeloda®) dans le cancer du sein**

La capécitabine a été développée suite à une meilleure compréhension des mécanismes d'action du 5-fluorouracile (5-FU). Ce qui a permis de développer une molécule dont les deux objectifs étaient d'obtenir une action sélective au sein des cellules tumorales, afin d'optimiser son activité antitumorale et également sa tolérance par rapport à la voie Intra-Veineuse, et une prise orale pour un meilleur confort pour les patients.

## **1.1 Les indications thérapeutiques du Xeloda®**

Le Xeloda® est un médicament relativement récent et possédant plusieurs indications obtenues en 2004.

Dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique, il est indiqué en monothérapie après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

Il est indiqué également en association avec le docétaxel dans le cancer du sein avancé ou métastatique après échec à une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline (RCP Xeloda®).

Le Xeloda® possède également deux indications dans le cancer du colon, une dans le traitement adjuvant du cancer du colon de stade III après résection et l'autre, en première ligne, en monothérapie, dans le cancer colorectal métastatique.

## 1.2 Pharmacologie de la capécitabine

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine. C'est une prodrogue, c'est-à-dire une substance pharmacologiquement inerte, dont le métabolite actif est le 5-FU ; elle nécessite donc plusieurs métabolisations avant d'être active dans l'organisme.

### 1.2.1 Structure chimique de la capécitabine

La capécitabine dont la dénomination chimique est : N-[1-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyridinil]-n-pentyl carbamate, possède la structure suivante :

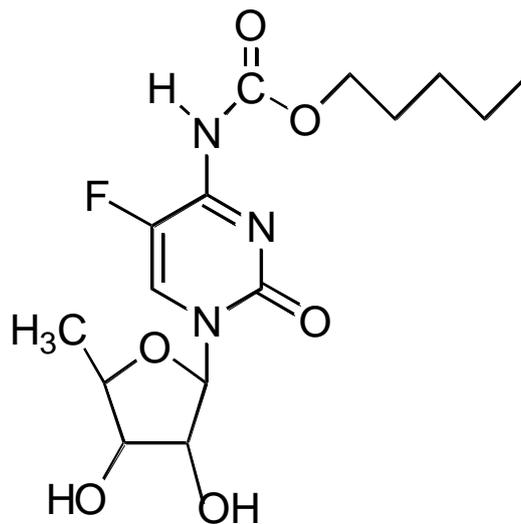


Figure 11 : Structure de la capécitabine

### 1.2.2 Voies d'activation de la capécitabine

Historiquement, les chercheurs ont tout d'abord étudié les enzymes hautement exprimées dans le foie et les tissus tumoraux dans le but de créer une prodrogue dont le métabolite actif serait le 5-FU.

Trois enzymes ont par la suite retenu l'attention des chercheurs : la carboxylestérase (CE), spécifique du foie, où elle se trouve presque exclusivement, la cytidine déaminase (CytD), enzyme présente au niveau du foie et des cellules tumorales, et la thymidine phosphorylase (TP), principalement localisée dans le tissu tumoral et dont le rapport d'activité est 3 à 10 fois supérieur que dans le tissu sain (Coriat R. & Chaussade S.,2007).

### 1.2.2.1 1<sup>ère</sup> réaction enzymatique

Après administration orale, la capécitabine est transformé en 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) par la carboxylestérase du foie. C'est la première enzyme qui intervient après le passage de la capécitabine à travers la membrane gastro-intestinale.

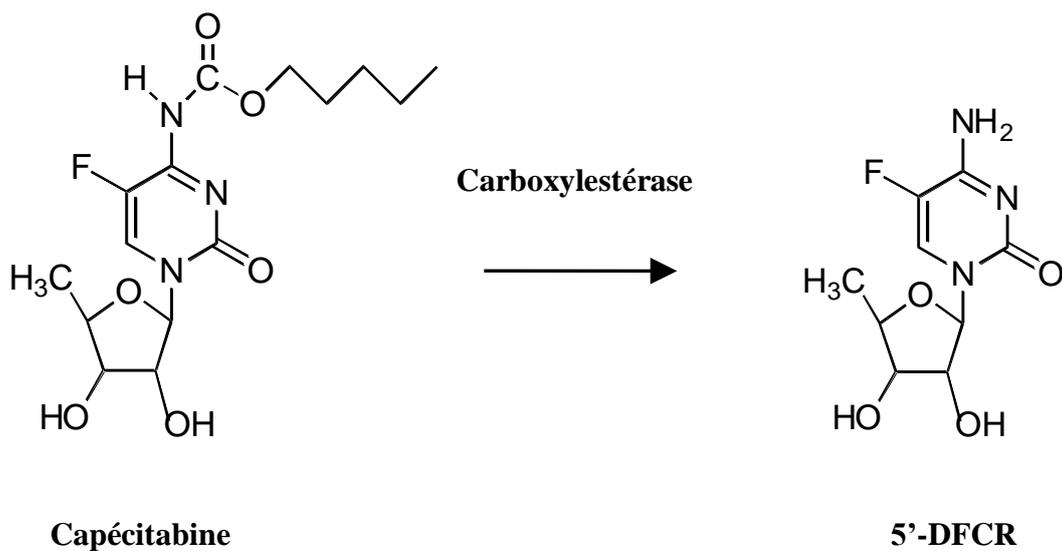


Figure 12 : 1<sup>ère</sup> voie d'activation de la capécitabine

### 1.2.2.2 2<sup>ème</sup> réaction enzymatique

Une fois le 5'-DFCR synthétisé, une seconde métabolisation entre en jeu. Celle-ci est effectuée par la cytidine déaminase et va transformer le 5'-DFCR en 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR).

La cytidine déaminase est une enzyme ubiquitaire dont les concentrations sont supérieures dans le foie, le plasma et les tissus tumoraux.

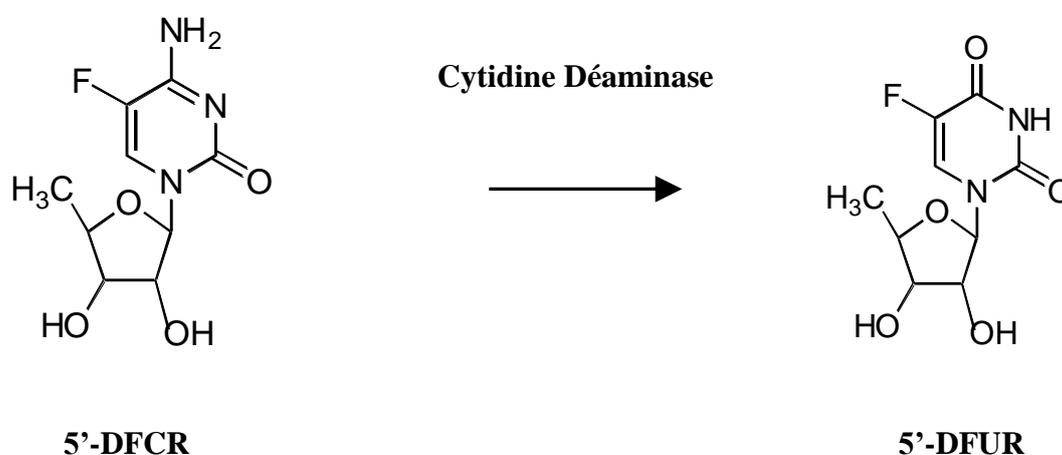


Figure 13 : 2<sup>ème</sup> voie d'activation de la capécitabine

### 1.2.2.3 3<sup>ème</sup> réaction enzymatique

A l'origine, le 5'-DFUR a été mis au point par le laboratoire Roche sous le nom de doxifluridine. Cette molécule, préférentiellement transformée au niveau du site tumoral, possédait déjà une bonne biodisponibilité et était active sur les tumeurs digestives. La capécitabine a par la suite été développée dans le but de minimiser les diarrhées, principal effet secondaire, dû à la libération de 5-FU au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle.

Pour finir, le 5'-DFUR est transformé en 5-FU par la thymidine phosphorylase. Celle-ci est présente en quantité 3 à 10 fois supérieures dans différentes tumeurs solides par rapport au tissu sain. La localisation de cette enzyme dans le foie et le tissu tumoral permet la formation

du métabolite actif, le 5-FU, de façon ciblée, ce qui limite les effets indésirables par rapport à l'administration intraveineuse de 5-FU.

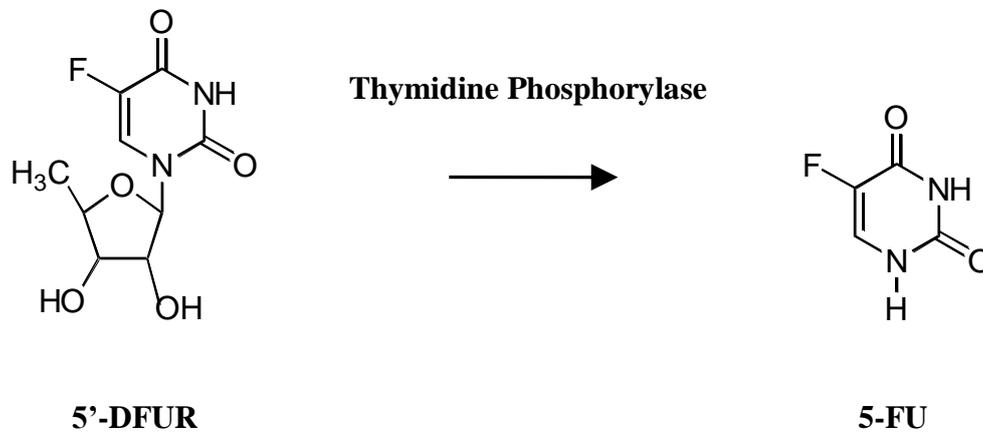


Figure 14 : 3<sup>ème</sup> voie d'activation de la capécitabine

La thymidine phosphorylase est donc l'enzyme clé de la transformation de la capécitabine en 5-FU pour obtenir une action ciblée du fait de sa concentration plus élevée dans le tissu tumoral par rapport au tissu sain (Brunello *et al.*,2008).

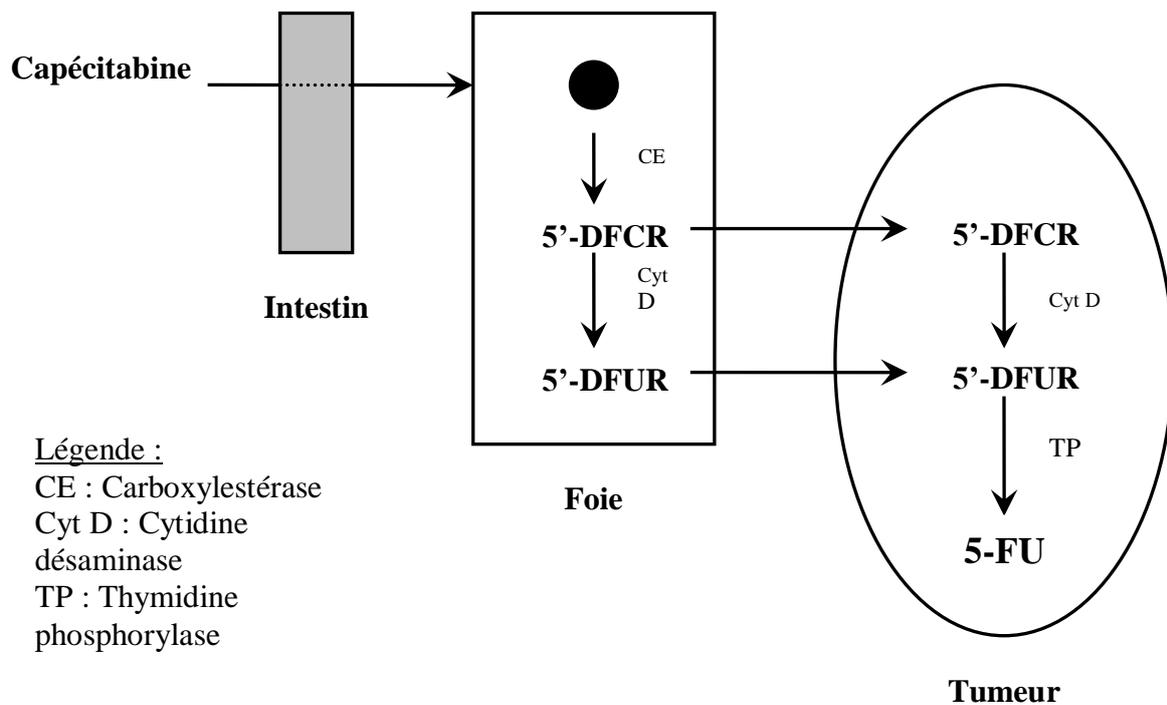


Figure 15 : Les voies d'activation de la capécitabine en 5-FU (Koukourakis G. V. *et al.*,2008)

La figure précédente résume les différentes voies d'activation de la capécitabine en 5-FU, de son absorption à travers la muqueuse intestinale à sa transformation en 5-FU au sein de la tumeur.

### 1.2.3 Mécanisme d'action

La capécitabine est un agent antitumoral faisant partie des cytostatiques et plus précisément des antimétabolites et des antiprimidiques. Elle est non cytotoxique mais se comporte comme un précurseur de la fraction cytotoxique, le 5-FU, une fois son activation enzymatique effectuée.

Sur la figure suivante, on peut voir le métabolisme complet de la capécitabine, de ses voies d'activation à son élimination, ainsi que les métabolites impliqués dans l'action au niveau de l'ADN et de l'ARN.

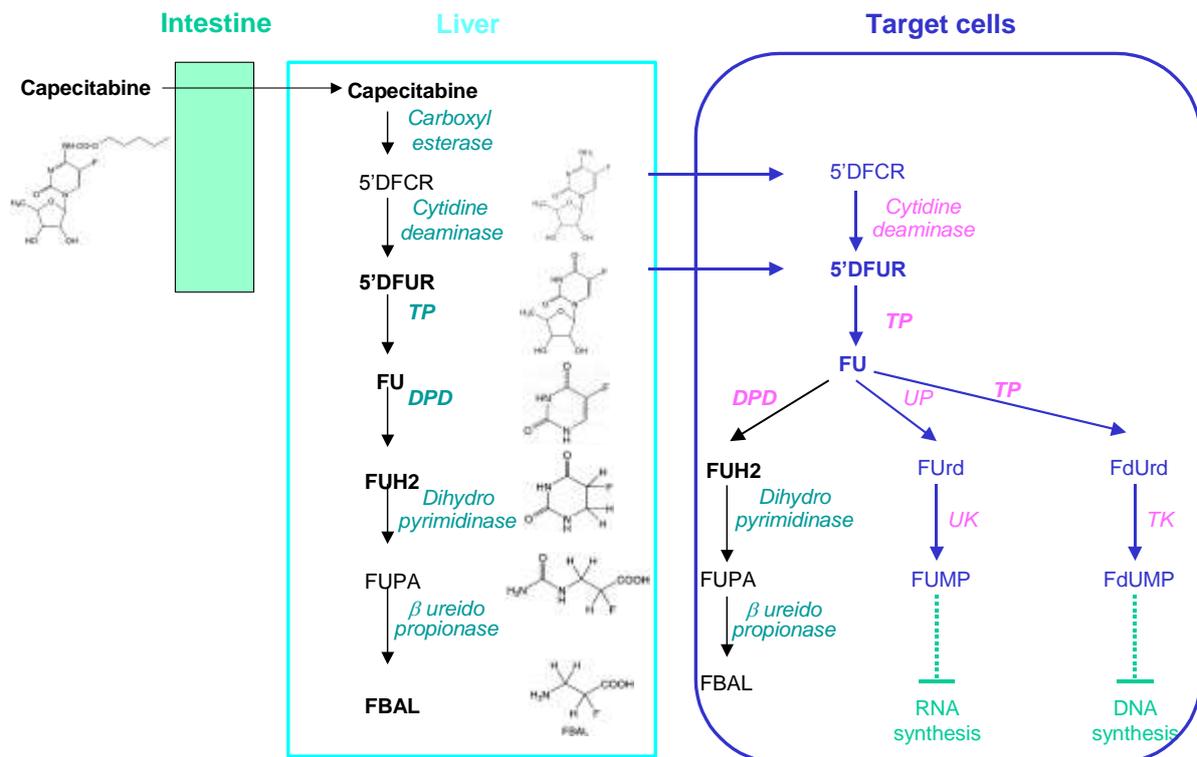


Figure 16 : Métabolisme de la capécitabine (Milano, 2007)

### **1.2.3.1 Action au niveau de l'ADN**

Puis, le 5-FU est à nouveau transformé par la thymidine phosphorylase puis la thymidine kinase en 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP) à la fois dans les cellules saines et tumorales comme on peut le voir sur la figure précédente.

En présence de 6-méthylène tétrahydrofolate, le 5-FdUMP va entrer en compétition avec le dUMP pour former un complexe ternaire stable avec la thymidylate synthétase. Cette association provoque alors une inhibition d'activité de l'enzyme, celle-ci servant à la conversion de l'acide désoxyuridylique (dUMP) en acide désoxythymidylique (dTMP) (Brunello *et al.*,2008).

On obtient alors une diminution du stock de dTMP servant de précurseur à la thymine, base faisant partie des constituants de l'ADN. Ceci provoquera donc une inhibition de la synthèse d'ADN, ce qui limitera la prolifération cellulaire.

Les cellules tumorales se répliquant rapidement et le 5-FU étant produit en quantité plus importante au niveau des tumeurs du fait d'une plus grande concentration de la TP, ce seront les cellules cancéreuses qui seront les plus touchées par les carences en ADN.

### **1.2.3.2 Action au niveau de l'ARN**

Après phosphorylation par des kinases du 5-FU, le composé final, le 5-fluorouridine-5'-triphosphate (5-FUTP) est incorporé à l'ARN par l'ARN polymérase à la place de l'uridine triphosphate (UTP). L'ARN nouvellement constitué n'est alors pas fonctionnel, empêchant ainsi toute synthèse de protéine, ce qui peut alors conduire la cellule à l'apoptose.

## 1.3 Pharmacocinétique de la capécitabine

Bien que des modifications pharmacocinétiques puissent survenir chez le sujet âgé, il semblerait que l'âge n'ait aucune influence sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR et du 5-FU.

### 1.3.1 Absorption

Il apparaît qu'après administration orale, la capécitabine est largement absorbée et transformée en ses métabolites, le 5'-DFCR et le 5'-DFUR, puis éliminée sous forme de  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine (FBAL). L'administration concomitante avec des aliments diminue le taux d'absorption de la capécitabine mais a peu d'effets sur l'Aire Sous Courbe (ASC) du 5'-DFUR et du 5-FU.

Les pics plasmatiques de la capécitabine et de ses différents métabolites varient entre 1 heure 30 minutes et 3 heures 20 minutes, et sont résumés dans le tableau IV.

Tableau IV : Délai d'apparition des pics plasmatiques de la capécitabine et de ses métabolites après administration de la capécitabine (extrait du RCP du Xeloda®)

	capécitabine	5'-DFCR	5'-DFUR	5-FU	FBAL
Temps (heure)	1,5	2	2	2	3,34

### 1.3.2 La liaison aux protéines plasmatiques

Les études *in vitro* avec du plasma humain ont montré que la capécitabine, le 5'-DFCR, le 5'-DFUR et le 5-FU sont liés aux protéines et principalement à l'albumine. Leurs différents taux de liaisons aux protéines plasmatiques sont indiqués dans le tableau V.

Tableau V : Taux de liaisons aux protéines (%) de la capécitabine et de ses métabolites

	capécitabine	5'-DFCR	5'-DFUR	5-FU
Taux de liaison (%)	54	10	62	10

Il ne semblerait pas que ces taux de liaisons soient modifiés avec l'âge pour la capécitabine. En revanche, il faudra sûrement être plus vigilant chez un patient dénutri, donc présentant une hypoalbuminémie.

### 1.3.3 Le métabolisme

Lors de l'administration du médicament, la capécitabine subit une cascade de réactions menant à la formation de différents composés : le 5'-DFCR, le 5'-DFUR puis le 5-FU.

Ensuite, ce dernier est catabolisé par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en dihydro-5 fluorouracil (FUH2) beaucoup moins toxique que son précurseur. La DPD est le facteur limitant de la réaction. Un déficit en DPD peut conduire à une augmentation de la toxicité de la capécitabine. On comprend donc pourquoi le Xeloda® est contre-indiqué en cas de déficit connu en DPD.

Le FUH2 va ensuite subir le clivage de son noyau pyrimidine par la dihydropyrimidinase pour donner l'acide 5-fluorouréidopropionique (FUPA). Pour finir, ce sera la  $\beta$ -uréidopropionase qui clivera le FUPA en  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine (FBAL).

L'ensemble de ces voies de dégradation est ainsi résumé par la figure suivante.

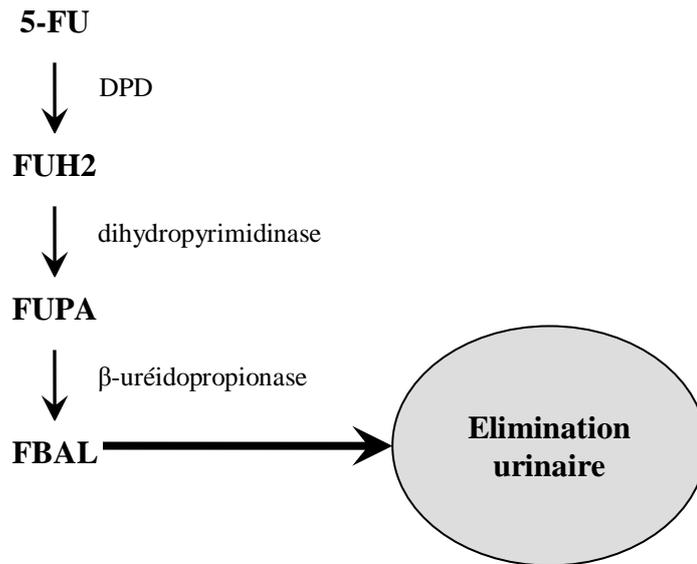


Figure 17 : Les voies de dégradation ou d'élimination du 5-FU

### 1.3.4 Elimination

L'excrétion de la capécitabine et de ses métabolites est essentiellement urinaire, et on retrouve 95,5 % de la dose administrée dans les urines. L'excrétion fécale ne représente, elle, que 2,6 %. Le principal métabolite retrouvé dans les urines est le FBAL, et représente 57 % de la dose administrée. Enfin, 3 % de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

Le tableau VI décrit les temps de demi-vie d'élimination de la capécitabine et de ses métabolites.

Tableau VI : Temps de demi-vie d'élimination de la capécitabine et de ses métabolites

	capécitabine	5'-DFCR	5'-DFUR	5-FU	FBAL
Temps de $\frac{1}{2}$ vie (heure)	0,85	1,11	0,66	0,76	3,23

L'analyse pharmacocinétique d'une population contenant plus de 46 % de sujets de plus de 65 ans a montré que l'âge n'avait pas d'influence sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR et du 5-FU (RCP Xeloda®). Néanmoins, il est apparu qu'une augmentation de 20 % de l'âge entraînait une hausse de l'ASC plasmatique du FBAL de 15 %, cette augmentation étant probablement due à une modification de la fonction rénale.

## 1.4 Dépistage en DPD

Près de 85 % du 5-FU est dégradé au niveau du foie par la DPD en FUH2. On comprend donc la relation entre un déficit ou une diminution d'activité de la DPD et une toxicité de la part du 5-FU du fait de l'allongement de sa demi-vie. Ce risque peut entraîner des toxicités sévères, voire mortelles pour 0,3 % des cas, de type digestives ou hématologiques.

C'est pour cette raison que certains Centres de Lutte Contre le Cancer effectuent systématiquement un dépistage du déficit en DPD. Ce dépistage génotypique et phénotypique permet ainsi de prévenir la toxicité avant le début du traitement.

La recherche d'éventuelles mutations sur les gènes codant pour les enzymes intervenant dans le métabolisme de molécules cytotoxiques va donc permettre de prédire la toxicité de la chimiothérapie et d'optimiser le choix du traitement.

## 1.5 Les effets secondaires du traitement

La chimiothérapie par capécitabine est un traitement qui a démontré son efficacité et sa bonne tolérance même pour les personnes âgées. Sa tolérance au niveau digestif est nettement meilleure que lors de l'administration de 5-FU en intraveineux.

Les principaux effets secondaires qui ont été remarqué dans les différentes études sont le syndrome main-pied, les diarrhées, les nausées et la fatigue, ces effets étant réversibles à l'arrêt du traitement et étant dose-dépendants (Bajetta *et al.*,2005 ;Leonard RCF. *et al.*,2002).

La fatigue est également un effet indésirable qui a été souvent répertorié (Bajetta *et al.*,2005).

L'apparition d'un ou plusieurs effets indésirables devra alors être analysée afin de déterminer son niveau d'intensité correspondant à différents grades de toxicité. Certains de ces effets pourront alors amener le clinicien à diminuer les doses de chimiothérapie.

### 1.5.1 La toxicité cutanée

La principale toxicité dermatologique qui a pu être remarquée est le syndrome main-pied, également appelé érythrodysesthésie palmo-plantaire, ou érythème des extrémités chimio-induit.

Voici, par exemple, une photo d'un syndrome main-pied où on observe une rougeur, un œdème, une desquamation au niveau des plis des doigts et de la paume.



Figure 18 : Photo d'un syndrome main-pied (14)

Cette toxicité cutanée peut être classée en trois grades différents comme le montre le tableau suivant.

Tableau VII : Grades des différentes toxicités du syndrome main-pied

Grade 1	Engourdissement, dysesthésie/paresthésie, fourmillements, œdème sans douleur, érythème des mains et/ou des pieds et/ou inconfort n'empêchant pas les activités normales du patient.
Grade 2	Erythème douloureux et œdème des mains et/ou des pieds, inconfort provoquant une gêne dans les activités quotidiennes.
Grade 3	Desquamation humide, ulcérations, vésications, douleurs sévères des mains et/ou des pieds, inconfort sévère empêchant toute activité quotidienne

Dans l'étude de Bajetta et al. (2005), il apparaît que c'est l'effet indésirable le plus fréquent à la dose de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, celle-ci étant la posologie recommandée. Cet effet apparaît dans cette étude à la fréquence de 47 % à des stades 1 et 2 seulement. Il serait néanmoins intéressant de consulter les résultats d'essais cliniques différents car la cohorte était seulement de 30 personnes de plus de 65 ans.

D'autres toxicités cutanées ont déjà été remarquées mais pas spécifiquement chez le sujet âgé. Elles pouvaient se révéler sous la forme d'une éruption, d'une alopecie, d'un érythème, d'une sécheresse cutanée, d'un prurit, d'une hyperpigmentation. Ces atteintes sont considérées comme fréquentes car elles sont apparues chez 1 à 10 % des personnes traitées par Xeloda®, sans limite d'âge.

Dans différentes études, de O'Shaughnessy et al. (2001) et Bajetta et al. (2005), contenant au moins 20 personnes, l'un des effets non hématologique le plus courant de grade 3 ou 4 qui a été recensé est le syndrome main-pied. (Ershler W.B.,2006)

## 1.5.2 La toxicité gastro-intestinale

Cette toxicité peut apparaître et se présenter sous la forme de différents symptômes comme les diarrhées, les vomissements, les nausées, les stomatites ou les douleurs abdominales. Tous ces effets indésirables sont très fréquents avec la capécitabine, c'est-à-dire qu'ils ont une fréquence d'apparition supérieure à 10 %.

La diarrhée fait également partie des effets les plus couramment rencontrés. Elle apparaît à la fréquence de 47 % dans la population totale, c'est-à-dire sans limite d'âge, et quelque soit l'indication thérapeutique souhaitée. Elle est également responsable de toxicité de grade 3 ou 4 pour 3 à 10 % des malades. (O'Shaughnessy *et al.*,2001;Bajetta *et al.*,2005 ;Ershler W.B.,2006)

Une attention particulière devra être requise chez une personne âgée présentant une diarrhée car le risque de déshydratation est majoré chez ces personnes.

Le symptôme diarrhéique peut également être divisé en plusieurs grades de toxicité suivant l'importance du symptôme comme il est décrit dans le tableau suivant.

Tableau VIII : Grades de toxicité de la diarrhée

Grade 2	4 à 6 selles par jour ou selles nocturnes
Grade 3	7 à 9 selles par jour ou diarrhée profuse et malabsorption
Grade 4	Plus de 10 selles par jour ou diarrhée très sanglante ou nécessité d'un apport parentéral

Ces différents niveaux de toxicité vont ensuite avoir une importance sur la posologie car en fonction de l'intensité du symptôme ou de sa fréquence, le dosage de la capécitabine sera modifié pour être réduit à 75 %, voire 50 % de sa dose initiale.

Les stomatites sont également fréquentes mais elles apparaissent moins souvent à des stades 3 et 4, stades compromettant l'avenir de la chimiothérapie à une dose de 100 %. En effet, les stomatites de grade 3 ou 4 apparaissent entre 3 et 8 % suivant les études, ce qui la place derrière le syndrome main-pied et la diarrhée au niveau de la fréquence d'apparition des effets indésirables de grade 3 et 4 (Ershler W.B.,2005). En pratique, les stomatites induites par le Xeloda® sont d'un stade 2 selon les grades de l'OMS comme l'atteste le tableau suivant récapitulant les grades de toxicités buccales induites par des anticancéreux.

La mucite buccale peut être classée, selon les grades de l'OMS, en 6 niveaux :

0 : absence

1 : érythème

2 : douleur n'empêchant pas l'alimentation

3 : douleur rendant l'ingestion des solides impossibles

4 : douleur entraînant une impossibilité de manger et de boire

5 : mort

Tableau IX : Grades de toxicités buccales en fonction de chaque médicament (16)

DCI	NOM DEPOSE	G0	G1	G2	G3	G4
AMSACRINE	AMSALYO®			+	+	
BLEOMYCINE	BLEOMYCINE®	+	+			
BUSULFAN	MYLERAN®			+		
CAPECITABINE	XELODA®			+		
CARMUSTINE	BICNU®		+			
CHLORMETHINE	CARYOLYSINE®	+	+			
CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN®		+	+	+	+
CYTARABINE	ARACYTINE®			+		
DACTINOMYCINE	LYOVAC-COSMEGEN®			+		
DAUNORUBICINE	CERUBIDINE®			+		
DOCETAXEL	TAXOTERE®		+	+	+	+
DOXORUBICINE	ADRIBLASTINE®			+		
EPIRUBICINE	FARMORUBICINE®			+		
ETOPOSIDE	VEPESEDE®		+			
FLUORO-URACILE	FLUORO-URACILE®			+	+	
IDARUBICINE	ZAVEDOS®			+	+	
IFOSFAMIDE	HOLOXAN®		+	+		
LOMUSTINE	BELUSTINE®			+		
METHOTREXATE	LEDERTREXATE®			+		
MITOXANTRONE	NOVANTRONE®			+		
PACLITAXEL	TAXOL®				+	

Comme dans la majorité des chimiothérapies, les nausées et vomissements tiennent une place importante dans les effets indésirables. Ils peuvent également être responsables de réduction de doses dans certains cas. Les nausées, avec le Xeloda®, apparaissent de temps en temps mais sont très bien maîtrisées avec des anti-émétiques. En revanche, l'apparition de vomissements, plutôt rares, doit faire penser à envisager une réduction de doses.

### **1.5.3 Troubles généraux : fatigue et asthénie**

Ce sont des effets survenant respectivement chez 16 et 10 % des personnes traitées par capécitabine. Ces symptômes peuvent eux aussi être responsables de toxicité de grade 3 puisqu'ils représentent 5 à 13 % de ces cas.

Des résultats surprenants ont été décrits en 2005. En effet, l'étude de Bajetta *et al.* (2005) a démontré que le groupe de malades recevant de la capécitabine à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour présentait plus de signe de fatigue.

En effet, 46,5 % des personnes ayant reçues une dose réduite de capécitabine ont manifesté ce symptôme *versus* 20 % dans le groupe ayant été traité à la dose de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. Ce symptôme n'est pas lié à l'anémie et il est difficile de faire la distinction entre la fatigue liée au cancer ou au traitement pour la plupart de ces personnes âgées (Bajetta *et al.*, 2005).

### **1.5.4 Les autres effets indésirables**

Ces effets existent mais apparaissent à une fréquence beaucoup moins forte que pour les précédents. Voici pour exemple, deux de ces effets qui se démarquent, l'un par sa gravité et l'autre pour sa fréquence mais apparaissant moins que les précédents.

Au niveau cardiaque, certaines manifestations cardiotoxiques ont été associées au traitement par fluoropyrimidines telles que des infarctus, des cas d'angine de poitrine, de troubles du rythme, de choc cardiogénique, de mort subite et d'anomalies électrocardiographiques. Ces effets sont peu fréquents mais ils peuvent apparaître chez des patients présentant des antécédents de coronaropathies. Il conviendra donc d'être plus prudent

avec les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque, de troubles du rythme ou d'angine de poitrine.

Il a également été répertorié des cas d'anorexie pour 10 % des personnes.

Au niveau des anomalies biologiques pouvant apparaître à cause de la chimiothérapie, il faudra surveiller le risque d'anémie et de neutropénie.

## **1.6 Posologie**

La posologie de la capécitabine en monothérapie dans le cancer du sein est adaptée à la surface corporelle du patient, celle-ci étant déterminée à partir de son poids et de sa taille. Cette adaptation posologique permet de donner au malade une dose la plus proche possible de la dose maximale, ce qui déterminera une meilleure efficacité de la chimiothérapie.

La posologie recommandée est de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, soit 2500 mg/m<sup>2</sup> par jour, pendant une durée de 14 jours suivie d'une période de 7 jours sans traitement. Chaque cycle dure donc 21 jours et le nombre de cycles varie en fonction de la réponse de la tumeur à la chimiothérapie.

Le tableau suivant décrit les doses de capécitabine à administrer en fonction de la surface corporelle.

Tableau X : Calcul de la dose de Xeloda® en fonction de la surface corporelle : dose standard initiale (RCP du Xeloda®)

Posologie de 1250 mg/m <sup>2</sup> (deux fois par jour)		Nombre de comprimés administrés le matin		Nombre de comprimés administrés le soir	
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	Posologie par prise (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
< 1,27	1500		3		3
1,27-1,38	1650	1	3	1	3
1,39-1,52	1800	2	3	2	3
1,52-1,66	2000		4		4
1,67-1,78	2150	1	4	1	4
1,79-1,92	2300	2	4	2	4
1,93-2,06	2500		5		5
2,07-2,18	2650	1	5	1	5
>2,18	2800	2	5	2	5

Il n'est pas recommandé d'effectuer un ajustement de la posologie chez les sujets âgés en cas de traitement par capécitabine en monothérapie.

Néanmoins, en raison de quelques cas de toxicités mortelles répertoriés dans l'étude de phase II initiée par le National Cancer Institute of Milan en 1999 et d'une relation démontrée entre le vieillissement et l'augmentation des effets indésirables, une dose de départ de 2000 mg/m<sup>2</sup> par jour en deux prises a été proposée comme « standard » chez les femmes de plus de 70 ans sans insuffisance rénale sévère (Bajetta *et al.*,2005).

La posologie sera également fonction de l'apparition ou non des effets indésirables, de leur fréquence et de leur intensité. Suivant le RCP du Xeloda®, la posologie sera adaptée comme il l'est indiqué dans le tableau.

Tableau XI : Schéma d'adaptation des doses du Xeloda® en monothérapie (extrait du RCP du Xeloda®, Vidal)

<b>Toxicités Grades NCIC</b>	<b>Pendant un cycle de traitement</b>	<b>Ajustement posologique pour le cycle suivant (% de la posologie initiale)</b>
<b>Grade 1</b>	Maintenir la posologie	Maintenir la posologie
<b>Grade 2</b>		
1 <sup>ère</sup> apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au stade 0-1	<b>100 %</b>
2 <sup>ème</sup> apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au stade 0-1	<b>75 %</b>
3 <sup>ème</sup> apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au stade 0-1	<b>50 %</b>
4 <sup>ème</sup> apparition	Arrêter le traitement définitivement	
<b>Grade 3</b>		
1 <sup>ère</sup> apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au stade 0-1	<b>75 %</b>
2 <sup>ème</sup> apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au stade 0-1	<b>50 %</b>
3 <sup>ème</sup> apparition	Arrêter le traitement définitivement	
<b>Grade 4</b>		
1 <sup>ère</sup> apparition	Arrêter le traitement définitivement ou si le médecin juge qu'il est souhaitable dans l'intérêt du patient de continuer le traitement, interrompre le traitement jusqu'à un retour au stade 0-1	<b>50 %</b>

NCIC : National Cancer Institute of Canada

Les critères courants de toxicité du NCIC ont été utilisés exceptés pour le syndrome main-pied.

Les changements physiologiques qui s'effectuent lors du vieillissement peuvent interférer avec la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie des agents anticancéreux comme une plus grande sensibilité des tissus à ces médicaments. De plus, l'incidence des changements liés à l'âge se manifeste plus à partir de 70-75 ans.

Une étude de Cassidy et al. sur des patients présentant un cancer colorectal a montré que le profil de tolérance de patients présentant une insuffisance rénale modérée, c'est-à-dire avec une clairance à la créatinine entre 30 et 50 mL/min, était différent de celui observé sur des patients possédant une fonction rénale normale, ces résultats pouvant être transposés au cancer du sein (Cassidy *et al.*,2002).

La baisse de la tolérance de la capécitabine avec l'âge est donc principalement causée par un déclin de la fonction rénale, celui-ci étant prouvé par la clairance à la créatinine calculée par la formule de Cockroft and Gault, alors que la créatininémie était toujours normale. (Bajetta *et al.*,2005)

On peut alors s'interroger sur le fait que ce soit, dans de nombreuses études, la formule de Cockroft et Gault qui soit utilisée alors qu'il a été démontré que, chez les personnes âgées, elle n'était plus aussi pertinente que chez l'adulte jeune. Il existe, en revanche, des formules, comme celle dite MDRD, qui ont été validées chez le sujet âgé. La mesure de la clairance à la créatinine peut également être réalisée grâce à un recueil des urines sur 24 heures et reste le moyen le plus fiable de la déterminer (Tranchand *et al.*,2008).

Du fait d'une élimination largement urinaire, la capécitabine est contre-indiquée chez les personnes présentant une insuffisance rénale sévère, c'est-à-dire dont la clairance à la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, c'est-à-dire dont la clairance à la créatinine est entre 30 et 50 mL/min, il est donc recommandé d'effectuer une

réduction de dose à 75 %, c'est-à-dire environ 2000 mg/m<sup>2</sup> par jour (Cassidy et al., 2002 ;RCP Xeloda®).

En revanche, pour les personnes ayant une clairance à la créatinine entre 51 et 80 mL/min, donc souffrant d'une insuffisance rénale légère, le RCP du Xeloda® indique qu'aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Pour diminuer les effets indésirables, il est donc très important de calculer la clairance à la créatinine, même si la créatininémie apparaît normale, afin d'adapter la posologie si nécessaire.

Les avis sont partagés pour déterminer la limite à partir de laquelle une adaptation de dose sera nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En effet, certains pensent qu'une clairance à la créatinine inférieure à 45 mL/min doit amener à une réduction de posologie alors que les recommandations pour les ajustements de doses chez les personnes âgées cancéreuses souffrant d'insuffisance rénale estiment que la posologie doit être adaptée lorsqu'elle la clairance à la créatinine est entre 30 et 60 mL/min. (Extermann M.,2006 ;Lichtman *et al.*,2007)

Le nombre croissant d'études sur les personnes âgées va donc sûrement, dans les années à venir, nous amener à affiner encore un peu plus l'adaptation posologique, que ce soit au niveau de la dose standard à administrer, les adaptations en fonction des modifications pharmacologiques apparaissant avec l'âge, les comorbidités associées...

## **2 Prise en charge officinale d'une patiente traitée par Xeloda®**

La capécitabine, commercialisée sous la dénomination commerciale du Xeloda®, apparaît donc comme une alternative intéressante dans la prise en charge du cancer chez la femme âgée.

Elle présente, en effet, plusieurs avantages. Outre le fait qu'elle ait démontré son intérêt thérapeutique dans diverses études, elle présente l'avantage d'induire peu d'effets indésirables. Elle possède, de plus, l'avantage d'être présente sous forme orale et d'être disponible à l'officine, cela permettant donc aux personnes de pouvoir suivre leur traitement en ambulatoire.

### **2.1 La relation patient-pharmacien**

#### **2.1.1 L'accueil et communication**

De part sa place au cœur du système de santé, le pharmacien d'officine a plusieurs missions auprès des patients. Il doit tout d'abord être à leur écoute pour effectuer une bonne prise en charge. Il a, de plus, un rôle dans la surveillance, que ce soit au niveau des traitements ou bien de la maladie, dans l'éducation thérapeutique et l'apport d'informations.

En effet, le pharmacien d'officine est, de part sa proximité, l'un des agents de la chaîne de soins le plus en contact avec les patients au quotidien. Il va donc avoir un rôle auprès des malades très important, que ce soit au niveau de l'écoute, de l'information, de l'éducation thérapeutique, de la surveillance du traitement et de son observance. C'est un professionnel de la santé situé à l'interface entre le patient et le médecin et donc un médiateur précieux permettant de renforcer le message thérapeutique du médecin et des autres professionnels de la santé dans le but d'optimiser le suivi des patients.

Une écoute attentive, un lieu de confidentialité, une équipe compétente vont faire partis des clés pour pouvoir prendre en charge du mieux que l'on puisse les patients venant à l'officine. L'équipe devra également gérer ses émotions car il est important pour la patiente que l'équipe officinale exprime de l'émotion mais seulement sous la forme d'empathie envers la patiente, c'est-à-dire montrer que l'on comprend ce qu'elle ressent, ce qu'elle vit, sans pour autant tomber dans l'émotionnel.

Tous ces paramètres font que la prise en charge sera facilitée s'ils sont réunis mais il nous faudra quand même nous adapter car chaque patient, chaque cas est différent et on ne peut jamais prévoir qu'elle sera la réaction du malade ou de sa famille face à la maladie.

La relation qui va unir le pharmacien avec sa patiente va donc être en partie déterminée par le premier contact qu'ils établiront. Si la personne se sent bien accueillie, qu'elle sent que l'on s'occupe bien d'elle, elle sera beaucoup plus enclin à dialoguer.

### **2.1.2 La première rencontre**

Il peut se produire plusieurs cas de figures lors de cette première rencontre. La patiente peut être une personne déjà connue de la pharmacie car elle vient régulièrement pour ses renouvellements d'ordonnances, pour ses enfants ou d'autres personnes, ou de la parapharmacie... Dans ce cas, le contact a déjà été établi et il est plus simple de parler avec cette personne et qu'elle se confie si elle le souhaite. Il se peut aussi que ce soit la première fois que cette patiente se présente dans l'officine. Il faudra alors essayer de créer un lien entre cette personne malade et nous. Ceci aura pour but de nous replacer en tant que membre du circuit de la prise en charge de cette personne.

Lorsque ce n'est pas la personne elle-même qui se déplace, on peut avoir à faire à sa famille, son entourage, du personnel soignant... Il faudra également essayer de créer une communication avec cette personne afin d'être un intermédiaire actif du circuit de prise en charge.

Dans tous ces cas de figure, le but, lors de cette première approche, est de créer une relation de confiance entre le personnel de l'officine et la personne qui vient chercher les

médicaments. Elle doit sentir que l'équipe est ouverte, disponible, compétente pour pouvoir répondre à ses attentes.

Les patients ne sont pas obligés de parler de la maladie, il faut donc respecter leur silence, ou leur choix de ne pas en parler s'ils le souhaitent. Le pharmacien doit alors essayer de faire passer le message qu'il est disponible et que le moment où la personne aura besoin d'en parler, il sera présent pour l'écouter, la renseigner ou lui donner des explications sur sa maladie ou son traitement.

### **2.1.3 Les prochaines rencontres**

Lors des rencontres suivantes, il va être important de reconnaître la personne lorsqu'elle reviendra à l'officine pour chercher ses renouvellements ou des compléments d'ordonnances. Cela aura pour but de prouver à la patiente qu'elle a été écoutée et qu'elle n'est pas assimilée à son ordonnance. Cette reconnaissance renforcera ainsi le lien de confiance qui aura commencé à s'établir lors de la première rencontre entre la patiente et l'équipe officinale.

Cette seconde rencontre, et les suivantes, seront également, et toujours, basées sur une écoute attentive des besoins de la patiente. Le pharmacien mettra alors un peu plus l'accent sur l'éducation thérapeutique, l'apparition ou non d'effets indésirables, les moyens disponibles pour y remédier, la nécessité d'une bonne observance de ses traitements...

L'observance va être déterminante pour obtenir une bonne efficacité du traitement et celle-ci peut parfois être rompue par l'apparition d'effets indésirables plus ou moins contraignants. Le fait de discuter avec la personne de ces effets indésirables avant qu'ils ne se produisent va permettre d'éviter une mauvaise observance possible suite à l'apparition de l'un d'entre eux.

## 2.1.4 Le pharmacien et l'entourage

Si l'annonce de la découverte d'un cancer est une épreuve pour la patiente, elle l'est également pour l'entourage du malade. La maladie affecte souvent profondément les proches du malade et les relations entre le patient et sa famille peuvent en être bouleversées du fait de l'apparition du cancer et d'une méconnaissance de la gestion de cet événement.

Il est donc important pour les personnes qui entourent le malade de ne pas hésiter à se faire aider, à en parler à leur pharmacien, par exemple. Les proches, dans ces moments là ont également besoin d'aide, d'écoute, de soutien. Ils ont besoin de souffler, de s'exprimer et il peut être utile pour eux de s'adresser à des groupes de paroles pour les proches.

Le rôle du pharmacien peut également être d'inciter les personnes à s'orienter vers des associations de patients comme celle de la Ligue Contre le Cancer, de l'ARC...

Ils pourront également être orientés vers un psychologue, par exemple, afin d'évacuer les tensions, d'exprimer les difficultés rencontrées et de trouver les ressources nécessaires pour apporter tout son soutien à la personne malade.

Le pharmacien peut régulièrement être confronté à l'entourage du malade et il lui appartient de devoir s'adapter à leurs réactions. Chaque famille, chaque individu va réagir différemment lors de l'annonce du diagnostic ou des autres phases d'évolution de la maladie. C'est souvent le pharmacien et les infirmières qui sont le plus en contact avec l'entourage. La famille est à ce moment là très en contact avec la personne malade et ce sont souvent des personnes qui souffrent et où il se produit un bouleversement émotionnel et fonctionnel différent suivant le stade de la maladie, phase de diagnostic, de traitement, de rémission...

(Razavi D. & Delvaux N. ;1994)

La famille est un contexte particulier où la communication entre les différents membres n'est pas toujours au mieux, c'est donc souvent vers un membre extérieur à la famille, vers une personne du milieu médical que les personnes vont se tourner.

Les membres de la famille, n'étant pas toujours informés de toutes les évolutions de la maladie et des traitements, se trouvent parfois perdus face à cette situation dont ils ne

maîtrisent ni les tenants, ni les aboutissants. Il arrive donc régulièrement que le pharmacien soit confronté à un membre de la famille. C'est toujours une situation délicate à gérer, où il faut peser ses mots, maîtriser tous les atouts de la communication, verbale, para verbale et non verbale. Il faut à ce moment déceler quelles sont les attentes de notre interlocuteur et essayer d'y répondre du mieux qu'il soit.

Le simple fait de parler un peu, de « vider son sac », permet souvent un soulagement. Du fait d'un bouleversement familial au niveau du fonctionnement, de la modification de l'organisation quotidienne, certaines personnes de l'entourage peuvent se placer en « chef » de famille et ne pas vouloir se confier ou ne pas pouvoir car elles apparaissent en personnes fortes et agissent en confident pour tout le monde. C'est alors souvent à l'officine que ces personnes vont venir se confier, avoir besoin de souffler, être réconfortées, se sentir écoutées ou poser des questions.

Au niveau de l'attitude, un comportement empathique de la part du pharmacien et des différents membres du circuit médical est la meilleure attitude à adopter. Cette attitude permet une au patient de se sentir écouté, compris et aidé. Elle met en jeu la compréhension de ce que ressent la personne face à nous sans nous impliquer au niveau émotionnel et sans émettre de point de vue.

Le pharmacien d'officine, de part sa proximité et ses qualités de professionnel de la santé, est donc régulièrement confronté à la famille et à des membres proches du malade nécessitant également d'être écoutés, informés, rassurés, voire orientés vers un médecin s'il estime que leur état psychologique nécessite une prise en charge adaptée.

## **2.2 La prise en charge médicamenteuse et conseils associés**

Lors de la prise en charge d'une personne âgée atteinte d'un cancer du sein, il sera important que le pharmacien prenne en compte ces deux éléments importants : son âge et son cancer.

Comme il l'a été décrit dans les chapitres précédents, l'âge est un facteur de risque de dénutrition, de polymédication, impliquant donc un plus grand risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, et de fragilité.

Parallèlement, le cancer va augmenter ces risques de dénutrition et de fragilité avec l'apparition d'un syndrome inflammatoire.

La prise en charge sera alors d'autant plus importante que l'état de santé d'une personne âgée est fragile et risque de s'aggraver rapidement si un élément n'est pas pris en compte.

### **2.2.1 La chimiothérapie**

La posologie du Xeloda®, comme beaucoup d'anticancéreux, est propre à chacun puisqu'elle s'adapte à la surface corporelle de la personne. Cela déterminera donc la dose journalière et la dose par prise. En se référant au tableau récapitulatif des posologies, on pourra déterminer le nombre de comprimés de Xeloda® nécessaires à chaque prise puisque ce médicament existe en deux dosages différents, en 150 mg et en 500 mg.

Posologie : 2 prises par jour, c'est-à-dire matin et soir, sur 14 jours puis 7 jours sans traitement, soit un cycle de 21 jours.

Lors de cette délivrance, le pharmacien conseillera de prendre les comprimés 30 minutes après les repas et environ à 12 heures d'intervalle si possible entre chaque prise.

En effet, l'administration concomitante de ce médicament avec des aliments diminue significativement l'aire sous courbe et la concentration maximale de la capécitabine (Lichtman Stuart M. *et al.*,2003 ;Reigner B. *et al.*,1998).

Cela a néanmoins peu d'effets sur l'ASC du 5'-DFUR et du 5-FU.

L'observance du traitement est primordiale pour une efficacité maximale de la chimiothérapie, il faut donc vérifier à chaque renouvellement que tout le traitement a été pris, que la personne n'a pas arrêté son traitement sans en informer le médecin qui la suit.

Lorsque la patiente, ou une autre personne, viendra chercher les médicaments, ce sera l'occasion pour le pharmacien de poser quelques questions afin de vérifier que l'observance du traitement est respectée, que des effets secondaires ne sont pas apparus et qu'ils ne sont pas traités, qu'il n'y a pas d'allergie ou d'interactions médicamenteuses contre-indiquant l'usage de ce médicament. Le rôle de surveillance des comédications par le pharmacien est alors important.

Lors de l'instauration du traitement et du renouvellement, le pharmacien prendra le temps d'analyser l'ordonnance et l'historique médicamenteux de la patiente afin d'écartier tout risque d'interaction médicamenteuse.

La seule contre-indication médicamenteuse formelle existante est l'association de la capécitabine avec de la sorivudine ou des molécules chimiquement proches telles que la brivudine, des molécules anti-virales actuellement non commercialisées en France.

Il y a autrement des précautions à prendre avec les anti-coagulants coumariniques car l'association des deux va modifier les paramètres de la coagulation. Une surveillance accrue sera donc nécessaire pendant le traitement, de son instauration à son arrêt, et un ajustement posologique de l'anti-coagulant devra être effectuée. Le pharmacien s'assurera donc, lors de la délivrance, que cette interaction a bien été vue et que des contrôles sanguins sont prévus lors de l'instauration du Xeloda® afin d'équilibrer l'anti-coagulant.

L'association avec de la phénytoïne nécessite également une surveillance du fait d'une élévation des concentrations plasmatiques de phénytoïne lors de l'administration concomitante. Un contrôle régulier des concentrations plasmatiques de phénytoïne devra donc être effectué.

L'acide folinique, à 30 mg deux fois par jour, associé au Xeloda® a démontré que la dose maximale tolérée de la capécitabine était de 2000 mg/m<sup>2</sup> alors qu'elle est de 3000 mg/m<sup>2</sup> lorsque le Xeloda® est utilisé en monothérapie, cette dose maximale tolérée passe également à 2000 mg/m<sup>2</sup> lors de l'association à l'interféron  $\alpha$ -2a et à la radiothérapie.

L'association avec l'allopurinol devra également être évitée.

Avec les anti-acides, la concentration de la capécitabine et de l'un des métabolites (5'-DFCR) sont légèrement augmentées mais il n'y a pas de modification pour les trois autres

métabolites (5'-DFUR, 5-FU et FBAL). On pourra alors conseiller, par précaution, d'espacer les prises d'environ deux heures entre les deux médicaments (RCP du Xeloda®).

## **2.2.2 Prise en charge des effets secondaires**

### **2.2.2.1 Le syndrome main-pied**

Le syndrome main-pied ou érythodysésthésie palmo-plantaire est un effet indésirable traduisant une accumulation de Thymidine Phosphorylase au niveau des pieds et des mains pouvant nécessiter une adaptation de doses car il traduit une certaine toxicité de la chimiothérapie.

Quelques conseils pourront être donnés à la patiente avant toute apparition de cet effet indésirable. Tout d'abord, l'application de produits hydratants et de façon régulière est fortement conseillée. Il faudra de plus conseiller à la personne d'éviter d'exposer ses mains et ses pieds à la chaleur, et on pourra lui conseiller de tremper ses mains et ses pieds dans une bassine d'eau froide plusieurs fois par jour pendant une quinzaine de minutes. La patiente devra éviter de faire des activités entraînant trop de frottements. Le port de vêtements amples et de chaussures larges avec une semelle coussinée limitera tout échauffement. Au niveau des activités physiques, le sport, la marche devront être évités pour limiter les frottements au niveau de la peau.

En cas d'apparition de ce symptôme, l'application de froid peut soulager temporairement, que ce soit par des trempages des mains et des pieds dans de l'eau froide, de l'application de glace aux endroits douloureux, l'utilisation de semelles de gels pour rafraîchir les chaussures. Là encore, tout échauffement devra être évité, donc il faudra adapter sa tenue vestimentaire et limiter toute activité sportive (15).

Des lotions pourront être conseillées pour hydrater la peau mais leur application devra être délicate. Les pommades à base de calendula comme la pommade au calendula® du laboratoire Boiron® marche apparemment très bien sur le syndrome main-pied, tout comme

le lait crème réparateur Gabriel Couzian®. Il est également possible d'utiliser des pommades à l'uracile.

#### **2.2.2.2 La diarrhée**

Ce sont surtout des diarrhées de grade 1 ou 2 qui peuvent apparaître et leur traitement sera en premier lieu une prise en charge diététique, voire une prise en charge thérapeutique adaptée si besoin.

On conseillera tout d'abord à la patiente d'éviter de consommer des fibres, des fruits, le temps que la diarrhée disparaisse. Les aliments conseillés vont être ceux contenant peu de fibres comme les carottes, la pomme de terre, les poivrons. Les soupes vont être également importantes à conseiller car elles permettent, par la même occasion, une réhydratation de la personne. Les soupes de carottes, à base de nouilles ou de légumes maison vont être adaptés à la situation, l'ajout de lait ne sera pas conseillé. La réintroduction d'une alimentation solide à base de riz, semoule, pommes de terre ou pâtes va ensuite être recommandée. Au niveau de l'apport de protéines, on privilégiera les viandes maigres telles que le poulet et la dinde ou un poisson maigre comme le colin.

Il y a, en parallèle, certains aliments à éviter durant cette période de diarrhée. Tous les aliments trop gras, trop sucrés, épicés seront à proscrire durant la période de rémission car ils risquent d'aggraver le symptôme diarrhéique. Les aliments contenant des fibres comme les fruits non pelés ou les légumes crus devront attendre avant d'être consommés à nouveau. De plus, tous les aliments à base de lait devront être limités voire supprimés durant au moins les premières 24 heures et devront comme tous les autres aliments à éviter être réintroduits progressivement.

Durant cette épisode diarrhéique, l'hydratation sera très importante, surtout chez une personne âgée où le risque de déshydratation est plus important de part les sensations gustatives altérées et une moindre sensation de soif. Toutes les boissons seront bonnes pour lutter contre ce risque de déshydratation, il faudra néanmoins faire attention à toutes les boissons et aliments trop chauds et trop froids et aux boissons gazeuses qui peuvent aggraver la diarrhée.

Lors de l'apparition d'un effet indésirable de stade supérieur ou égal à 2, il sera raisonnable d'inciter la personne à reprendre contact avec son oncologue médical.

Si la diarrhée ne passe pas avec de simples mesures diététiques, le traitement sera alors médicamenteux à base de lopéramide surtout. La posologie sera de 2 gélules dès le début du traitement puis de une gélule après chaque selle non moulée, en respectant un maximum de 6 à 8 par jour. Ce traitement n'occultera pas les mesures diététiques qui avaient commencé à être instaurées.

L'utilisation de Smecta® sera également possible pour traiter cette diarrhée, il faudra par contre conseiller de prendre ce médicament à distance des autres médicaments, c'est-à-dire à une ou deux heures d'intervalle.

### 2.2.2.3 Les nausées et vomissements

La prise en charge des nausées et des vomissements va reposer sur un traitement étiologique, si possible, et un traitement symptomatique à base d'anti-émétiques. Il existe pour cela de nombreuses molécules ayant différentes cibles qui peuvent être utilisées à cette fin.

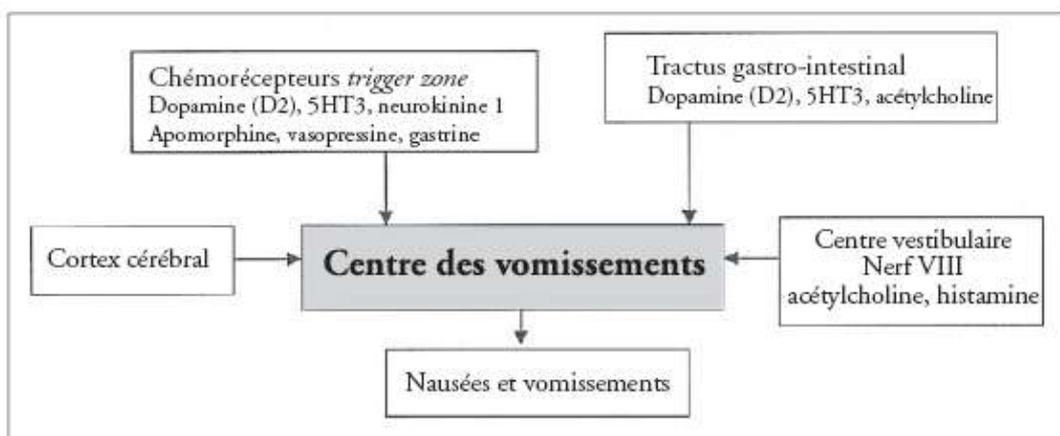


Figure 19 : Physiopathologie des nausées et des vomissements. (Extrait de Slimane *et al.*,2004)

Comme on le voit sur la figure, le centre du vomissement peut être activé par différentes voies. Les traitements auront donc pour but de bloquer ces médiateurs avant que leurs actions ne s'effectuent au niveau du centre du vomissement.

Les benzamides, tels que le métoclopramide ou l'alizapride, sont des antagonistes dopaminergiques des récepteurs D2. Leur effet est inférieur à celui des sétrons et leurs effets secondaires sont dose-dépendants. Ils peuvent néanmoins être utilisés en cas de mauvaise tolérance ou d'échec aux sétrons. Ces anti-émétiques étant administrés plusieurs fois par jour, en général 3 fois, on conseillera à la personne de prendre ses médicaments anti-émétiques 15 à 30 minutes avant les trois repas, ce qui lui permettra là encore de s'alimenter un peu. Le Xeloda® n'étant une chimiothérapie pas très émétisante, l'administration de Primperan® (métoclopramide) suffit en général à traiter les nausées de la patiente.

Les molécules les plus utilisées en cancérologie sont les antagonistes des récepteurs à la sérotonine (5HT3) ou sétrons car ils ont une efficacité supérieure aux autres anti-émétiques. Leur utilisation pour traiter les nausées et vomissements dues au Xeloda® reste néanmoins relativement rare car le Primperan® suffit en général. Plusieurs sétrons sont commercialisés ayant une efficacité comparable et étant bien tolérées. D'après les RCP de ces molécules, il est conseillé de les administrer dans l'heure qui précède l'administration du traitement anti-cancéreux. Le Xeloda® étant administré environ 30 minutes après le repas, on pourra conseiller à la personne de prendre son médicament anti-émétique 30 minutes avant le repas, ce qui lui permettra peut-être de manger un peu.

D'autres molécules peuvent également être utilisées en cas d'échec aux autres anti-émétiques (Slimane *et al.*,2004).

#### **2.2.2.4 Les stomatites**

Comme il l'a été décrit dans le chapitre précédent, les stomatites sont relativement rares. Ce sont des inflammations de la cavité buccale. Elles débutent par une rougeur puis par

des douleurs pouvant aller jusqu'à empêcher la personne de s'alimenter pour certains médicaments.

En pratique, le Xeloda® peut provoquer des mucites jusqu'à un grade 2, c'est-à-dire, érythème plus douleur mais sans impossibilité de se nourrir. Elles étaient très fréquentes avec le 5-FU en bolus mais apparaissent peu avec la capécitabine. Cet effet indésirable est, par contre, très gênant.

En préventif, le pharmacien pourra conseiller à la patiente d'utiliser une brosse à dent très souple, à type chirurgicale, de la mouiller avant utilisation. Il pourra également conseiller de ne pas utiliser de dentifrice au menthol et de faire des bains de bouche trois fois par jour avec du bicarbonate de sodium à 14 pour mille. Il est important de rester à jeun 20 minutes après avoir effectué le bain de bouche. Il ne sera pas nécessaire pour la patiente de faire des bains de bouche à base d'antiseptiques tous les jours, tout d'abord car une utilisation quotidienne peut déstabiliser la flore buccale, et de plus car beaucoup de bains de bouche contiennent de l'alcool et sont décapants, ce qui peut être douloureux et pas approprié à la situation.

Au niveau alimentaire, on pourra conseiller à la patiente d'éviter tout d'abord de manger des aliments acides tels que les jus de fruits, les salades, les épices. Il sera préférable que la personne consomme des aliments froids ou tièdes. Les aliments durs tels que du pain peuvent également être difficiles à manger alors que des aliments liquides ou mixés seront plus faciles à manger. L'alcool sera évidemment à éviter.

Les stomatites induites par le Xeloda® étant au maximum d'un stade 2 selon le score de l'OMS, un traitement préventif et/ou curatif avec du bicarbonate de sodium suffit. (16)

## **2.3 Prise en charge non médicamenteuse**

### **2.3.1 Rappels sur l'état nutritionnel du patient âgé**

La dénutrition est un état fréquemment observé chez les sujets âgés. La prévalence de la dénutrition pour les personnes de plus de 65 ans vivant à domicile est de 3 %, elle est observée chez un malade sur deux en moyenne lors d'un court séjour à l'hôpital et varie d'une intensité modérée à sévère.

Chez la personne âgée, les causes de la dénutrition sont multiples et c'est souvent l'association de plusieurs d'entre elles qui entraînent ces conséquences, que ce soient l'insuffisance des apports, facilitée par les modifications physiologiques avec l'âge, ou bien les situations d'hypercatabolisme.

Il est important de noter que le sujet âgé cancéreux est confronté à deux facteurs de risque de dénutrition : d'une part, son âge, et d'autre part, le cancer.

Un syndrome d'hypercatabolisme va être déclenché lors de tout état inflammatoire, qu'il soit aigu ou chronique, et c'est souvent sa présence qui va précipiter la survenue d'une dénutrition chez les personnes âgées car leurs réserves nutritionnelles sont amoindries du fait d'une fonte musculaire et de mécanismes de régulation diminués.

La réduction des apports est un facteur essentiel d'aggravation de la dénutrition chez les patients âgés cancéreux. Cependant les perturbations métaboliques et les systèmes de régulation énergétiques semblent jouer un rôle important. L'amaigrissement est principalement lié à un état d'augmentation des dépenses énergétiques, c'est-à-dire à un hypercatabolisme, plus qu'à une diminution des apports. Le déficit protéo-énergétique est en effet la conséquence d'un hypercatabolisme que l'on peut attribuer à la production de cytokines cachectisantes par l'organisme en réaction à la tumeur et par les cellules cancéreuses, elles-mêmes responsables d'une sécrétion accrue d'hormones cataboliques. Outre leur rôle dans l'anorexie, ces cytokines vont également entrer en jeu dans les perturbations métaboliques protidiques, glucidiques ou lipidiques.

La dénutrition chez le sujet âgé cancéreux aura donc pour conséquence de dégrader la qualité de vie et pourra être responsable d'une altération de la réponse positive au traitement soit en fragilisant la patiente et ne permettant pas d'effectuer la totalité du traitement, soit en favorisant la survenue de complications sur un terrain fragilisé par la maladie et la chimiothérapie.

Il semblerait de plus que, pour le cancer du sein, la dénutrition soit associée à une moindre réponse de la chimiothérapie (DeWys WD. *et al.*,1981 ;Fonck *et al.*,2008) (Bonnes pratiques en cancérologie : dénutrition et évaluation nutritionnelle ;août 1999) (Collège national des enseignants de gériatrie,2000).

### **2.3.2 Les besoins énergétiques nécessaires**

Ils sont quantitativement et qualitativement différents, d'une part, par rapport à ceux d'un adulte plus jeune, et d'autre part, car le cancer créé une situation de déficit protéo-énergétique, nécessitant d'augmenter les apports journaliers en protéines et en énergie sans majorer les volumes énormément du fait du faible appétit des sujets. L'apport des nutriments devra donc couvrir les besoins de base et les besoins supplémentaires occasionnés par la maladie.

Dans le cas précis du Xeloda, utilisé dans le traitement du cancer du sein, on se trouve confronté à une personne qui a déjà eu un échec de chimiothérapie puisque le Xeloda® a seulement l'indication en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, ce qui signifie qu'elle est probablement affaiblie par la première tentative de traitement.

La mise en place d'une prise en charge nutritionnelle chez un sujet âgé permet une stabilisation de la décroissance pondérale, puis une reprise de poids en quelques semaines.

Dans le cas d'une pathologie cancéreuse associée, la correction de dénutrition est sujette à des objectifs beaucoup plus modestes. Elle permet, le plus souvent, d'obtenir une stabilisation du poids permettant ainsi une reprise d'activité et une meilleure résistance à ses traitements.

En revanche, le taux de réussite d'une reprise de poids est beaucoup plus limité, car l'affection cachectisante qu'est le cancer limite fortement la réussite de la correction nutritionnelle. Elle reste cependant importante à tenter afin de mieux résister à la chimiothérapie et de limiter les complications d'une perte de mobilité associée à l'affaiblissement du sujet.

Selon la Société Européenne de Nutrition Entérale et Parentérale (ESPEN), les besoins énergétiques devront être de l'ordre de 30 à 35 kcal/kg/jour dont 1 à 1,2 g de protéines/kg/jour *a minima*. Elle propose même de débiter cet apport de façon orale ou entérale avant le début de la chimiothérapie de manière à atteindre cet objectif calorique. Ces recommandations ne font néanmoins pas état de l'âge, même si les apports conseillés répondent aux besoins de la personne âgée. (Fonck *et al* ;2008)

Chez un sujet âgé dénutri présentant un terrain d'hypercatabolisme, comme c'est le cas dans le cancer, ces apports devront être portés de 35 à 45 kcal/kg/jour. Un apport de 35 kcal/kg/jour minimum sera ensuite poursuivi jusqu'à récupération d'un poids normal (Collège national des enseignants de gériatrie, janvier 2000).

Selon le laboratoire Nutricia®, lors d'un cancer, les besoins énergétiques varient, quel que soit l'âge, entre 30 et 45 kcal/kg/jour. (17)

Plusieurs moyens sont donc à la disposition du malade et de l'équipe soignante afin de compléter l'alimentation du malade si cela est nécessaire et notamment les compléments alimentaires.

### **2.3.3 Les compléments alimentaires**

Avant de mettre en place la prise de compléments alimentaires, la situation nutritionnelle de la patiente devra être évaluée précisément par le médecin qui, avec les conseils du diététicien, décidera ensuite de la conduite à tenir. L'évaluation appréciera la perte de poids, les valeurs biologiques telles que l'albumine, la pré-albumine entre autres, l'état des réserves graisseuses et protéiques et en quantifiant la dénutrition à l'aide de questionnaires

et de scores associés. A l'issue de cette évaluation, le diététicien jugera des besoins nécessaires pour la personne et s'il lui prescrit des compléments alimentaires.

Cet entretien avec le diététicien n'est malheureusement pas encore effectué de façon systématique.

Il existe de nombreux types de compléments alimentaires qui diffèrent entre eux de part leur composition, leur texture, leur volume, leur marque...

Chez le patient âgé cancéreux, on aura tendance à de diriger vers un complément hypercalorique hyperprotéiné (HC/HP), c'est-à-dire dont les apports sont supérieurs à 1 kcal/mL et à 20 % de protéines, pour essayer de pallier le déficit en calories et en protéines provoqués par l'âge et la pathologie cancéreuse.

Plusieurs laboratoires commercialisent des compléments alimentaires, et suite à la prescription, il appartiendra au pharmacien de déterminer avec la malade quels peuvent être les produits les plus adaptés afin de respecter une bonne observance.

Comme le décrit la figure suivante, il faudra, avant que la personne ne consomme ces produits, prendre en compte le point de vue des deux partis, c'est-à-dire du prescripteur et du malade.

En effet, le prescripteur va se baser sur les besoins nutritionnels théoriques nécessaires pour le malade, en tenant compte de l'état de dénutrition variable d'un individu à l'autre, des indications et contre-indications, et donc de la composition.

En revanche, le point de vue du patient va être basé, non pas sur la composition, mais sur des caractères organoleptiques comme le goût, l'aspect, l'odeur...

Une fois ces deux points de vue pris en compte, il sera nécessaire d'informer le patient sur l'intérêt de ces compléments alimentaires afin d'obtenir son adhésion et d'aboutir à la consommation puis à une bonne observance.

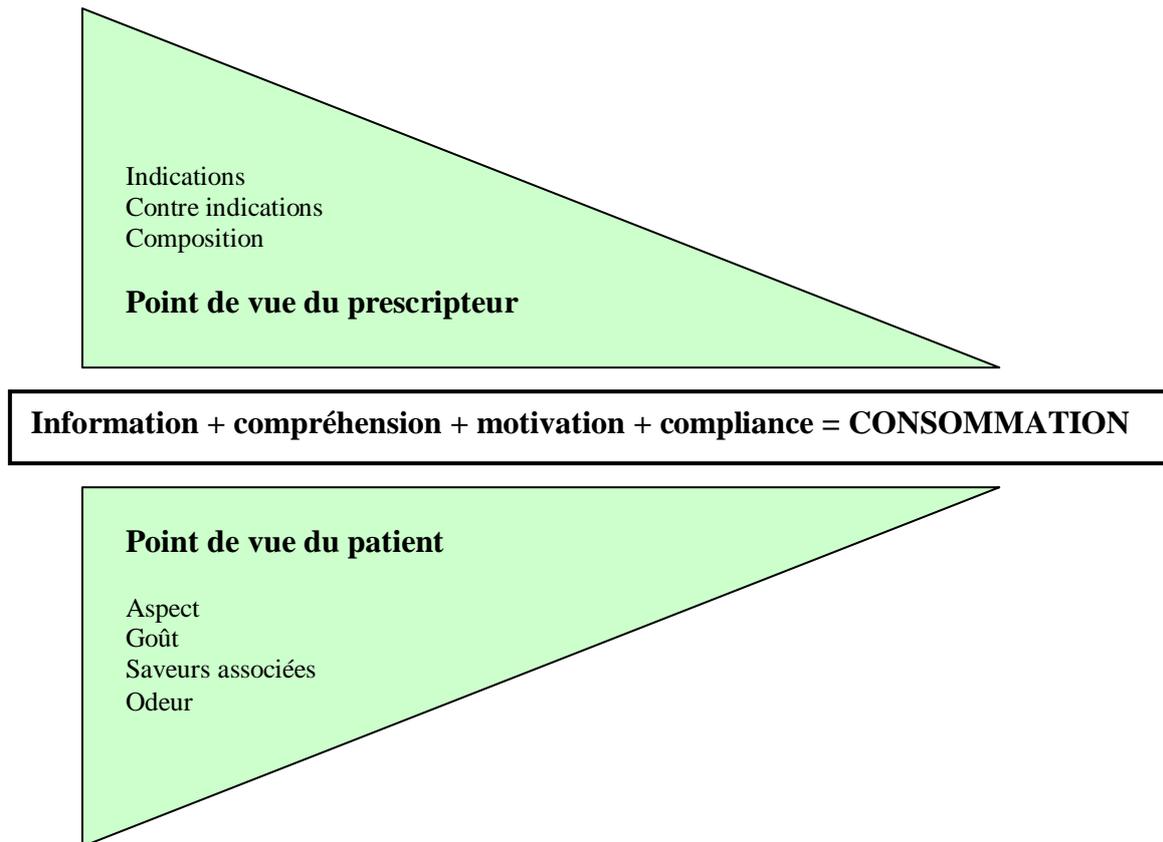


Figure 20 : Concept thérapeutique lié aux suppléments nutritifs oraux (Société francophone de nutrition entérale et parentérale,2007)

Pris à distance des repas, ils vont permettre d'augmenter l'apport alimentaire sans se substituer à l'alimentation habituelle.

On conseille de les prendre 90 minutes avant ou après un repas pour éviter qu'ils ne remplacent les repas.

Lorsqu'une supplémentation orale de ce type est mise en place, on conseille souvent de prendre 2 à 3 compléments nutritifs oraux (CNO) étalés sur la journée. Même si de part leur texture ou leur saveur ils peuvent ressembler à des crèmes desserts ou à des jus de fruits, ils doivent bien venir en plus et non les remplacer. On conseillera donc d'en prendre un vers 10 heures, un autre au goûter et un autre dans la soirée dans la mesure du possible.

Il existe une offre variée de compléments alimentaires de compositions quasi équivalentes mais dont les textures et saveurs diffèrent : produits lactés ou non, jus de fruits, sucrés, salés...

Ce sont surtout ces caractères qui vont déterminer les choix des patients.

Parallèlement, il sera impératif de conseiller à la personne âgée de boire de l'eau tout au long de la journée afin d'éviter que la personne ne développe une insuffisance rénale due à l'accumulation d'urée suite à la consommation de compléments hyperprotéinés.

### **2.3.4 Conseils associés à la prise en charge nutritionnelle**

Il arrive, néanmoins, qu'il se produise une perte d'appétit ou du dégoût à l'idée de manger. Dans ce cas, de simples conseils pourront être apportés par le pharmacien pour améliorer et faciliter la prise de repas ou de collations.

Si une personne n'a pas envie de manger, on peut lui conseiller de fractionner ses repas, de prendre des collations dès que l'envie apparaît sans jamais faire attention à l'heure. Il est important de manger dès que la sensation de faim apparaît.

On peut également lui conseiller de conserver à portée de main ses aliments favoris. Pour éviter de trop maigrir, il peut également être conseillé d'enrichir ses plats sans augmenter le volume en ajoutant par exemple du lait ou de la crème dans les potages, les purées ; d'augmenter la quantité d'œufs dans les recettes ; d'ajouter du fromage râpé avec les féculents ou les légumes. Les fruits secs peuvent également être conseillés toute la journée.

L'hydratation est elle aussi essentielle. Il sera, en revanche, conseillé d'éviter de boire pendant les repas car cela donne l'impression d'être vite rassasié. La prise de boissons en dehors des repas sera par contre fortement conseillée, que ce soit de l'eau, du thé, du café, des boissons nutritives telles que les jus de fruits et sodas.

Lors des repas, la création d'une ambiance favorable à l'aide d'une table décorée, bien dressée, aura tendance à inciter davantage la personne à se mettre à table.

Il arrive également parfois que la personne subisse les effets secondaires du traitement et n'ait pas le goût réel des aliments, ce sont des perturbations du goût ou dysgueusies. C'est souvent au comptoir que le pharmacien peut se rendre compte de cet effet indésirable. Il pourra alors lui conseiller d'adapter un peu son alimentation en fonction de ce qu'elle ressent, que ce soit une sensation de goût métallique, trop salé ou trop sucré. Il sera alors important de remplacer ces aliments par d'autres ayant la même valeur nutritive.

Si la personne a une sensation de goût métallique ou amer, on pourra lui conseiller de remplacer la viande rouge par de la viande blanche, de la volaille, des œufs ou du poisson, les légumes verts pourront être remplacés par des féculents et les fruits crus par des fruits cuits ou des compotes.

En cas de goût trop salé, on conseillera d'éviter tous les aliments contenant beaucoup de sel, comme la charcuterie, les plats préparés et surgelés, et le fromage.

En cas de sensation trop sucrée, il sera préférable de manger des fruits crus ou cuits plutôt que des desserts tout prêts et de privilégier les aliments et boissons sans sucre.

Il est aussi possible que l'odeur des aliments dégoûte. Dans ce cas, il est préférable que ce soit une autre personne prépare la cuisine et d'éviter de consommer des aliments ayant une odeur trop forte tels que le poisson, les œufs, le chou, les oignons... Il sera conseiller de privilégier les aliments froids ou tièdes car ils dégagent moins d'odeur.

Si la personne a des nausées, il sera important de lui conseiller d'éviter de manger à l'heure où les nausées surviennent habituellement. Il faudra essayer de déterminer à quel moment de la journée les aliments sont le mieux supportés et en profiter pour manger. Les petites portions, froides, peu grasses, sont en général mieux supportées et se digèrent plus facilement. Le repas devra également être pris lentement pour limiter le risque d'apparition de nausées et il faudra éviter de se coucher juste après un repas. (Fiches laboratoire Roche)

La capécitabine est donc, de par son activité pharmacologique et sa forme galénique, une molécule intéressante dans la prise en charge du cancer du sein. Celle-ci permet en effet d'avoir une action ciblée sur les cellules cancéreuses et d'induire peu d'effets indésirables comparativement à d'autres molécules anti-cancéreuses. De plus, sa forme galénique en comprimé et sa disponibilité à l'officine permettent la prise en charge ambulatoire de patientes atteintes de cancer.

Le cancer du sein étant le cancer le plus fréquent chez la femme et la disponibilité des traitements anti-cancéreux en ville augmentant, dorénavant, il devient courant de prendre en charge ces patientes à l'officine.

En tant que pharmacien d'officine, nous sommes donc, de par notre disponibilité, l'un des premiers acteurs de santé à l'écoute des patientes. Il nous appartient également la mission de détecter les effets indésirables de ces traitements chez ces personnes fragilisées par leur âge et par la maladie. La délivrance de conseils afin de limiter leur incidence, d'améliorer la qualité de vie et d'augmenter l'efficacité du traitement, sera donc primordiale de la part du pharmacien.

# Conclusion

Le cancer est aujourd'hui la première cause de mortalité en France. Du fait de l'évolution démographique, des facteurs de risque augmentant avec l'âge, leur incidence augmente surtout chez les personnes âgées.

Celles-ci ayant longtemps été exclues des essais cliniques, leur prise en charge ne s'appuyait sur aucun consensus. Il était donc temps de les incorporer dans ces essais afin de définir quelles étaient les particularités de cette tranche d'âge. Ce n'est que grâce à ces études qu'il sera possible de définir des consensus spécifiques à la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer.

En ces circonstances, l'étude et la prise en charge des personnes âgées cancéreuses a été regroupé sous le nom d'oncogériatrie. Cette discipline en plein essor, née sous l'impulsion de Ludovico Balducci puis de Martine Extermann, a pour vocation de prendre en compte les deux facteurs de risque majeurs : l'âge de ces personnes et la pathologie cancéreuse. Elle allie donc les deux disciplines que sont la gériatrie et l'oncologie afin d'assurer à ces personnes une prise en charge adaptée.

L'association de ces deux prises en charge permet alors au malade de bénéficier d'une prise en charge multidimensionnelle et pluridisciplinaire.

Parallèlement à une amélioration de la prise en charge grâce à l'oncogériatrie, l'augmentation de la disponibilité des traitements anti-cancéreux à l'officine, comme le Xeloda®, implique de plus en plus le pharmacien d'officine dans la prise en charge des cancers, et plus particulièrement dans la prise en charge du cancer du sein de par sa fréquence.

Outre notre rôle dans la surveillance des effets indésirables, des interactions et de l'observance, le rôle du pharmacien sera surtout de délivrer des conseils afin d'améliorer les chances de réussite du traitement, d'augmenter le confort et de limiter l'apparition d'une dénutrition ou de tout autre facteur de risque d'échec.

Il est donc souhaitable que le développement de l'oncogériatrie, et plus spécifiquement du dépistage gériatrique, puisse aboutir à une harmonisation de la prise en charge afin de permettre à toute personne âgée atteinte de cancer de bénéficier d'une évaluation gériatrique si cela est nécessaire.

# **Annexes**

Annexe1: Activity Daily of Living (ADL) (20)

1. **Soins d'hygiène personnels** : faites vous votre toilette au lavabo, baignoire ou douche :
  - ▶ 1 : sans aide ;
  - ▶ 0.5 : avec aide pour certaines parties du corps (jambe/dos, pieds) ;
  - ▶ 0 : Avec aide pour toute la toilette ;
2. **Habillage** : prendre les habits de l'armoire/ tiroirs, y compris sous-vêtements, sait manipuler fermetures et bretelles.
  - ▶ 1 : Prend les vêtements et s'habille complètement sans aide ;
  - ▶ 0.5 : Prend les habits et s'habille sans aide sauf pour les chaussures ;
  - ▶ 0 : Reçoit de l'aide pour prendre les habits et/ou s'habiller ou reste partiellement ou totalement dévêtu ;
3. **Aller aux toilettes** :
  - ▶ 1 : Va aux toilettes, se nettoie et arrange ses vêtements sans aide (peut s'aider d'un support comme une canne, un déambulateur, une chaise roulante et peut utiliser un bassin ou une chaise percée avec nettoyage par lui-même) ;
  - ▶ 0.5 : Reçoit de l'aide pour aller aux toilettes, se nettoyer ou arranger ses vêtements ou dans l'utilisation du bassin ou d'une chaise percée ;
  - ▶ 0 : ne va pas aux toilettes ;
4. **Déplacements** :
  - ▶ 1 : Se couche et se lève du lit aussi bien qu'il s'assoit ou se lève d'une chaise, sans aide (peut s'aider d'un support comme un déambulateur ou une canne) ;
  - ▶ 0.5 : Se couche (ou s'assoit) ou se lève avec aide ;
  - ▶ 0 : reste alité ;
5. **Contenance** :
  - ▶ 1 : Contrôle parfaitement seul son élimination ;
  - ▶ 0.5 : A quelques « accidents », ou n'assure plus seul le contrôle de son élimination ;
  - ▶ 0 : utilisation d'une sonde ou incontinence complète ;
6. **Alimentation** :
  - ▶ 1 : mange sans aide ;
  - ▶ 0.5 : Mange seul mais a besoin d'une aide pour couper la viande ou pour beurrer les tartines ou reçoit de l'aide pour manger ou est nourri partiellement ;
  - ▶ 0 : est nourri totalement ou à l'aide d'une sonde ou de solutés intraveineux ;

**Date** : ..... **TOTAL** : .....

## Annexe2: Instrumental Activities Daily of Living (IADL) (20)

### 1. **Capacités à utiliser le téléphone :**

- ▶ Non applicable, je ne me sers jamais du téléphone ;
- ▶ 1. j'utilise le téléphone et compose les numéros seuls ;
- ▶ 0.5. je réponds au téléphone mais n'appelle pas ;
- ▶ 0. je ne me sers pas du téléphone ;

### 2. **Faire les courses :**

- ▶ Non applicable, je ne me suis jamais occupé des courses ;
- ▶ 1. je fais les courses seul ;
- ▶ 0. je fais seulement de petites courses seul et ai besoin d'aide pour le reste ;
- ▶ 0. je suis toujours accompagné ou ne fais pas mes courses ;

### 3. **Préparation des repas :**

- ▶ Non applicable, je ne les ai jamais préparé ;
- ▶ 1. je prévois, prépare et sers les repas ;
- ▶ 0.5 je prépare les repas si on me fournit les ingrédients ou réchauffe des repas préparés ;
- ▶ 0. j'ai besoin qu'on me prépare et me serve mes repas ;

### 4. **Entretien de la maison :**

- ▶ Non applicable, je ne me suis jamais occupé de l'entretien de la maison ;
- ▶ 1. j'entretiens seul la maison ou avec une aide occasionnelle (cad pour les gros travaux) ;
- ▶ 0.5. je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (laver la vaisselle, faire les lits) ;
- ▶ 0. je ne participe pas à l'entretien de la maison ;

### 5. **Lessive :**

- ▶ Non applicable, je n'ai jamais fait la lessive ;
- ▶ 1. je fais toute ma lessive personnelle ;
- ▶ 0.5 . je ne lave que les petites affaires (chaussettes ...) ;
- ▶ 0. toute la lessive doit être faite par d'autres ;

### 6. **Moyens de transport :**

- ▶ Non applicable, je ne me suis jamais déplacé seul(e),
- ▶ 1. je voyage de façon indépendante par transport public, véhicule particulier ou organise mes déplacements en taxi ;
- ▶ 0.5 j' utilise les transports publics le taxi ou la voiture si j'ai de l'aide ;
- ▶ 0. je ne me déplace pas du tout ;

### 7. **Responsabilité pour la prise des médicaments :**

- ▶ Non applicable, je n'ai jamais eu à en prendre ;
- ▶ 1. je prépare et prends mes médicaments seuls au dosage et à l'heure corrects ;
- ▶ 0.5 je prends mes médicaments si les doses sont séparées et préparées à l'avance ;
- ▶ 0. Je ne prendre pas mes médicaments seul ;

### 8. **Capacités à gérer son budget :**

- ▶ Non applicable, je ne me suis jamais occupée de mon argent ;
- ▶ 1. je gère mes finances (budget, chèques, factures, loyer, opération de banque ;
- ▶ 0.5 je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais ai besoin d'aides pour les opérations de banque ;
- ▶ 0. je suis incapable de manipuler l'argent.

Annexe3: Test Performance Oriented Assessment of Mobility (POMA) (18)

Evaluation de l'équilibre

1. Equilibre en position assise

S'incline ou glisse sur la chaise	0
Stable, sûr	1

2. Lever du fauteuil

Incapable sans aide	0
Capable mais utilise les bras pour s'aider	1
Capable sans utiliser les bras	2

3. Essaie de se relever du sol

Incapable sans aide	0
Capable mais nécessite plus d'une tentative	1
Capable de se lever après une tentative	2

4. Equilibre en position debout (5 premières secondes)

Instable (titube, bouge les pieds, présente un balancement accentué du tronc)	0
Stable mais doit utiliser un déambulateur ou une canne ou saisir d'autres objets en guise de support	1
Stable en l'absence d'un déambulateur, d'une canne ou d'un autre support	2

5. Equilibre en position debout

Instable	0
Stable avec un polygone de sustentation large (distance entre la partie interne des talons >10 cm) Ou utilise une canne, un déambulateur ou un autre support	1
Polygone de sustentation étroit sans support	2

6. Au cours d'une poussée (sujet en position debout avec les pieds rapprochés autant que possible, l'examineur pousse trois fois légèrement le sternum du patient avec la paume)

Commence à tomber	0
Chancelle, s'agrippe mais maintient son équilibre	1
Stable	2

7. Les yeux fermés (même position qu'en 6)

Instable	0
Stable	1

8. Rotation 360°

Pas discontinus	0
Pas continus	1
Instable (s'agrippe chancelle)	0
Stable	1

9. S'asseoir

Hésitant (se trompe sur la distance, tombe de la chaise)	0
Utilise les bras ou le mouvement est brusque	1
Stable mouvement régulier	2

Score de l'équilibre Total/16

### Evaluation de la marche

#### 10. Initiation de la marche (immédiatement après l'ordre de marche)

Hésitation ou tentatives multiples 0  
Sans hésitation 1

#### 11. Longueur et hauteur du pied

##### **:Balancement du pied droit**

Le pas ne dépasse pas le pied d'appui gauche 0  
Le pas dépasse le pied d'appui gauche 1  
Le pied droit ne quitte pas complètement le plancher 0  
Le pied droit quitte complètement le plancher 1

##### **:Balancement du pied gauche**

Le pas ne dépasse pas le pied d'appui droit 0  
Le pas dépasse le pied d'appui droit 1  
Le pied gauche ne quitte pas complètement le plancher 0  
Le pied gauche quitte complètement le plancher 1

#### 12. Symétrie des pas

Inégalité entre la longueur des pas droits et gauches 0  
Égalité des pas droits et gauches 1

#### 13. Continuité des pas

Arrêt ou discontinuité des pas 0  
Continuité des pas 1

#### 14. Trajectoire

(estimée par rapport à un carreau de 30 cm, observer le mouvement des pieds sur environ 3 m de trajet)

Déviaton marquée 0  
Déviaton légère ou modérée ou utilise un déambulateur 1  
Marche droit sans aide 2

#### 15. Tronc

Balancement marqué ou utilisation d'un déambulateur 0  
Sans balancement mais avec flexion des genoux ou du dos, ou élargit les bras pendant la marche 1  
Sans balancement, sans flexion des bras et sans utilisation d'un déambulateur 2

#### 16. Attitude pendant la marche

Talons séparés 0  
Talons se touchant presque pendant la marche 1

**Score de la marche Total/12**

## Annexe 4 : Test de Charlson (19)

Weighted Index of Comorbidity by Charlson

Assigned weight for diseases	Conditions
1	Myocardial infarct
1	Congestive heart failure
1	Peripheral vascular disease
1	Cerebrovascular disease
1	Dementia
1	Chronic pulmonary disease
1	Connective tissue disease
1	Ulcer disease
1	Mild liver disease
1	Diabetes
2	Hemiplegia
2	Moderate or severe renal disease
2	Diabetes with end organ damage
2	Any tumor
2	Leucemia
2	Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor
6	AIDS

Assigned weight for each conditions that a patient has- the total added up equal the score  
 Example: chronic pulmonary disease (1) und lymphoma (2) = total score (3). Please document on the corresponding CRF before Randomization!

Annexe 6 :: Geriatric Depression Scale (GDS) à 30 items (Yesavage *et al.*,1982-1983)

<b>Valeur des réponses</b>	1	0
1. Êtes-vous satisfait(e) de votre vie ?	non	oui
2. Avez-vous abandonné un grand nombre d'activités et d'intérêts ?	oui	non
3. Est-ce que vous sentez un vide dans votre vie ?	oui	non
4. Vous ennuyez-vous souvent ?	oui	non
5. Êtes-vous optimiste quand vous pensez à l'avenir ?	non	oui
6. Êtes-vous préoccupé(e) par des pensées dont vous n'arrivez pas à vous défaire ?	oui	non
7. Avez-vous la plupart du temps un bon moral ?	non	oui
8. Craignez-vous qu'il vous arrive quelque chose de grave ?	oui	non
9. Êtes-vous heureux/heureuse la plupart du temps ?	non	oui
10. Éprouvez-vous souvent un sentiment d'impuissance ?	oui	non
11. Vous arrive t-il souvent de ne pas tenir en place, de vous impatienter ?	oui	non
12. Préférez-vous rester chez vous au lieu de sortir pour faire de nouvelles activités ?	oui	non
13. Êtes-vous souvent inquiet(e) au sujet de l'avenir ?	oui	non
14. Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la majorité des gens ?	oui	non
15. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à l'époque actuelle ?	non	oui
16. Vous sentez-vous souvent triste et déprimé(e) ?	oui	non
17. Vous sentez-vous plutôt inutile dans votre état actuel ?	oui	non
18. Le passé vous préoccupe-t-il beaucoup ?	oui	non
19. Trouvez-vous la vie très excitante ?	non	oui
20. Avez-vous de la difficulté à entreprendre de nouveaux projets ?	oui	non
21. Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?	non	oui
22. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	oui	non
23. Pensez-vous que la plupart des gens vivent mieux que vous ?	oui	non
24. Vous mettez-vous souvent en colère pour des riens ?	oui	non
25. Avez-vous souvent envie de pleurer ?	oui	non
26. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer ?	oui	non
27. Êtes-vous heureux/heureuse de vous lever le matin ?	non	oui
28. Préférez-vous éviter les rencontres sociales ?	oui	non
29. Prenez-vous facilement des décisions ?	non	oui
30. Vos pensées sont-elles aussi claires que par le passé ?	non	oui

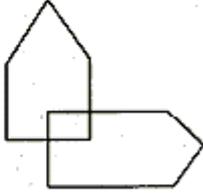
**Calculez le score :** \_\_\_\_\_ /30

Résultats :

- ▶ Moins de 10 : absence de dépression ;
- ▶ À partir de 11 : probabilité de dépression.

## Annexe 5 : Mini Mental State Examination (MMSE) (20)

<b>Encadré 2</b> <b>Mini-Mental State Examination.</b> Version GRECO, 1999	
NOM :	Prénom :
Date :	Examineur :
SCORE :	
<b>Orientation</b> (1 point par réponse juste ; maxm A = 5 ; B = 5)	
A. – « En quelle année sommes nous ? »	
– « En quelle saison ? »	
– « En quel mois ? »	
– « Quel jour du mois ? »	
B. – « Dans quelle ville sommes nous ? »	
– « Dans quel département est située cette ville ? »	
– « Dans quelle province est situé ce département ? »	
– « Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? »	
– « A quel étage sommes-nous ? »	
<b>Apprentissage</b> (1 point par mot répété correctement ; maxm 3)	
– « Je vais vous donner 3 mots, je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir, je vous les redemanderai tout à l'heure : citron, clé, ballon (cigare, fleur, porte) »	
[Nombre d'essais pour une répétition correcte : maxm 6]	
<b>Attention et calcul</b> (1 point par soustraction exacte ; maxm 5)	
– « Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois jusqu'à ce que je vous arrête »	
[Faire effectuer 5 soustractions]	
[« Voulez-vous m'épeller le mot « monde » à l'envers, en commençant par la dernière lettre. »	
EDMON:]	
<b>Rappel des 3 mots</b> (1 points par mot rappelé, maxm 3)	
<b>Langage, praxies</b>	
– « Comment s'appelle cet objet ? Crayon, montre (1 point par objet ; maxm 2)	
– « Répétez ma phrase : Pas de mais, de si, ni de et »	
(1 point seulement si la répétition est parfaitement correcte)	
– « Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux et jetez-le par terre »	
(1 point par partie de la consigne exécutée)	
– « Faites ce qui est marqué : « FFRMF7 I FS YFIIX »	
– « Voulez-vous recopier mon dessin » (1 point si tous les angles sont présents ainsi que l'intersection de deux côtés différents)	
– « Ecrivez-moi une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière »	
(1 point si au moins un sujet et un verbe)	



## Annexe 7: Mini Nutritional Assessment™ (MNA) (21)



### Evaluation de l'état nutritionnel Mini Nutritional Assessment MNA™

Nom:	Prénom:	Sexe:	Date:
Age:	Poids, kg:	Taille en cm:	Hauteur du genou, cm:

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie. Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage	
<b>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?</b> 0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie	<input type="checkbox"/>
<b>B Perte récente de poids (&lt;3 mois)</b> 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	<input type="checkbox"/>
<b>C Motricité</b> 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>
<b>D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?</b> 0 = oui    2 = non	<input type="checkbox"/>
<b>E Problèmes neuropsychologiques</b> 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique	<input type="checkbox"/>
<b>F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup>)</b> 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
<b>Score de dépistage</b> (sous-total max. 14 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12 points ou plus:    normal pas besoin de continuer l'évaluation 11 points ou moins:    possibilité de malnutrition – continuez l'évaluation	
Evaluation globale	
<b>G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile?</b> 1 = oui    0 = non	<input type="checkbox"/>
<b>H Prend plus de 3 médicaments</b> 0 = oui    1 = non	<input type="checkbox"/>
<b>I Escarres ou plaies cutanées?</b> 0 = oui    1 = non	<input type="checkbox"/>
<b>J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour?</b> 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	<input type="checkbox"/>
<b>K Consomme-t-il?</b> • Une fois par jour au moins des produits laitiers?    ja <input type="checkbox"/> nei <input type="checkbox"/> • Une ou deux fois par semaine des oeufs ou des légumineuses    ja <input type="checkbox"/> nei <input type="checkbox"/> • Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille    ja <input type="checkbox"/> nei <input type="checkbox"/> 0.0 = si 0 ou 1 oui 0.5 = si 2 oui 1.0 = si 3 oui	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes?</b> 1 = oui    0 = non	<input type="checkbox"/>
<b>M Combien de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait...)</b> 0.0 = moins de 3 verres 0.5 = de 3 à 5 verres 1.0 = plus de 5 verres	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>N Manière de se nourrir</b> 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	<input type="checkbox"/>
<b>O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)</b> 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition	<input type="checkbox"/>
<b>P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?</b> 0.0 = moins bonne 0.5 = ne sait pas 1.0 = aussi bonne 2.0 = meilleure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Q Circonférence brachiale (CB en cm)</b> 0.0 = CB < 21 0.5 = CB ≤ 21 ≤ 22 1.0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>R Circonférence du mollet (CM en cm)</b> 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31	<input type="checkbox"/>
<b>Evaluation globale (max. 16 points)</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Score de dépistage</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Score total (max. 30 points)</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Appréciation de l'état nutritionnel	
de 17 à 23,5 points	<input type="checkbox"/> risque de malnutrition
moins de 17 points	<input type="checkbox"/> mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA® - Its History and Challenges*. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465.

Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF)*. J. Gerontol 2001;56A: M366-377.

Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.

© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M  
For more information : [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com)

# **Bibliographie**

Bajetta et al. ;Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women;*J Clin Oncol* 2005;23(10):2155-61

Brain E. ;Cancer du sein avancé ;Chap. Le cancer du sein métastatique chez la femme âgée ;2007 ;Ed. Springer

Brunello et al. ;Chemotherapy and targeted agents for elderly women with advanced breast cancer ;*Recent patents on anti-cancer drugs discovery* 2008;3;187-201

Carew Jennifer S. *et al.*;Mitochondrial defects in cancer ;*Molecular cancer* 2002:1-9

Cassidy et *al.*;First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer :afavourable safety profile compared with i.v. 5-fluorouracil (E-FU)/leucovorin. *Ann Oncol* 2002;13:566-75

Collège national des enseignants de gériatrie ;Corpus de gériatrie ;chap. Nutrition du sujet âgé ;janvier 2000 ;Ed. Montmorency

Coriat R. & Chaussade S. ;Pour ou contre le phénotypage/génotypage des patients traités par le 5-fluorouracile pour prévenir les effets indésirables ?;*Thérapie* mars avril 2007 ;62(2)

Debrix I *et al.*,Chimiothérapies anticancéreuses et personnes âgées :revue de la littérature ;*Bull Cancer* 2008 ;95 (Suppl FMC) :F37-43

DeWys WD,Costa G,Henkin R. Clinical parameters related to anorexia. *Cancer Treat Rep* 1981;65 Suppl 5:49-52

Droz J.-P,Coupron P.,Réflexions sur l'organisation de l'oncogériatrie et rôle des réseaux ;*Oncologie* 2006 ;8 :HS62-66

Droz J-P *et al* ;Développement de l'oncogériatrie :aspects stratégiques nationaux et internationaux ;*Bull Cancer* 2008 ;95 (Suppl FMC) :F104-7

Ershler William B.;Capecitabine use in geriatric oncology :an analysis of current safety,efficacy,and quality of life data ;*Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:68-78

Extermann M. ;Treated advanced breast cancer in the older woman; *Oncology* 2006;1355-60

Fiches laboratoire Roche : Fiches pratiques du laboratoire Roche destinées aux patients intitulées : « Vous et le cancer » ; « Mieux vivre avec la maladie »

Fonck *et al* ; Aspects nutritionnels de la prise en charge du patient cancéreux ;*Bull cancer* 2008 ;95 (Suppl.FMC) :F116-20

Girre V *et al.*;Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients ?;*J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*,2008 Jul;63(7):724-30

Gutierrez et al.,Le cancer du sein de la femme âgée ;*Bull Cancer* 2008 ;95(Suppl. FMC):F51-6

Hayflick L ;1984;The coming of age of WI-38. *Adv Cell Culture* 3:303-16

Hill C.,Doyon F. ;la fréquence du cancer chez les sujets âgés ;*Bull Cancer* 2008 ;95 (Suppl FMC) :F7-10

Koukourakis G. V. *et al.* ;Efficacy of the oral fluorouracil pro-drug capecitabine in cancer treatment :a review ;*Molecules* 2008;13:1897-1922

Labaune J. P.; Pharmacocinétique : principes fondamentaux ;1987 ;Ed Masson

Leonard RCF,Twelves C,Breddy J, *et al* :Capecitabine named-patient programme for patients with advanced breast cancer:The UK experience. *Eur J Cancer* 2002;38:2020-24

Lichtman Stuart M., Skirvin J. Andrew, Vemulapalli Sunitha;Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients ; *Critical Reviews in Oncology/Hematology*;46 (2003):101-114

Miller *et al.* ; Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992; 41: 237-48

Mir O.: Pharmacologie clinique des cytotoxiques chez le sujet âgé ;*Réflexions en médecine oncologique* ;2008 ;22(5) :78-80

Morère J-F & Rainfray M.,Cancer du sujet âgé,2<sup>ème</sup> édition,éditions Springer,2007

Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG ;Arterial aging Is it an immutable cardiovascular risk factor?*Hypertension* 2005;4;452-4

O'Shaughnessy JA *et al.*;Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda®) vs. A reference arm of intravenous CMF (Cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12:1247-54

Pison G. ;*Populations & Sociétés* ; ined ;n°443;mars 2008

Razavi D. & Delvaux N. ;*Psycho-oncologie* 1994, Ed Masson

Reigner B, Verweij J, Dirix L, et al.;Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients;*Clin Cancer Res* 1998;4:941-8

Roth SR. Caloric restriction and caloric restitution mimetics:current status and promise for the futur. *JAGS* 2005;53:S280-283

Saint-Jean *et al* ;Vieillessement et oncogériatrie ;*Bull Cancer* 2008 ;95(Suppl. FMC) :F11-5

Slimane *et al.* ; Prise en charge des nausées et des vomissements chez les patients cancéreux ; *Bull cancer* 2004 ; 91(5) :403-8

Société francophone de nutrition entérale et parentérale ;*Traité de nutrition artificielle de l'adulte* ;2007 ;Ed. Springer

Terret C. *et al.*;Actualités en onco-gériatrie ;*Bull Cancer* 2003 ;90(1) ;93-6)

Terret C.,Evaluation des structures de prise en charge du patient âgé atteint de cancer :la consultation d'oncogériatrie ;*Rev Francoph Psycho-Oncologie* 2006 ;n°3 ;147-51

Terret C.*et al.*;Quoi de neuf dans l'oncogériatrie ?;*Bull Cancer* 2006 ;93(1) :119-23

Terret C.; Oncologie gériatrique:évaluation gériatrique du patient âgé atteint de cancer ;*Bull cancer* 2008 ;95(suppl.FMC) :F16-20

Terry DF, Wilcox MA, McCormick MA, Pennington JY, Schoenhofen EA, Andersen SL, *et al.*; Cardiovascular and cancer morbidity in centenarians' offspring.*JAGS* 2004 ;52 :2074-6

Tranchand B. *et al.* ;Pharmacologie des agents anticancéreux chez le sujet âgé :une aide à l'adaptation des doses ;*Bull Cancer* 2008 ;95(Suppl. FMC) :F21-7

Yesavage *et al.*,Development and validation of a geriatric depression screening scale : a preliminary report ;*J Psychiatr Res*;1982-1983;17:37-49

## Sources internet

- (1) [www.insee.fr](http://www.insee.fr): Tableau I vu le 5/11/08
- (2) <http://www.nephrocardio.com/pages/pdf/n30.pdf> : Figure 2 extraite le 14/5/09
- (3) <http://www.eao.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/anne2fondamentale/vieillissementOsseux.pdf> : Figure 3 extraite le 14/5/09
- (4) <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/annee2therapeuthique/pharmacologiegeneraleprmacquinmavrier2007.pdf> : Figure 4 extraite vu le 23/10/08
- (5) [www.champagne-ardenne.sante.gouv.fr/ddass/fr/drass/sante/page/pharma/dossiers/eval\\_circuit\\_ets\\_pa/pdf/interv\\_m\\_kaltenbach.pdf](http://www.champagne-ardenne.sante.gouv.fr/ddass/fr/drass/sante/page/pharma/dossiers/eval_circuit_ets_pa/pdf/interv_m_kaltenbach.pdf): Figure 5 extraite du site le 24/10/08
- (6) <http://www.santepub-rouen.fr/Down-script.php?id=141&nom=Charlson%20index.ppt> : consulté le 27/10/08
- (7) [www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr](http://www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr) : consulté le 27/10/08
- (8) [www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr\(b\)](http://www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr(b)) : consulté le 13/11/08
- (9) [www.champagne-ardenne.sante.gouv.fr/ddass/fr](http://www.champagne-ardenne.sante.gouv.fr/ddass/fr) : consulté le 28/10/08
- (10) [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) (a) : consulté le 29/10/08
- (11) [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) (b) : consulté le 7/11/08
- (12) [www.e-cancer.fr\(c\)](http://www.e-cancer.fr(c)) : Figure 8 extraite le 10/11/08 et site consulté le même jour
- (13) [www.chu-rouen.fr/ssf/phenobiol/apoptose.html](http://www.chu-rouen.fr/ssf/phenobiol/apoptose.html) : consulté le 10/03/09
- (14) [www.oncoprof.net](http://www.oncoprof.net) : figure 18 extraite le 13/01/09

- (15) [www.cancercare.on.ca/pdfmedicationinfoF.Hand-Foot-SyndromeF.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdfmedicationinfoF.Hand-Foot-SyndromeF.pdf) : consulté le 24/01/09
- (16) [http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/bonnes\\_pratiques/pdf/mucite.pdf](http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/bonnes_pratiques/pdf/mucite.pdf) : consulté le 24/01/09
- (17) [www.nutricia-sur-le-net.com](http://www.nutricia-sur-le-net.com) : consulté le 24/01/09
- (18) <http://reseau-geronto-autun.org> consulté le 16/05/09
- (19) <http://cours-saint-paul.fr> consulté le 16/05/09
- (20) [www.sommeil-mg.net/spip/Tests-psychologiques](http://www.sommeil-mg.net/spip/Tests-psychologiques) consulté le 16/05/09
- (21) [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com): consulté le 16/05/09

## Liste des figures

Figure 1 : Population de la France : évaluation provisoire au premier janvier 2008

Figure 2 : Simulation en fonction de l'âge du eDFG par les 2 formules chez la femme pesant 60 kG dont la créatininémie est de 60  $\mu\text{mol/L}$

Figure 3 : Evolution de la masse osseuse en fonction de l'âge et du sexe

Figure 4 : Les différentes étapes pharmacocinétiques

Figure 5: Répartition de la masse corporelle en fonction de l'âge

Figure 6 : Incidence estimée en 2000 et mortalité observée en 2004, par sexe et âge, pour les différentes localisations de cancer

Figure 7 : Modèle de prise en charge d'un patient âgé atteint de cancer

Figure 8 : Répartition des Unités Pilotes de Coordination en Oncogériatrie (UPCOG) sur le territoire français

Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan-Meier adapté à l'âge et au sexe : probabilités de survie selon l'état de santé

Figure 10 : Organigramme de la prise en charge oncogériatrique

Figure 11 : Structure de la capécitabine

Figure 12 : 1<sup>ère</sup> voie d'activation de la capécitabine

Figure 13 : 2<sup>ème</sup> voie d'activation de la capécitabine

Figure 14 : 3<sup>ème</sup> voie d'activation de la capécitabine

Figure 15 : Les voies d'activation de la capécitabine en 5-FU

Figure 16 : Métabolisme de la capécitabine

Figure 17 : Les voies de dégradation ou d'élimination du 5-FU

Figure 18 : Photo d'un syndrome main-pied

Figure 19 : Physiopathologie des nausées et des vomissements

Figure 20 : Concept thérapeutique lié aux suppléments nutritifs oraux

## Liste des tableaux

Tableau I : Evolution du nombre de personnes âgées en France depuis 1946

Tableau II : Répartition des principales causes de décès en fonction de l'âge, mortalité observée en 2004

Tableau III : Différents exemples d'évaluation gériatrique multidimensionnelle

Tableau IV : Délai d'apparition des pics plasmatiques de la capécitabine et de ses métabolites après administration de la capécitabine

Tableau V : Taux de liaisons aux protéines (%) de la capécitabine et de ses métabolites

Tableau VI : Temps de demi-vie d'élimination de la capécitabine et de ses métabolites

Tableau VII : Grades des différentes toxicités du syndrome main-pied

Tableau VIII : Grades de toxicité de la diarrhée

Tableau IX : Grades de toxicités buccales en fonction de chaque médicament

Tableau X : Calcul de la dose de Xeloda® en fonction de la surface corporelle : dose standard initiale

Tableau XI : Schéma d'adaptation des doses du Xeloda® en monothérapie

PAGEAU Pierre

Titre de la thèse : Développement de l'oncogériatrie : prise en charge officinale d'une personne âgée atteinte d'un cancer du sein traitée par la capécitabine (Xeloda®)

---

Résumé de la thèse :

Suite à l'évolution démographique et la place prépondérante du cancer dans les pathologies actuelles, l'oncogériatrie a pour mission d'améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes d'un cancer. En France, c'est sous l'impulsion du plan cancer 2003-2007 que l'INCa a commencé à développer l'oncogériatrie. De plus, avec l'augmentation des traitements disponibles à l'officine, le pharmacien d'officine doit régulièrement prendre en charge ces personnes. Ceci sera donc illustré par l'exemple d'une personne âgée, souffrant d'un cancer du sein et étant traitée par la capécitabine (Xeloda®).

---

**MOTS CLES :** ONCOGERIATRIE, CANCER, SEIN, OFFICINE, CAPECITABINE, XELODA®

---

**JURY :**

**Président :** Mme Grimaud Nicole, Maître de Conférences de pharmacologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**Assesseurs :** Mme Bobin-Dubigeon Christine, Maître de Conférences de pharmacologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes  
Mr Touze Michel, Pharmacien Officinal, Nantes

---