Université de Lille 2
Année Universitaire 2011/2012

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 23 mai 2012
Par Mlle BONNEMAISON Marina

La prise en charge du cancer du sein chez la femme âgée

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur LUYCKX Michel,
Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien hospitalier, Centre hospitalier de Denain
Chevalier des Palmes Académiques

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur CAZIN Jean-Louis,
Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques
Chef du département de Pharmacie clinique, Centre Oscart Lambret de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mademoiselle DELGRANGE Eugénie,
Docteur en Pharmacie, pharmacie de l'Egalité de Tourcoing

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY
	Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ
	Professeur Régis MATRAN
	Professeur Salem KACET
	Professeur Paul FRIMAT
	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
	Professeur Patrick PELAYO
	Madame Claire DAVAL
	Madame Irène LAUTIER
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1er assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie

Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur

Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon directeur de thèse,
Monsieur Jean-Louis CAZIN,
Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique à la faculté de Pharmacie (Université de Lille 2)
Docteur és Sciences Pharmaceutiques
Chef du département de Pharmacie clinique au centre d'Oscar Lambret de Lille (Centre de lutte contre le cancer de la Région Nord Pas de Calais)

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse.
Merci pour votre disponibilité, vos conseils,
et votre confiance quant à ce travail.
Trouver ici mon profond respect et ma plus vive reconnaissance.

A mon Président de Thèse,
Monsieur Michel LUYCKX,
Professeur de Pharmacie clinique à l'université du Droit et de la Santé de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Denain
Chevalier des Palmes Académiques

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse.
Merci pour le temps consacré à ce travail.
Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance.

Au troisième membre de mon jury,
Mademoiselle Eugénie Delgrange,
Docteur en Pharmacie à la pharmacie de l'égalité de Tourcoing

Merci d'avoir accepté avec gentillesse d'être dans mon jury
et d'avoir jugé cette thèse.
Merci d'être parmi mes meilleures amies.

Je remercie et dédie cette thèse :

A mes parents, Marcel et Marie-Thérèse,
pour toujours être présents auprès de moi et me combler.
pour m'avoir soutenu pendant ces années d'études.
Je ne vous serai jamais assez reconnaissante
de tout ce que vous faîtes pour moi.
Merci milles fois du fond du cœur !!!

A mon nounou, Jérôme,
pour sa patience, son aide pendant cette thèse.
pour l'amour qu'il m'apporte tous les jours.

A ma grand-mère maternelle, Raymonde,
pour m'avoir soutenu lors de mes différents examens.

A mes grands-parents paternels, Marcel et Lise,
pour me soutenir de là-haut.

A mon parrain et ma marraine,
pour me soutenir depuis ma naissance.

A gisèle,
pour avoir eu la gentillesse de relire ma thèse.

A Tonton Louis, Tata Paulette, Laurent, Nicole et Lætitia,
pour toujours m'avoir épaulé et appris beaucoup de choses.

A Eugénie, Ludivine, Maryll et Sandrine,
pour ces années de faculté passées ensembles.

A mes amis amiénois, l'A.A.E.P.L et ses corporatistes
pour les bons moments que l'on a passé.

A toutes les équipes officinales (pharmacie du Berger, Perdicaro et Le Baron)
pour m'avoir ouvert votre porte avec gentillesse
et m'avoir appris beaucoup de choses.

A ma titine,
pour avoir joué le rôle de « bureau-mobile ».

A tous ceux qui sont là aujourd'hui pour partager ce moment avec moi…

Sommaire :

1 La femme âgée 18
1.1 L'épidémiologie 18
1.2 Caractéristiques de la personne âgée 19
1.2.1 Le vieillissement 19
1.2.1.1 Le vieillissement du tissu cutané et de la matrice extracellulaire 19
1.2.1.2 Le vieillissement du système cardio-vasculaire 21
1.2.1.3 Le vieillissement rénal 24
1.2.1.3.1 Rappel des fonctions du rein 24
1.2.1.3.2 Vieillissement rénal physiologique 26
1.2.1.3.2.1 Modifications structurales 26
1.2.1.3.2.2 Modifications fonctionnelles 26
1.2.1.3.3 Vieillissement rénal accéléré 27
1.2.1.3.3.1 Mécanisme moléculaires et cellulaires 27
1.2.1.3.3.2 Facteurs de risque vasculaire 27
1.2.1.3.4 Vieillissement rénal et génétique 28
1.2.1.3.5 L'insuffisance rénale 28
1.2.1.4 Le vieillissement osseux 30
1.2.1.5 Le vieillissement du système nerveux et sensoriel 32
1.2.2 La personne âgée et le médicament 33
1.2.2.1 Les modifications pharmacocinétiques 33
1.2.2.1.1 Absorption 33
1.2.2.1.2 Distribution 34
1.2.2.1.2.1 Modifications des différents compartiments tissulaires de l'organisme et de leur perfusion 35
1.2.2.1.2.2 Modification de la fixation aux protéines 35
1.2.2.1.3 Métabolisation 36
1.2.2.1.4 Elimination 37
1.2.2.2 Les modifications pharmacodynamiques 39
1.2.2.2.1 L'altération des contrôles homéostatiques 39
1.2.2.2.2 Les modifications des récepteurs avec l'âge 40
1.2.2.3 Polypathologie et polymédication 40
2 L'oncogériatrie 42
2.1 Epidémiologie des cancers chez les personnes âgées 42
2.2 Une nouvelle discipline 42
2.2.1 Définitions 42
2.2.2 Au niveau national : Le plan cancer 2009-2013 43
2.2.2.1 Objectifs 43
2.2.2.2 Mesures impliquées à l'oncogériatrie 43
2.2.3 Au niveau international : la SIOG 45
2.3 Evaluation oncogériatrique 45
2.3.1 Evaluation gériatrique approfondie (EGA) 46
2.3.1.1 Première étape : Recueil des informations et mise en place des stratégies thérapeutiques urgentes 47
2.3.1.1.1 L'évaluation de l'état fonctionnel, autonomie 47
2.3.1.1.2 L'évaluation des capacités posturo-locomotrices et le risque de chute 48
2.3.1.1.3 L'évaluation des comorbidités 49
2.3.1.1.4 L'évaluation de l'état thymique 52
2.3.1.1.5 L'évaluation de l'état cognitif 52
2.3.1.1.6 L'évaluation du soutien social 54

2.3.1.1.7 L'évaluation de la polymédication 54
2.3.1.1.8 L'évaluation de l'état nutritionnel 55
2.3.1.2 2ème étape : Elaboration du PPS individualisé et son acceptation par le patient 55
2.3.1.3 3ème étape : la mise en place du PPS 55
2.3.1.4 4ème étape : Transmission des informations. 56
2.3.1.5 5ème étape : Mise en place et surveillance du suivi. 56
2.3.1.6 Conclusion : 56
2.3.2 Evaluation gériatrique multidimensionnelle ou standardisée (EGM ou EGS) 56
2.3.3 Où la réaliser ? 56
2.4 L'étude Oncodage : vers un outil de dépistage gériatrique en oncologie ... 57
2.4.1 Objectifs : 57
2.4.2 Détails de l'essai clinique : 57
2.4.3 Résultats : 57
3 Le cancer du sein chez la femme âgée 59
3.1 Epidémiologie du cancer du sein 59
3.2 Dépistage et diagnostic 60
3.2.1 Dépistage 60
3.2.2 Les caractéristiques de la tumeur chez la personne âgée 60
3.2.2.1 Les stades du cancer du sein 61
3.2.2.1.1 Evaluer l'étendue du cancer 61
3.2.2.1.2 La classification TNM 63
3.2.2.1.3 Les stades 64
3.2.2.2 Les grades du cancer du sein 66
3.3 Prise en charge 67
3.3.1 Thérapeutique anti-cancéreuse 67
3.3.1.1 La chirurgie 67
3.3.1.1.1 Traitement de conservation du sein (Tumorectomie ou mastectomie partielle) 68
3.3.1.1.2 Mastectomie totale 69
3.3.1.1.3 Curage ganglionnaire 71
3.3.1.1.4 Le ganglion sentinelle 71
3.3.1.2 La radiothérapie 72
3.3.1.2.1 Différentes stratégies thérapeutiques 73
3.3.1.2.1.1 Après une chirurgie mammaire conservatrice 73
3.3.1.2.1.2 Radiothérapie post mastectomie 74
3.3.1.2.2 La radiothérapie « adaptée » à la femme âgée 74
3.3.1.2.2.1 Radiothérapie hypofractionnée non accélérée 75
3.3.1.2.2.2 Radiothérapie hypofractionnée accélérée 76
3.3.1.2.2.3 Irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS) 76
3.3.1.3 Traitement hormonal 79
3.3.1.3.1 Les recommandations de la SIOG 79
3.3.1.3.1.1 En situation adjuvante 79
3.3.1.3.1.2 En situation métastatique 79
3.3.1.3.2 Les molécules utilisées 79
3.3.1.3.2.1 Les anti-oestrogènes : Tamoxifène et Fluvestrant 79
3.3.1.3.2.1.1 Le Tamoxifène 79
3.3.1.3.2.1.2 Fulvestrant - Faslodex® 82
3.3.1.3.2.2 Les inhibiteurs d'aromatases : exemestane- Aromasine®, anastrozole - Arimidex®, letrozole - Fémara® 83
3.3.1.4 La chimiothérapie 85
3.3.1.4.1 Les recommandations de la SIOG 85

3.3.1.4.1.1 En fonction du type de cancer 85
3.3.1.4.1.1.1 Lors d'un cancer du sein localisé (chimiothérapie adjuvante) 85
3.3.1.4.1.1.2 Lors d'un cancer du sein métastatique 86
3.3.1.4.1.2 En fonction des toxicités 86
3.3.1.4.1.2.1 Prévention de la toxicité rénale des anticancéreux 86
3.3.1.4.1.2.2 Prévention de la cardiotoxicité des anticancéreux 87
3.3.1.4.2 Les molécules utilisées 88
3.3.1.4.2.1 Les agents alkylants : Cyclophosphamide - Endoxan® 88
3.3.1.4.2.2 Les anthracyclines 89
3.3.1.4.2.2.1 Mécanisme d'action 89
3.3.1.4.2.2.2 Molécules utilisées 89
3.3.1.4.2.2.2.1 Doxorubicine, Adriamycine - Adriblastine® 89
3.3.1.4.2.2.2.2 Doxorubicine pégylée- Caelyx®, Myocet® 90
3.3.1.4.2.2.2.3 Epirubicine - Farmorubicine® 91
3.3.1.4.2.2.2.4 Mitoxantrone - Novantrone® 92
3.3.1.4.2.2.3 Recommandations spécifiques sur la cardiotoxicité des anthracyclines 93
3.3.1.4.2.2.3.1 Selon la SIOG 93
3.3.1.4.2.2.3.2 Selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 93
3.3.1.4.2.3 Les agents antimitotiques (les poisons du fuseau) 94
3.3.1.4.2.3.1 Les vinca-alcaloïdes 94
3.3.1.4.2.3.1.1 Vincristine - Oncovin® 94
3.3.1.4.2.3.1.2 Vinorelbine - Navelbine® 95
3.3.1.4.2.3.2 Les taxanes 96
3.3.1.4.2.3.2.1 Paclitaxel - Taxol® 96
3.3.1.4.2.3.2.2 Docétaxel - Taxotère® 98
3.3.1.4.2.4 Les anti-pyrimidiques : 99
3.3.1.4.2.4.1 Le 5-Fluoro-Uracile 99
3.3.1.4.2.4.2 Gemcitabine - Gemzar® 100
3.3.1.4.2.4.3 Capécitabine - Xéloda® 103
3.3.1.5 Les thérapeutiques ciblées 105
3.3.1.5.1 Ac monoclonaux 105
3.3.1.5.1.1 Anticorps monoclonal anti-HER2 : trastuzumab - Herceptin® 105
3.3.1.5.1.2 Anticorps monoclonal anti VEGF : bevacizumab - Avastin® 107
3.3.1.5.2 Inhibiteurs des tyrosine kinase : lapatinib - Tyverb® 108
3.3.1.6 L'utilisation des biphosphonates 110
3.3.1.6.1 Mécanisme d'action général des biphosphonates 110
3.3.1.6.2 Utilisation des biphosphonates dans la prévention des complications osseuses 110
3.3.1.6.2.1 Par voie intra-veineuse (IV) 110
3.3.1.6.2.1.1 Pamidronate - Ostépam® 110
3.3.1.6.2.1.2 L'acide zolédronique - Zométa® 111
3.3.1.6.2.1.3 L'ibandronate - Bondronat® 113
3.3.1.6.2.2 Par voie orale (VO) 114
3.3.1.6.2.2.1 Le clodronate - Clastoban® 115
3.3.1.6.2.2.2 L'acide ibandronique 116
3.3.1.6.3 Utilisation des biphosphonates dans le traitement palliatif de la douleur osseuse métastatique. 117
3.3.2 Les soins de support 118

3.3.2.1 Support social 118
3.3.2.2 Support nutritionnel 119
3.3.2.2.1 Objectifs 119
3.3.2.2.2 Stratégies de prise en charge 120
3.3.2.3 Prise en charge des radiodermites 121
3.3.2.4 Prise en charge de la douleur 123
3.3.2.4.1 Outils d'évaluation de la douleur 123
3.3.2.4.2 Thérapeutiques de la douleur chez le sujet âgé 124
3.3.2.5 Prise en charge de l'anémie et des neutropénies fébriles 125
3.3.2.5.1 L'anémie 125
3.3.2.5.1.1 Recommandations selon l'EORTC 126
3.3.2.5.1.2 Molécules utilisées 126
3.3.2.5.1.2.1 Darbepoetin alfa - Aranesp® 126
3.3.2.5.1.2.2 Epoiétine alpha - Binocrit®, Eprex® et Epoiétine zéta - Rétacrit® 127
3.3.2.5.1.2.3 Epoiétine bêta - Neorecormon® 129
3.3.2.5.1.2.4 Epoiétine theta - Eporatio® 130
3.3.2.5.2 Prévention des neutropénies fébriles 131
3.3.2.5.2.1 Recommandations de l'EORTC 131
3.3.2.5.2.2 Molécules utilisées 132
3.3.2.5.2.2.1 Filgrastim - Neupogen®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio® 132
3.3.2.5.2.2.2 Lénograstim - Granocyte® 132
3.3.2.5.2.2.3 Pegfilgrastim - Neulasta® 133
3.3.2.6 Prise en charge des mucites orales 133
3.3.2.7 Prise en charge des nausées et vomissements 134
3.3.2.8 Médecine physique et de réadaptation 138
3.3.2.9 Les prothèses mammaires externes et les compléments mammaires 139
3.3.2.9.1 Après une mastectomie totale : les prothèses mammaires externes 140
3.3.2.9.2 Après une mastectomie partielle : les compléments mammaires 143
3.3.2.9.3 Entretien 144
4 Conclusion 145
5 Annexes 146
6 Bibliographie 172

Liste des abréviations

5-FU : 5-FluoroUracile
AC: Anthracycline et Cyclophosphamide
ADL: Activities of Daily Living
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ADP : Accès Douloureux Paroxystiques
AERES : Agence d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AGE : Produits de glycation avancée.
AGGIR : Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIT : Accident Ischémique Transitoire
AIVQ : Activités Instrumentales de la Vie Quotidienne
AJCC: American Joint Committee on Cancer
ALAT: ALanine Amino Transférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
anti-5-HT3 : antagoniste des récepteurs à la sérotonine de type 3
APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie
ARA II : Antagonistes de la Rénine Angiotensine II
ARN : Acide RiboNucléique
ASAT : ASpartate amino transférase
ASE : Agents Stimulants l'Erythropoïèse
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVQ : Activités de la Vie Quotidienne
BREF : Batterie Rapide d'Efficience Frontale
c : clinique
CCIS : Cancer Canalaire *In Situ*
CG : Cockcroft et Gault
CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics
CLCC: Centre de Lutte Contre le Cancer
Clcr : Clairance de la créatinine
CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5-Fluoro-uracile
CNO : Compléments Nutritionnels Oraux
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
EG : Evaluation Gériatrique
EGA : Evaluation Gériatrique Approfondie
EGM : Evaluation Gériatrique Multidimensionnelle
EGS : Evaluation Gériatrique Standardisée
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERE : Estrogen Response Elements
ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
G-CSF : Granulocyte - Colony Stimulating Factor
GDS : Geriatric Depression Scale
GRECO : Groupe de Réflexion sur les Evaluations COgnitives
GS : Ganglions Sentinelles
HAS : Haute Autorité de Santé
Hb : Hémoglobine
HTA : HyperTension Artérielle
HypoF : Hypo-Fractionnement
IA : Inhibiteur de l'Aromatase
IADL: Instrumental Activities of Daily Living

IC : Insuffisance cardiaque
ICED : Index of Coexistent Disease
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IH : Insuffisance Hépatique
IM : IntraMusculaire
INCa : Institut National du Cancer
IPAS : Irradiation Partielle et Accélérée du Sein
IR : Insuffisance Rénale
IRA : Insuffisance Rénale Aïgue
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRF : Insuffisance Rénale Fonctionnelle
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la Recapture de la Sérétonine
ISRS-Na : Inhibiteurs sélectifs de la Recapture de la Sérétonine et de la Noradrénaline
IV : IntraVeineuse
M : Métastase (Metastasis)
MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease
MEC : Matrice ExtraCellulaire
MMSE : Mini Mental Status Examination
MNA : Mini Nutritional Assessement
N : Ganglions (Nodes)
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NE : Nutrition Entérale
NF : Neutropénie Fébrile
NP : Nutrition Parentérale
NVCI : Nausées et Vomissements Chimio-Induits
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
p : post-chirurgical
POMA: Performance Oriented of Mobility Assessment
PPS : Plans Personnels de Soins
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE : Récepteur des Oestrogènes ou Récepteur oestrogéniques
RP : Récepteur de la Progestérone ou Récepteur Progestatifs
RTE : RadioThérapie Externe
SC: Sous-Cutanée
SERD : Selective Estrogen Receptor Downregulator
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator
SIOG : Société Internationale d'Oncologie Gériatrique
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
T : Tumeur (Tumor)
$t_{1/2}$: Temps de demi-vie
TDM : Tomodensitométrie
TNM : Tumor, Nodes, Metastasis
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
UCOG : Unités de Coordination en OncoGériatrie
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
UPCOG : Unités Pilotes de Coordination en OncoGériatrie
VADS : Voies AéroDigestives Supérieures
V_d : Volume de distribution
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VO : Voie Orale

Liste des figures :

Figure 1 : Population en France par sexe et par âge [1]..... 18
Figure 2 : Vieillissement chronologique: peau atrophique formant des plis comme un vêtement trop grand [3]. 19
Figure 3 : Perte de tissu cutané au cours du vieillissement chez les hommes et les femmes [4]..... 20
Figure 4 **:** courbe de l'expérience de Hayflick [5]..... 21
Figure 5 : Modifications qualitatives des artères avec le vieillissement [12] 22
Figure 6 : Effet de l'âge sur la pression sanguine systolique et diastolique [9]. 23
Figure 7 : Schématisation du néphron [13]..... 24
Figure 8 : Fonction endocrinienne du rein [13] 25
Figure 9 : Système rénine-angiotensine-aldostérone [14] 25
Figure 10 : classification de l'IRC par l'ANAES et le NKF/KDOQI [21] 30
Figure 11 : Principes de néphroprotection [13]..... 30
Figure 12 : Cycle du remodelage osseux [22] 31
Figure 13 : Répartition de la masse corporelle en fonction de l'âge [26] 35
Figure 14 : Exemple de médicaments fortement liés à l'albumine [27]..... 36
Figure 15 : Répartition géographique des 15 unités pilotes de coordination en oncogériatrie en 2009 [39]..... 45
Figure 16 : Comorbidités les plus fréquentes par site tumoral [55]..... 50
Figure 17 : Le questionnaire G8 [69] 58
Figure 18 : Carte de France de l'incidence du cancer du sein chez la femme à l'échelle régionale [71]..... 59
Figure 19 : Les types de cancer du sein [81]..... 61
Figure 20 : Schématisation du cancer canalaire *in situ* et infiltrant [82]..... 61
Figure 21 : Progression des cellules de la tumeur par voie lymphatique [82]..... 62
Figure 22 : Classification TNM [83]..... 63
Figure 23 : Les différents stades du cancer [80]..... 64
Figure 24 : Le stade I du cancer du sein [84]..... 64
Figure 25 : Le stade II du cancer du sein [84]..... 65
Figure 26 : Le stade III du cancer du sein [84]..... 65
Figure 27 : Les trois critères morphologiques de la tumeur [80]..... 67
Figure 28 : L'étape peropératoire de la tumorectomie avant incision [82] 68
Figure 29 : La tumorectomie glandulaire [82] 69
Figure 30 : L'étape opératoire de la mastectomie totale [82]..... 70
Figure 31 : Le curage axillaire [82] 71
Figure 32 : La technique du ganglion sentinelle [82] 72
Figure 33 : Le principe de la radiothérapie [82] 73
Figure 34 : L'hypo-fractionnement selon le type de radiothérapie [76] 75
Figure 35 : Les recommandations de l'Astro et de l'Estro [74]..... 78
Figure 36 : Structure chimique du tamoxifène [114] 79
Figure 37 : Mécanisme d'action des œstrogènes et des anti-oestrogènes au niveau des cellules mammaires tumorales hormonodépendantes (RE+) [115] 81
Figure 38 : Structure chimique du Faslodex® [114] 82
Figure 39 : Structures chimiques des inhibiteurs d'aromatase [114] 83
Figure 40 : Mécanisme d'action des inhibiteurs d'aromatase au niveau des cellules mammaires tumorales hormonodépendantes (RE+) [115]..... 84
Figure 41 : Structure chimique du cyclophosphamide [125]..... 88
Figure 42 : Mécanisme d'action du cyclophosphamide [125] 88
Figure 43 : Structure chimique du doxorubicine [125] 89
Figure 44 : Structure chimique de l'épirubicine [125]..... 91

Figure 45 : Structure chimique du mitoxantrone [125] 92
Figure 46 : Mécanisme d'action des vinca-alcaloïdes [197] 94
Figure 47 : Structure chimique de la vincristine [125] 94
Figure 48 : Structure chimique de la vinorelbine [125] 95
Figure 49 : Structure chimique du paclitaxel [125] 96
Figure 50 : Structure chimique du docétaxel [125] 98
Figure 51 : Structure chimique du 5-Fluoro-Uracile [125] 99
Figure 52 : Structure chimique de gemcitabine [125] 100
Figure 53 : Métabolisme et action intracellulaire de la gemcitabine [141] 101
Figure 54 : Structure chimique de la capécitabine [125] 103
Figure 55 : Mécanisme d'action de l'Herceptin® [148] 105
Figure 56 : Structure du lapatinib [125] 108
Figure 57 : Mécanisme d'action des biphosphonates [153] 110
Figure 58 : Structure chimique du pamidronate [125] 110
Figure 59 : Structure chimique de l'acide alendronique [156] 111
Figure 60 : Structure chimique de l'ibandronate [125] 113
Figure 61 : Temps de détérioration de la fonction rénale avec ibandronate i.v (6 mg) et le placebo chez les patients âgés ⩾ 65 ans lors d'un cancer du sein métastatique [154] 114
Figure 62 : Structure chimique du clodronate [125] 115
Figure 63 : Structure chimique de l'acide ibandronique [125] 116
Figure 64 : Arbre décisionnel du soin nutritionnel [166] 120
Figure 65 : Les différents stades de radiodermite[168] 121
Figure 66 : Photos des différents stades de radiodermite [168] 122
Figure 67 : Algorithme d'initiation et d'arrêt de traitement par ASE chez les patients souffrant de cancer associé à une anémie (due au cancer ou à son traitement). [174] 126
Figure 68 : Schéma thérapeutique de l'Aranesp® 126
Figure 69 : Schéma thérapeutique de l'époiétine alpha et zêta [175][176] 128
Figure 70 : Schéma thérapeutique du Néorecormon® 129
Figure 71 : Schéma thérapeutique de l'Eporatio® 130
Figure 72 : Arbre décisionnel d'utilisation des G-CSF en prophylaxie primaire [180] 131
Figure 73 : Les différentes finitions possibles pour le manchon [192] 139
Figure 74 : Les prothèses mammaires de la gamme Amoena® [195] 142
Figure 75: Compléments mammaires de la gamme Amoena® [195] 143

Introduction

Au vu d'une population vieillissante, le cancer du sein chez la femme âgée est de plus en plus répandu que ce soit au niveau mondial, national, ou même familial.

Afin d'approfondir le vaste sujet du cancer du sein, nous allons nous diriger plus particulièrement sur celui de la femme âgée.

Le cancer du sein chez la femme âgée peut être aussi agressif que chez la plus jeune. Le traitement envisagé ne doit pas forcément être différent de celui de la patiente jeune, mais doit tenir compte des facteurs histologiques pronostiques, de l'état fonctionnel et des comorbidités de la patiente.

Dans un premier temps, nous allons voir les caractéristiques de la femme âgée et plus particulièrement, les différences physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui existent entre le sujet âgé et le sujet jeune.

Ensuite, nous étudierons l'oncogériatrie au niveau national et international, mais plus précisément l'évaluation gériatrique explorant l'état du patient permettant de définir le traitement thérapeutique adapté à chaque patiente.

Et pour finir, nous étudierons la prise en charge thérapeutique du cancer du sein chez le sujet âgé, que celui-ci soit localisé ou métastatique, et les soins de support associés.

1 La femme âgée

1.1 L'épidémiologie

Année	Total au 1er janvier	- de 20 ans	20 à 59 ans	60 ans ou +	75 ans ou +
HOMMES					
2007	29 917 578	7 838 862	16 422 379	5 656 337	1 902 830
2008	30 082 766	7 850 203	16 393 318	5 841 226	1 960 940
2009	30 252 691	7 852 118	16 376 008	6 026 546	2 006 746
2010	30 413 779	7 855 737	16 357 930	6 205 143	2 055 117
2011 (p)	30 586 946	7 861 611			
2012 (p)	30 745 420	7 890 429			
FEMMES					
2007	31 877 660	7 476 232	16 797 604	7 603 824	3 323 482
2008	32 047 441	7 487 372	16 777 461	7 785 286	3 400 540
2009 (p)	32 216 429	7 492 358	16 754 557	7 972 192	3 466 757
2010 (p)	32 379 653	7 496 380	16 728 760	8 155 133	3 531 400
2011 (p)	32 549 234	7 506 428			
2012 (p)	32 715 348	7 563 483			
TOTAL					
2007	61 795 238	15 315 094	33 219 983	13 260 161	5 226 312
2008	62 134 963	15 337 589	33 170 859	13 626 512	5 361 480
2009	62 473 779	15 344 476	33 130 565	13 998 738	5 473 503
2010	62 799 083	15 352 117	33 086 690	14 360 276	5 586 517
2011 (p)	63 136 180	15 368 039	33 039 345	14 728 796	5 685 368
2012 (p)	63 460 768	15 426 512	32 998 648	15 035 608	5 771 932

Figure 1 : Population en France par sexe et par âge [1]
(p) Evaluation provisoire

Au vu de ces chiffres, nous remarquons que la France est de plus en plus peuplée et vieillissante. Notons également que les femmes âgées sont plus nombreuses que les hommes âgés.

1.2 Caractéristiques de la personne âgée

1.2.1 Le vieillissement

Le vieillissement est un processus multifactoriel et hétérogène. Les modifications anatomiques, physiologiques et fonctionnelles liées au vieillissement sont très variables d'un tissu à l'autre, d'un organe à l'autre, d'un individu à l'autre. A noter que les modifications physiologiques dues au vieillissement sont moins importantes que celles induites par les maladies. Nous allons étudier quelques exemples de modifications physiologiques liées au vieillissement. [2]

1.2.1.1 Le vieillissement du tissu cutané et de la matrice extracellulaire

Le vieillissement cutané très variable est la résultante de facteurs individuels (génétique) et environnementaux (photovieillissement, tabac..).
Cliniquement, on observe une peau amincie, sèche, déshydratée, dépigmentée ainsi qu'une élasticité et une densité diminuées. Au fil des années, la peau devient moins tonique, puis apparaît flétrie pour former des plis chez la personne âgée. [3]

Figure 2 : Vieillissement chronologique: peau atrophique formant des plis comme un vêtement trop grand [3].

Selon des études de L. Robert et A-M. Robert, on observe une perte moyenne de 7% de l'épaisseur cutanée par décade, avec cependant des variations individuelles importantes. Cette valeur moyenne correspond à la perte de plus d'un tiers du capital cutané vers la cinquantaine et à plus de la moitié en fin de parcours. Cette perte concerne l'épiderme et le derme et résulte d'une perte de cellules mais également de matrice extracellulaire (MEC). Il faut noter que tous les constituants ne subissent pas une perte identique. [4]

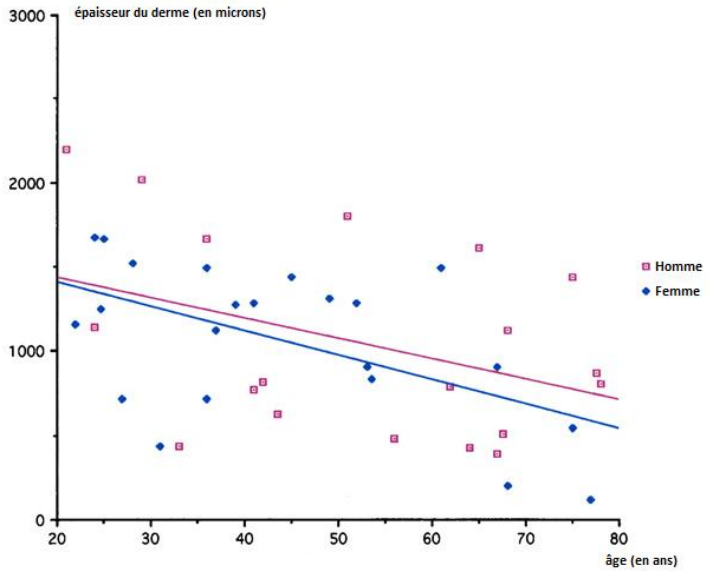


Figure 3 : Perte de tissu cutané au cours du vieillissement chez les hommes et les femmes [4]. Abscisses: âge en années ; ordonnées: épaisseur de la peau en µm, mesurée par analyse d'image sur coupes histologiques de biopsies cutanées.

Sur le plan physiologique, on note une diminution de la sécrétion sudorale et sébacée.
Au niveau histologique, comme nous l'avons vu précédemment, on observe une diminution de tous les constituants de la peau, sauf de la couche cornée qui s'épaissit avec l'âge. [3]

Modifications des cellules cutanées :
L'épiderme devient plus mince en raison d'une perte de kératinocytes et le contact derme-épiderme est moins sinueux, étiré et linéaire. La lame basale dermoépidermique peut s'épaissir à cause des fibres de collagènes de type IV et de la laminine. Par contre, le perlecanne (protéoglycanne majeur de la lame basale) diminue, ce qui conduit à une augmentation de la perméabilité et une perte de contrôle du passage des molécules de la lame basale. [4]

Au niveau du derme, on observe une diminution du nombre de fibroblastes conduisant à une baisse de la synthèse des composants de la matrice cutanée et par conséquent à des modifications qualitatives. [4]

Il a été démontré grâce aux expériences de Hayflick [5] qu'au fil du temps, les fibroblastes en culture perdent leur capacité de division et acquièrent des caractéristiques de cellules sénescentes. C'est-à-dire que la capacité de divisions baisse avec le nombre de divisions déjà accomplies et se heurte à une limite, appelée limite de Hayflick qu'elles ne peuvent pas dépasser. Il en résulte donc des modifications de la MEC portant sur ses différents constituants tels que le collagène, l'élastine, les protéoglycanes et les glycoprotéines de structure. [2]

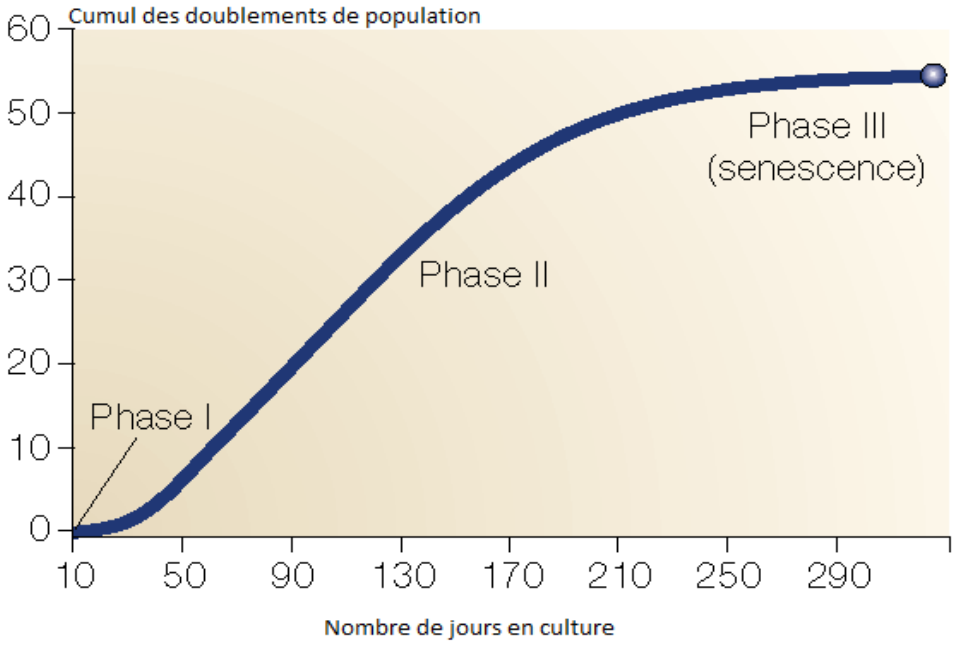


Figure 4 **:** courbe de l'expérience de Hayflick [5]
Phase I : démarrage lent de la culture à partir d'une biopsie
Phase II : prolifération continue et relativement rapide
Phase III : phase d'arrêt de la prolifération

Modifications de la matrice cutanée :

La teneur en collagène, influe sur la solidité et la résistance de la peau.
Au niveau cutané, les fibres de collagène de type I et III sont prédominantes et assurent la solidité de la trame fibreuse, par l'existence de ponts entre ses fibres. Avec l'âge, on note une augmentation de la synthèse du collagène de type I et III ainsi que les ponts entre les fibres, conduisant à augmenter la rigidité du collagène et sa résistance à l'action des collagénases. [4]

Les travaux de Verzar [6] ont démontré que les fibres d'élastine, constituantes de la MEC, sont pontées entre elles par la réaction de Maillard, également appelée glycation. Cette réaction s'effectue par interaction avec des métabolites à pouvoir réducteur, comme les glucides et certains produits de dégradation. [7]
Une fixation de calcium peut arriver et conduire à une diminution de l'élasticité de l'élastine.

1.2.1.2 Le vieillissement du système cardio-vasculaire

La paroi artérielle est formée de trois couches (l'adventice, la média et l'intima), constituées elle-même de différentes cellules en interaction avec la MEC. Le système artériel est composé schématiquement d'artères élastiques de gros et moyen calibres et d'artères musculaires périphériques de petit calibre. Le vieillissement de l'organisme au niveau de l'arbre vasculaire se traduit par des modifications structurelles (cellules, matrice extracellulaire) et fonctionnelles. [8]

Au niveau des processus biologiques, on note schématiquement trois grandes phases de vieillissement : le dysfonctionnement de l'endothélium, le remodelage de la MEC et la calcification de la média. [9]

Vieillissement et dysfonction endothéliale

Au cours du vieillissement, on observe une augmentation de la réplication des cellules endothéliales. Et également, une augmentation de la perméabilité des protéines plasmatiques à travers la « barrière » de la couche endothéliale. Ce phénomène conduit à un passage plus important des macromolécules plasmatiques dans la média qui s'accumulent, et participent à son épaississement. On observe également une diminution des effets de l'acétylcholine dû à une inactivation du NO par les radicaux libres et/ou à une augmentation de substances vasoconstrictrices (endothéline, thromboxane, certaines prostaglandines) et/ou à une diminution de la libération de la prostacycline (PGI2) par les cellules endothéliales.

La dysfonction endothéliale diminue les capacités de l'appareil vasculaire du sujet âgé à adapter les débits sanguins locaux à des modifications des besoins métaboliques liés à l'exercice musculaire ou à l'hypoxie. [10]

Vieillissement et remodelage artériel

La morphologie des artères se modifie avec l'âge.

D'après Virmani [10], on observe une augmentation de 15 à 20% du diamètre de l'aorte chez des sujets normaux âgés de plus de 65 ans par rapport à celui du sujet adulte jeune. Ces modifications sont retrouvées au niveau des artères élastiques mais pas au niveau des artères musculaires. Le vieillissement artériel ou artériosclérose se manifeste également sur l'allongement des artères. Ce remodelage artériel est indépendant de la pression artérielle. [10,11]

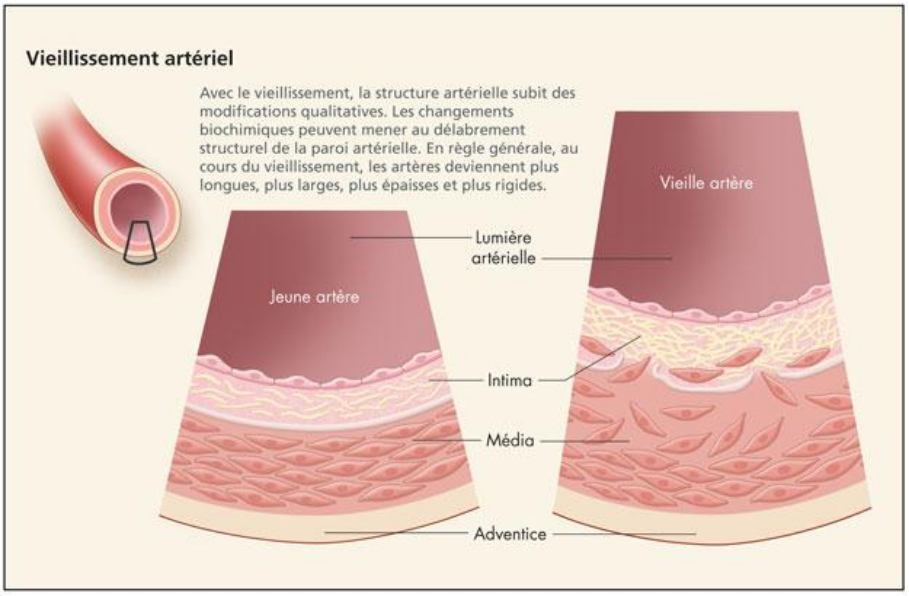


Figure 5 : Modifications qualitatives des artères avec le vieillissement [12]

Au niveau histologique, on observe des modifications au niveau des fibres élastiques de la média artérielle. Les fibres élastiques deviennent plus fines, plus fragmentées et perdent leur orientation parallèle. Ces modifications sont dues en partie à une augmentation de l'activité élastique du plasma chez le sujet âgé. A noter que la média des grosses artères ne s'épaissit pas au cours de la vie.

Au cours du vieillissement, on observe également un épaississement de l'intima dépendant partiellement du niveau de pression artérielle. Selon Virmani [10], l'intima de l'aorte humaine d'un sujet non hypertendu de plus de 60 ans sans lésions d'athérosclérose est jusqu'à six fois plus épaisse que celle d'un sujet âgé de 20 ans. L'intima du sujet âgé contient des fibres de collagène, des glycosaminoglycanes, des

fragments de fibres élastiques, des cellules musculaires lisses et des cellules sanguines mononuclées. [10,11]

Vieillissement et rigidité artérielle

Lors du vieillissement, on observe une rigidification du système artériel, mis en évidence lors de nombreuses études, comme par exemple, une augmentation de pression de 100 à 150 mmHg entraîne une augmentation du volume aortique de 70% chez le sujet de 20 à 24 ans et seulement de 20-25% chez le sujet de 71 à 78 ans. Les modifications structurales au niveau de la média telles que l'augmentation du rapport collagène/élastine sont responsables d'une rigidification et d'une diminution de la compliance artérielle.
De plus, on remarque au cours du vieillissement que la structure et les propriétés des fibres de collagène sont modifiées comme au niveau cutané par un processus de glycation non-enzymatique. Le glucose se lie par des liaisons covalentes aux radicaux NH des protéines pour former des bases de Schiff, des produits d'Amadori et des produits de glycation avancée.

Au niveau vasculaire, la glycation des protéines entre molécules de collagènes conduit à une rigidité, une résistance plus accrue aux enzymes protéolytiques et une insolubilité.

Au niveau artériel, la glycation de la MEC conduit à une diminution de la compliance expliquant l'élargissement de la pression différentielle et l'élévation de la pression systolique observée au cours du vieillissement. [10]

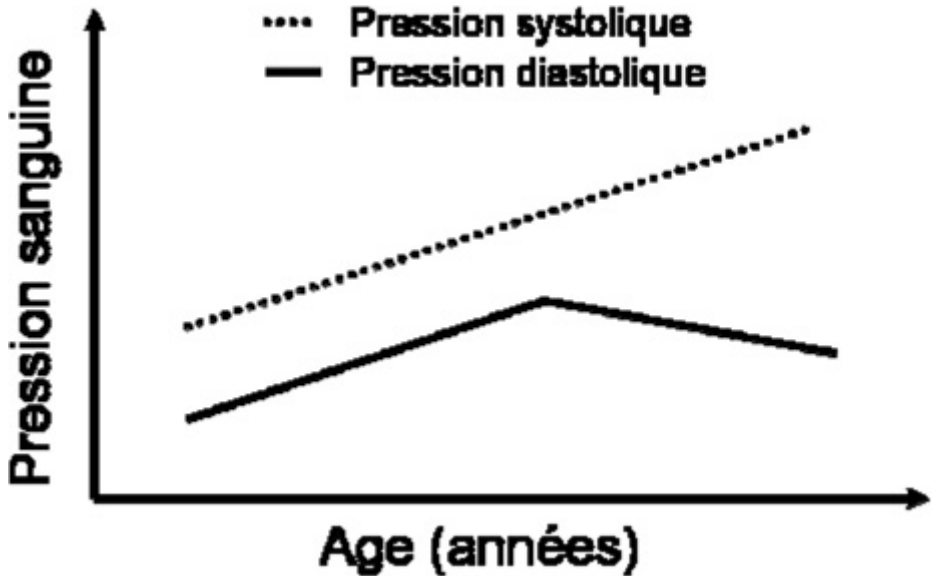


Figure 6 : Effet de l'âge sur la pression sanguine systolique et diastolique [9].
Les pressions sanguines systoliques et diastoliques augmentent en parallèle jusqu'à l'apparition de changements physiopathologiques. Après 50 ou 60 ans, la pression systolique continue à augmenter alors que la pression diastolique commence à diminuer.

L'hypertension artérielle systolique atteint 12,6% des patients de 70 ans et 23,6% des patients de 80 ans; celle-ci est prédominante chez les femmes et chez les sujets noirs des 2 sexes. Bien que s'agissant d'un phénomène de vieillissement considéré comme physiologique, le risque vasculaire n'en est pas moins présent et on connaît l'intérêt dorénavant de traiter l'HTA systolique isolée des sujets de 60 à 80 ans et le bénéfice se traduisant par une diminution des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), des accidents coronariens et des démences de tous types, y compris la maladie d'Alzheimer. [2]

1.2.1.3 Le vieillissement rénal

1.2.1.3.1 Rappel des fonctions du rein

Le rein possède de nombreux rôles physiologiques, tels que :

- La filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaire

La fonction rénale la plus connue est l'épuration sélective de l'organisme, notamment des déchets azotés endogènes (urée) éliminés dans l'urine. Certaines substances telles le glucose ou l'albumine sont physiologiquement absentes de ces urines. Cette épuration dépend du nombre de néphrons et du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Au niveau du rein, on observe également des phénomènes de sécrétion et de réabsorption d'ions et molécules au niveau tubulaire.

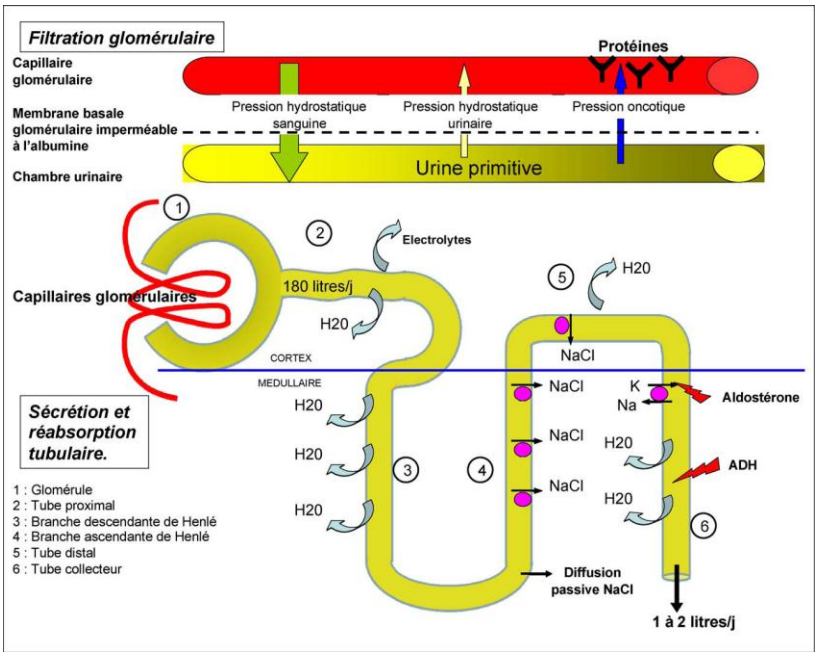


Figure 7 : Schématisation du néphron [13]

- L'homéostasie du milieu intérieur

Il permet d'assurer l'homéostasie hydro-électrolytique et acido-basique de l'organisme. Les reins sont impliqués dans le métabolisme de l'eau (H_20), du sodium (Na), du potassium (K), du calcium (Ca) et du phosphore (P). Quotidiennement, le rein filtre 180 litres d'eau dont 99% sont réabsorbés et seulement 1% éliminé, ce qui se traduit par une émission d'1 à 2 litres d'urines par jour. [13]

- Un rôle endocrinien

Le rein synthétise 3 hormones qui sont :

- La rénine, produite par l'appareil juxtaglomérulaire, intervenant dans la régulation de la pression artérielle, et dans le métabolisme du sodium et du potassium par l'intermédiaire du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA).
- L'érythropoëtine, secrétée par les cellules peritubulaires sous l'effet de l'hypoxie permet donc la synthèse des globules rouges.
- La vitamine D3 activée (1-25 hydroxyvitamine D3), produite par hydroxylation de la vitamine D inactive (25 hydroxyvitamine D3) grâce à la 1-alpha

hydroxylase. En étant active, la vitamine D joue son rôle dans le métabolisme phosphocalcique et osseux. [13]

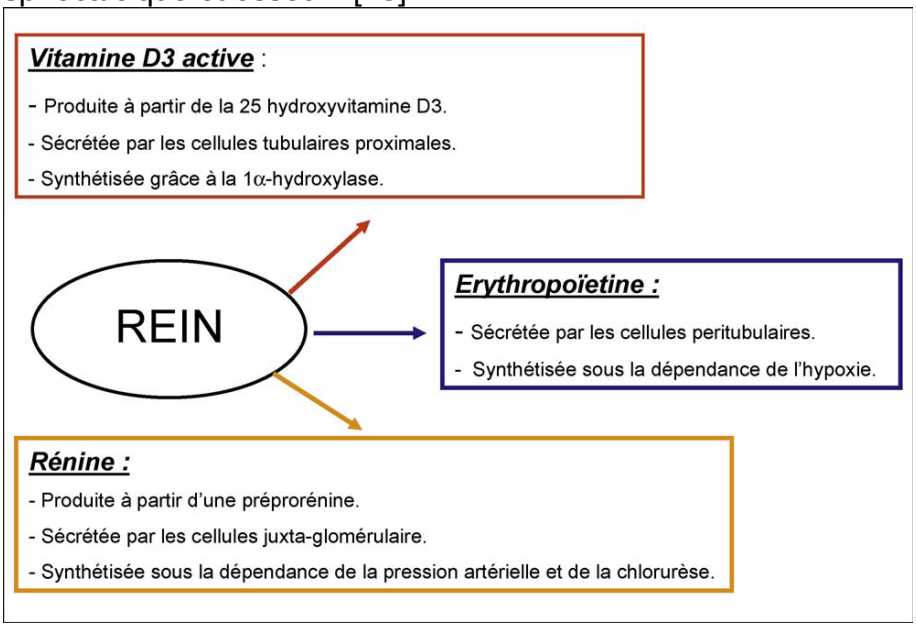


Figure 8 : Fonction endocrinienne du rein [13]

- La régulation de la pression artérielle :

Cette régulation est essentiellement assurée par le SRAA. La volémie est régulée par l'excrétion urinaire du sodium (Na^+), elle-même sous dépendance hormonale. Le rein contrôle les résistances vasculaires périphériques par l'intermédiaire de la cascade du SRAA qui conduit à une importante vasoconstriction en réponse à l'angiotensine. La réponse du SRAA est contrôlée par les données hémodynamiques et subit également l'influence du système sympathique et de différents autres facteurs humoraux. [13]

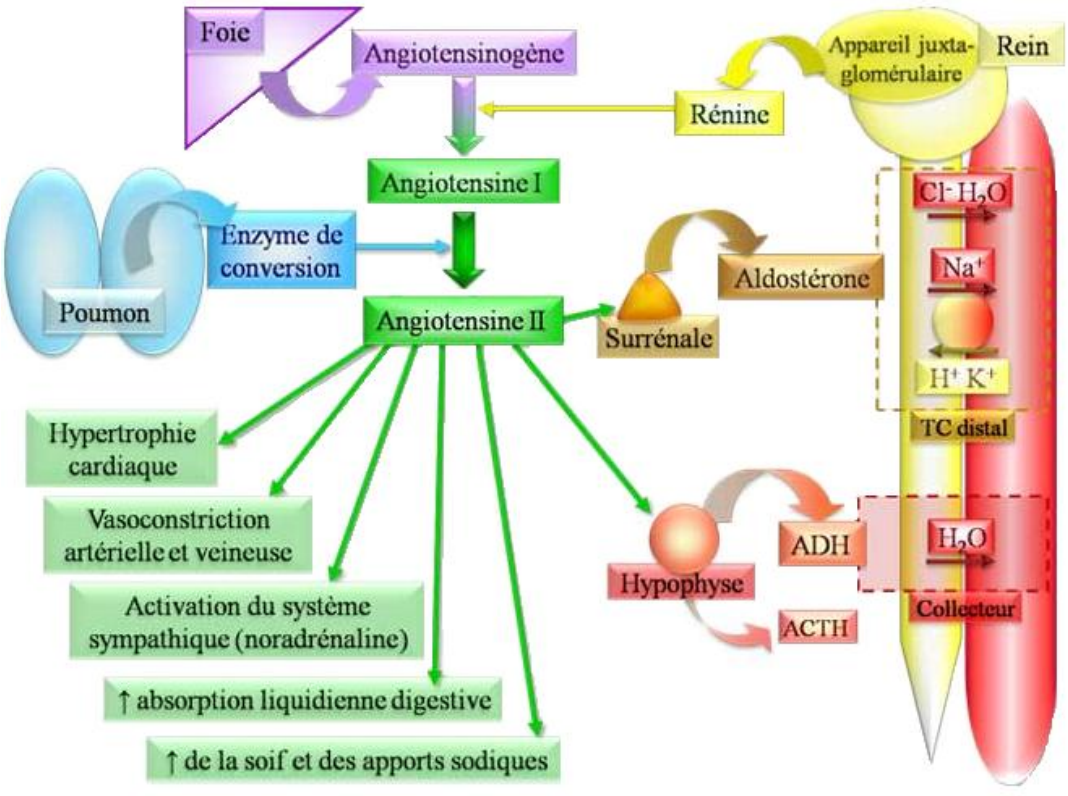


Figure 9 : Système rénine-angiotensine-aldostérone [14]

1.2.1.3.2 Vieillissement rénal physiologique

1.2.1.3.2.1 Modifications structurales

Les modifications structurales observées avec l'âge sont à l'origine des modifications fonctionnelles.
On observe entre l'âge de 50 et 80 ans une diminution de la taille des reins et une diminution de la masse rénale d'environ 10% chez la femme et 20% chez l'homme. Cette diminution pondérale concerne surtout le cortex rénal qui se traduit par une perte des glomérules fonctionnels pouvant atteindre 40%. Lors d'une réduction néphronique sévère, les néphrons restants subissent une adaptation importante permettant de maintenir la filtration glomérulaire globale, mais à long terme, cette compensation devient délétère, conduisant à une sclérose ou à une fibrose tubulo-interstitielle. [15] [16]

1.2.1.3.2.2 Modifications fonctionnelles

La réduction néphronique au cours du vieillissement s'accompagne d'une diminution du DFG de 0,5 à 1 mL/min/1,73m^2 en moyenne par an à partir de 50 ans. [13]
Le flux sanguin rénal diminue progressivement de 10% par décade à partir de 40 ans. Des études épidémiologiques récentes ont démontré qu'environ 60% de la population âgée de 70 ans a une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft & Gault entre 30 et 60 mL/min, ce qui définit ces sujets comme ayant une insuffisance rénale modérée. [17]

Les modifications artérielles et artériolaires intrarénales observées avec l'âge sont similaires à celles observées au niveau systémique : artériosclérose et augmentation d'épaisseur de l'intima et de la média. L'ensemble de ces modifications est aggravé par l'HTA et le diabète.

Les modifications tubulaires entraînent des changements dans le contrôle du métabolisme du sel et de l'eau. Si les taux plasmatiques des différents ions Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, PO_4^{3-} ne sont pas modifiés chez les patients âgés à l'état basal, il existe une altération des mécanismes d'adaptation avec l'âge. Le sujet âgé présente un retard d'adaptation en cas de perte ou de surcharge sodée.
La capacité des reins à concentrer ou à diluer les urines diminue au cours du vieillissement. Une limitation de l'accès à l'eau expose le patient âgé à un risque plus élevé de déshydratation intracellulaire (hypernatrémie). Les hyponatrémies surviennent préférentiellement chez les sujets âgés notamment en situation de stress favorisant la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) ou en cas de prise de diurétiques thiazidiques.

La diminution du DFG et la diminution des taux circulants de rénine et d'aldostérone rends particulièrement sensible le sujet âgé à l'hyperkaliémie en cas de défaillance des systèmes de régulation, notamment en cas d'utilisation des médicaments inhibant le SRAA telles que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) ou les antagonistes des récepteurs AT1 à l'angiotensine II (ARA II) ou interférant avec l'excrétion tubulaire distale du potassium (diurétiques épargneurs de potassium). [13]

1.2.1.3.3 Vieillissement rénal accéléré

Le vieillissement rénal physiologique normal, ne concerne finalement que très peu de personnes. Donc il semble plus approprié de considérer le vieillissement rénal comme un processus physiologique sous l'influence de multiples facteurs, environnementaux, génétiques, métaboliques, nutritionnels et iatrogènes. [13]

1.2.1.3.3.1 Mécanisme moléculaires et cellulaires

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans les lésions cellulaires au cours du vieillissement rénal pathologique : [15]

- *Stress oxydant et oxyde nitrique*

Le stress oxydant est responsable de lésions moléculaires et protéiques qui conduisent à des modifications phénotypiques des cellules tubulaires et mésangiales (hypertrophie, apoptose). [13]

- *Transforming growth factor-β1 (TGF β1)*

Il est impliqué dans l'apparition des modifications de la MEC au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Ses effets sont multiples, on note une diminution de la prolifération cellulaire épithéliale et mésangiale, une accumulation de collagène dans la MEC par l'augmentation de l'expression des gènes de synthèse de collagène et une inhibition des protéases. [13]

- *Dépôts d'AGE ou produits de glycation avancée*

Les dépôts d'AGE ou produits de glycation avancée, sont augmentés dans de nombreux tissus et organes au cours du vieillissement physiologique ou accéléré. Ce sont de véritables toxines du vieillissement. [18]
Ils conduisent à la survenue de dysfonctionnement endothéliale et à des altérations des fonctions cellulaires et tissulaires surtout vasculaires et rénales au cours du diabète et de l'IR. [13]

1.2.1.3.3.2 Facteurs de risque vasculaire

On peut noter que les deux principales causes ayant conduit les patients en IRC à débuter la dialyse en 2009 en France sont la néphropathie diabétique (22,3%) et vasculaire (23,2%). En 2009, dans une population dialysée, on observe 81,2% d'hypertendus, 39,7% de fumeurs (ancien ou actif), 20,5% d'obèses. Il existe chez ces patients une localisation athéromateuse connue chez plus d'un tiers, à savoir une cardiopathie ischémique chez 28,1% d'entre eux, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez 21,9% et 11% ont déjà eu un AVC. La prévalence de plusieurs de ces facteurs de risque vasculaire ainsi que la prévalence de la maladie athéromateuse augmentent avec l'âge. [19]

- *Hypertension artérielle (HTA)*

La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge, ce qui a pour conséquence au niveau rénal une ischémie glomérulaire qui laisse progressivement place à une sclérose globulaire. [13]

- *Le diabète*

Le diabète est à la fois un facteur causal avec la néphropathie diabétique et également un facteur aggravant des pathologies rénales. La néphropathie diabétique apparaît comme la conséquence des lésions vasculaires et rénales de l'hyperglycémie. L'accumulation de collagène glyqué au niveau des MEC peut conduire à une occlusion de ces capillaires. [13]

- *L'obésité*

En France, l'obésité est de plus en plus présente. L'hyperinsulinisme observé en cas d'obésité entraîne une rétention sodée, responsable d'une hypovolémie (et souvent d'une HTA), qui à son tour, génère l'accroissement du flux plasmatique rénal et une hyperfiltration glomérulaire à l'origine des lésions rénales. L'obésité constitue un facteur de risque indépendant de maladie rénale chronique et lorsqu'elle est installée, la néphropathie liée à l'obésité observe une cinétique d'aggravation particulièrement rapide, avec 50% de ces patients atteignant le stade terminal en seulement 6 ans. [20]

- *Anomalies lipidiques*

Les anomalies lipidiques accompagnent fréquemment l'IR : augmentation des triglycérides, augmentation des LDL (*low density lipoprotein*), VLDL (*very low density lipoprotein*), de la lipoprotein Lp(a) et une diminution des HDL (*high density lipoprotein*) liées à la maladie rénale initiale (syndrome néphrotique…) où à la présence d'une pathologie intercurrente. Il a été démontré que chacune de ces anomalies lipidiques était un facteur de risque indépendant de la diminution du DFG. Il faut noter qu'il existe une corrélation entre un taux élevé de cholestérol total, de LDL-cholestérol et d'apolipoprotéine B, et une dégradation accélérée de la fonction rénale ainsi qu'une augmentation de la protéinurie. [13]

- *Le tabac*

Le tabac a un rôle direct (corrélation entre la consommation tabagique et la progression de l'IRC) et indirect (athérome, HTA rénovasculaire) dans l'atteinte rénale. En cas de tabagisme actif, on observe une augmentation de pression artérielle de 2,1 mm de Hg sur la Pression artérielle systolique (PAS) mais ayant aucune conséquence chez le sujet sain. Par contre en cas de néphropathie avérée, le tabac entrave l'adaptation rénale normale à l'augmentation tensionnelle, avec rapidement un retentissement glomérulaire. [13]

- *L'insuffisance rénale*

L'IR elle-même est reconnue comme un facteur de risque vasculaire à part entière. En dessous de 60 mL/min/1,73m^2 de clairance de la créatinine, le risque d'événements cardiovasculaires augmente de façon exponentielle avec un risque relatif pouvant être multiplié par 3. [13]

Le sujet âgé cumule souvent plusieurs de ces facteurs de risque vasculaire et les conséquences rénales de chacun se multiplient, plus qu'elles ne s'additionnent.

1.2.1.3.4 Vieillissement rénal et génétique

Le genre est un des déterminants de la progression du déclin rénal au cours du vieillissement. Les lésions rénales sont favorisées par la production d'androgènes, mais la castration possède un effet protecteur.
Toutes les néphropathies avec protéinurie accélèrent le vieillissement rénal. Cela regroupe essentiellement les atteintes glomérulaires. [13]

1.2.1.3.5 L'insuffisance rénale

L'IRC chez le sujet âgé représente un véritable défi pour les années à venir et un enjeu majeur de Santé publique. L'IRC est définie comme une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du DFG. Celui-ci est, chez un individu normal, supérieur à 90 mL/min/1,73 m^2.
La fonction rénale doit être évaluée régulièrement surtout chez la personne âgée, de manière à dépister l'IRC et à suivre l'évolution d'une pathologie rénale. [20]

La créatinémie n'est pas un marqueur fiable chez le sujet âgé, car elle est dépendante de l'âge, du sexe, de la masse musculaire et de l'état nutritionnel. [20]

Le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault permet une appréciation de la fonction rénale à l'exclusion des enfants, des femmes enceintes, des patients obèses. Par contre, son utilisation chez le sujet âgé est discutée car sous-estimant le DFG. Cette sous-estimation peut entraîner une réelle perte de chance en limitant l'accès à certaines thérapeutiques, notamment dans le domaine de l'oncogériatrie. [20]

$$\textbf{Clairance (mL/min)} = \frac{\textbf{(140-âge) x poids (kg)}}{\textbf{P}_{Cr}\ \textbf{(µmol/L)}} \times \textbf{K}$$

Avec :
K = 1,23 pour les hommes
K = 1,04 pour les femmes
Âge exprimé en années
P_{Cr} : créatinine sérique

La formule *modification of the diet in renal disease* (MDRD) permet une estimation plus appropriée de la fonction rénale chez le sujet âgé.

$$\textbf{DFG} = 170 \times P_{Cr}^{-0,999} \times \text{âge}^{-0,176} \times 0,762\ (\text{si ♀}) \times 1,180\ (\text{race noire}) \times U^{-0,170} \times Alb^{+0,318}$$

Avec :
P_{Cr} : créatinine sérique (mg/dL)
Alb : albuminémie
U : urée sanguine
Âge en années

Cette formule a été simplifiée (*simplified MDRD*), c'est-à-dire à quatre variables, elle estime le DFG, plus précise que CG particulièrement dans les valeurs de DFG comprises entre 15 et 60 mL/min. Toutefois, plus les valeurs deviennent normales plus elle perd en précision. Elle doit avoir à l'avenir la faveur des gériatres et des néphrologues.

$$\textbf{DFG} = 186 \times P_{Cr}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742\ (\text{si ♀}) \times 1,212\ (\text{race noire})$$

Avec :
P_{Cr} : créatinine sérique (mg/dL)

Une nouvelle formule a été développée en 2009, appelée *Chronic kidney disease epidemiology collaboration* (CKD-Epi). Elle possède une exactitude similaire, mais est plus précise que MDRD à des valeurs de DFG supérieurs à 60 mL/min/1,73 m^2. Cependant, l'HAS ne se prononce pas sur la validation de cette équation chez les patients âgés de plus de 75 ans. [20]

$$\textbf{GFR} = 141 \times \min(S_{cr}/K,1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/K,1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Âge}} \times 1,1018\ (\text{si♀}) \times 1,159\ (\text{race noire})$$

Avec :
S_{cr} : créatinine sérique en µmol/L
K : 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes
α : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes
min indique le minimum de Scr/K ou 1
max indique le maximum de Scr/K ou 1

Les critères de diagnostic et du degré de sévérité se fondent actuellement sur les classifications de l'IRC adoptées en 2002 par l'ANAES et le NKF/KDOQI. [21]

DFG (ml/mn/1,73m²)	ANAES (2002)	NKF/KDOQI (2002)
≥ 90		**Stade 1**: Atteinte rénale avec DFG normal ou↑
60-89	**Stade 1**: Maladie rénale chronique* (DFG > 60)	**Stade 2**: Atteinte rénale avec légère ↓ du DFG
30-59	**Stade 2**: Insuffisance rénale modérée	**Stade 3**: Diminution modérée du DFG
15-29	**Stade 3**: Insuffisance rénale sévère	**Stade 4**: Diminution sévère du DFG
<15	**Stade 4**: Insuffisance rénale terminale†	**Stade 5**: Défaillance rénale

*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques
†le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 ml/min/1,73 m² indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation)

Figure 10 : classification de l'IRC par l'ANAES et le NKF/KDOQI [21]

Il existe des règles de néphroprotection qui prennent toutes leurs valeurs chez le sujet âgé atteint d'une pathologie rénale. La néphroprotection a pour objectif de mettre tous les moyens en œuvre afin de stabiliser l'IR.

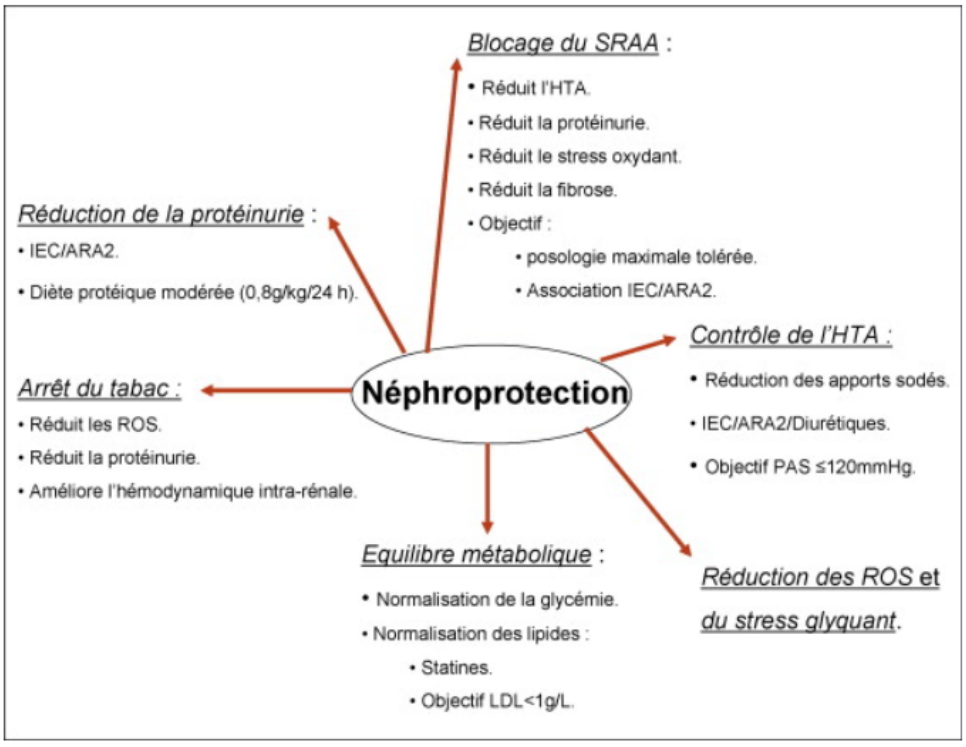


Figure 11 : Principes de néphroprotection [13]
(AGE : *advanced glycation end-products* ; ARA II : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II. HTA : hypertension artérielle ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; LDL : *low density lipoprotein* ; PAS : pression artérielle systolique ; ROS : *reactive oxygen species* ; SRAA : système rénine angiotensine aldostérone)

1.2.1.4 Le vieillissement osseux

Le tissu osseux est un tissu actif, dont le remodelage au long de la vie permet la réparation des microdommages et d'adapter le squelette aux modifications mécaniques. [22]

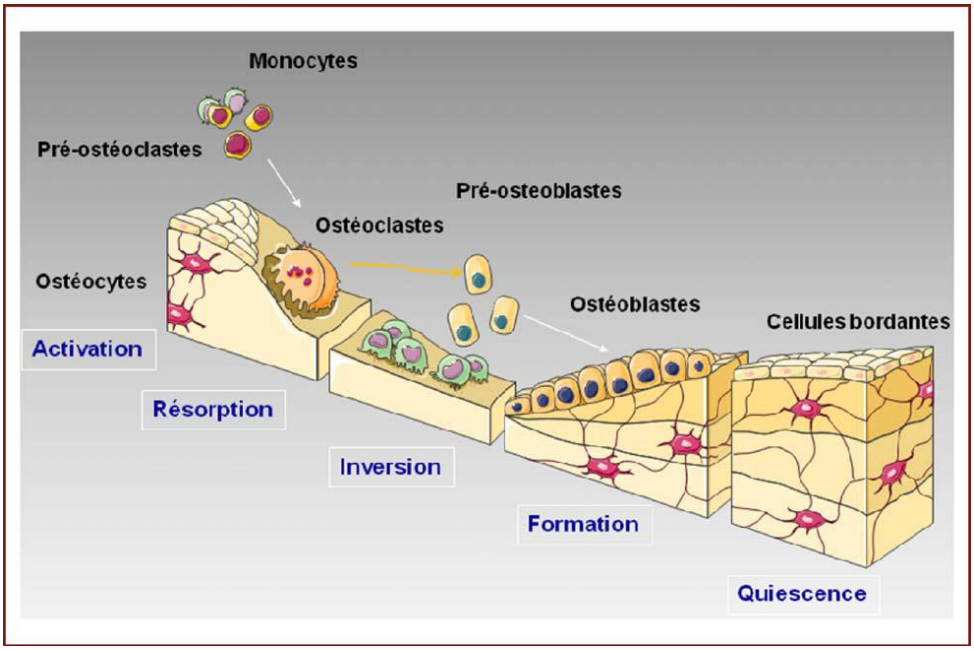


Figure 12 : Cycle du remodelage osseux [22]

Le remodelage osseux est le fruit d'une action couplée entre les cellules qui assurent la résorption et la formation osseuse. [22]

Le remodelage physiologique suit une séquence bien déterminée qui commence par une activation, puis un recrutement des précurseurs ostéoclastiques. Ces cellules vont se différencier en ostéoclastes matures conduisant à une résorption initiale. Il s'en suit la phase d'inversion pendant laquelle les précurseurs de la lignée ostéoblastiques sont attirés sur le site osseux. On observe ensuite une différenciation et une activation des ostéoblastes. La régulation du remodelage osseux et l'activation de ces cellules s'effectue grâce à des facteurs de communication intercellulaire entre ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes. [22]

La formation osseuse diminue avec l'âge pour les deux sexes, alors que la résorption augmente seulement chez la femme ménopausée conduisant à l'ostéoporose et par conséquent à un risque de fractures du col fémoral et aux tassements vertébraux chez les personnes âgées. La masse osseuse diminue régulièrement après 40 ans, de sorte que l'homme perd 40% de son os trabéculaire et 10% de son os cortical entre 20 et 70 ans. Du côté de la femme, elle perd 50% de son capital osseux trabéculaire et 30% de son capital osseux cortical entre 30 et 80 ans. Cette perte osseuse est maximale dans les 10 ans suivant la ménopause. Elle peut être due à une carence en estrogènes, une épaisseur corticale et un diamètre osseux moindre chez la femme que chez l'homme. On note également, lors du vieillissement, une différenciation favorisée vers la voie de l'adipogénèse par rapport à la voie ostéogénique et des précurseurs des cellules osseuses qui perdent progressivement leur capacité de prolifération. Une carence en vitamine D chez les personnes âgées est un facteur de perte osseuse et de fragilité. Les déficits en vitamine D sont dus à un défaut d'ensoleillement, à une carence nutritionnelle et à un déclin progressif de la fonction rénale. Une réduction du taux de vitamine D induit une diminution de l'absorption intestinale du calcium, une hypocalcémie relative et une augmentation des taux de parathormone qui se traduisent par une hyper-résorption et par conséquent une perte osseuse. [2] [22]

1.2.1.5 Le vieillissement du système nerveux et sensoriel

Le vieillissement neurologique périphérique atteint essentiellement les voies nerveuses sensitives. Cliniquement, on observe une disparition des réflexes ostéo-tendineux achilléens pour 40% des sujets âgés. La vitesse de conduction nerveuse, l'amplitude du potentiel sensitif et le potentiel musculaire diminuent avec l'âge de manière variable. On note également une atteinte du système proprioceptif qui est en partie responsable des troubles de l'équilibre faisant intervenir également des afférences visuelles et labyrinthiques. Le vieillissement cognitif normal est minime, on note essentiellement une moindre vitesse de réponse aux tests cognitifs. La diminution régulière de l'acétylcholine au fil de l'âge, neuromédiateur fortement impliqué dans la mémoire, fragilise le cerveau et conduit à des troubles mnésiques fréquents et de la propension au syndrome confusionnel lors d'agressions physiques ou psychologiques. [2]

Le vieillissement sensoriel touche tous les sens du corps humain [23] :

- Au niveau *oculaire*,
près d'une personne de plus de 75 ans sur 3 souffre de problèmes d'acuité visuelle. Les 2 principales maladies retrouvées chez les sujets âgés de 65 à 84 ans sont la cataracte pour 38% et la Dégénerescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) pour 36% des cas de malvoyance.

- Au niveau *auditif*,
on observe une presbyacousie, c'est-à-dire une détérioration de l'audition liée au vieillissement ou à d'autres causes, comme par exemple les médicaments oto-toxiques (dose cumulative d'aminosides, furosémide). D'après les études effectuées, la presbyacousie est due à des lésions au niveau de la strie vasculaire (structure interne de l'oreille riche en vaisseaux, et plus particulièrement de capillaires). La prévalence de la presbyacousie augmente avec l'âge : 80% souffrant de presbyacousie sont des personnes âgées.

- Au niveau *gustatif*,
on observe plusieurs types d'altération possible, tels que l'agueusie (disparition totale du goût), l'hypogueusie (diminution de la sensibilité gustative) et la dysgueusie (distorsions gustatives). Le seuil de perception est augmenté pour toutes les saveurs. Pour le salé, il est multiplié par 11,6 par rapport à l'adulte jeune, celui de l'amer par 7, celui de l'acide par 4,3 et celui du sucré par 2,7. A noter que plus de 250 spécialités médicamenteuses sont impliqués dans des hypogueusies et des dysgueusies.

- Au niveau *olfactif*,
on observe que l'odorat est davantage diminué que ne l'est le goût. Plus des trois quart des personnes âgées de plus de 80 ans ont des difficultés majeures à percevoir et identifier les odeurs.

Le vieillissement sensoriel représente une source de difficultés non négligeables pour les personnes âgées et c'est l'une des principales causes d'altération de leur qualité de vie. [23]

1.2.2 La personne âgée et le médicament

Les effets pharmacologiques observés chez le sujet âgé peuvent être très différents de ceux mis en évidence avec une même dose chez un sujet plus jeune de même sexe et de poids comparable. Ces changements peuvent être dus à des modifications d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

1.2.2.1 Les modifications pharmacocinétiques

Les personnes âgées présentent un certain nombre de changements, dû au vieillissement, importants au regard de la pharmacocinétique (Annexe n°1) :

1.2.2.1.1 Absorption

L'absorption des médicaments se fait selon 3 mécanismes :

- *diffusion passive* : au travers de la barrière physiologique selon le gradient de concentration (du plus concentré vers le moins concentré), permet le passage spontané des substances liposolubles. Ce mécanisme ne nécessite aucune énergie et aucun transporteur.

- *diffusion facilitée* : utilisée pour les substances capables de se fixer sur des protéines transport disséminées dans la membrane de la barrière. Ce phénomène est saturable et le site de fixation sera le lieu de phénomène de compétition. Ce mécanisme fonctionne sans apport d'énergie donc il est considéré également comme un mode passif de transport

- *transport actif* : pour ce mécanisme, on a besoin d'un transporteur et de l'énergie cellulaire. Ce phénomène est saturable et il est le siège de compétition.

D'une manière générale, l'absorption des médicaments est peu modifiée chez le sujet âgé dont l'état de la muqueuse gastrique est identique par rapport à l'adulte.
Cependant, il est important de considérer les modifications physiologiques dues à l'âge au cours de l'absorption, susceptibles de modifier la pharmacocinétique de certains médicaments [24]:
- diminution d'environ 20% de la sécrétion d'acide gastrique entraînant une augmentation du pH gastrique. Ce changement de pH peut entraîner une modification de la dissolution de la forme galénique, de l'état d'ionisation et de la solubilité de certaines molécules, comme par exemple :
→ une diminution de la résorption pour les médicaments acides faibles.
→ une augmentation de la résorption pour les médicaments bases faibles.
→ une majoration de l'absorption pour les médicaments traditionnellement inactivé partiellement par l'acide chlorhydrique comme par exemple la digoxine, la lévodopa, les tétracyclines et les céphalosporines qui vont être mieux absorbées.
- on a un ralentissement de la vidange gastrique, qui améliore la résorption des médicaments peu solubles et la mise en solution des comprimés (digoxine, spironolactone, phénytoïne…) par le biais d'un meilleur contact avec la muqueuse digestive. [25] Ce phénomène de diminution de la vidange gastrique augmente d'un facteur 3 la biodisponibilité orale de la L-dopa chez les sujets âgés parkinsoniens.
- diminution de la motilité intestinale.
- diminution de 40 à 60% du flux intestinal c'est-à-dire du flux splanchnique.
Cette diminution du flux peut entraîner une augmentation des quantités qui parviennent dans la circulation systémique surtout pour ceux ayant un effet de premier passage hépatique, comme par exemple le propranolol. [24]

En général, le changement pharmacocinétique se situe au niveau de la vitesse d'absorption plutôt que de la quantité absorbée. La vitesse d'absorption est appréciée sur la courbe pharmacocinétique par la valeur du t_{max} (temps observé au pic de concentration C_{max}). [24]

Il faut souligner que chez le sujet âgé les formes solides se délitent lentement et de manière incomplète, ce qui limite la phase d'absorption. De ce fait, il faut préférer les formes liquides chez les personnes âgées. [24]

Ce que l'on vient d'expliquer précédemment concerne la voie orale. Les autres voies d'administration sont moins étudiées chez le sujet âgé. Toutefois, il a été montré une diminution de la résorption d'antibiotiques de la classe des bétâ-lactamines (pénicillines et céphalosporines) après injection intramusculaire chez la personne âgée. Ceci pose un problème pour une antibiothérapie prescrite sur plusieurs jours.

En conclusion, prévoir la résorption d'un médicament chez la personne âgée est difficile. La résorption dépend du médicament lui-même, c'est-à-dire de sa forme galénique, des propriétés physicochimiques, et de nombreux facteurs physiologiques qui sont modifiés avec l'âge. [24]

1.2.2.1.2 Distribution

La majorité des médicaments doivent quitter le compartiment sanguin pour les compartiments tissulaires où se situent leurs sites d'action. Cette distribution est appréciée quantitativement par le volume de distribution (V_d), qui peut être modifié en fonction de l'âge. [24]

On définit le volume de distribution V_d, comme étant le volume hypothétique nécessaire pour dissoudre la quantité totale de médicaments résorbée de façon à obtenir une concentration égale à celle du plasma voir celle du sang.

$$V_d = D / C_o$$

avec D = quantité de médicament dans l'organisme

C_o = concentration plasmatique

Des variations du volume de distribution peuvent être à l'origine de modifications de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du médicament à condition que la clairance totale (Cl) chez le sujet âgé varie dans le même sens. [24]

Le volume de distribution peut être modifié par plusieurs paramètres, telles qu'une modification de la composition du corps.

1.2.2.1.2.1 Modifications des différents compartiments tissulaires de l'organisme et de leur perfusion

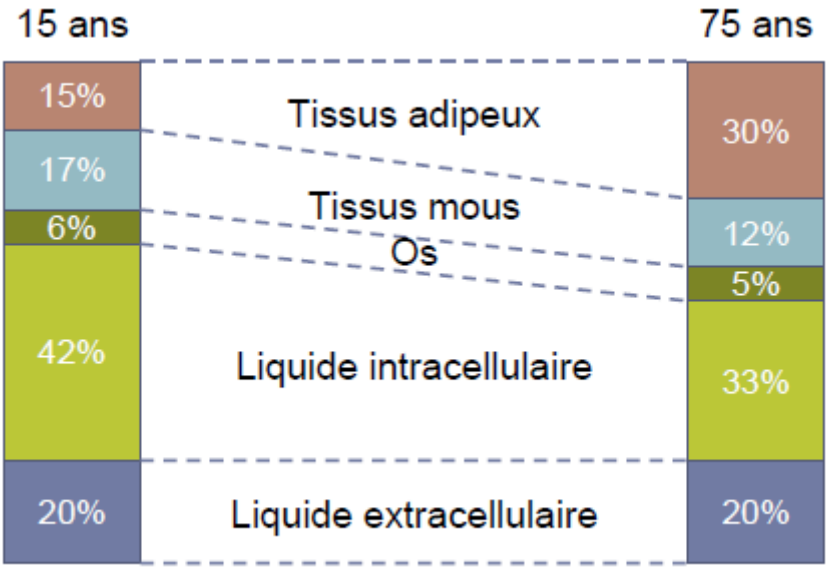


Figure 13 : Répartition de la masse corporelle en fonction de l'âge [26]

La proportion d'eau dans l'organisme diminue de 10 à 15% entre 20 et 80 ans. En revanche, le pourcentage de graisse corporelle par rapport au poids corporel total augmente de 18 à 36% chez les hommes et de 33 à 45% chez les femmes. La diminution relative de l'eau corporelle totale et donc, du compartiment sodique induit des concentrations sanguines (et souvent tissulaires) élevées de certains médicaments hydrosolubles. [27]

La réduction de l'eau totale et de la masse maigre entraîne une diminution du volume de distribution des produits hydrosolubles (paracétamol), qui peut augmenter la concentration au niveau des récepteurs et la toxicité (digoxine).
L'augmentation du tissu adipeux accroît le volume de distribution des médicaments lipophiles : on peut ainsi observer un retard à l'obtention de l'état d'équilibre pour des produits tels que les benzodiazépines, avec un risque d'activité prolongée lors de l'arrêt du traitement. [24]

La cinétique de répartition dans ces différents compartiments va être modifiée par la diminution du débit cardiaque estimée de 1% par an au-delà de 30 ans, et donc par la diminution de la perfusion des organes. De ce fait, le temps de transport à l'organe cible ou au compartiment de stockage peut être diminué ce qui se traduit par un délai d'action prolongé voir dans le cas de redistribution vers un troisième compartiment par une durée d'action également prolongée. [24]

1.2.2.1.2.2 Modification de la fixation aux protéines

Le pourcentage de liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques est un facteur déterminant dans l'intensité de son action pharmacologique. En effet, seule la concentration libre se répartie dans les tissus principalement par un phénomène de diffusion passive, elle est donc la seule forme active pharmacologiquement. [24]

La fixation aux protéines plasmatiques varie dans les deux sens, en raison de la diminution du taux d'albumine sérique et de l'augmentation des α1-glycoprotéines acides et des globulines. Ce phénomène a des conséquences cliniques en cas de réduction simultanée de la clairance d'élimination. La diminution de fixation de l'albumine augmente les risques d'interaction des médicaments fortement liés entre eux.

Antidépresseurs tricycliques	Hypolipémiants (clofibrate, fénofibrate)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Phénytoïne
Anti-vitamine K	Salicylate
Furosémide	Sulfamides hypoglycémiants

Figure 14 : Exemple de médicaments fortement liés à l'albumine [27]

En conclusion, les protéines plasmatiques capables de lier les médicaments sont nombreuses et de natures très différentes. L'augmentation de la fraction libre plasmatique entraîne :
- une diminution transitoire de la concentration plasmatique totale ;
- une augmentation probable des concentrations tissulaires ;
- une modification du volume de distribution (V_d) qui peut être à l'origine d'une majoration des effets thérapeutiques ou de l'apparition de phénomènes toxiques. [24]

D'une manière générale, le volume de distribution (V_d) d'un médicament dépend de ses caractéristiques physicochimiques et de sa liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires. On peut noter également que le changement induit par l'âge dans la composition des compartiments tissulaires joue un rôle important dans la valeur du volume de distribution ainsi que les modifications de la fixation plasmatique. La modification de la liaison plasmatique peut avoir un impact sur les médicaments très liés aux protéines plasmatiques et ayant un index thérapeutique étroit. [24]

1.2.2.1.3 Métabolisation

Certains médicaments sont métabolisés en proportion importante, en conséquence, toutes les modifications physiologiques de la fonction hépatique dues à l'âge sont susceptibles d'avoir des répercussions sur leur métabolisation. En fonction de l'âge, on observe une diminution de la masse hépatique, du flux sanguin hépatique et du pouvoir métabolique hépatique. Globalement, le métabolisme hépatique diminue d'environ 30% après 70 ans et le flux sanguin hépatique diminue de 0,3% à 1,5% par an à partir de 25 ans. [24]

Lors de la métabolisation des médicaments, deux voies entrent en jeu :

- Les voies métaboliques de phase I, en particulier les réactions d'oxydation sont les plus touchées avec l'âge en raison de la diminution de l'activité des enzymes microsomiales et du cytochrome p450. L'antipyrine est une molécule de référence pour déterminer la capacité des mécanismes d'oxydation, donc le ralentissement de ces mécanismes d'oxydation conduit à une diminution de la clairance à l'antipyrine chez les sujets âgés. On note aussi que la déméthylation est également concernée par cette modification. On observe un ralentissement de la déméthylation conduisant à une clairance métabolique diminuée et par conséquent à une augmentation des concentrations plasmatiques qui est source d'effets secondaires plus importants.

- Peu ou pas de changement sont observés dans les processus de conjugaison, biotransformation de phase II. [24]

Une diminution du métabolisme dans son intensité peut avoir une conséquence directe sur la biodisponibilité d'un médicament ayant un effet de premier passage hépatique important. En effet, si le métabolisme est saturé, la biodisponibilité augmente et des phénomènes de toxicité peuvent apparaître en raison d'une plus grande concentration circulante en principe actif. C'est le cas par exemple du propranolol, du métoprolol ou de la lidocaïne conduisant à des conséquences cliniques qui imposent de diminuer les doses des médicaments. [24]

On peut noter que les enzymes microsomiales répondent moins bien au phénomène d'induction enzymatique en fonction de l'âge. Il semble que ceci soit vrai pour beaucoup de médicaments mais avec quelques exceptions comme par exemple le tabac qui a une influence beaucoup plus grande sur la clairance du propranolol du sujet d'âge compris entre 40 et 57 ans que celui de plus de 60 ans (37,9 ± 1,89 ml/h/kg versus 29,6 ± 3,16 ml/h/kg). [24]

Pour le phénomène d'inhibition enzymatique, comme par exemple la cimétidine, on note que l'effet inhibiteur est indépendant de l'âge tant sur le plan quantitatif que qualitatif. [24]

S'il faut s'attendre, dans l'ensemble, à une réduction de la clairance hépatique, il faut souligner que l'âge est loin d'être le seul facteur à intervenir , et que les effets de la dénutrition, d'un syndrome inflammatoire ou de la polymédication sont aussi très importants. [25]

Les médicaments les plus concernés par la diminution du flux sanguin hépatique sont ceux dont la clairance hépatique intrinsèque est élevée tels que la morphine, les bêta-bloquants, le vérapamil par exemple. Pour de tels composés, la clairance hépatique évolue dans le même sens que le débit sanguin hépatique.
La thioridazine, neuroleptique de la famille des phénothiazines, passe par la voie de de déméthylation et a donc une clairance métabolique diminuée. On peut noter également que la désipramine du fait d'un ralentissement de la voie de déméthylation a elle aussi une clairance ralentie et par conséquent une demi-vie plus longue chez le sujet âgé. [24]

Par contre, le paracétamol, par exemple, est conjugué par glucurono et sulfo-conjugaison et aucun changement n'a été observé avec l'âge. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie du paracétamol chez le sujet âgé, aucun phénomène d'accumulation n'est observé après administration en chronique pendant 1 semaine.

Une diminution du métabolisme dans son intensité conduit à une biodisponibilité plus importante des médicaments à premier passage hépatique et à des phénomènes de toxicité pouvant apparaître du fait d'une plus grande concentration circulante en principe actif. Les médicaments impliqués dans ce phénomène sont par exemple le propranolol, le métoprolol ou la lidocaïne où la posologie est diminuée chez les personnes âgées. [24] (Annexe n°2)

1.2.2.1.4 Elimination

L'élimination rénale est l'étape cinétique la plus atteinte par le vieillissement.
Tous les composés hydrosolubles sont éliminés par voie rénale, c'est-à-dire la molécule parent et les métabolites. On peut noter que pour les médicaments fortement éliminés par voie rénale (> 60% de la dose administrée), une diminution de la capacité rénale peut considérablement modifier leur pharmacocinétique.

La clairance de la créatinine permet d'ajuster la posologie des médicaments éliminés par voie rénale. La clairance rénale et par conséquent, la clairance totale de médicaments éliminés par le rein sont diminuées en fonction de l'âge, proportionnellement à la diminution de clairance à la créatinine. Parallèlement on observe un allongement de la demi-vie d'élimination et une augmentation des concentrations à l'équilibre (Css). [24]

Il faut noter également que le métabolisme hépatique conduit à la formation de composés hydrosolubles éliminés par voie urinaire. Quand la fonction rénale est diminuée, l'élimination de ces métabolites est diminuée et leur accumulation conduit à des effets non souhaités voire toxique. [24]

L'étape d'élimination peut être altérée également par des pathologies, comme l'insuffisance cardiaque où l'on observe une réduction des débits locaux, une IH et une IR. [25]

La posologie des médicaments à élimination rénale doit être diminuée par rapport à l'adulte et adaptée au déficit rénal, en tenant compte des recommandations médicales. Cela est aussi vrai pour les médicaments dont le métabolite actif est éliminé par le rein. [28]

L'iatrogénie médicamenteuse représente l'une des premières causes d'hospitalisation du sujet âgé et les modifications structurales et fonctionnelles du rein âgé font de cet organe une cible particulièrement sensible. La conséquence qu'il faut en tirer porte essentiellement sur la réduction des doses des médicaments à élimination rénale ayant une marge thérapeutique étroite de manière à limiter l'iatrogénie de ces sujets souvent polymédiqués. [13]

Les médicaments dont le praticien doit se méfier lors de la prescription chez le sujet âgé dû au vieillissement rénal sont : (Annexe n°3)

- *Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

Les AINS possèdent une toxicité rénale et modifient la vascularisation glomérulaire en inhibant la synthèse des prostaglandines au niveau de l'artère afférente entraînant une vasoconstriction et une diminution du flux sanguin glomérulaire à l'origine d'une IR fonctionnelle (IRF) allant parfois jusqu'à la nécrose tubulaire. Ils peuvent également générer des néphropathies interstitielles immuno-allergiques.

- *Les IEC et les ARA II*

Les IEC et les ARA II n'ont pas de toxicité rénale directe, mais peuvent en cas d'hémodynamique altérée et/ou de pathologie rénovasculaire être responsables d'une IRF.

- *Les diurétiques*

Les diurétiques thiazidiques perdent leur efficacité en dessous de 30 mL/min/1,73m^2. Seuls les diurétiques de l'anse sont indiqués. En raison d'une dysrégulation de l'homéostasie de l'eau et du sel, le risque de déshydratation augmente chez la personne âgée sous diurétiques. Certaines situations (vomissements, diarrhées, hyperthermie, canicule…) nécessitent d'adapter leur posologie voire de les interrompre transitoirement.

- *Les aminosides et les produits de contraste iodés*

Ils sont à manier avec prudence. Les aminosides s'accumulent dans les cellules tubulaires proximales avec formation de nombreux lysosomes bloquant le métabolisme cellulaire et entraînant une nécrose tubulaire d'autant plus qu'il existe une déshydratation ou une association à d'autres médicaments néphrotoxiques. La

toxicité rénale des produits de contraste iodés est liée à leur structure chimique, cela leur confére des propriétés hyperosmolaires. Eliminés par filtration glomérulaire uniquement, ils peuvent être responsables d'IR Aiguë (IRA) par toxicité directe ou en modifiant l'hémodynamique intrarénale. [13]

D'une manière plus générale, le vieillissement s'accompagne de modifications des organes impliqués dans le métabolisme et dans l'élimination des médicaments. La conséquence en est le plus souvent une augmentation de la demi-vie d'un produit avec un risque d'accumulation, potentiellement toxique et pourvoyeuse d'effets. [13]

1.2.2.2 Les modifications pharmacodynamiques

La pharmacodynamie s'intéresse aussi bien à la fixation du médicament aux récepteurs qu'aux effets qui en résultent. L'âge intervient à la fois sur le nombre et l'affinité de nombreux récepteurs et sur les mécanismes de régulation des grands systèmes homéostatiques, expliquant par là une plus grande sensibilité aux médicaments et à leurs effets indésirables.

Le vieillissement est responsable d'une diminution de l'adaptabilité aux changements de l'environnement. De ce fait, on observe le plus souvent chez les personnes âgées une majoration des effets usuels des médicaments.

1.2.2.2.1 L'altération des contrôles homéostatiques

Cette altération concerne plusieurs domaines :

- *L'adaptation circulatoire à l'orthostatisme* est diminuée chez le sujet âgé avec une augmentation des phénomènes d'hypotension orthostatique et de leurs conséquences (malaise, chutes). La personne âgée présente donc une sensibilité accrue à de nombreux produits ayant un impact sur le système vasculaire (vasodilatateurs) et sur le volume plasmatique (diurétiques). Les médicaments agissant sur le système nerveux autonome sont susceptibles d'entraîner ce type d'effets secondaires.

- *Le tonus postural*. Du fait de la baisse de tonus musculaire, de l'atteinte des systèmes d'intégration proprioceptifs, des troubles visuels, les troubles de l'équilibre sont très fréquents chez le sujet âgé. Il en résulte une augmentation de la sensibilité à la plupart des sédatifs centraux, en particulier les benzodiazépines à cause de leur effet sur le tonus musculaire, et un risque de chute plus important. D'autres médicaments peuvent également altérer le tonus postural, comme les neuroleptiques, les somnifères et les tranquillisants.

- *La thermorégulation.* Les mécanismes de régulation de la température centrale peuvent être également altérés, et le risque d'hypothermie médicamenteuse est réel.

- *Le fonctionnement des muscles viscéraux.* La diminution de la mobilité intestinale fragilise le sujet âgé face aux effets des médicaments qui agissent sur le système nerveux autonome, comme par exemple les anticholinergiques, et la constipation, voire l'iléus fonctionnel, sont souvent présents chez les personnes âgées dénutries et alitées. Au niveau urinaire, on peut noter une instabilité vésicale qui favorise l'incontinence d'origine iatrogène et la survenue de rétention urinaire.

- *Le fonctionnement cognitif*

Le fonctionnement cognitif est fragile chez le sujet âgé, même en l'absence de syndrome démentiel avéré, ce qui permet d'expliquer le rôle confusogène de

nombreux produits, comme par exemple les bêta-2-stimulants, la théophylline, les sédatifs et stimulants centraux. [25]

1.2.2.2.2 Les modifications des récepteurs avec l'âge

Chez la personne âgée, il y a une diminution du nombre des récepteurs bêta-adrénergiques et de leur affinité, ce qui explique une baisse de la sensibilité des sujets âgés aux bêtabloquants.

On note également une plus grande sensibilité aux produits actifs, à concentrations plasmatiques égales, pour certains médicaments, tels que les benzodiazépines, les IEC, les anticoagulants et la digoxine. [25]

1.2.2.3 Polypathologie et polymédication

La polypathologie est une indication légitime de polymédication. La polymédication augmente le risque iatrogène, diminue la qualité de l'observance et a un coût élevé. (Annexe n°4)

Plusieurs modalités de traitement suboptimale chez le sujet âgé ont été décrites :

- l'excès de médicaments (« overuse ») qui concerne la prescription de médicaments pour lesquels il n'y a pas d'indication ou qui ont une efficacité limitée.
- la prescription inappropriée (« misuse ») qui est le plus souvent définie par le fait que le risque du médicament dépasse le bénéfice escompté.
- l'insuffisance de traitement (« undereuse »), c'est l'absence de prescription de médicaments ayant prouvé leur efficacité. [28]

Le prescripteur doit acquérir un « réflexe iatrogène », en considérant le tout nouveau symptôme comme un effet indésirable possible, en réalisant une réévaluation régulière du traitement médicamenteux chez la personne âgée pour en contrôler l'observance, l'efficacité et la tolérance, pour adapter la posologie, voire interrompre le médicament. (Annexe n°5)

L'Organisation Mondiale de la Santé a mis au point les 10 règles de prescription applicables aux personnes âgées :

1. S'interroger sur la nécessité de prescrire des médicaments. Le diagnostic étiologique est-il juste et complet ? Le traitement médicamenteux est-il vraiment nécessaire ?
2. Ne prescrire que lorsqu'on a la certitude d'un bénéfice thérapeutique. Bien réfléchir avant de prescrire des médicaments susceptibles d'avoir des effets secondaires importants et envisager les autres possibilités.
3. Penser à la posologie. Est-elle appropriée compte tenu des modifications éventuelles de l'état physiologique du patient et des fonctions rénales et hépatiques lors de la prescription ?
4. Penser à la présentation du médicament. Faut-il prescrire des comprimés ou donner la préférence à une forme injectable, à des suppositoires ou à un sirop ?
5. Ne pas oublier que l'apparition de nouveaux symptômes peut être due aux effets secondaires ou, plus rarement, à l'arrêt d'un médicament. Eviter (sauf exception) de traiter un effet secondaire d'un médicament en prescrivant un autre médicament.

6. Etablir une histoire précise des prises médicamenteuses. Evoquer la possibilité d'interactions avec des autres substances que le patient peut prendre en cachette, telles que plantes médicinales ou autres remèdes non prescrits, médicaments anciens conservés dans l'armoire à pharmacie, ou médicaments procurés par un tiers.
7. N'utiliser des associations à proportions fixes de médicaments que lorsqu'elles sont logiques, bien étudiées, et qu'elles aident à l'observance ou améliorent la tolérance ou l'efficacité du traitement. Peu d'associations remplissent ces conditions.
8. Si un médicament est ajouté, envisager l'arrêt d'un autre médicament.
9. Essayer de vérifier l'observance thérapeutique (compter les comprimés qui restent…). S'assurer que des instructions adéquates ont été données au patient (ou à son entourage), et qu'elles ont été comprises.
10. Il est tout aussi important de savoir arrêter un traitement que de savoir le débuter. [29]

L'iatrogénie médicamenteuse représente l'une des premières causes d'hospitalisation du sujet âgé.
Certains médicaments nécessitent des précautions d'emploi chez le sujet âgé - le plus souvent une adaptation posologique ou un espacement des prises - d'autres sont déconseillés ou contre-indiqués. [13]

2 L'oncogériatrie

2.1 Epidémiologie des cancers chez les personnes âgées

En 2011, 211 743 nouveaux cas de cancers (dont 39,7% chez la femme) sont estimés chez les personnes âgées de 65 ans et plus, soit 57,9% des cancers estimés tous âges confondus. Pour les personnes les plus âgées (85 ans et plus), 33 721 nouveaux cas de cancers sont estimés, soit 9,23% de l'ensemble des cas de cancers diagnostiqués (7,41% chez l'homme et 11,6% chez la femme). [30]
(Annexe n°6)

Les cancers dont l'incidence estimée en 2011 est la plus élevée chez les 65 ans et plus, tous sexes confondus, sont :

- les cancers de la prostate : 49 396 cas, soit 23,3%
- les cancers du côlon-rectum : 28 688 cas, soit 13,5%
- les cancers du sein : 21 749 cas, soit 10,3%
- et les cancers du poumon : 20 590 cas, soit 9,72%

Ces cancers représentent 56,9% de l'ensemble des cancers incidents pour cette tranche d'âge.

En 2011, 106 301 cas de décès sont estimés chez les personnes âgées de 65 ans et plus (dont 43,9% survient chez la femme), soit 71,9% des décès par cancer. Pour les personnes âgées de 85 ans et plus, le nombre de décès est estimé à 30 320, soit 20,5% de l'ensemble de la mortalité par cancer.
Les cancers engendrant le plus grand nombre de décès sont :

- les cancers du poumon : 17 435 décès, soit 16,4%
- les cancers du côlon-rectum : 14 314 décès, soit 13,5%
- les cancers de la prostate : 8 114 décès, soit 7,63%
- et les cancers du sein : 7 316 décès, soit 6,88%

ce qui représentent 44,4% de l'ensemble des décès des personnes âgées de 64 ans et plus. [30]

2.2 Une nouvelle discipline

2.2.1 Définitions

Selon Droz et Courpron, l'oncogériatrie est définie comme une « approche multidimensionnelle et pluridisciplinaire des moyens éthiquement les plus appropriés de prise en charge du sujet âgé atteint de cancer aux différentes étapes de la maladie ». [31]
L'oncogériatrie permet grâce à une évaluation gériatrique d'élaborer et de manager le Programme Personnalisé de Soins (PPS) du malade âgé atteint d'un cancer. [32]

Auparavant, Balducci affirmait qu'il fallait répondre à quelques questions pour assurer une prise en charge idéale chez le patient âgé atteint d'un cancer :
- Le patient va-t-il mourir de son cancer ou avec son cancer ?
- Le traitement va-t-il apporter plus de bénéfices que de souffrance ?
- Qu'est-il nécessaire de savoir sur le cancer du patient pour le traiter ?
- Qu'est-il nécessaire de savoir sur le patient pour pouvoir traiter son cancer ? [33]

Le problème était toujours le même, c'est-à-dire que l'âge est un paramètre insuffisant pour répondre à ces questions, en raison de la grande hétérogénéité des personnes âgées entre elles. Chaque personne âgée, comme nous l'avons vu précédemment est différente tant au point de vue de son état fonctionnel, de ses pathologies associées, de son état nutritionnel, cognitif et thymique et de sa situation sociale. Pour ces raisons, nous en avons conclu que seul l'âge n'est pas suffisant pour établir le pronostic, définir une démarche diagnostique, thérapeutique individualisée et cohérente. De ce fait, la notion d'oncogériatrie a vu sa croissance augmenter rapidement au fil des dernières années.

2.2.2 Au niveau national : Le plan cancer 2009-2013

2.2.2.1 Objectifs

Le Plan cancer 2009-2013 est la suite du rapport remis au Président de la République par le Pr Jean-Pierre Grünfeld en février 2009 : « Recommandations pour le plan cancer 2009-2013 ».
Celui-ci s'inscrit dans la continuité du Plan cancer 2003-2007 et repose, en partie, sur le socle de ses mesures, qu'il va falloir pour beaucoup consolider, certaines en assurer l'application, et d'autres en adapter la mise en œuvre.

Ce nouveau plan cancer met surtout l'accent :

- Sur de nouveaux efforts de recherche et d'innovation intégrant leur « transfert » au système de santé ;
- Sur une meilleure prise en compte des inégalités de santé face au cancer et à la mise en œuvre de mesures, visant leur correction ;
- Sur le renforcement de la coordination des soins et de son extension au-delà de l'hôpital par une meilleure implication des médecins traitants ;
- Sur de nouvelles initiatives sanitaires et médico-sociales pour mieux accompagner les personnes dans « la vie pendant et après le cancer ». [34]

Il se compose de 5 axes, 30 mesures et 118 actions.
Voici les 5 axes du plan cancer :

- *Recherche :* assurer le transfert rapide des avancées de la recherche au bénéfice de tous les malades.
- *Observation:* mieux connaître la réalité des cancers en France.
- *Prévention-dépistage :* prévenir pour éviter des cancers ou réduire leur gravité.
- *Soins :* garantir à chaque patient un parcours de soins personnalisés et efficaces.
- *Vivre pendant et après le cancer* : améliorer la qualité de vie pendant et après la maladie, combattre toute forme d'exclusion. [35]

2.2.2.2 Mesures impliquées à l'oncogériatrie

Deux mesures du plan cancer 2009-2013 concernent plus particulièrement les sujets âgés :

- La mesure 4, plus particulièrement le point 4.2, appelle à l'augmentation des inclusions dans les essais cliniques en cancérologie des personnes âgées. Il est écrit « L'oncogériatrie doit bénéficier de projets de recherche spécifique, notamment sur les stratégies de traitements et l'usage de nouveaux médicaments. L'objectif pourrait être un taux d'inclusions de 5% chez les

sujets âgés (+ 75 ans) en 5 ans. L'association de ces recherches à des études sur les mécanismes biologiques communs au vieillissement et à la cancérogénèse sera stimulée. » [36]

- La mesure 23 décrit que « la prise en charge d'un cancer chez une personne âgée nécessite une réelle coordination entre oncologues et gériatres pour offrir aux patients les meilleures chances de guérison tout en conservant une qualité de vie spécifique des personnes âgées ». Pour atteindre cet objectif, cette mesure recommande « de mieux soigner les personnes âgées atteintes de cancer par une meilleure coordination des prises en charge qui associera les soins et le suivi social, en intégrant complètement le médecin traitant et les professionnels de proximité ».
  Pour ce faire, le Plan Cancer II, point 23.4, prévoit de s'appuyer sur les 15 Unités Pilotes de Coordination en OncoGériatrie (UPCOG) créées à titre expérimental sous l'impulsion de l'INCa dans 13 régions. Il prévoit « d'évaluer les Unités Pilotes de Coordination en OncoGériatrie et d'élaborer des recommandations sur le déploiement national de ces unités ».
  En outre, il stipule deux recommandations complémentaires qui sont :
  - « finaliser l'étude clinique sur l'outil d'évaluation gériatrique (étude ONCODAGE) et généraliser son utilisation à compter de 2011 » ;
  - « élaborer des recommandations de stratégie de prise en charge adaptées aux personnes âgées pour les cancers ayant la plus grande incidence à partir de 2010 ». [37]

Il faut souligner que le pilotage et le suivi de la mise en œuvre du plan sont séparés de l'évaluation du plan.
L'INCa assure le suivi des actions du plan grâce à une équipe dédiée, responsable devant le comité de pilotage du plan, qui est spécifiquement chargée :

- De suivre la mise en œuvre des actions du plan, notamment avec l'aide des indicateurs de chaque action et de collecter les données nécessaires au suivi des indicateurs;
- D'identifier les difficultés rencontrées par les pilotes d'actions dans la mise en œuvre de ces actions et d'alerter si nécessaire le président du comité de pilotage.

L'INCa est tenu de présenter annuellement l'état d'avancement du plan.
L'évaluation du plan est sous la responsabilité du Haut conseil de la santé publique et de l'Agence d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (AERES), pour les mesures de l'axe recherche. Deux évaluations du Plan cancer sont prévues : l'une à mi-parcours à la fin 2011 et l'autre à la fin du plan 2013. Les rapports de synthèse de ces évaluations seront remis au Président de la République et aux ministres concernés. [38]

La phase pilote des UPCOG s'est terminé en mars 2011 par le lancement d'un appel à projet mettant fin aux UPCOG mais visant à soutenir le déploiement national d'unités de coordination en oncogératrie (UCOG).
Les unités de coordination en oncogériatrie ont quatre principaux objectifs **:**

- Mieux adapter les traitements des patients âgés atteints de cancer par des décisions conjointes oncologues-gériatres ;
- Promouvoir la prise en charge de ces patients dans la région afin de la rendre accessible à tous ;
- Contribuer au développement de la recherche en oncogériatrie, notamment en impulsant des collaborations interrégionales ;
- Soutenir la formation et l'information en oncogériatrie.

Le déploiement des UCOG va se poursuivre dans les prochains mois avec de nouvelles unités qui vont être identifiées au premier trimestre 2012. [39]

Figure 15 : Répartition géographique des 15 unités pilotes de coordination en oncogériatrie en 2009 [39]

2.2.3 Au niveau international : la SIOG

La Société Internationale d'Oncologie Gériatrique, ou SIOG, a été fondée en 2000. Le principal facteur de risque pour le cancer est l'âge, et avec le vieillissement de la population mondiale, un défi épidémiologique majeur est devant nous.

Son but est de favoriser le développement des professionnels de la santé dans le domaine de l'oncologie gériatrique, afin d'améliorer le traitement du cancer chez les personnes âgées. Elle encourage les efforts effectués dans la formation, la recherche, la politique et les soins. La SIOG est une société multidisciplinaire, qui se compose d'oncologues et de gériatres, ainsi que des professionnels paramédicaux. Une conférence annuelle est organisée pour permettre à tous de partager leurs résultats.

La SIOG possède des membres dans plus de 40 pays à travers le monde. [40]

2.3 Evaluation oncogériatrique

Le premier à poser les bases théoriques de l'évaluation gériatrique en oncologie a été Balducci qui a proposé un arbre décisionnel thérapeutique basé sur une répartition de la population âgée atteinte de cancer en fonction de leur espérance de vie. Celui-ci repose sur la comparaison de l'espérance de vie spontanée hors cancer à celle de la pathologie néoplasique. Cette comparaison a permis de détecter trois groupes :

- Les sujets « Balducci 1 » ou « harmonieux », sans « comorbidité », dont l'espérance de vie est liée uniquement à la pathologie cancéreuse et dont la prise en charge se calque sur celles des patients plus jeunes ;

- Les sujets « Balducci 2 » ou « intermédiaires », où jouent les vulnérabilités de la maladie néoplasique et de comorbidités, pour lesquels seront proposés soit une réadaptation en vue d'une prise en charge classique, soit des thérapeutiques adaptées ;
- Les sujets « Balducci 3 » ou « très fragiles » dont le pronostic est engagé à court/moyen terme et orientés vers une prise en charge palliative.

Au-delà de cette approche théorique, les objectifs « d'une certaine forme d'évaluation gériatrique en oncologie » sont :

- d'évaluer l'espérance de vie individuelle, de hiérarchiser l'importance pronostique des différentes maladies dont souffre le patient, y compris le cancer ;
- d'évaluer les réserves fonctionnelles du patient (perte progressive de la tolérance au stress), afin de prédire les toxicités des traitements ;
- de reconnaître et de résoudre des situations comme la dépression ou la dénutrition susceptibles d'altérer la qualité de vie du patient et de diminuer la tolérance aux traitements anticancéreux.

Cette classification de Balducci pose le problème théorique non seulement de l'estimation de l'espérance de vie hors cancer, mais aussi de l'évaluation de la survie liée au cancer, elle-même influencée par la situation carcinologique (cancer local ou métastatique, histologie) et les covariables de l'évaluation gériatrique. [41]

La réalisation de l'évaluation gériatrique pour les sujets âgés atteints d'un cancer est fortement recommandée par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) américain et la SIOG. [42]

La première recommandation du NCCN était que « le vieillissement étant très individuel, le meilleur guide de traitement du patient âgé atteint de cancer est fourni par l'évaluation gériatrique approfondie qui passe en revue différents champs tels que l'état fonctionnel, les co-morbidités, les conditions socio-économiques, l'état nutritionnel, la polymédication et la présence ou l'absence de syndromes gériatriques ». [43]

L'évaluation gériatrique est indiquée pour les malades âgés dont le maintien à domicile est ou peut être remis en cause par un problème physique et/ou psychique et/ou fonctionnel et/ou environnemental. La population cible de l'évaluation gériatrique en oncologie est les patients âgés polypathologiques, polymédicamentés, en perte d'indépendance et/ou d'autonomie. [44]

2.3.1 Evaluation gériatrique approfondie (EGA)

Définition

L'EGA est une approche multidimensionnelle, souvent pluridisciplinaire dont l'objectif est :

- d'identifier les différents problèmes d'une personne âgée ;
- d'évaluer ses ressources et ses faiblesses, ses besoins d'aides ;
- de définir un programme personnalisé de soins. [45]

Intérêt :

L'EGA permet de préciser l'espérance de vie individuelle, d'évaluer les réserves fonctionnelles, d'identifier des pathologies telles que dépression et dénutrition, et de hiérarchiser les différents problèmes de santé du patient. Elle a pour but de

préserver ou d'améliorer l'autonomie, l'état fonctionnel et la qualité de vie de la personne âgée.
En oncologie, son intérêt est multiple : elle apporte des éléments sur la tolérance prévisible des traitements et sur le risque de mortalité. [45]
C'est la méthode d'évaluation la mieux validée pour estimer l'état de santé d'une personne âgée. Elle a été initialement développée par des gériatres, et englobe un nombre important de domaines cliniques.
L'EGA est une action médicale organisée en 5 étapes permettant la mise en place et le suivi de recommandations. [46]

2.3.1.1 Première étape : Recueil des informations et mise en place des stratégies thérapeutiques urgentes

Cette étape passe par un examen physique complet tenant compte des spécificités gériatriques, complété par des examens complémentaires simples. Les examens complémentaires plus complexes sont réalisés seulement s'ils peuvent déboucher sur une action thérapeutique utile. [46]

Les principaux outils standardisés utilisés dans cette première étape sont :

2.3.1.1.1 L'évaluation de l'état fonctionnel, autonomie

L'évaluation de l'état fonctionnel est un déterminant majeur de la qualité de vie d'une personne âgée, donc le noyau de l'évaluation gériatrique, c'est l'étape ultime.
Le statut fonctionnel prédit la survie, la toxicité de la chimiothérapie, la morbidité postopératoire et la mortalité. [47]
En effet, le niveau d'incapacité n'est pas uniquement lié à la sénescence mais aussi à la présence de pathologies dont le contrôle entraîne directement une diminution du niveau d'incapacité. Cette évaluation nécessite une recherche systématique des aptitudes de l'individu à réaliser une activité donnée, à l'aide d'une grille d'évaluation validée. [44]

On utilise 2 échelles :

- La première, *l'échelle de l'indépendance dans les activités de la vie quotidienne (AVQ ou ADL) ou indice de Katz* : Elle apprécie les activités de base de la vie quotidienne, telles que l'hygiène corporelle, l'habillage, la possibilité d'aller aux toilettes, la continence, les déplacements et l'alimentation. (Annexe n°7)
Le score global s'échelonne de 0 (totalement dépendant) à 6 (totalement autonome).
Ce score ne permet pas de décider de l'autonomie ou de la dépendance mais plutôt d'évaluer avec précision la quantité d'aides (repas à domicile, aide-ménagère, auxiliaire de vie, protection juridique) à mettre en place le cas échéant et de comparer le patient à des périodes différentes. [48]
A signaler qu'il existe plusieurs échelles ADL, avec des différences sur les points attribués ou les items. En général, un faible indice ADL (c'est-à-dire un haut degré de déficience physique) identifie un patient avec un risque important de développer des complications au traitement. [49]

- La deuxième, *l'échelle d'activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ ou IADL), de Lawton*, permet d'explorer un niveau plus complexe de la fonction. Cette échelle concerne la capacité de vivre seul de manière autonome (faire ses courses, son ménage, jardiner, bricoler…). Ces activités mettent bien en évidence les difficultés cognitives qui peuvent ne pas sauter aux yeux au premier abord.

Quatre items de l'échelle IADL permettent de dépister les sujets qui présentent une démence non encore diagnostiquée, ou qui la développeront dans l'année. Ces quatre items sont la capacité de gérer seul ses médicaments, son budget, de téléphoner, d'utiliser les moyens de transport. [48] (Annexe n°8)
La perte d'autonomie pour l'une de ces activités est associée à une augmentation de la mortalité à 2 ans. [50]

Ces grilles d'évaluation de l'autonomie (ADL et IADL) peuvent être remplies par le patient en auto-questionnaire ou par la famille, si le patient ne peut y répondre, avant la consultation. Il a été montré que l'évaluation de son état par le patient lui-même est plus exacte que celle faite par la famille ou par un soignant à condition qu'il n'y ait pas de troubles cognitifs. [48]
A noter que ces 2 grilles d'évaluation ont une influence directe sur le pronostic vital lors de la prise en charge initiale. [41]

- Une troisième échelle peut être utilisée, c'est la *grille nationale française AGGIR* (Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources), qui constitue un outil destiné à évaluer le degré de perte d'autonomie ou le degré de dépendance, physique et psychique dans l'accomplissement de leurs actes quotidiens. [51] (Annexe n°9)

Ces échelles sont universellement acceptées et peuvent être utilisées également pour déterminer l'emplacement de vie ainsi que la nécessité d'une assistance à l'autonomie ou pour des soins infirmiers spécialisés.
Cette évaluation de l'état fonctionnel fournit des renseignements essentiels au processus de prise de décision car elle peut aider à la tolérance des traitements. [49]

2.3.1.1.2 L'évaluation des capacités posturo-locomotrices et le risque de chute

Les troubles de la marche et l'équilibre ont un impact dramatique sur la santé d'un individu car ils sont corrélés à une augmentation du risque de chutes et de blessures associées. Il est donc évident que l'évaluation de la mobilité est un élément important dans l'évaluation gériatrique. Idéalement, l'évaluation gériatrique doit combiner l'information sur la mobilité obtenue à partir d'un interrogatoire (antécédents médicaux et/ou des questionnaires de mobilité), ainsi que l'examen physique et les tests de performance.
L'interrogatoire du patient permet d'évaluer le nombre de chutes dans les trois derniers mois, les circonstances de celles-ci et de connaître le retentissement psychologique de ses chutes.
L'examen physique se concentre plus particulièrement sur les systèmes neurologiques et musculo-squelettiques et doit être complété par les tests de performance.
Ces **tests de performance** permettent d'évaluer l'équilibre, la marche et la force musculaire des membres inférieurs. [49]

Il en existe plusieurs qui sont couramment utilisés:

- *Le Test de Tinetti appelé également Performance Oriented of Mobility Assessment (POMA) :* (Annexe n°10) Il permet d'évaluer avec précision les anomalies de l'équilibre et de la marche du sujet âgé au cours de diverses situations de la vie quotidienne. Il ne nécessite pas d'expérience particulière de l'examinateur, mais cependant il est un peu long et exige une bonne participation du sujet. Il se compose de deux parties: un temps d'étude des anomalies de l'équilibre reposant sur 9 situations posturales et un temps d'étude de la marche. [52]

- *« Get up and Go test »* : Ce test peut être facilement effectué par le médecin lors de la consultation. Il est rapide et facile à faire exécuter : le patient est installé dans un fauteuil avec accoudoirs. On lui demande de se lever, de traverser la pièce (3m), de faire demi-tour, de revenir s'asseoir dans le fauteuil, en moins de 20 secondes. Le risque de chute est côté de 0 (aucun risque) à 5 (risque majeur). Un score supérieur à 3 ou un temps de réalisation supérieur à 20 secondes témoigne d'un risque de chute important. [48]

- *station monopodale* : Le patient qui tient plus de 5 secondes sur une jambe, sur un sol dur, témoigne d'un excellent équilibre. Ce test permet de déterminer les sujets les plus fragiles et à risque de chutes. [48]

Il faut également penser à prendre en considération la sécurité à la maison, c'est-à-dire déceler les dangers potentiels qui peuvent conduire à une situation de déséquilibre ou de chute du patient et apporter des solutions au problème rencontré.
Certaines actions correctrices comme la rééducation d'un trouble de la statique, le port de chaussures adaptées, l'intervention d'un ergothérapeute à domicile peuvent être bénéfiques. [50]

2.3.1.1.3 L'évaluation des comorbidités

Les comorbidités sont définies comme des affections qui coexistent mais ne sont pas liées à la pathologie étudiée. [42]
Elles sont un indicateur pronostique clé. Leur présence est associée à une réduction de l'espérance de vie et à une moins bonne tolérance aux traitements. [53]
A noter que l'incidence des comorbidités augmente avec l'âge.

Dans une étude conduite chez des patientes ménopausées âgées de plus de 65 ans et traitées pour un cancer du sein, six comorbidités ou marqueurs (diabète, IR, cardiopathie ischémique, antécédent d'autre cancer, hépatopathie et tabagisme) ont été identifiés comme prédictifs pour une mortalité accrue à 3 ans. [41]
Dans une autre étude [54], on peut observer qu'un effet similaire de la comorbidité sur la survie a été démontré dans une étude portant sur 936 femmes atteintes de cancer du sein au stade précoce. Les patientes avec 3 ou plus des 7 comorbidités sélectionnées étaient 20 fois plus susceptibles de mourir d'autres causes que du cancer du sein, et les patientes présentant une comorbidité sévère possèdent un taux de mortalité plus élevé que les patientes sans facteur de comorbidité.
De même, une évaluation de 162 patientes âgées de plus de 60 ans ayant été traités avec une chimiothérapie dose-dépendante, pour la phase I à III pour un cancer du sein a suggéré qu'un indice de comorbidités de Charlson de 1 ou plus est associé à un risque accru de toxicité (grade 3 et 4). Il est intéressant de noter que dans cette étude 22% des patients ont abandonné le traitement avant les 8 cycles prévus.
Les comorbidités peuvent avoir un impact sur la tolérance des traitements anticancéreux, sur la morbidité et la mortalité des personnes âgées atteintes d'un cancer. [54]

Toutes les pathologies associées doivent être soigneusement recherchées chez les patients ayant un cancer du fait des contre-indications aux traitements que peuvent constituer une insuffisance cardiaque, une IR ou une neuropathie. Il est parfois difficile de retracer avec précision les antécédents médicaux des patients âgés. Le repérage grâce aux traitements n'est pas toujours suffisant du fait du grand nombre de médicaments prescrits après 70 ans, dû à des présomptions diagnostiques insuffisamment étayées et parfois maintenues plus longtemps que nécessaire. Une réévaluation précise des traitements est donc la plupart du temps indispensable. [48]

	Prostate	Poumon	Colorectal
	N = 4623 (100%)	N = 3793 (100%)	N = 2755 (100%)
Hypertension artérielle	1694 (36,6%)	1428 (37,7%)	1140 (41,4%)
Angor	588 (12,7%)	539 (14,2%)	332 (12,1%)
Diabète	458 (9,9%)	421 (11,1%)	429 (15,6%)
Maladie respiratoire	363 (7,9%)	1081 (28,5%)	321 (11,7%)
Infarctus du myocarde	308 (6,7%)	375 (9,9%)	221 (8,0%)
Antécédents de tumeur solide	281 (6,1%)	681 (18,0%)	393 (14,3%)
AVC	136 (2,9%)	202 (5,3%)	146 (5,3%)
Maladie gastrique/intestinale	121 (2,6%)	191 (5,0%)	129 (4,7%)
Troubles psychiatriques	99 (2,1%)	182 (4,8%)	112 (4,1%)
Insuffisance cardiaque	84 (1,8%)	194 (5,1%)	150 (5,4%)

	Sein
	N = 4479 (100%)
Hypertension artérielle	1544 (34,5%)
Antécédents de tumeur solide	554 (12,4%)
Diabète	464 (10,4%)
Maladie respiratoire	366 (8,2%)
Troubles psychiatriques	260 (5,8%)
Angor	190 (4,2%)
Obésité	173 (3,9%)
Infarctus du myocarde	137 (3,1%)
AVC	125 (2,8%)
Maladie gastrique/intestinale	108 (2,4%)

Figure 16 : Comorbidités les plus fréquentes par site tumoral [55]

Comme mentionné ci-dessus, l'HTA est la maladie la plus commune de comorbidité indépendamment du site tumoral. Les femmes atteintes d'un cancer du sein sont beaucoup moins susceptibles d'avoir des comorbidités cardiaques type l'angor (4%) et l'infarctus du myocarde (3%). Il faut remarquer que les patientes atteintes de cancer du sein sous observation sont plus jeunes que leurs homologues masculins pour les 3 autres types de cancer étudiés. Il a été suggéré que les femmes développent des maladies cardio-vasculaires plus tard que les hommes. [55]
L'hyperinsulinémie est associée à une mauvaise survie spécifique au cancer de la prostate, cancer du côlon et cancer du sein. [47]

Il existe plusieurs échelles évaluant l'impact sur la survie selon le nombre et la sévérité des comorbidités possible chez les personnes de plus de 65 ans : [50]

- *l'indice de Charlson* (Annexe n°11) a été validé chez les patients âgés porteurs de cancers, et il est corrélé avec la survie sans progression. [56]
Il prend en compte **l'âge et différentes comorbidités** (comme les AVC, le diabète, le cancer, les hépatopathies). Il se calcule en attribuant des **points** en fonction de la gravité des diagnostics secondaires : plus la comorbidité est lourde, plus grand est le risque de décès, plus élevé est l'indice. [57]
Intérêts :
- le plus utilisé (facilités).
- peut être réalisé avec des données administratives.
- bonne fiabilité inter-juges et reproductibilité test-retest.

Limites :
- ne permet pas de relever la totalité de pathologies du sujet âgé, en particulier, hypertension, dénutrition, dépression, certains troubles hématopoïétiques autres que cancers, polyneuropathie… [56]

Un score de Charlson >5 est considéré comme élevé et est habituellement associé à un mauvais pronostic. [58]

Un autre indice de Charlson existe : c'est celui majoré par l'âge. Il suffit d'ajouter un point à chaque décade à partir de l'âge de 50 ans. [56]
En 2008, cet indice de Charlson a été remis à jour, c'est-à-dire que 4 maladies ont été prises en compte l'hypertension artérielle, la dépression, la prise de warfarine et les cancers de la peau/cellulite. [57]

- *L'échelle Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G),* (Annexe n°12) a été validée chez les personnes âgées atteintes de cancer. Il faut noter que si dans chaque catégorie, deux pathologies sont identifiées, seule la plus sévère est cotée. Les scores de la CIRS-G sont correlés avec la mortalité, le taux d'hospitalisation, la durée de réadmission hospitalière, l'utilisation de médicaments, les tests biologiques anormaux, le dysfonctionnement organique. [59]
Intérêts :
- excellent outil de description de l'état de santé des sujets âgés.
- bonne fiabilité inter-juges et très bonne reproductibilité test-retest.
- bon outil de suivi.

Limites :
- il n'est possible d'identifier qu'une seule pathologie par catégorie.
- seule la catégorie est reportée sans détails de la pathologie.
- en oncologie, les pathologies importantes peuvent être masquées par des pathologies moins significatives qui peuvent interférer sur le pronostic.
- plus difficile à remplir que l'indice de comorbidité de Charlson : le CIRS-G nécessite un travail de familiarisation d'utilisation du manuel et des connaissances médicales.
- il s'agit surtout d'un outil de recherches et de comparaison de la population. [56]

- *L'Index of coexistent disease (ICED)* (Annexe n°13) a été validé sur huit populations dont des patientes atteintes de cancer du sein.
Il est constitué de deux sous-échelles : physique et fonctionnelle.
La sous-échelle physique cote de 0 à 4 la sévérité des comorbidités, regroupées en 14 catégories. Une aide à la cotation est fournie par un manuel.
La sous-échelle fonctionnelle comprend 12 domaines d'incapacité fonctionnelle cotés de 0 à 2.
Chacune des sous-échelles est résumée par la plus haute des cotations obtenues. Le score total est le score le plus élevé des deux sous-échelles et s'étend de 0 à 3.
L'ICED est corrélé avec l'intensité du traitement dans le cancer du sein. [60]
Intérêts :
- excellente reproductibilité test-retest.
- comparaison possible avec les échelles de dépendance ADL et IADL pour la partie « fonctionnelle »
- L'association de comorbidité et de statut fonctionnel constitue l'originalité de cet outil et contribue à sa valeur prédictive.

Limites :
- comme le CIRS-G, nécessité d'un manuel d'utilisation et de connaissances médicales, d'une évaluation gériatrique standardisée.
- outil de recherche et de comparaison de population. [56]

- *L'indice de Kaplan-Feinstein :* (Annexe n°14)
Il comporte une grille de maladies regroupées en 12 catégories dont la sévérité est cotée de 0 à 3. Lorsque plusieurs affections sont présentes dans une même catégorie, c'est la plus sévère qui est prise en compte. Cet indice s'adapte aux pathologies des personnes âgées. Il est corrélé avec la mortalité chez les patients porteurs de cancer du sein. [60]

Intérêts:

- bonne fiabilité inter-juges
- plus simple que le CIRS-G et l'ICED, plus proche de l'utilisation du Charlson
- plus précis que le Charlson

Limites:

- pas de données disponibles pour la reproductibilité test-retest. [56]

2.3.1.1.4 L'évaluation de l'état thymique

Le retentissement de la dépression est majeur, à la fois en oncologie et en gériatrie. [61]
La dépression du sujet âgé prend des masques divers et les formes somatiques trompeuses sont fréquentes. L'anhédonie (incapacité d'un sujet à ressentir des émotions positives lors de situations de vie pourtant considérées antérieurement comme plaisantes), l'autodépréciation, le sentiment d'être désormais inutile, la conviction de ne pas pouvoir guérir sont des expressions habituelles d'un état dépressif qu'il ne faut pas seulement attribuer à l'âge ou à la découverte du cancer. Les personnes âgées peuvent être déprimées depuis de longs mois lorsque le diagnostic est porté, parfois à l'occasion d'une affection organique grave. [48]
En oncologie, de nombreuses études ont démontré que la dépression diminue la qualité de vie, la durée de vie, l'observance au traitement et augmente le risque suicidaire. [61]

L'existence ou non d'une dépression, doit être recherchée par l'interrogatoire avec l'aide éventuelle d'échelles validées comme :

- *la GDS (Geriatric Depression Scale)* qui comporte 30 items a été validé pour une population de sujets âgés ambulatoires ou hospitalisés. Elle a l'avantage de ne pas comporter de questions portant sur des symptômes physiques qui, chez les sujets âgés, peuvent être en rapport avec de réelles pathologies organiques. (Annexe n°15) Une version plus courte comportant 15 items peut également être utilisée. Il faut noter que cette version courte peut être utilisée chez les patients ayant des troubles cognitifs modérés, dont le MMSE est supérieur à 14/30. [48] (Annexe n°16)

- *la mini-GDS* (Annexe n°17) qui reprend 4 des items principaux, a été validée en France chez un petit nombre de sujets ambulatoires, mais n'a qu'une valeur de dépistage. [62]

Le cas échéant on propose une prise en charge, pharmacologique ou non. [50]

2.3.1.1.5 L'évaluation de l'état cognitif

Les troubles cognitifs sont fréquents chez la personne âgée.
La détection de troubles cognitifs est indispensable, car leurs présences diminuent l'espérance de vie et peut compliquer la détection et la prise en charge du cancer. [50]
Dans la population générale, les patients de plus de 70 ans ayant une altération cognitive ont une survie diminuée de moitié par rapport aux patients sans altération. [63]

Les fonctions cognitives regroupent :

- **les fonctions mentales** (jugement, mémoire, organisation mentale, orientation dans le lieu, le temps).
- **les fonctions perceptives** (schéma corporel, relations spatiales, reconnaissances...).

Ces troubles cognitifs peuvent être détectés par :

- *le Mini Mental Status Examination (MMSE)* de Folstein : (Annexe n°18)
Ce test comporte 30 items qui renseignent sur l'orientation temporo-spatiale, la mémoire, l'attention et les capacités constructives. C'est un test très robuste, passé en interview relativement rapide (10 -15 min), qui ne permet pas de dépister des altérations cognitives latentes ni de porter un diagnostic étiologique précis, mais qui donne une évaluation quantitative de l'état cognitif. La version française a été établie de manière consensuelle par le GRECO. Le score est influencé par le niveau socioculturel, notamment le nombre d'années d'études effectuées, et par l'âge. [48]
Selon la version GRECO 1996, de Folstein et coll. 1975 : Quand le MMS est inférieur à 27, il faut tenir compte du niveau culturel du sujet avant de demander une consultation spécialisée.
On considère qu'il y a altération des fonctions cognitives si le score est inférieur à :

19 pour les sujets ayant bénéficié de 0 à 4 ans de scolarité
23 pour les sujets ayant bénéficié de 5 à 8 ans de scolarité
27 pour les sujets ayant bénéficié de 9 à 12 ans de scolarité
29 pour les sujets ayant le baccalauréat

De plus, des jeunes en échec scolaire, étant ou ayant été au chômage depuis plusieurs années ont des MMS d'Alzheimer.
Quand le MMS est entre 27 et 30, il vaut mieux proposer une consultation spécialisée à un patient qui aurait un niveau socio-culturel très haut ou devant une suspicion de démence frontale ou sous-corticale, qui peut présenter un maintien de la mémoire pendant encore une longue période . [64]
De manière générale, un score inférieur à 24/30 doit entraîner une enquête étiologique retraçant l'ancienneté des troubles, appréciant leur retentissement sur la vie sociale, la thymie, recherchant d'autres signes neurologiques associés tels que hallucinations, chutes, syndrome extrapyramidal, troubles de la déglutition. Ce bilan est complété par une étude de tomodensitométrie (TDM) cérébrale à la recherche de lésions vasculaires (lacunes, AVC constitué, images de leuco-encéphalopathie) ou tumorales. [48]

- *le test de l'horloge* : (Annexe n°19)
Le test consiste à demander au patient d'inscrire les chiffres de 1 à 12 et ensuite de dessiner les aiguilles de sorte à lire 11h10 ».
Interprétations des résultats :
On vérifie quatre points :

- L'emplacement des nombres correspondant à chaque heure (3 chiffres par ¼ de cadran).
- L'ordonnancement des heures.
- La bonne représentation des deux aiguilles (petite et grande).
- L'emplacement des deux aiguilles correspondant à l'heure demandée.

Si 1 ou plusieurs de ces points posent problème, cela peut signifier la présence de troubles cognitifs ou d'une démence. [65]

- *la Batterie Rapide d'Efficience Frontale (BREF) :* (Annexe n°20)
La BREF est un outil précieux lors du dépistage de syndromes dysexécutifs dans les maladies neurologiques dégénératives.
L'avantage de cette échelle est sa brièveté (approximativement 10 minutes) et sa sensibilité. Chacun des sous-tests étant chiffrés sur 3, on obtient un score total sur 18, avec un seuil pathologique retenu de 12. [66]

La réalisation d'un bilan plus complet peut être prescrite (évaluation neuropsychologique, imagerie cérébrale), suivi de recommandations de prise en

charge (traitement médicamenteux, rééducation orthophonique) en accord avec les bonnes pratiques cliniques. [50]
La diminution des fonctions cognitives est associée à l'âge et a un risque accru de mortalité toutes causes confondues. Le risque de déficience cognitive à cause du traitement anticancéreux a une forte incidence sur la prise de décision du patient. [54]

Gorin a trouvé que les patients âgés atteints de la maladie d'Alzheimer étaient plus susceptibles d'être diagnostiqués à un stade ultérieur de cancer du sein et moins susceptibles de recevoir la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.
Dans une étude de patientes âgées atteintes de cancer du sein, environ la moitié d'entre elles ont perçu un déclin de la fonction cognitive 6 mois après la chimiothérapie. Cela est encore plus prononcé chez les patientes ayant des problèmes cognitifs préexistants. [47]

2.3.1.1.6 L'évaluation du soutien social

Les personnes âgées sont très dépendantes affectivement de leur entourage familial et amical. En gérontologie, il est important de connaître la composition et la disponibilité de mobilisation d'un proche dans l'urgence pour fournir une aide domestique et une présence. Certaines personnes peuvent en effet vivre longtemps à domicile tout en étant gravement handicapées si l'entourage est coopérant. A contrario, d'autres sont orientées plus rapidement en institution du fait d'un manque de support familial ou amical. Il faut connaître le nombre d'enfants, de petits-enfants, leur lieu d'habitation et leur capacité ou volonté d'intervention auprès de leur parent. Mais également, les possibilités d'intervention assurées par les voisins, les amis et/ou les professionnels tels que aide-ménagère, auxiliaire de vie, garde de nuit… [48]
Concernant les difficultés sociales éventuelles, on s'intéressera plutôt à l'isolement, variable plus prédictive de la capacité à rester à domicile et à optimiser le recours à l'hôpital. [50]

2.3.1.1.7 L'évaluation de la polymédication

La polymédication, fréquente chez les sujets âgés, est souvent associée au nombre de comorbidités et peut interagir avec le traitement. Lister l'ensemble des traitements permet souvent l'identification d'une ordonnance inappropriée et la modification de celle-ci selon les recommandations de Beers. [50]
Steinman a montré que les patients âgés prenant au moins cinq médicaments, 40% d'entre eux ont des traitements injustifiés, inadéquats, redondants, ou irrégulièrement pris. Il faut noter que les risques d'interaction avec la chimiothérapie et avec l'hormonothérapie s'élèvent avec le nombre de médicaments administrés. [41]
La polymédication accroît le risque d'interactions médicamenteuses, de confusion et d'effets indésirables aux traitements. [47]

2.3.1.1.8 L'évaluation de l'état nutritionnel

La dénutrition est fréquente chez la personne âgée et concerne un quart des patients atteints de cancer. Elle a un impact pronostique dans le cancer. Elle réduit la qualité de vie, l'activité physique, augmente le risque de toxicité liée au traitement, réduit la réponse au traitement et réduit la survie. [47]

La courbe de poids et le suivi des marqueurs biologiques (albumine, pré-albumine) sont utiles mais parfois insuffisants. Le recours à une évaluation plus fine peut s'avérer nécessaire, *le Mini Nutritional Assessment* (MNA) (Annnexe n°21) est l'outil de dépistage le plus utilisé et validé comportant 30 items :

- paramètres anthropométriques (indice de masse corporelle, circonférences brachiale et du mollet, perte de poids récente)
- évaluation globale (autonomie, motricité, fonctions cognitives, maladies aiguës, escarres)
- paramètres diététiques (habitudes alimentaires et boissons, anorexie)
- évaluation subjective de la santé.

La réalisation du MNA dure de 5 à 15 minutes. [41]
Ce test peut découler sur une mise en place de mesures diététiques (recours à une diététicienne ou prescription de surveillance biologique ou de suppléments nutritionnels). [50]

Lors de cette première étape de l'EGA, le personnel infirmier joue un rôle d'accueil, d'écoute, de soins et participe au recueil des informations. Il établit avec le médecin l'organisation du séjour et contacte les différents professionnels de santé qui doivent intervenir. [44]

2.3.1.2 2ème étape : Elaboration du PPS individualisé et son acceptation par le patient

C'est l'étape de mise en commun de toutes les informations permettant d'aboutir à la hiérarchisation des problèmes, la mise en évidence des inéquations entre les besoins du malade et les moyens mis en place ainsi qu' à l'élaboration du PPS individualisé qui doit être proposé et expliqué au patient (et à son aidant naturel).
Beaucoup d'échecs lors de cette étape ont été identifiés, car les malades n'appliquent pas les recommandations effectuées par les médecins. [46]

2.3.1.3 3ème étape : la mise en place du PPS

C'est une étape fondamentale qui permet d'obtenir une bonne application des recommandations tant au niveau des patients et de leur environnement.
Elle comporte les explications des recommandations au malade (règles d'hygiène alimentaire, respect des posologies, règles de prévention, comportement dans certaines situations, etc…), des prises de rendez-vous pour les surveillances, des contacts avec les aidants naturels et professionnels (infirmières, aide-ménagère, auxiliaire de vie, portage de repas etc…), la rédaction des ordonnances, la réalisation des documents administratifs nécessaires pour l'obtention d'aides économiques (APA…) ou médicales, la rédaction de certificats médicaux pour l'accès aux structures d'accueil. [46]

2.3.1.4 4ème étape : Transmission des informations.

Pour permettre une application optimale des recommandations, une transmission de l'ensemble des informations recueillies et du PPS aux personnes référentes telles que cancérologues, anesthésiste, médecin traitant, spécialistes... est indispensable. [46]

2.3.1.5 5ème étape : Mise en place et surveillance du suivi.

L'intervention de l'équipe pluridisciplinaire dans le suivi, permet une augmentation du séjour à domicile des malades âgés, et en oncologie une amélioration de la survie. [46]

2.3.1.6 Conclusion :

L'EGA est plus efficace que l'EGS, malgré le nombre important d'étape, le temps passé, les moyens humains et techniques utilisés, le coût engendré pour effectuer une EGA. C'est la méthode la mieux validée pour déterminer l'état de santé d'un individu âgé. [67]
L'utilisation de l'EGA en oncogériatrie n'est pas encore validée, mais la SIOG et le NCCN recommandent de l'utiliser pour aider à définir une prise en charge adaptée et optimale des patients âgés cancéreux. La SIOG, rappelle que pour être efficace, l'EGA doit être associée à un plan d'intervention et à un suivi. [42] [68]

2.3.2 Evaluation gériatrique multidimensionnelle ou standardisée (EGM ou EGS)

L'EGM est une évaluation gériatrique standardisée de détection des comorbidités et des grands syndromes gériatriques. Elle permet d'identifier **rapidement** les patients ayant des troubles fonctionnels, un ou des syndromes gériatriques (déficit cognitif, dysthymie, troubles de la marche, chute, incontinence, dénutrition…) et donc de déterminer le besoin ou non d'une EGA. Il faut noter que tous les patients touchés par le cancer ne relèvent pas d'une EGA.

Ce système de filtre par l'EGM permet de réduire les coûts, les files d'attente. [46]
En oncogériatrie, c'est la procédure la plus utilisée, elle utilise des outils standardisés (ceux de l'EGA) ou des procédures plus élaborées. Son objectif est de détecter les problèmes de santé pouvant interférer avec le traitement anticancéreux ou modifier sa tolérance et son suivi. L'EGM permet de mettre en place des plans de soins individualisés pour les patients dont la situation médicale est connue et stabilisée. [44]

Chacun de ces outils prédit le risque de morbidité et de mortalité.
L'évaluation gériatrique multidimensionnelle comporte cinq composantes distinctes : médicales, fonctionnelles, psychologiques, sociales et environnementales.

2.3.3 Où la réaliser ?

L'EGA doit être réalisée dans des unités de soins gériatriques, soit en court séjour, soit en hôpital de jour.

L'EGM peut être réalisée en ambulatoire en consultation de gériatrie ou dans les services non gériatriques par des équipes mobiles de gériatrie.
Les services de cancérologie ne possèdent pas les moyens humains et techniques suffisants pour effectuer une procédure d'évaluation gériatrique. Donc, l'enjeu actuel est d'identifier des outils simplifiés, validés et performants permettant d'identifier les malades âgés atteints d'un cancer qui ont besoin d'une évaluation gériatrique. [44]

2.4 L'étude Oncodage : vers un outil de dépistage gériatrique en oncologie

A la suite de l'émergence des UCPOG, l'InCa a lancé un appel à projets en juillet 2007 afin de valider un outil de dépistage gériatrique en oncologie.

2.4.1 Objectifs :

L'objectif principal de cette étude était de valider la valeur prédictive du G8 et du VES 13 sur la survenue d'un test gériatrique anormal parmi les sept suivants, au moment du bilan pré-thérapeutique : CIRS-G, ADL, IADL, MMSE, MNA, GDS-15 et Timed Get up and Go. [69]

2.4.2 Détails de l'essai clinique :

Cet essai clinique était à visée pronostique, son état est clos aux inclusions. L'organisme promoteur était l'Institut Bergonié du centre de Lutte de Contre le Cancer (CLCC) de Bordeaux. L'étude était non randomisée et multicentrique, impliquant notamment les UCPOG.

Les critères d'inclusions, c'est-à-dire les patients concernés étaient :
- les hommes et les femmes de 70 ans ou plus,
- ayant un cancer histologiquement prouvé du type colon-rectum, poumon, ORL, VADS, sein, prostate, lymphome non hodgkinien
- se trouvant dans le cadre d'un premier temps de prise en charge thérapeutique, qu'il soit médicale, chirurgicale ou radiothérapeutique ;
- Consentement éclairé et signé.

L'outil était comparé en aveugle à l'EGA. Au cours d'une première visite par un oncologue, les patients avaient une évaluation clinique à travers le questionnaire G8 ; ils complétaient également l'auto-questionnaire VES-13 d'enquête pour les personnes âgées fragiles. Dans les 30 jours suivant, au cours d'une seconde visite par un gériatre, les patients avaient une évaluation approfondie qui permettait d'apprécier les conditions de vie, l'état physique et moral, par des questionnaires et des tests.
Un échantillon sanguin était recueilli au cours d'une prise de sang intervenant dans le cadre du bilan clinique.
Des informations sur l'état de santé et le lieu de vie des patients étaient recueillies à partir du dossier médical ou auprès du médecin traitant après 1 an et 5 ans. [70]

2.4.3 Résultats :

Au total, 1668 patients ont été inclus dans cette étude, 1425 sont évaluables avec un suivi à 1 an et à 5 ans (fin du dernier suivi en décembre 2014). Il s'agissait de cancers du sein (53,7%), du côlon (14,3%), bronchiques (10,5%), de la prostate (8,6%), ORL (5,1%) ou de lymphomes (7,9%). L'âge moyen était de 78 ans (70 à 98). Les conditions de vie des patients étaient bonnes selon l'index OMS (0 ou 1 :

75,9%). L'évaluation gériatrique multidimensionnelle a été jugée anormale dans 80,1% des cas, le G8 dans 68,4% et le VES13 dans 60,1% des cas. Le G8 et le VES 13 ont été montré reproductibles et ont pu être administrés en peu de temps 4,4' et 4,3' respectivement (<10 minutes dans plus de 95% des cas ; G8 : 98,7% ; VES13 : 96,7%). Le G8 a été effectué par l'infirmière dans 88% des cas (12% des cas par le médecin), alors que le VES 13, développé comme un auto-questionnaire initialement, n'a été rempli par le patient que dans 12% des cas (80% par l'infirmière et 8% par le médecin). La sensibilité du G8 apparaît supérieure à celle du VES 13, bien que sa spécificité soit inférieure.

Ces résultats ont validé le questionnaire G8 comme outil de dépistage permettant aux oncologues, dans la population des patients âgés de cancer, d'identifier facilement et rapidement ceux qui vont devoir bénéficier d'une EGA avant la mise en place d'un traitement. [69]

	Items	Réponses possibles (score)
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois).	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
C	Motricité.	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuro-psychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle (IMC)	0 : IMC < 18,5 1 : IMC = 18,5 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 c 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleur ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Age	0 : >85 1 : 80-85 2 : <80
	TOTAL	0 - 17

Figure 17 : Le questionnaire G8 [69]

3 Le cancer du sein chez la femme âgée

3.1 Epidémiologie du cancer du sein

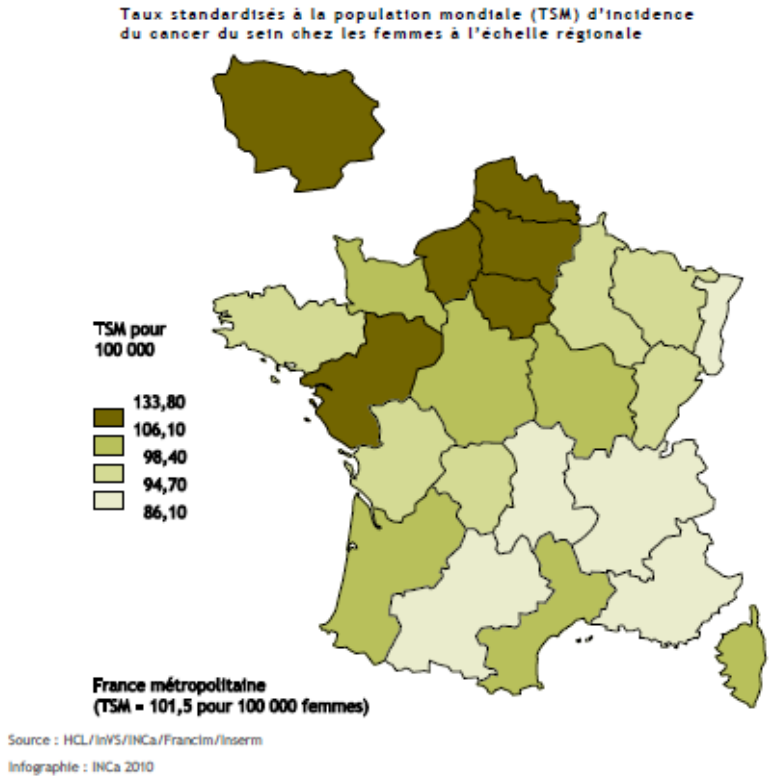


Figure 18 : Carte de France de l'incidence du cancer du sein chez la femme à l'échelle régionale [71]

Chez la femme, le cancer du sein reste de loin le plus fréquent, avec environ 53 041 cas estimés en 2011 en France métropolitaine. Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale est de 99,7 pour 100 000 femmes.

Le cancer du sein représente 33,5% de l'ensemble des cas de cancers féminins (soit près de 15% des cancers incidents). 59,9% des nouveaux cas surviennent chez les femmes âgées de 50 à 74 ans. Il augmente avec l'âge, avec un pic aux alentours de 65 ans. [30]

Les taux régionaux d'incidence, standardisés à la population mondiale, estimés en 2005, varient de 86,10 (Auvergne) à 133,8 (Nord-Pas-de-Calais) pour 100 000 femmes. La moitié des régions présentent une incidence comprise entre 94,7 et 105,9.
Six régions ont une incidence supérieure à la moyenne nationale :

- Nord-Pas-de-Calais (+ 31%),
- Haute-Normandie (+ 14%),
- Pays de la Loire et Picardie (+ 6%),
- Île-de-France (+ 5%)
- Basse-Normandie (+ 3%).

Les taux les plus faibles s'observent en Auvergne (- 13% par rapport à la moyenne française), en Alsace et en Midi-Pyrénées (- 11%). [71]

3.2 Dépistage et diagnostic

3.2.1 Dépistage

Selon le SIOG, il n'existe pas de données solides à l'appui pour s'opposer à l'utilisation systématique de la mammographie chez la femme de plus de 70 ans. Il faut prendre en compte les différences culturelles dans l'approche du dépistage. Chez certains patients, la décision doit être individualisée en tenant compte des risques et des avantages du dépistage, de la préférence du patient, de son âge et de l'espérance de vie. Il recommande surtout que le dépistage doit être individualisé plutôt que de fixer des lignes directrices selon l'âge, mais aussi qu'aucune limite d'âge supérieure ne doit être donnée tant que l'espérance de vie est supérieure à 4 ans.

L'American Cancer Society recommande de poursuivre le dépistage du cancer du sein tant que l'individu est en bonne santé et qu'il est candidat pour le traitement. [72]
En France, selon le rapport de l'HAS publié le 3 février 2012, seulement 52,1% (objectif plan cancer 65%) des femmes âgées de 50 à 74 ans ont bénéficié en 2011 du programme de dépistage organisé et on estime aux alentours de 10% la part des femmes ayant effectué un dépistage individuel. De ce fait, la HAS a publié des recommandations visant à augmenter le taux de dépistage organisé par rapport au dépistage individuel. [73]

A noter que le dépistage systématique par la réalisation d'une mammographie chez les femmes âgées entre 50 et 74 ans permet le diagnostic d'un nombre plus élevé de cancers du sein de stade précoce. [74]

3.2.2 Les caractéristiques de la tumeur chez la personne âgée

Le cancer du sein est celui qui présente le plus grand nombre de différences entre les sujets jeunes et âgés. Ces différences sont liées à l'âge, mais également à l'état du statut de ménopause. [75]
Il est plus souvent découvert à un stade plus avancé car cette population n'est plus concernée par le dépistage de masse et moins sensibilisée au dépistage individuel. [76]

On retrouve souvent chez la personne âgée :

- Un siège au niveau de la partie interne ou centrale,
- une plus grande proportion de cancer canalaire,
- Une rareté des carcinomes *in situ* révélés par des microcalcifications,
- Une augmentation plus importante de l'expression des récepteurs oestrogéniques (RE) avec l'âge,
- on observe sur les prélèvements histologiques des femmes âgées une diminution de la quantité de micro-vaisseaux (facteur prédictif sur la survie sans récidive et la survie globale),
- les femmes âgées présentent des plus faibles niveaux de récepteurs progestatifs (RP) que les femmes jeunes, [75]
- La taille de la tumeur augmente avec l'âge, et l'augmentation est plus dramatique après 80 ans,
- Les personnes âgées de plus 80 ans sont plus susceptibles d'avoir des ganglions positifs que les femmes de 67 à 79 ans, [77]
- Chez les patientes âgées, on retrouve plus de tumeurs HER2 négative. [78]

En résumé, ce cancer est réputé moins agressif que chez la jeune femme car il est le plus souvent de grade faible avec des récepteurs hormonaux (ER et PR) positifs et HER- 2 négatif. [76]
On retrouve souvent un carcinome canalaire infiltrant sans invasion vasculaire, avec une tumeur d'environ 2 cm. [79]

3.2.2.1 Les stades du cancer du sein

Après avoir effectué les examens de diagnostic, on détermine le stade du cancer, c'est-à-dire l'étendue de la maladie au moment du diagnostic.

3.2.2.1.1 Evaluer l'étendue du cancer

Les médecins prennent en compte trois critères :

- *La taille et l'infiltration de la tumeur :*

Quand les cellules cancéreuses apparaissent, elles forment d'abord une tumeur au niveau des canaux ou des lobules du sein (carcinome *in situ*). Puis, progressivement, la tumeur peut traverser la membrane basale du canal ou du lobule et devenir ainsi infiltrante (on dit aussi invasive). [80]
A noter, chez la femme âgée, on observe une grande proportion de cancer canalaire infiltrant. [79]

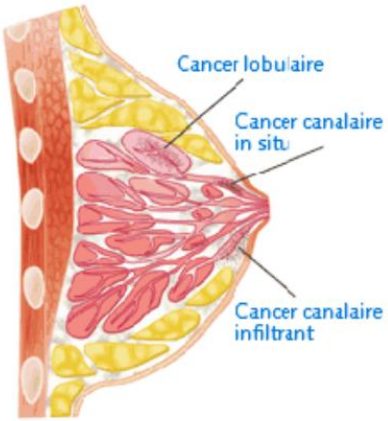


Figure 19 : Les types de cancer du sein [81]

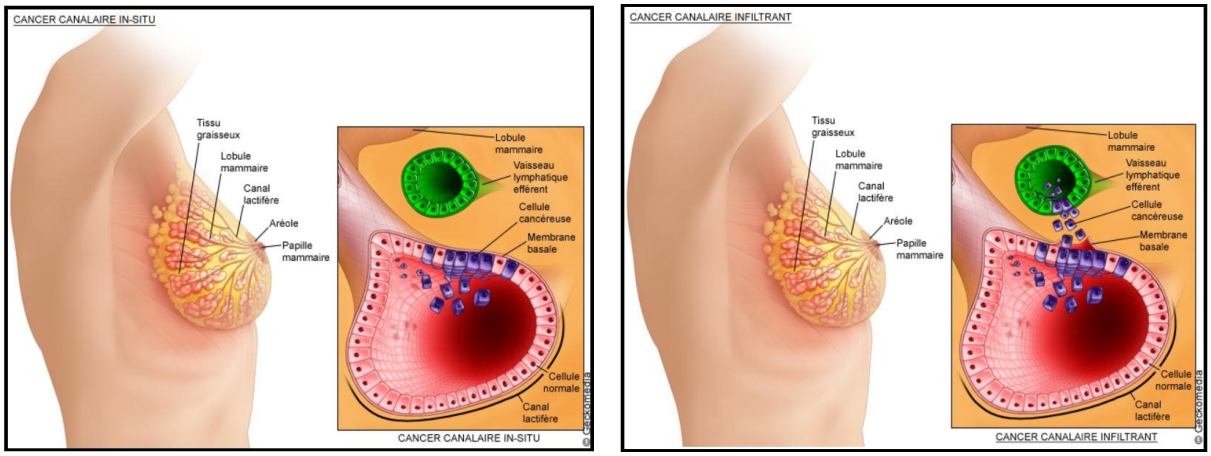


Figure 20 : Schématisation du cancer canalaire *in situ* et infiltrant [82]

- *L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques*

Les cellules cancéreuses peuvent s'échapper du sein et se disséminer ailleurs. Les premiers touchés sont les ganglions lymphatiques de l'aisselle (ganglions axillaires). Les ganglions anormaux sont tout d'abord recherchés par un examen clinique, c'est-à-dire la palpation. Dans un second temps, afin de déterminer ou de confirmer la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions, on les analyse au microscope, après les avoir prélevés. Le degré de propagation du cancer est déterminé par le nombre de ganglions envahis, ainsi que par leur emplacement. [80]

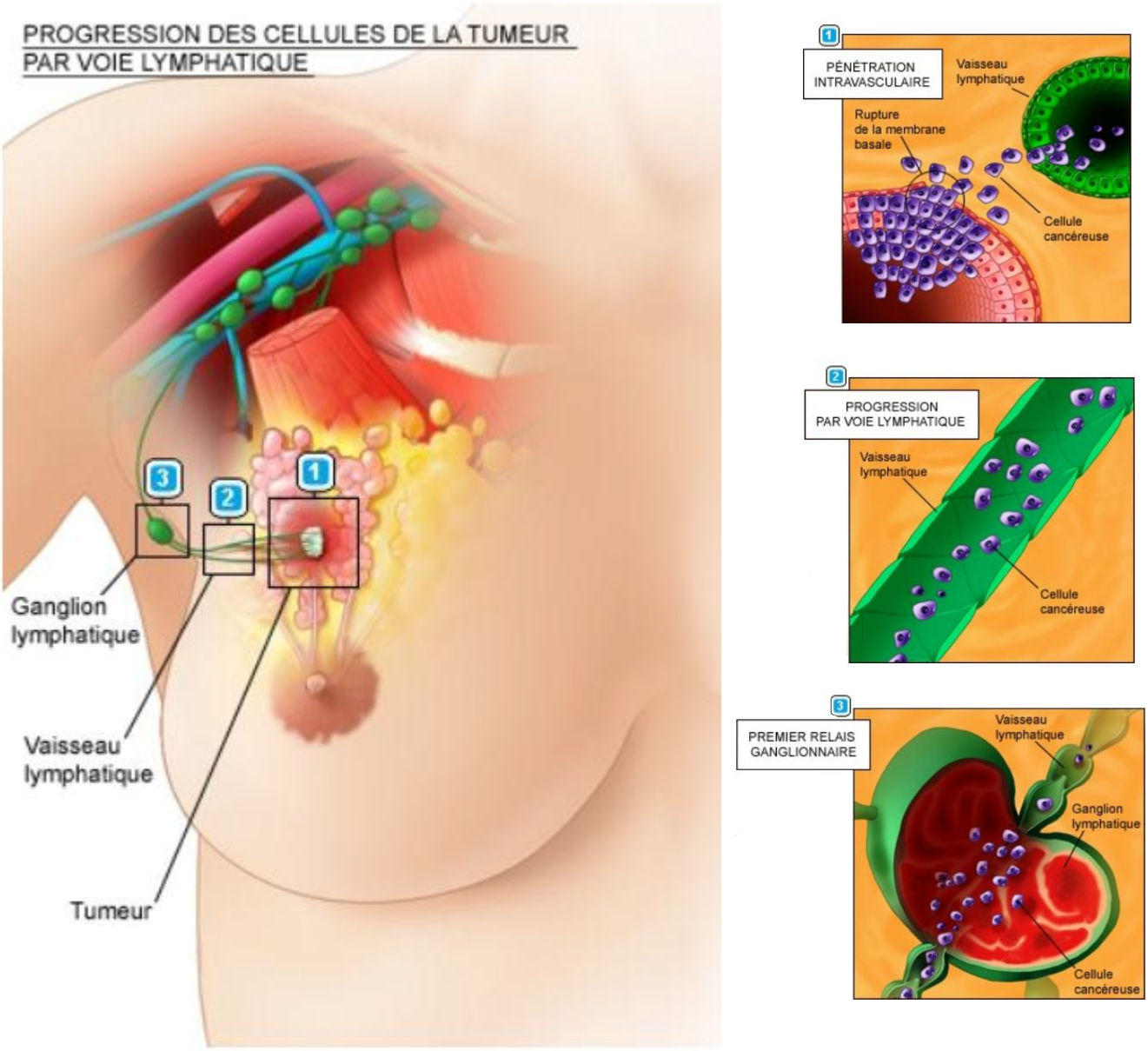


Figure 21 : Progression des cellules de la tumeur par voie lymphatique [82]

- *La présence ou non de métastases*

Les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes que les ganglions lymphatiques et y développer des métastases. Lors d'un cancer du sein, les organes les plus souvent touchés par des métastases sont le foie, les os et les poumons. [80]

3.2.2.1.2 La classification TNM

Les trois critères – taille et infiltration de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques, présence ou non de métastases – permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 6ème édition.

TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis » soit « tumeur, ganglions, métastases ».

- L'examen clinique réalisé avant tout traitement permet de définir un stade du cancer dit stade pré-thérapeutique, on parle de classification cTNM (c pour clinique).
- Après la chirurgie, l'examen anatomopathologique des tumeurs et l'analyse microscopique des ganglions prélevés permet de définir un stade du cancer dit stade anatomopathologique, on parle de classification pTNM (p pour post-chirurgical). [80]

En fonction des caractéristiques observées lors de cet examen, une annotation par lettre ou par chiffre est portée pour T, N ou M :

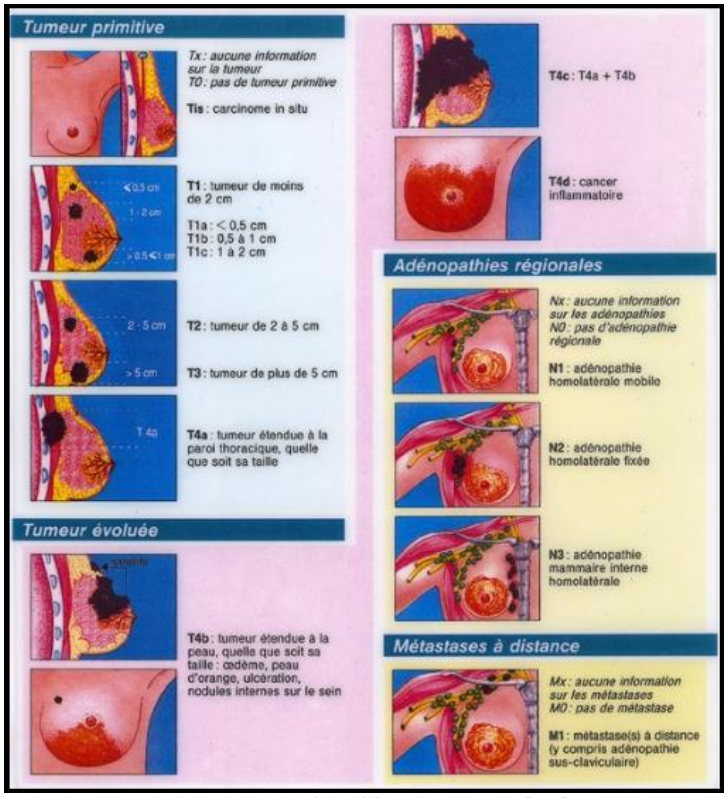


Figure 22 : Classification TNM [83]

Si les caractéristiques observées lors de cet examen anatomopathologique sont différentes de celles observées lors de l'examen clinique réalisé avant tout traitement, le stade est réévalué après la chirurgie.

Au moment du diagnostic, le stade du cancer du sein est formulé par un chiffre s'échelonnant de 0 (is) à IV exprimé en lettres romaines. [80]

3.2.2.1.3 Les stades

Stade	Tumeur (T)	Ganglions (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
III C	Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Figure 23 : Les différents stades du cancer [80]

Stade 0

Le stade 0 (Tis N0M0) désigne les carcinomes du sein *in situ*.
Les cellules cancéreuses se trouvent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules (T0), sans que la tumeur n'ait franchi la membrane basale.
Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints (N0).
Il n'y a pas de métastase à distance (M0). [80]

Stade I

Figure 24 : Le stade I du cancer du sein [84]

Le stade I désigne les cancers du sein infiltrants (les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules) dont le diamètre est inférieur ou égal à 2 centimètres. La tumeur ne s'est pas étendue au-delà du sein (T1), il s'agit d'un cancer localisé. Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints (N0).
Dans ce stade, on ne retrouve pas de métastase à distance (M0). [80]

Stade II

Figure 25 : Le stade II du cancer du sein [84]

Le stade II désigne les cancers infiltrants dont le diamètre est soit :

- supérieur à 2 cm (T2 et T3) et sans envahissement ganglionnaire ;
- compris entre 0 et 5 centimètres (T0, T1, T2) et avec 1 à 3 ganglions envahis (pN1).

Il n'y a pas de métastase à distance (M0). [80]
C'est le stade qu'on retrouve le plus fréquemment chez la femme âgée. [79]

Stade III

Figure 26 : Le stade III du cancer du sein [84]

Le stade III désigne les cancers infiltrants. Il n'y a pas de métastase à distance (M0).
- Stade IIIA **:**

- soit compris entre 0 et 5 cm (T0, T1, T 2) avec :
  - ✓ 4 à 9 ganglions envahis ou avec présence de métastases de la chaîne ganglionnaire mammaire interne apparente (ganglions cliniquement apparents (pN2a)) ;
  - ✓ sans ganglion axillaire envahi mais avec présence de métastases dans la chaîne ganglionnaire mammaire interne (ganglions cliniquement apparents (pN2b)) ;
- soit de plus de 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement ganglionnaire axillaire avec 1 à 9 ganglions envahis +/- ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne. [80]

- Stade IIIB :
C'est une tumeur localement avancée quelle que soit sa taille (T4) avec envahissement de la paroi thoracique, de la peau, ou des deux, ou avec un aspect de tumeur inflammatoire et ce quel que soit le niveau d'envahissement des ganglions (pN1 ou N2). [80]
- Stade IIIC :
Quel que soit la taille de la tumeur (T1, T2, T3, ou T4), et une importante atteinte ganglionnaire (N3), soit :

- plus de 10 ganglions axillaires envahis ;
- atteinte des ganglions hors aisselle : sous claviculaires, sus claviculaires ;
- atteinte conjointe des ganglions axillaires et mammaires internes. [80]

Stade IV
Le stade IV désigne les cancers du sein, qui présentent des métastases à distance (généralement les os, les poumons ou les ganglions lymphatiques éloignés du sein), quel que soit leur taille (T) et l'atteinte ganglionnaire (N).
On parle aussi de cancer du sein métastatique. [80]

3.2.2.2 Les grades du cancer du sein

Tous les cancers du sein n'ont pas la même agressivité. C'est l'examen anatomopathologique d'un échantillon de tumeur qui permet d'évaluer le type exact de cancer et de définir son grade. [80]

L'anatomopathologiste examine au microscope la tumeur et évalue trois critères morphologiques :

- *L'architecture tumorale*

En devenant cancéreuse, la cellule perd progressivement sa fonction d'origine, elle se met à se développer plus rapidement que les autres et finit par changer d'apparence.
Il y a plusieurs degrés de malignité :

- Plus une cellule cancéreuse ressemble aux cellules normales (elle est dite alors bien différenciée), moins elle est agressive.
- Plus une cellule s'est modifiée par rapport aux cellules normales (elle est alors indifférenciée), plus elle est agressive. [80]

- *La forme et la taille du noyau*

Quand la cellule devient cancéreuse, son noyau peut changer de taille et de forme. [80]

- *Le nombre de cellules en division (ou activité mitotique)*

Plus une cellule cancéreuse se développe vite, plus elle se divise rapidement et plus le risque de propagation du cancer dans l'organisme augmente.
L'anatomopathologiste va compter, sur une surface définie, le nombre de cellules qui se divisent. [80]

Chacun de ces 3 critères est évalué selon une note allant de 1 à 3 :

CRITÈRE	NOTE 1	NOTE 3
Architecture	La tumeur contient beaucoup de structures bien formées.	La tumeur contient peu ou pas du tout de structures bien formées.
Noyau	Les noyaux de la tumeur sont petits et uniformes.	Les noyaux de la tumeur sont gros et leur taille et leur forme varient.
Activité mitotique	Les cellules de la tumeur se divisent lentement = faible nombre de mitoses.	Les cellules de la tumeur se divisent rapidement = important nombre de mitoses.

Figure 27 : Les trois critères morphologiques de la tumeur [80]

Le grade d'un cancer correspond à la somme des notes obtenues pour chacun des trois critères. On obtient ainsi un score global classé de I à III qui correspond au grade histopronostic d'Elston-Ellis. [80]

De manière générale :
- Le grade I correspond aux scores 3,4 et 5, c'est-à-dire les tumeurs les moins agressives ou de « haut grade »;
- **Le grade II** est un grade intermédiaire pour les scores 6 et 7;
- **Le grade III** correspond aux scores 8 et 9, c'est-à-dire les tumeurs les plus agressives ou de « bas grade ». [80]

Sur les comptes-rendus d'examen, le grade est souvent exprimé par la lettre G ou SBR, suivie des chiffres I, II ou III. [80]

3.3 Prise en charge

3.3.1 Thérapeutique anti-cancéreuse

L'objectif est d'analyser, en fonction du stade de la maladie, les différentes options thérapeutiques et de définir pour chaque situation les critères pouvant aider au choix du traitement optimal. La survie des malades atteints de cancer du sein, quel que soit leur âge, dépend du stade au moment du diagnostic

3.3.1.1 La chirurgie

Selon les recommandations de la SIOG, la chirurgie ne doit pas être refusée aux patientes âgées de plus de 70 ans et ne doit pas différer des procédures des patientes plus jeunes, à moins que le patient ne l'exige. [72]
On peut noter que la chirurgie, dans les stades I et II, est pratiquée dans à peu près 90% des cas avant 80 ans mais dans moins de 80% au-delà. [85]
Au vu des progrès en anesthésiologie, le taux de mortalité chirurgicale chez les femmes âgées atteintes d'un cancer du sein est presque négligeable. Le principal facteur influençant la morbidité et la mortalité chirurgicale reste la présence de maladies concomitantes, et non l'âge. [86] [87]

Les principaux objectifs de la chirurgie du cancer du sein sont :
- d'augmenter au maximum le contrôle local;
- d'atteindre la guérison lorsque c'est possible;
- de déterminer le stade de la maladie et le pronostic probable;
- de provoquer le moins possible une altération de l'image corporelle. [88]

3.3.1.1.1 Traitement de conservation du sein (Tumorectomie ou mastectomie partielle)

Le traitement de conservation du sein est le *traitement de référence* pour les patients atteints du cancer du sein à un stade précoce quel que soit l'âge. Il consiste en une chirurgie mammaire conservatrice, appelée tumorectomie ou mastectomie partielle, qui est associé à de la radiothérapie post-opératoire. [42] [89]
Lors d'études incluant des patients âgés de 70 ans et plus, on observe que le traitement de conservation du sein est associé à une meilleure qualité de vie et est préférée par la plupart des patientes, par rapport à la mastectomie. [72]
On l'utilise lors d'une tumeur unifocale, non inflammatoire, de taille cohérente avec le volume mammaire (en général inférieur à 3 cm) de manière à essayer d'obtenir un résultat cosmétique satisfaisant en tenant compte des marges d'exérèse. [90]
Le choix de l'utilisation du traitement conservateur impose :

- des berges d'exérèse saines ;
- des marges supérieures ou égales à 2 mm ;
- une radiothérapie de surimpression ;
- la mise en place de clips. [91]

Etape préopératoire :
Elle permet l'obtention d'un diagnostic préopératoire autorisant une diminution du risque de réintervention pour marges d'exérèses non saines ou pour exploration axillaire complémentaire. Ce diagnostic par microbiopsies aide pour l'organisation de la prise en charge chirurgicale et permet de poser l'indication de la technique du ganglion sentinelle. Le bilan d'imagerie, conventionnel ou par IRM (en particulier lors des carcinomes lobulaires infiltrants), permet de déterminer le nombre de lésions, leur localisation et leur taille. [91]

Etape peropératoire :

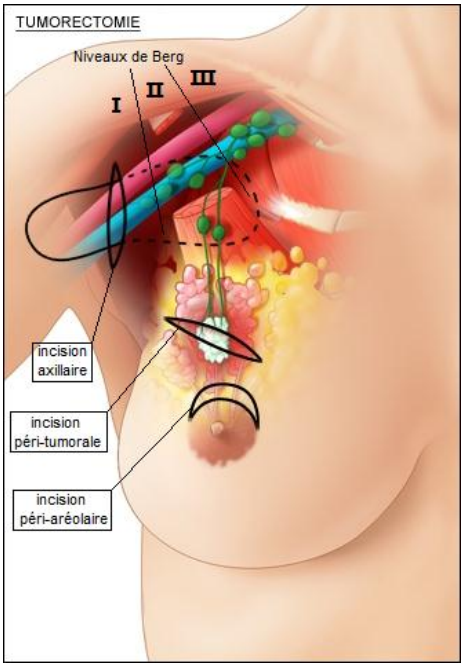


Figure 28 : L'étape peropératoire de la tumorectomie avant incision [82]

On effectue une résection large et non fragmentée de la lésion, par une incision indirecte (péri-aréolaire, sous-mammaire ou axillaire) ou directe. Ensuite, on met en place des clips dans la zone de tumorectomie pour permettre d'aider le centrage de

dose supplémentaire lors d'irradiation ultérieure. Les pièces étant ancrées, des recoupes internes, externes, supérieures et inférieures sont systématiquement réalisées. [91]

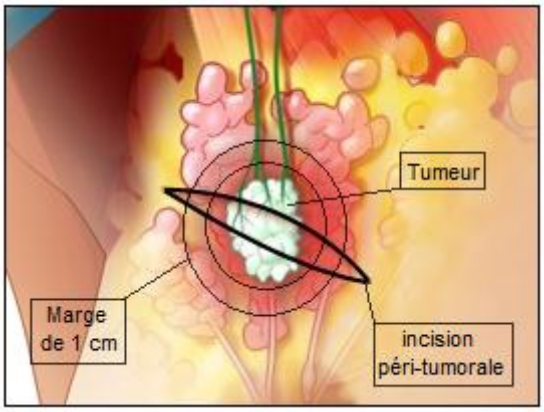


Figure 29 : La tumorectomie glandulaire [82]

Etape postopératoire :
La durée de l'hospitalisation est fonction du drainage (mammaire ou axillaire) et de la douleur postopératoire. [91]
Il faut noter que le traitement conservateur possède une efficacité identique à une mastectomie totale en termes de survie globale ou de survie sans cancer. [92]

3.3.1.1.2 Mastectomie totale

La mastectomie totale possède les mêmes indications que chez les jeunes patientes. [72]
Cette chirurgie est utilisée :
- lors de grosse tumeur primaire chez les patientes ne souhaitant pas avoir un traitement néo-adjuvant,
- chez les patientes ne voulant pas de traitement de conservation du sein,
- celles qui refusent ou ne se sentent pas capables de subir de la radiothérapie post-opératoire après un traitement de conservation du sein,
- quand les tumeurs ne peuvent pas être approchées par un traitement de conservation du sein (par exemple, la maladie multicentrique ou même de grandes tumeurs unifocales),
- lors d'une récidive de la tumeur après un traitement de conservation,
- lorsque les résultats cosmétiques de la conservation du sein sont pauvres, [72]
- en cas de maladie multicentrique invasive ou d'un carcinome canalaire *in situ* (CCIS),
- quand les tumeurs se situent à proximité de la plaque aréolo-mamelonnaire.

Chez les femmes âgées, on observe plus de tumeurs ER positives, donc l'option d'une hormonothérapie néo-adjuvante par le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase (IA) est plus susceptible d'être couronnée de succès. [88]

Etape préopératoire :
C'est une étape de diagnostic histologique obtenu par biopsies permettant de poser l'indication de façon claire, afin d'éviter les réinterventions ou la découverte de la chirurgie radicale par la patiente en post opératoire.
La consultation d'annonce comporte :
- l'énoncé du diagnostic,
- la présentation des différentes options thérapeutiques,

- la proposition du PPS,
- la présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP),
- la discussion sur la possibilité de reconstruction immédiate ou différée ainsi que l'aide psychologique. [91]

Etape opératoire :

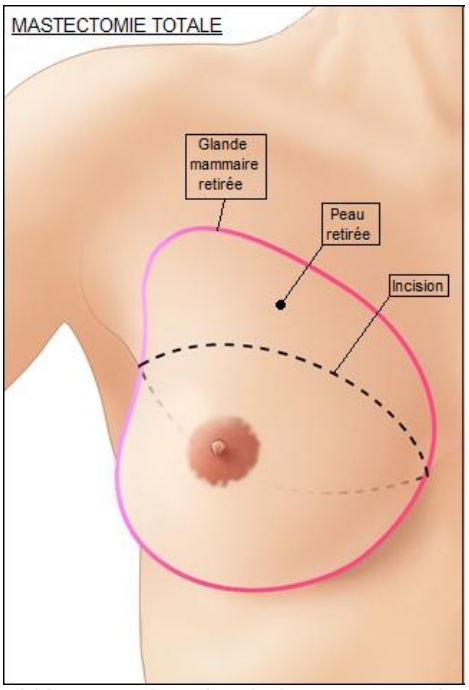


Figure 30 : L'étape opératoire de la mastectomie totale [82]

On positionne la patiente en décubitus dorsal, en mettant son bras à angle droit. Ensuite, on effectue une incision elliptique, oblique en bas et en dehors, emportant la plaque aréolomamelonnaire, les cicatrices antérieures (tumorectomie ou biopsie) et la peau se projetant en regard de la tumeur. L'incision ne doit pas être trop petite, car cela serait disgracieux et conduirait à un excès cutané aux extrémités. L'incision doit préserver le décolleté. On dissèque ensuite par décollement cutanéoglandulaire. On enlève la glande mammaire, puis on referme avec un drainage aspiratif au niveau du site opératoire.
Une variante existe, elle consiste à garder l'étui cutané à l'exception de la plaque aréolomamelonnaire en association à une reconstruction immédiate. Cette variante est principalement utilisée lors de carcinomes *in situ*, c'est-à-dire les cancers infiltrants de petite taille lorsqu'une mastectomie est indiquée du fait d'une composante intracanalaire étendue, de la localisation de la tumeur, du rapport tumeur/volume du sein ou lorsque la patiente désire une mastectomie. [91]

Etape postopératoire :
La durée d'hospitalisation est fonction du drainage du site opératoire, de la maîtrise de la douleur et de la récupération d'une autonomie, d'un équilibre physique et psychologique satisfaisant. Les complications sont l'hématome et la lymphocèle. [91]

3.3.1.1.3 Curage ganglionnaire

Selon le SIOG, le curage axillaire doit être utilisé en cas de suspicion clinique de l'implication des ganglions lymphatiques axillaires ou lors des tumeurs à haut risque, car le traitement adjuvant va dépendre des résultats pathologiques de la dissection des ganglions lymphatiques axillaires. [72]

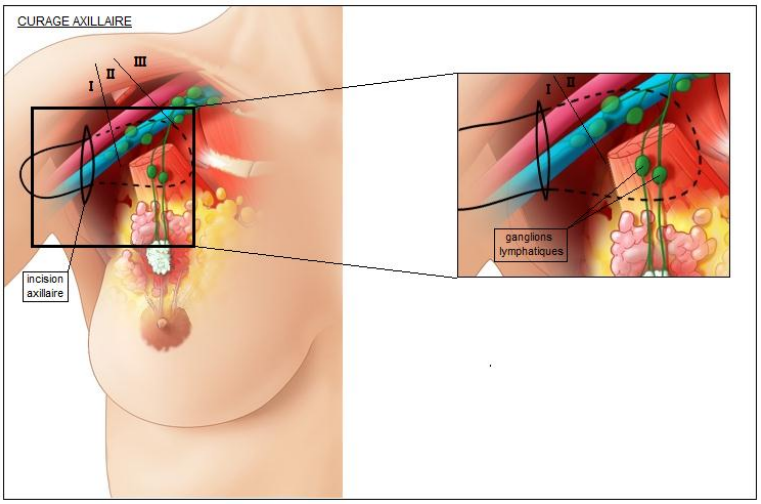


Figure 31 : Le curage axillaire [82]

Le curage axillaire consiste à prélever les ganglions situés sous la veine axillaire. Afin de limiter les séquelles on ne l'utilise qu'au niveau des étages 1 et 2 de Berg. Lors de la fermeture, afin de limiter le risque infectieux et d'évacuer la lymphocèle, on met en place un drainage aspiratif au niveau du creux. La fermeture peut également être effectuée sans drainage.

Il faut noter que le curage axillaire entraîne à court terme des lymphocèles et des douleurs, et à long terme une limitation des mouvements de l'épaule, une sensation de bras lourd et de moindre force, des douleurs et un lymphœdème du membre supérieur. [91]

3.3.1.1.4 Le ganglion sentinelle

Le ganglion sentinelle (GS) est le premier relais ganglionnaire drainant la tumeur mammaire et donc le premier relais lymphatique potentiellement métastatique. [93]
Selon le SIOG, la biopsie des GS est une alternative sûre au curage ganglionnaire axillaire. Cette biopsie est indiquée chez les patientes âgées dont la taille de la tumeur est inférieure à 2-3 cm et présentant aucun signe clinique d'atteinte axillaire (sans ganglion palpable). Néanmoins, il existe une controverse envers la nécessité d'un curage ganglionnaire axillaire après une biopsie du ganglion sentinelle positive. [72]

Technique
La biopsie du GS s'effectue en deux étapes : une chirurgicale permettant l'identification du ganglion sentinelle, une autre anatomopathologique qui permet de faire le diagnostic histopathologique du GS. [93]

L'étape chirurgicale :
Le chirurgien injecte un produit au voisinage de la tumeur, afin de localiser le ou les GS. Deux produits sont le plus souvent utilisés : un colorant appelé bleu patenté ou

un produit radioactif (sans danger pour le patient) souvent associés. L'injection de colorant bleu patenté se fait en salle d'opération quelques minutes avant qu'on ne cherche à localiser les ganglions. Ils seront teintés de bleu pendant l'opération. Par contre, l'injection de la substance radioactive se fait entre une et seize heures avant l'intervention chirurgicale, et le ganglion marqué est repéré par scintigraphie.
Le produit injecté est absorbé par les vaisseaux lymphatiques et circule jusqu'aux premiers ganglions lymphatiques (les GS) en amont de la tumeur. [94]

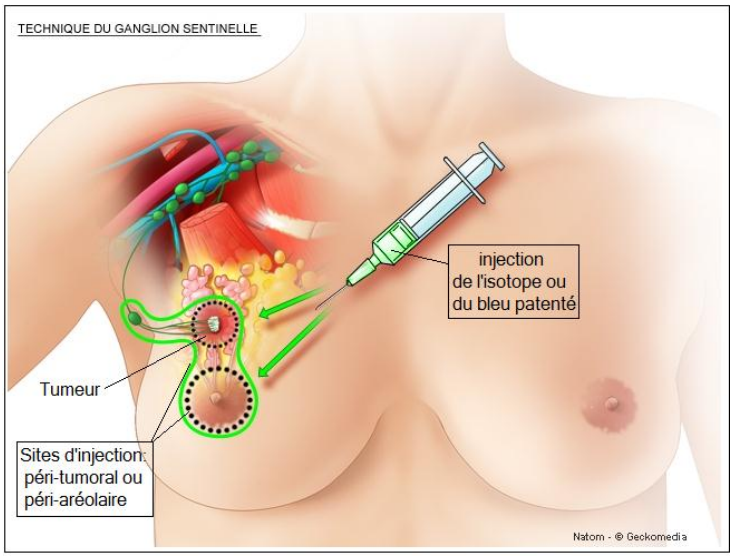


Figure 32 : La technique du ganglion sentinelle [82]

L'étape anatomopathologique :
Cette analyse peut être faite immédiatement, au cours de l'intervention et ne dure que quelques minutes. Le patient reste sous anesthésie générale le temps que les résultats soient obtenus. En fonction du résultat, le chirurgien effectue un curage axillaire ou non.
Souvent, l'examen anatomopathologique est fait après l'intervention. Dans ce cas, une seconde intervention sera programmée ensuite, si nécessaire, pour réaliser un curage axillaire. [94]

Résultats :
On parle de ganglions positifs lorsqu'ils sont atteints par les cellules cancéreuses et de ganglions négatifs lorsqu'ils ne le sont pas.
S'il n'y a pas de ganglion sentinelle détecté ou si l'analyse des ganglions sentinelles prélevés révèle la présence de cellules cancéreuses, un curage axillaire doit être réalisé. [95]
Les résultats influent sur les décisions de traitement, y compris le traitement adjuvant systémique. Cette biopsie permet de déterminer le stade de la tumeur. [72]

3.3.1.2 La radiothérapie

L'objectif est d'éviter le sur-traitement dans certains cas de maladies « indolentes » surtout chez des patientes avec plusieurs comorbidités, ayant des difficultés de déplacement ou des contraintes géographiques importantes, mais également d'éviter le sous-traitement de maladies ayant des critères histologiques péjoratifs, surtout chez les patientes en bon état général global et avec une longue espérance de vie. [76]

Selon le SIOG, la radiothérapie n'est pas un facteur limitant chez les personnes âgées. D'après deux études, celle de Huguenin et de Whyckoff, on n'observe pas de toxicité plus importante chez les femmes âgées de plus de 65 ans. [72]
Les protocoles thérapeutiques des cancers du sein chez la femme âgée s'écartent souvent des protocoles habituels sans raisons valables. L'âge physiologique est également à prendre en compte. Si l'âge physiologique est satisfaisant, les schémas thérapeutiques doivent être les mêmes que chez la femme plus jeune. Sinon, techniques et doses adaptées peuvent être proposées. [96]
A noter que la radiothérapie externe (RTE) diminue significativement dans tous les cas la rechute locale qui passe de 5-7 à 0,4-0,6%. [76]

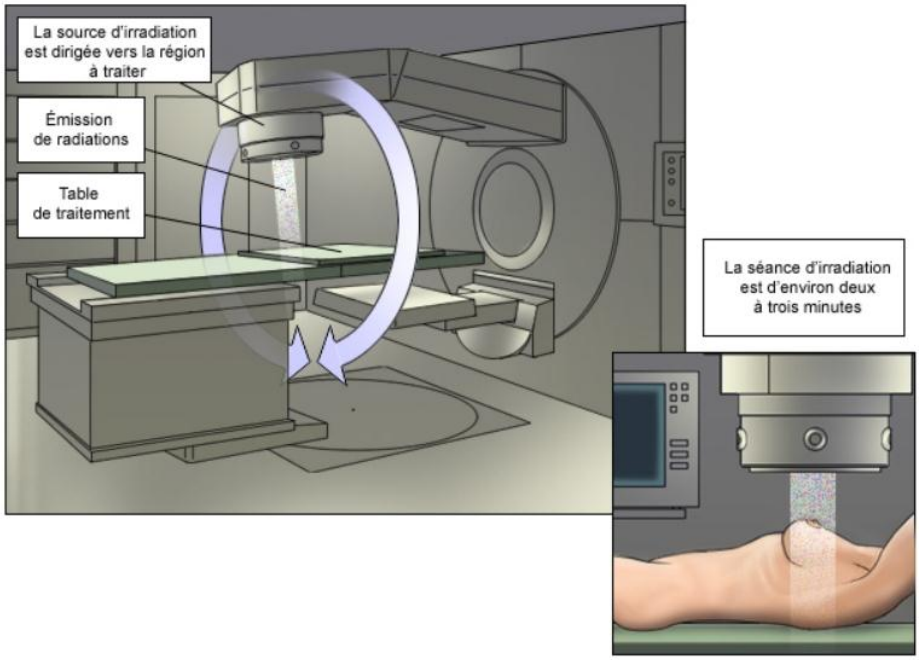


Figure 33 : Le principe de la radiothérapie [82]

3.3.1.2.1 Différentes stratégies thérapeutiques

3.3.1.2.1.1 Après une chirurgie mammaire conservatrice

Dans ce cas, la radiothérapie post-opératoire diminue les récidives locales. [97]
Le traitement conservateur du cancer du sein de la femme âgée (≥70ans) associe une tumorectomie-curage axillaire à une irradiation post-opératoire de 50 Gy en 5 semaines sur l'ensemble de la glande mammaire. [98]
L'association « traitement par chirurgie conservatrice et radiothérapie » chez les patientes de 70 ans et plus, permet à 5 ans un contrôle local de l'ordre de 95%. [96]
La prise en charge thérapeutique des patientes âgées avec comorbidités est souvent sub-optimale notamment vis-à-vis de l'irradiation mammaire post-opératoire sur 5 semaines parfois difficilement réalisable. [98]

Selon les recommandations de la SIOG :

- La radiothérapie après une chirurgie mammaire conservatrice associée à un traitement adjuvant systémique diminue le risque de rechute locale de 5 ans.
- Le bénéfice absolu sur les rechutes locales pourrait être faible chez les patients âgés ayant des tumeurs de faible risque. Cependant, une méta-analyse par le Groupe du Early Breast Cancer Trialists Collaborative

(EBCTCG) ne montre aucune différence dans la réduction du risque de récidive locale en fonction de l'âge.
- L'effet de la radiothérapie sur la mortalité causée par le cancer du sein ou par toute autre cause est moins clair, et une nouvelle stratification n'est pas disponible.
- Il est peu probable que la radiothérapie seule permette d'améliorer la survie globale. Celle-ci est plutôt corrélée à la comorbidité, au vieillissement, ou à la survenue de métastases à distance de la rechute locale.
- La décision de proposer une radiothérapie à la patiente doit prendre en compte : l'état de santé, l'état fonctionnel de la patiente, les risques de mortalité et de comorbidités (en particulier cardiaques et vasculaires), ainsi que les risques de récidive locale.
- Une dose supplémentaire de rayonnement chez les patientes âgées après une chirurgie mammaire conservatrice améliore le risque de rechute locale de 5 ans. [72]

3.3.1.2.1.2 Radiothérapie post mastectomie

L'efficacité de la radiothérapie locorégionale après mastectomie est connue et conseillée en cas d'envahissement ganglionnaire. Ce bénéfice a été difficile à mettre en évidence, car les « anciennes » techniques d'irradiation par photons seuls à larges volumes ont entraîné des toxicités surtout au niveau cardiaque, avec une surmortalité par maladie coronarienne, réduisant de façon importante le bénéfice apporté par l'irradiation. [96]

Selon les recommandations de la SIOG, on peut noter que :
- la radiothérapie après mastectomie est indiquée si les patientes ont plus de quatre ganglions envahis ou une tumeur T3/T4. Celle-ci est fondée sur les résultats d'un essai clinique randomisé qui montre une réduction de l'échec locorégional et un avantage de survie de 10% à 10 ans. L'avantage de survie n'est apparu qu'au bout de 5 ans.
- chez les patientes âgées dont l'espérance de vie est inférieure à 5 ans, la décision de mettre en œuvre une radiothérapie adjuvante doit être fondée sur des considérations de contrôle locorégional.
- Pour les patientes atteintes de tumeurs T1/T2 avec 1 à 3 ganglions positifs, la SIOG recommande la radiothérapie post-mastectomie en routine. [72]

3.3.1.2.2 La radiothérapie « adaptée » à la femme âgée

Elle doit pallier l'inconvénient majeur représenté par le nombre de déplacements. Un traitement qui réduit le nombre de fractions délivrées, est appelé hypofractionné.
De ce fait, il doit, pour conserver son efficacité, augmenter la dose par fraction et, pour limiter sa toxicité à long terme, diminuer la dose totale.
Il peut conserver la même durée totale ou étalement, c'est-à-dire être non accélérée, ou avoir un étalement plus court, donc accélérée. [76]

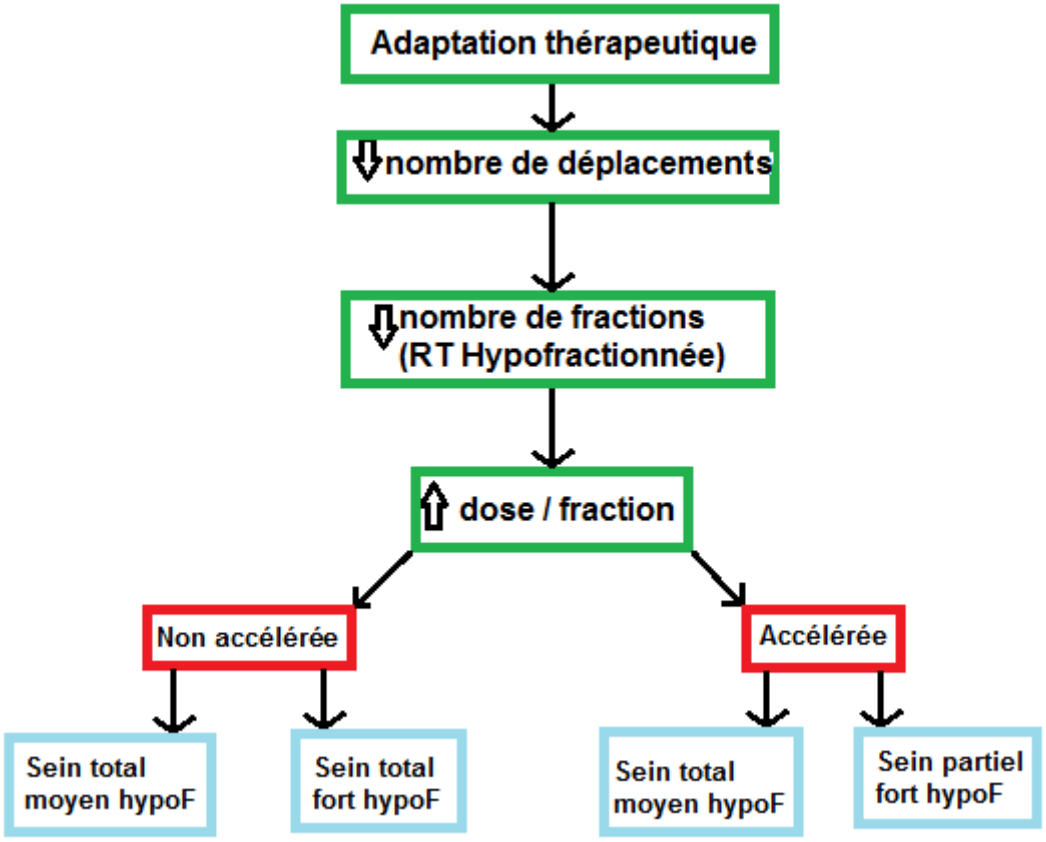


Figure 34 : L'hypo-fractionnement selon le type de radiothérapie [76]

La diminution du nombre de déplacements est bénéfique pour la qualité de vie, mais aussi pour les coûts de santé. Le bénéfice est également possible sur le plan technique, dans des cas où le repositionnement des patients avec comorbidités locomotrices peut être difficile, avec alors une grande variabilité inter-séances. Enfin la diminution de la dose totale permet une moindre toxicité à long terme. Outre le confort qu'elle vise à procurer, elle dispose, de surcroît, d'arguments radiobiologiques, puisque le sein serait plus sensible aux fortes doses par fraction. [76]

3.3.1.2.2.1 Radiothérapie hypofractionnée non accélérée

D'après l'essai randomisé START A, ayant évalué deux schémas d'hypofractionnement de la totalité du sein, avec possibilité de surimpression (41,6 Gy en 13 fractions et 5 semaines, et 39 Gy en 13 fractions et 5 semaines), on retrouve à 5 ans une efficacité et une toxicité superposables à celles du schéma classique d'irradiation (50 Gy en 25 fractions de 2 Gy pendant 5 semaines).
D'après la méta-analyse de Haviland, on observe une absence d'effet défavorable de l'hypofractionnement dans les hauts grades. [76]

Selon trois études rétrospectives françaises ayant évalué un schéma encore plus concentré avec 32,5 , 6 et 5 Gy une fois par semaine pendant 5 semaines, on retrouve un contrôle local satisfaisant, mais la toxicité tardive paraît plus élevée.
Néanmoins, comme l'ont précisé Recht et al., une irradiation hypofractionnée délivrant de fortes doses par fractions engendre des complications trophiques qui peuvent être diminuées voire évitées en cas d'irradiation d'un volume mammaire moins important : d'où le concept d'irradiation accélérée donc partielle du sein. [76]

3.3.1.2.2.2 Radiothérapie hypofractionnée accélérée

L'essai randomisé canadien a évalué une irradiation hypofractionnée de la totalité du sein uniquement, sans surimpression 42,5 Gy en 16 fractions et 3 semaines. On retrouve une efficacité et une toxicité à 5 ans puis à 12 ans superposables à celle du schéma classique d'irradiation.
L'essai START B a concerné le sein avec possibilité de surimpression, la paroi et les aires ganglionnaires, 40 Gy en 15 fractions et 3 semaines. Les résultats à 5 ans ont également été concluants. [76]

3.3.1.2.2.3 Irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS)

Un nouveau concept consiste à n'irradier qu'une seule partie du sein, c'est-à-dire de traiter exclusivement le lit de tumorectomie. Cette irradiation peut être hypofractionnée et accélérée. Elle repose sur des données anatomo-pathologiques, avec la présence de résidus microscopiques seulement à 1-2 cm de la tumeur, et les constats cliniques avec une majorité de récidives dans le site même de la tumorectomie. [76]

Cette IPAS permet, chez les patientes présentant un cancer du sein de stade précoce à faible risque de récidive locale, une irradiation focalisée de courte durée (quelques heures à 5 jours de traitement) sans sur-risque de récidive locale. Dans ce cas, c'est désormais une nouvelle alternative possible et acceptable chez les femmes âgées de plus de 70 ans. [99]

Il existe 4 techniques différentes pour délivrer une IPAS :

- <u>*Les techniques invasives*</u>
  - *La radiothérapie intra-opératoire ou per-opératoire*
    Après avoir réalisé la tumorectomie, le chirurgien et l'oncologue radiothérapeute mettent en place dans le lit opératoire un applicateur vecteur d'une source d'irradiation de faible énergie (photons de 50 kV ou électrons de 3 à 10 MeV). Cela permet une irradiation focalisée sur les berges de tumorectomie, avec une décroissance rapide de la dose sur les tissus sains. L'irradiation dure quelques minutes et est réalisée au bloc opératoire lors de l'acte chirurgical.
    L'avantage de cette technique est le positionnement adéquat de la source d'irradiation dans le lit de tumorectomie. Par contre, son inconvénient majeur est la dépendance d'une connaissance stricte en extemporané du statut ganglionnaire, du type histologique et des marges chirurgicales au moment de l'irradiation. [99 - 102]
    A noter que les données de toxicité tardive sont insuffisantes.

  - *La curiethérapie*
    On installe après la tumorectomie, le matériel vecteur en per-opératoire, il s'agit :
    - ✓ soit d'un ballonnet, gonflé en post-opératoire permettant le déplacement d'une source d'iridium-192 placé au centre du ballon qui délivre 34 Gy à 1 cm de la surface du ballonnet en 10 fractions pendant 5 jours (Mammosite), appelé irradiation de type haut débit en plusieurs séances ;

- ✓ soit de tubes plastique servant à une curiethérapie interstitielle (Iridium-192) à bas débit de dose (irradiation continue sur plusieurs jours) ; à bas débit pulsé ou haut débit de dose, la plus ancienne méthode, qui délivre une dose de 30 à 45 Gy à raison de 2 séances par jour pendant 5 jours.

Le placement de la source est optimal car effectué en temps réel au moment de l'opération, avec un chargement différé de la source radioactive en secteur protégé, après avoir eu connaissance de l'histologie définitive (soit 5 jours après l'acte chirurgical). L'inconvénient est de laisser en place les guides de curiethérapie le temps de l'analyse histologique (5 jours) avec des risques d'infection ou de déplacement des vecteurs d'irradiation. [103 - 105]

- *Les techniques non invasives*
  - *l'irradiation externe 3D- conformationnelle*
    C'est la modalité d'IPAS la plus récente, simple et non invasive.
    Après réalisation d'un scanner dosimétrique, l'oncologue radiothérapeute définit un volume qui correspond au lit opératoire (guidé par des clips chirurgicaux mis en place en per-opératoire) avec différentes marges de sécurité prenant en compte l'extension microscopique éventuelle de la maladie, les mouvements internes des organes et les incertitudes de repositionnement. Elle délivre le plus souvent 38,5 Gy en 10 fractions à raison de 2 par jour pendant 5 jours. [106 - 108]
    Les effets délétères de cette méthode ayant été rapportés sont un taux inacceptable de fibrose rétractable ou de pneumopathies radio-induites, essentiellement liés à une planification de traitement inadéquate. [109 - 111]

  - *La radiothérapie externe avec modulation d'intensité*
    Il s'agit d'une technique où la dose varie au sein de chaque faisceau pour irradier plus sélectivement le volume cible tout en diminuant l'irradiation des tissus sains à des doses élevées. Cette modalité permet de superposer au mieux la dose délivrée et le volume à traiter. La dose par fraction et la dose totale sont identiques à l'irradiation externe 3D-conformationnelle, c'est-à-dire 3,8 à 4,2 Gy par séances deux fois par jour pendant 5 jours. [112 ; 113]

Un élément essentiel pour le choix de l'IPAS est la sélection rigoureuse des patientes. En tenant compte de l'ensemble des essais cliniques, avec un recul médian de 5 ans au minimum, des recommandations pour la prescription de l'IPAS ont été émises et sont résumées dans ce tableau :

Recommandation de l'ASTRO (A) – ESTRO (E)				
		Groupe où il est approprié de faire une IPAS hors essai lorsque tous les critères suivants sont réunis	Groupe où l'IPAS est possible avec prudence si un seul critère suivant est présent	Groupe où il est déconseillé de faire l'IPAS hors essai lorsqu' un seul de ces critères est présent
Âge	A	≥ 60 ans	50-59 ans	< 50 ans
	E	> 50 ans	41-49	< 40 ans
Mutation BRCA ½	A	Absence		Présence
Taille tumorale	A	≤ 2 cm	2,1-3 cm	> 3 cm
	E	≤ 3 cm	≤3 cm	> 3 cm
Marges		Marges saines ≥ 2 mm	Marges < 2 mm	Exérèse incomplète
Embolies lympho-vasculaires	A	Absence	Focales	Présence
	E	Absence	Absence	Présence
Récepteurs aux oestrogènes	A	Oui	Non	
Tumeur unicentrique	A	Oui		Non
	E	Oui	Oui	Non
Tumeur cliniquement unifocale	A	≤ 2 cm	≤ 3 cm	> 3cm
	E	Oui	Non (lésions espacées de 2 cm maximum)	Non (lésions espacées de plus de 2 mm)
Histologie		Histologie de type carcinome canalaire infiltrant(tubuleux, mucineux, colloide)	Carcinome lobulaire infiltrant	
Carcinome Intracanalaire	A	Absence de carcinome intracanalaire esclusif ou extensif (carcinome lobulaire *in situ* autorisé)	Carcinome intracanalaire pur ou extensif ≤ 3mm	Présnece de carcinome intracanalaire exclusif ou extensif > 3 mm
	E	Non	Oui mais pas extensif	Oui
Statut Ganglionnaire	A	pNo (cellules isolées autorisées) après ganglion sentinelle ou curage axillaire		Envahissement ganglionnaire, pNx
	E	pNo après ganglion sentienlle ou curage axillaire	pN1mi ou pN1a	pNx ou ≥ pN2a
Chimiothérapie néo-adjuvante	A	Non		Non
	E	Non	Non	Oui

Figure 35 : Les recommandations de l'Astro et de l'Estro [74]

En France, l'accès à cette technique est limité, seulement quelques centres permettent cette offre de soins.

3.3.1.3 Traitement hormonal

3.3.1.3.1 Les recommandations de la SIOG

3.3.1.3.1.1 En situation adjuvante

Les patientes âgées atteintes d'une tumeur hormono-sensible doivent bénéficier d'un traitement hormonal adjuvant. Il n'existe aucune preuve de différences d'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase et du tamoxifène en fonction de l'âge. Il faut noter que les inhibiteurs de l'aromatase sont légèrement plus efficaces que le tamoxifène, mais les patientes âgées sont plus vulnérables à certains effets indésirables. De ce fait, la sécurité est un facteur important dans le choix entre les inhibiteurs de l'aromatase et le tamoxifène. Le choix du traitement hormonal adjuvant chez les patients âgés doit être déterminé par le risque de rechute, la biologie des tumeurs et les effets indésirables. [72]

3.3.1.3.1.2 En situation métastatique

C'est le traitement de premier choix pour les femmes qui ont des récepteurs œstrogènes positifs ou des tumeurs progestérone-récepteurs positifs sans maladie mortelle. Dans cette population âgée, on observe une supériorité des inhibiteurs de l'aromatase par rapport au tamoxifène. [72]

3.3.1.3.2 Les molécules utilisées

3.3.1.3.2.1 Les anti-oestrogènes : Tamoxifène et Fluvestrant

3.3.1.3.2.1.1 Le Tamoxifène

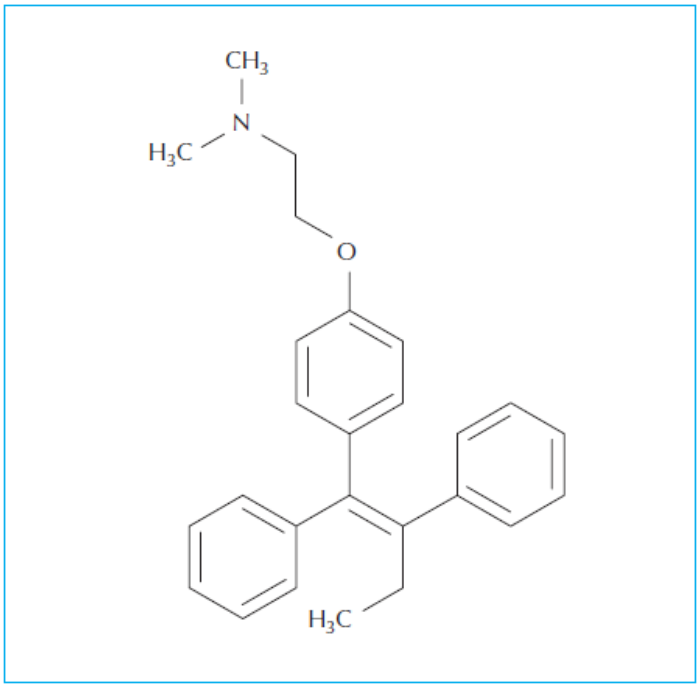


Figure 36 : Structure chimique du tamoxifène [114]

Le tamoxifène possède une structure chimique non stéroïdienne et appartient au groupe des SERMs, c'est-à-dire *selective estrogen receptor modulator.* Il exerce des

effets antagonistes aux œstrogènes sur le sein et des effets agonistes aux œstrogènes sur d'autres tissus cibles tels que l'endomètre, l'os et le foie. [114]

Mécanisme d'action :

Physiologiquement, les œstrogènes se lient spécifiquement aux récepteurs des œstrogènes (RE) puis les RE se dimérisent et se lient à des séquences spécifiques de l'ADN (ERE: *estrogen response elements*) situées à plus ou moins grande distance des promoteurs des gènes cibles des œstrogènes. L'activation consécutive des gènes dépendants de l'hormone, est sous la dépendance de deux domaines distincts d'activation de la transcription (AF2 et AF1). Les RE activés peuvent alors interagir avec différentes protéines co-régulatrices (co-régulateurs ou co-répresseurs), régulant l'activité de transcription des RE et modulant leur fonction (soit co-activation soit co-répression) selon le ligand, mais aussi le tissu cible.

Le tamoxifène, quant à lui, exerce son activité par une inhibition quantitative au niveau du site de liaison des œstrogènes à leurs récepteurs spécifiques. Il se lie spécifiquement aux récepteurs des œstrogènes (REα et REβ), les RE se dimérisent et se lient aux ERE sur l'ADN des cellules hormono-dépendantes.
Cette molécule se comporte comme un antagoniste et un agoniste partiel quand son effet est médié par REα, mais elle se comporte comme un antagoniste pur quand son effet est médié par REβ.

Au niveau du tissu mammaire, il agit principalement comme antagoniste. Sa liaison au RE entraîne préférentiellement une interaction avec des co-répresseurs (SMRT, N-CoR, REA & HET/SAF-B), conduisant à une inhibition de la transcription des gènes œstrogénodépendants. A l'inverse, il diminue l'expression de facteurs de croissance tels que l'IGF1, TGFα et EGF.

Au niveau de l'endomètre, le tamoxifène entraîne une activation de la transcription des gènes œstrogéno-dépendants par recrutement de co-activateurs (effet agoniste), responsablent de l'augmentation de l'incidence des cancers de l'endomètre.

Au niveau osseux, le tamoxifène a un effet agoniste sur l'os chez les patientes ménopausées. [115]

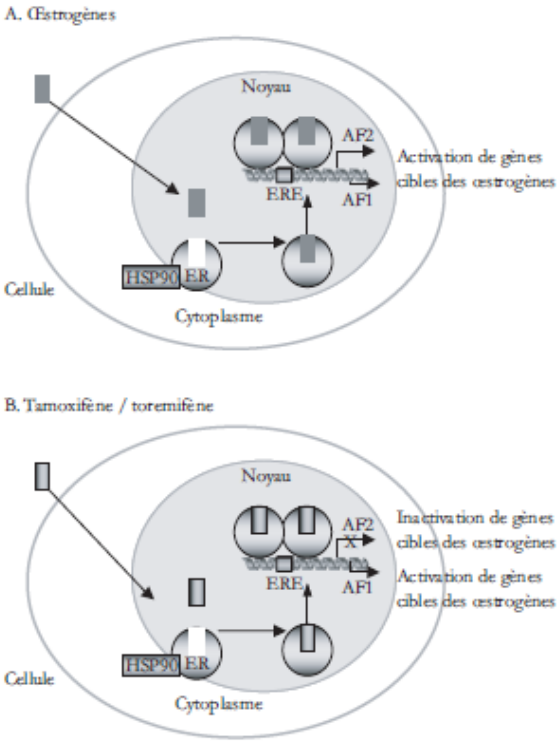


Figure 37 : Mécanisme d'action des œstrogènes et des anti-oestrogènes au niveau des cellules mammaires tumorales hormonodépendantes (RE+) [115]

En fonction des données scientifiques, on peut noter qu'il n'y a pas de différences d'efficacité du tamoxifène en fonction de l'âge.

Posologie :

Le tamoxifène doit être commencé après la fin de la chimiothérapie.
Lors du stade métastatique, le tamoxifène est une alternative intéressante aux inhibiteurs d'aromatase, en cas d'effets indésirables importants. [72]
Lors d'un traitement adjuvant, la dose recommandée est de 20 mg par jour, en une ou deux prises. Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.
Pour le stade métastatique, on utilise des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg, à raison d'une ou deux prises par jour. [116]
A noter que l'efficacité du tamoxifène peut être influencée par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) en inhibant la conversion du tamoxifène en son métabolite actif. [117]

Effets indésirables :

Les effets indésirables du tamoxifène chez le sujet âgé sont des bouffées de chaleur, une éruption cutanée, des pertes vaginales ou saignements, des troubles digestifs, des douleurs mammaires, de la somnolence, des vertiges, des maux de tête, des nausées, des démangeaisons, une alopécie, des thromboses veineuses profondes (TVP), des embolies pulmonaires, des cataractes et le cancer de l'endomètre. [117]

3.3.1.3.2.1.2 Fulvestrant - Faslodex®

Le fulvestrant, le seul commercialisé à ce jour, appartient à la famille des *selective estrogen receptor downregulator* (SERDs). C'est un anticœstrogène dit «pur» sans effet agoniste faible. [114]

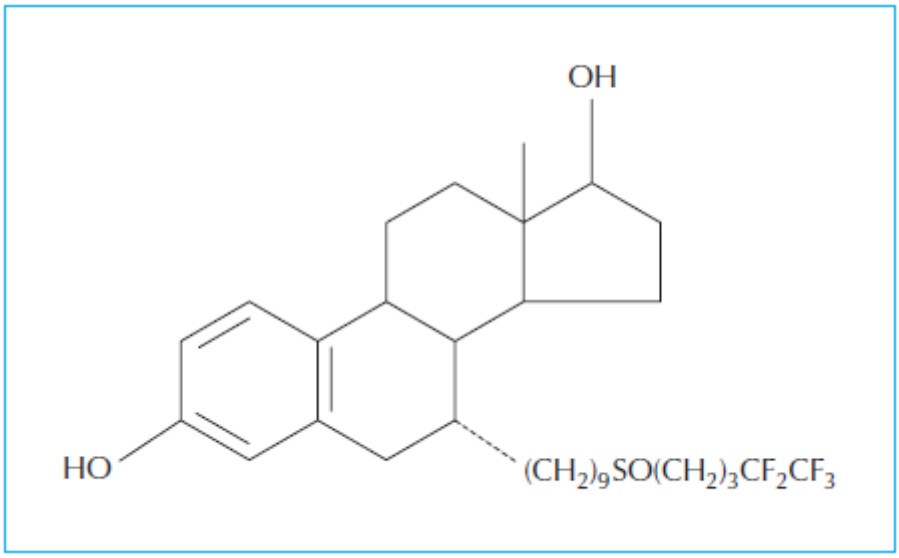


Figure 38 : Structure chimique du Faslodex® [114]

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action du fulvestrant est en grande partie similaire à celui du tamoxifène. Cependant, il se distingue par le fait qu'il induit une régulation négative de la synthèse du récepteur des œstrogènes. Par conséquent, on observe une diminution du niveau d'expression des REα sous traitement par fulvestrant.

Les caractéristiques propres des effets du fulvestrant sont :

- un antagoniste pur des œstrogènes, c'est-à-dire qu'il se lie au récepteur des œstrogènes avec une forte affinité, entrant ainsi en compétition avec les œstrogènes au niveau du RE.
- une induction de la dégradation des récepteurs des œstrogènes.
  Sous traitement, on observe une diminution de l'expression des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone (REα et PR),
- une structure proche de celle des œstrogènes, avec une chaîne latérale empêchant la dimérisation du RE et bloquant ainsi l'étape initiale nécessaire à l'activation de la transcription des gènes dépendants de l'hormone.
  Cette étape est responsable de la dégradation rapide du RE.

Par ailleurs, le fulvestrant inhibe l'activation de la transcription des domaines AF1 et AF2. [114]

Posologie :

La dose recommandée chez la femme adulte y compris la personne âgée est de 500 mg une fois par mois en intramusculaire, dont une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes souffrant d'une IR et IH légère à modérée. [118]

Effets indésirables :

On retrouve comme effets indésirables :

- des infections urinaires,
- des réactions d'hypersensibilité, des éruptions cutanées, des réactions au site d'injection,
- une anorexie,
- des céphalées,
- des thromboembolies veineuses, des bouffées de chaleur,
- des nausées, vomissements, diarrhées,
- une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines),
- des douleurs dorsales et de l'asthénie. [118]

3.3.1.3.2.2 Les inhibiteurs d'aromatases : exemestane- Aromasine®, anastrozole - Arimidex®, letrozole - Fémara®

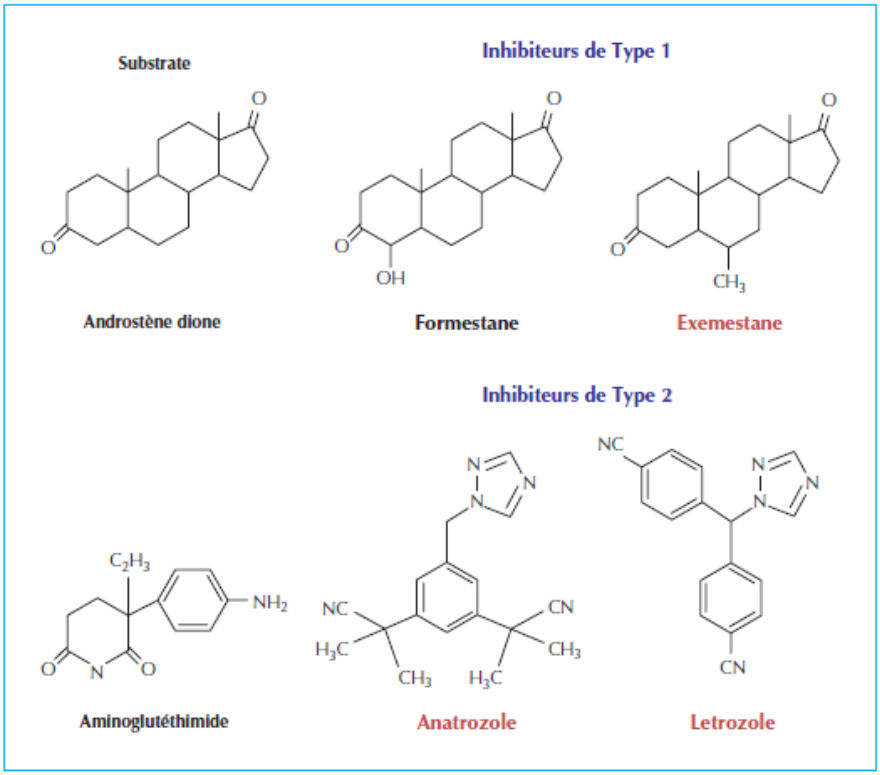


Figure 39 : Structures chimiques des inhibiteurs d'aromatase [114]

Les IA utilisés en clinique sont dits de « troisième génération », comprenant les inhibiteurs de type 1 et de type 2.

Les IA de type 1 possèdent une structure de type stéroïdienne, et ceux de type 2, une structure non stéroïdienne, dérivant de l'aminoglutéthimide. [114]

Mécanisme d'action :

Les IA de type 1 sont des analogues du substrat, c'est-à-dire qu'ils ont une structure androgénique et sont reconnus par le site actif de l'aromatase, entrant en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme. Ils sont ensuite convertis par l'aromatase en substrats intermédiaires qui se lient irréversiblement de façon covalente avec l'enzyme au site de liaison de l'enzyme, en l'inactivant. Ils sont représentés uniquement par l'exémestane.

Les IA de type 2 possèdent un noyau triazole, qui se lient de façon non covalente avec la partie hème de l'enzyme, occupant ainsi le site de liaison du substrat, ce qui empêche l'androgène de s'y fixer. Cet antagonisme est réversible. Cette famille possède deux molécules sur le marché, l'anastrozole et le létrozole. [114]

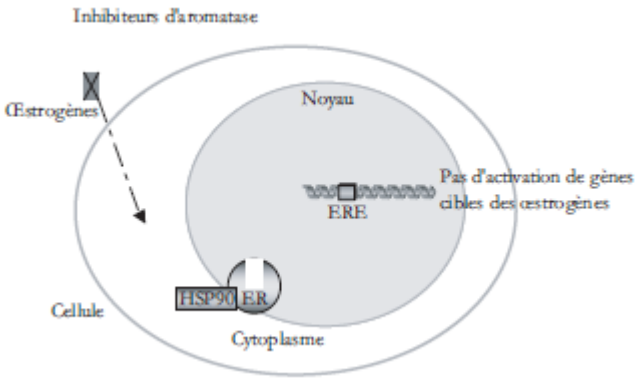


Figure 40 : Mécanisme d'action des inhibiteurs d'aromatase au niveau des cellules mammaires tumorales hormonodépendantes (RE+) [115]

Posologie :

Exemestane - Aromasine® :

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux œstrogènes.
Chez l'adulte et la personne âgée, la dose recommandée d'Aromasine® est de 25 mg en une prise, de préférence après un repas. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une IH ou IR.
Le traitement par Aromasine® doit être maintenu :

- lors d'un stade précoce, pour une durée totale de cinq ans d'hormonothérapie adjuvante séquentielle (tamoxifène suivi d'Aromasine®). Il sera suspendu en cas de rechute de la tumeur.
- lors d'un stade avancé, jusqu'à l'apparition de signes de progression de la tumeur. [119]

Anastrozole - Arimidex® :

Chez l'adulte et la personne âgée, la posologie est d' 1 mg une fois par jour par voie orale. Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisante rénale.
Dans le cadre d'un traitement adjuvant, on recommande actuellement que le médicament soit administré pendant 5 ans.
Conseil officinal :
Il faut essayer de prendre Arimidex® à la même heure chaque jour.
En cas d'oubli de prise :

- Il faut prendre la dose oubliée le plus tôt possible, tant qu'il reste au moins 12 heures avant la prochaine.
- Ne pas prendre la dose oubliée s'il reste moins de 12 heures. [120]

Létrozole - Fémara® :

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.
La dose journalière recommandée chez l'adulte et la personne âgée est de 2,5 mg en une prise. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisante rénale en cas de clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. [121]

Effets indésirables :

Généraux :

Les inhibiteurs de l'aromatase sont plus susceptibles que le tamoxifène de causer des douleurs musculaires et ostéo-articulaire, de l'ostéoporose et des fractures osseuses. Un examen de densité minérale osseuse est obligatoire avant tout traitement avec les anti-aromatases. Pour pallier à ce problème, on a de plus en plus recours aux biphosphonates oraux utilisés couramment dans le traitement de l'ostéoporose.

La prise d'acide zolédronique par voie intra-veineuse une fois tous les 6 mois est également une alternative efficace pour prévenir la perte osseuse. Il semble acceptable de commencer le traitement avec les inhibiteurs d'aromatase juste après la chimiothérapie. [72]

En comparant le tamoxifène avec :

- ***Exémestane - Aromasine®* :**

La toxicité thromboembolique est moindre, cependant on observe une augmentation des arthralgies, de l'ostéoporose, des troubles visuels et des diarrhées. [115]

- ***Anastrozole - Arimidex®* :**

On observe moins d'accidents thromboemboliques, d'accidents vasculaires cérébraux, de cancers de l'endomètre, des saignements vaginaux, des bouffées de chaleur et des pertes vaginales. Néanmoins, l'arthralgie, les myalgies et l'ostéoporose sont plus fréquentes. [122]

- ***Létrozole - Fémara®* :**

Les bouffées de chaleur, les arthralgies et les myalgies sont plus fréquentes, mais les hémorragies vaginales sont moins nombreuses. [115]

3.3.1.4 La chimiothérapie

La chimiothérapie est l'une des thérapeutiques majeures du cancer, soit à titre adjuvant ou néo-adjuvant dans un objectif curatif (forme localisée), soit à titre palliatif pour un cancer métastatique.

Chez les personnes âgées, le fait d'avoir beaucoup de paramètres pharmacologiques altérés et un grand nombre de comorbidités conduit à des interférences avec la réalisation de la chimiothérapie anti-cancéreuse.

3.3.1.4.1 Les recommandations de la SIOG

3.3.1.4.1.1 En fonction du type de cancer

3.3.1.4.1.1.1 Lors d'un cancer du sein localisé (chimiothérapie adjuvante)

Le traitement par chimiothérapie adjuvante ne doit pas être une décision fondée sur l'âge, mais, au contraire, doit tenir compte des avantages individuels de chaque patient, comme par exemple, l'espérance de vie, la tolérance du traitement, et de la préférence du patient. Les patientes plus âgées avec envahissement ganglionnaire et tumeurs du sein hormono-négatifs en tirent le plus grand bénéfice en terme de survie. Bien que ce ne soit pas spécifiquement validé dans la population âgée (≥ 70 ans), les aides à la décision tel que l'adjuvant en ligne peuvent être utilisées pour aider à évaluer les risques et les avantages du traitement adjuvant pour le patient. [72]

En l'absence de contre-indications cardiaques, quatre cures de traitement aux anthracyclines sont généralement préférables au CMF. Les taxanes peuvent remplacer les anthracyclines, plutôt que d'être ajoutés. Le docétaxel et le cyclophosphamide ou CMF peuvent remplacer les anthracyclines chez les patients à risque cardiaque. En l'absence de contre-indications cardiaques, le trastuzumab en adjuvant doit être offert aux patientes HER 2 positif lorsque la chimiothérapie est indiquée, mais une surveillance cardiaque est essentielle. [72]

3.3.1.4.1.1.2 Lors d'un cancer du sein métastatique

L'utilisation de la chimiothérapie doit être envisagée en cas de récepteurs hormonaux négatifs ou hormono-résistant. Le choix des médicaments et les régimes thérapeutiques dépendent des caractéristiques de chaque patient, des préférences du patient et la disponibilité des médicaments. [72]

3.3.1.4.1.2 En fonction des toxicités

3.3.1.4.1.2.1 Prévention de la toxicité rénale des anticancéreux

Les mesures générales chez la personne âgée sont identiques à celles de l'adulte :

- vérification de l'état d'hydratation avant le traitement ;
- évaluation des comorbidités susceptibles d'avoir un impact sur la fonction rénale ;
- prévention des complications digestives (anti-émétiques) ;
- réduction de la posologie des médicaments à élimination rénale dès que la clairance est inférieure à 60mL/min ;
- pour chaque classe de cytotoxique, choix des médicaments les moins susceptibles d'être affectés par l'altération de la fonction rénale ;
- pour chaque classe de cytotoxique, le choix des drogues les moins néphrotoxiques ou des drogues pour lesquelles il existe des mesures appropriées de prévention de la toxicité rénale ;
- suppression de médicaments néphrotoxiques associés (aminosides, AINS, biphosphonates) ;
- surveillance de la diurèse et de la pression artérielle ;
- contrôle biologique à distance en cas de traitement en ambulatoire. [124]

Les mesures spécifiques en fonction des agents anticancéreux ont été publiées par la SIOG et elles peuvent être résumées de la façon suivante :

- l'altération de la fonction rénale, très fréquente chez la personne âgée, la rend plus vulnérable à la toxicité rénale des anticancéreux ;
- les comorbidités fréquentes et la polymédication majorent le risque de toxicité rénale ;
- l'évaluation de la fonction rénale et l'adaptation de posologie des anticancéreux, médicaments à index thérapeutique souvent étroit, sont donc indispensables pour améliorer la tolérance, rénale et extrarénale, des médicaments. [125]

3.3.1.4.1.2.2 Prévention de la cardiotoxicité des anticancéreux

Les mesures préventives générales de la cardiotoxicité des agents anticancéreux sont identiques chez l'adulte et chez la personne âgée :

- évaluation préthérapeutique (recherche des facteurs de risque et réalisation d'une échographie cardiaque) ;
- surveillance clinique (recherche de signes de dysfonctionnement cardiaque à chaque administration : prise de poids, dyspnée, tachycardie…), biologique et échographique (nouvelle détermination de la FEVG en cas de signes cliniques). Le suivi doit être prolongé car la toxicité peut survenir très tardivement. [123]

Les mesures préventives spécifiques à certains cytotoxiques sont identiques chez l'adulte et chez la personne âgée :

- respect de la dose cumulée maximale pour les anthracyclines ;
- utilisation en perfusion continue plutôt qu'en bolus (pour les anthracyclines et le 5FU), ce qui permet de réduire la toxicité cardiaque et le risque d'altération de la FEVG ;
- utilisation des molécules les moins cardiotoxiques :
  - ✓ épirubicine moins cardiotoxique que doxorubicine (le ratio d'équicardiotoxicité entre épirubicine et doxorubicine a été établi à 1/1,8)
  - ✓ utilisation d'anthracyclines liposomales : liposomes contenant de la doxorubicine (Myocet®) et doxorubicine pégylée (Caelyx®). La cardiotoxicité de ces molécules est significativement diminuée ;
- utilisation de cardioprotecteurs : dexrazone (Cardioxane®) (risque relatif de cardiotoxicité réduit de 76%) ;
- respect des règles de bonne pratique en cas d'association de molécules : utilisation d'anthracyclines avant celle de trastuzumab ou 6 mois après.
  Dans le cancer du sein, on utilise l'Herceptin® après les anthracyclines ; utilisation séquentielle d'anthracyclines et de paclitaxel ou concomitante avec utilisation première d'anthracycline et respect d'un délai de quatre heures entre les perfusions ;
- contre-indication à la reprise du traitement en cas de survenue d'une intolérance au 5FU ;
- suspension du trastuzumab en cas de réduction de la FEVG comprise entre 20 et 40% ou si la FEVG est inférieure à 30% et arrêt en l'absence d'amélioration au bout de 2 semaines. [123]

3.3.1.4.2 Les molécules utilisées

3.3.1.4.2.1 Les agents alkylants : Cyclophosphamide - Endoxan®

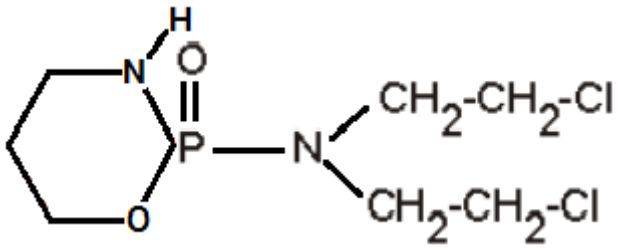


Figure 41 : Structure chimique du cyclophosphamide [125]

Mécanisme d'action :

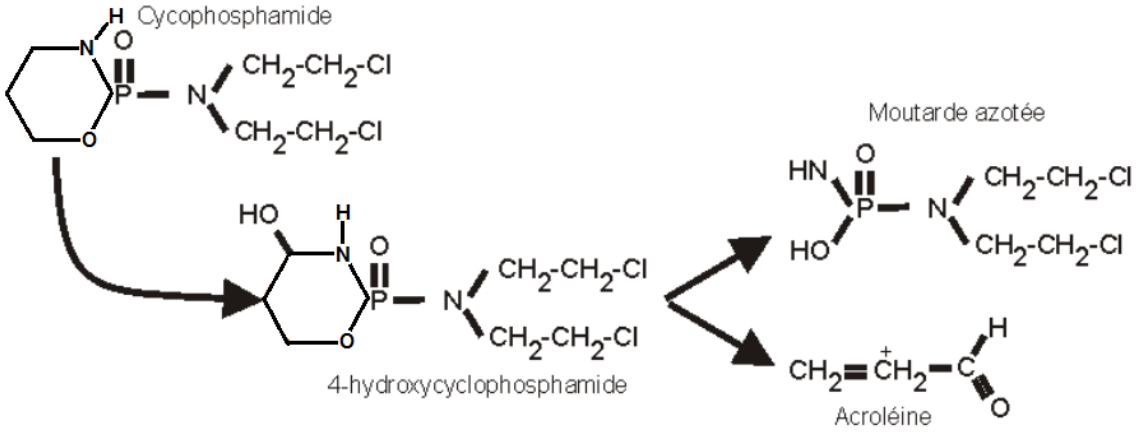


Figure 42 : Mécanisme d'action du cyclophosphamide [125]

Le cyclophosphamide agit après transformation dans l'organisme avec l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de « ponts » ayant pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication d'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. [126]

Indications :

Il est utilisé en traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.

Posologie :

Elle est fonction de l'indication thérapeutique (traitement antitumoral ou immunodépresseur, type et localisation de la tumeur, traitement initial ou d'entretien) et de la place du médicament dans le traitement entrepris (monothérapie ou en association).

Chez l'adulte, le cyclophosphamide injectable est habituellement utilisé à des doses moyennes de 500 à 4 000 mg/m^2 chez l'adulte, toutes les 3 à 4 semaines, administrées sur 1 à 3 jours à chaque cycle ou en deux injections à 7 jours d'intervalle. [126]

Le cyclophosphamide est souvent administré en association avec d'autres chimiothérapies, comme les anthracyclines ou le méthotrexate et le 5-fluorouracile pour le traitement du cancer du sein.
Chez les patients de plus de 70 ans la posologie ne doit pas excéder 75% de la dose standard. La réduction de dose se fait en fonction de la clairance de la créatinine et non de l'âge de la patiente. [127]

Effets indésirables :
La tolérance générale et locale du cyclophosphamide est bonne, néanmoins on observe :

- une neutropénie et rarement une thrombopénie modérée voire une anémie ;
- des nausées associées ou non à des vomissements ;
- une alopécie inconstante, transitoire et réversible ;
- des modifications de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds ;
- des vertiges associés à des troubles de la vision transitoires.

A fortes doses (800 à 1600 mg/m^2), on peut observer comme effets indésirables :

- une toxicité gastro-intestinale à type de mucites et/ou de diarrhées ;
- risque de cystite hémorragique ;
- des pneumopathies interstitielles voire des fibroses pulmonaires.

A très fortes doses (> 1600 mg/m^2), il existe un risque de cardiotoxicité (cardiomyopathie aiguë, ischémie myocardique). [126]

3.3.1.4.2.2 Les anthracyclines

Les anthracyclines restent des drogues majeures, en particulier dans le traitement du cancer du sein, mais l'âge est un facteur de risque indépendant pour la survenue d'une toxicité cardiaque. [127]

3.3.1.4.2.2.1 Mécanisme d'action

Les anthracyclines s'intercalent entre les paires de bases azotées de l'ADN et inhibent l'activité de la topoisomérase II. Cela conduit à une cassure de l'ADN et à une mort cellulaire.

3.3.1.4.2.2.2 Molécules utilisées

3.3.1.4.2.2.2.1 Doxorubicine, Adriamycine - Adriblastine®

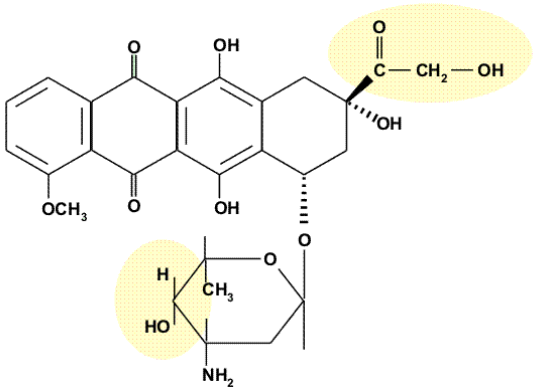


Figure 43 : Structure chimique du doxorubicine [125]

On note une faible modification du radical CH_2OH en radical CH_3 pour d'autres formes d'anthracyclines (daunorubicine), et l'inversion des radicaux -OH et -H, transformant le sucre associé à la structure plane polycyclique de la doxorubicine, pour obtenir l'épirubicine qui serait moins cardiotoxique. [125]

La doxorubicine se fixe à 70% sur les protéines, donc on conseille de réduire les doses chez les patients souffrant d'hypoalbuminémie. [127]
La posologie moyenne est de 40 à 75 mg/m^2 par cycle, chaque cycle étant séparé du précédent par un intervalle de 3 à 4 semaines. Les cycles sont répétés jusqu'à une dose totale maximale de 550 mg/m^2.Celle-ci sera réduite en cas d'association avec d'autres cytostatiques, en cas d'hyperbilirubinémie. [128]

On observe comme effets indésirables :
- une cardiotoxicité ;
- des stomatites ;
- une hypoplasie médullaire chez environ 2/3 des malades ;
- une immunodépression rapidement régressive ;
- une alopécie dans 90% des cas, mais réversible à l'arrêt du traitement. [128]

L'utilisation du cardioprotecteur dexrazone doit être conseillée en particulier chez les patients présentant un risque important d'exposition aux anthracyclines. [127]

3.3.1.4.2.2.2.2 Doxorubicine pégylée- Caelyx®, Myocet®

Caelyx® et Myocet® sont des formulations liposomales, composées de chlorhydrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes permettant de protéger les liposomes d'une détection par le système phagocytaire mononucléaire, augmentant ainsi la durée de leur présence dans le sang.

Caelyx® est indiqué dans le cancer du sein métastatique en monothérapie, en cas de risque cardiaque augmenté. Il s'administre à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient. L'âge (21-75 ans) n'altère pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx®.
Avant l'administration de Caelyx®, il faut évaluer la fonction hépatique : ASAT/ALAT, phosphatase alcaline, et bilirubine.
Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire en cas d'IR.
En cas d'IH, il faut noter qu'à l'initiation du traitement :
- si la bilirubine est entre 1,2- 3,0 mg/dl, la 1ère dose est diminuée de 25% ;
- si la bilirubine est > 3,0 mg/dl, la 1ère dose est diminuée de 50%.

Si le patient tolère la 1ère dose sans augmentation de la bilirubine sérique ou des enzymes hépatiques, la dose du cycle 2 peut être augmentée au niveau de dose suivant, c'est-à-dire, si elle était réduite de 25% pour la première dose, augmenter à une dose complète pour le cycle 2 ; si elle était réduite de 50% pour la première dose, augmenter à 75% de la dose complète pour le cycle 2.
La posologie peut être augmentée à la dose complète pour les cycles suivants si elle est tolérée.

Les effets indésirables de Caelyx® les plus fréquemment rencontrés sont :
- le syndrome mains-pieds (rougeurs, engourdissements, fourmillements et dessèchement de la peau au niveau des mains et des pieds), alopécie, rash ;
- asthénie, fatigue, mucites ;
- nausées, stomatites, vomissements. [129]

Myocet® est indiqué dans le traitement en première ligne du cancer du sein métastatique de la femme adulte en association au cyclophosphamide (600 mg/m²) avec une dose initiale recommandée de 60 à 75 mg/m² toutes les 3 semaines.
En cas d'IR, on n'observe aucune modification de la posologie.
En cas d'IH, il est recommandé de réduire la dose initiale de Myocet® conformément au tableau suivant :

Tests fonctionnels hépatiques	Dose
Bilirubine < LSN et taux ASAT normal	Dose standard de 60 à 75 mg/m²
Bilirubine < LSN et taux ASAT élevé	Envisager diminution de dose de 25 %
Bilirubine > LSN mais < 50 µmol/l	Diminution de dose de 50 %
Bilirubine > 50 µmol/l	Diminution de dose de 75 %

Si possible, Myocet sera évité chez les patientes dont la bilirubine est > 50 µmol/l, la recommandation étant principalement fondée sur des extrapolations.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés ont été les nausées/vomissements (73%), une leucopénie (70%), une alopécie (66%), une neutropénie (46%), une asthénie/fatigue (46%), une stomatite/inflammation des muqueuses (42%), une thrombocytopénie (31%) et une anémie (30%). [130]

A noter que le syndrome mains-pieds est le plus fréquent avec ce type d'anthracycline ; Par contre, la myelosuppression, les mucites, l'alopécie et la toxicité cardiaque sont fortement diminués comparé à la forme non-liposomale. [127]

3.3.1.4.2.2.2.3 Epirubicine - Farmorubicine®

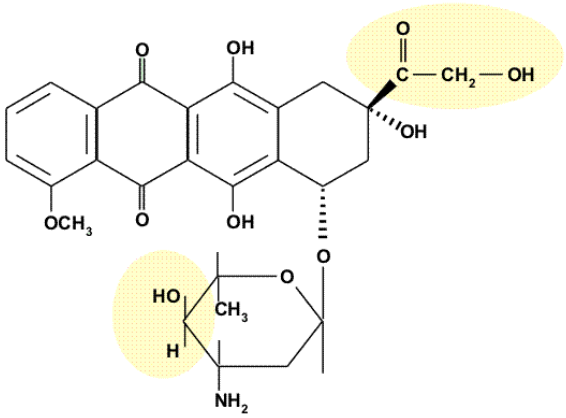


Figure 44 : Structure chimique de l'épirubicine [125]

Cette anthracycline est une molécule de choix chez le sujet âgé car elle présente une activité similaire à celle de la doxorubicine, avec une moindre cardiotoxicité.[131]

La posologie moyenne est de 40 à 100 mg/m² par cycle, chaque cycle étant séparé du précédent par une période de 3 à 4 semaines, les cycles pouvant être répétés jusqu'à une dose cumulative maximale de 900 mg/m².
Dans le traitement de 1ère ligne du carcinome mammaire métastatique, on peut retrouver des posologies jusqu'à 120 mg/m² par cycle en association toutes les 3 à 4 semaines avec un rapport bénéfice/risque favorable.
Les cycles de traitement peuvent être espacés en cas de manifestations toxiques et notamment de toxicité hématologique.
En cas d'atteinte hépatique (bilirubinémie >35 µmol/l), la dose administrée sera réduite selon le schéma suivant :

Bilirubine (micromoles/l)	Dose à administrer (en pourcentage de la dose théorique)
>50	0 (ne pas administrer)
35-50	50
<35	100

En cas d'IR, la dose administrée sera réduite, compte tenu de la possibilité d'accumulation. [132]

Comme effets indésirables, on retrouve :
- une hypoplasie médullaire ;
- une intolérance digestive (anorexie, nausées, vomissements) ;
- une asthénie ;
- des accès fébriles ;
- une stomatite ;
- une alopécie.

Ceux-ci sont transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement. [132]

3.3.1.4.2.2.2.4 Mitoxantrone - Novantrone®

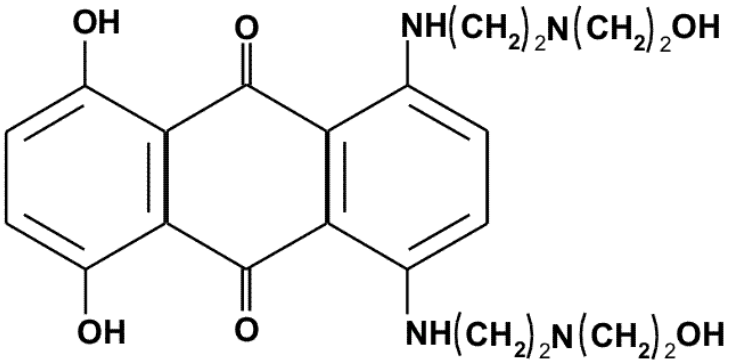


Figure 45 : Structure chimique du mitoxantrone [125]

La mitoxantrone possède une cardiotoxicité plus faible et une tolérance plus élevée, donc une utilisation plus importante chez les personnes âgées. [127]

La mitoxantrone est indiquée dans le cancer du sein métastatique. En monothérapie, elle permet d'obtenir un taux de réponse de 40% chez les patientes n'ayant pas subi d'autres traitements chimiothérapeutiques, et de 20% chez les patientes déjà traitées par différentes chimiothérapies. En association, la mitoxantrone permet d'augmenter le taux et l'importance de ces réponses.

La posologie dans cette indication est de 12 à 14 mg/m^2 de surface corporelle tous les 21 à 28 jours. La dose initiale peut être répétée en cas de récupération hématologique (leucocytes et plaquettes) convenable avant l'administration ultérieure.
Une dose initiale plus faible est recommandée chez les patients en mauvais état général ou présentant un risque médullaire en raison de traitements antérieurs, ou lorsque la mitoxantrone est prescrite en association avec d'autres produits myélosuppressifs.[133]
Aucune diminution de la posologie n'est nécessaire en cas d'IR ou IH. [124]

Les effets indésirables sont rarement importants ou sévères :

- une leucopénie et/ou neutropénie ;
- des nausées et vomissements de faible intensité et transitoires ;
- des mucites et stomatites fréquentes ;
- une alopécie ;
- une cardiopathie ;
- des douleurs et brûlures au site d'injection, ainsi que des modifications de l'ongle ;
- des réactions allergiques y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes ;
- une coloration bleu-vert des urines et/ou de la sclérotique ;
- fatigue, accès fébriles, paresthésies, dyspnée. [133]

3.3.1.4.2.2.3 Recommandations spécifiques sur la cardiotoxicité des anthracyclines

3.3.1.4.2.2.3.1 Selon la SIOG

- évaluation préthérapeutique rigoureuse, afin d'exclure les patientes à risque cardiaque trop élevé ;
- respect des doses cumulées maximales ;
- réduction des doses cumulées maximales ;
- utilisation de traitements moins cardiotoxiques :
  - ✓ utilisation de perfusions continues,
  - ✓ utilisation d'épirubicine,
  - ✓ utilisation de dexrazoxane,
  - ✓ utilisation d'anthracyclines liposomales,
  - ✓ administration séquentielle d'anthracyclines et de trastuzumab en cas de surexpression de HER2
- suivi régulier de la fonction cardiaque :
  - ✓ contrôle de la FEVG tous les deux à trois cycles, de préférence par échographie,
  - ✓ renforcement du suivi si la réduction de la FEVG dépasse 10%, même si celle-ci demeure dans les limites de la normale,
  - ✓ suivi prolongé ;
- réduction du risque cardiovasculaire :
  - ✓ prise en charge précoce des anomalies,
  - ✓ modifications des habitudes (arrêt du tabac, exercice physique, perte de poids si nécessaire),
  - ✓ utilisation de β-bloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
  - ✓ diminution des taux de lipides. [134]

3.3.1.4.2.2.3.2 Selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Le NCCN déconseille l'utilisation des anthracyclines chez les patients âgés ayant une insuffisance cardiaque congestive, quelle que soit la fraction d'éjection (qu'il s'agisse d'une insuffisance cardiaque systolique ou d'une insuffisance cardiaque diastolique), ainsi que chez les patients ayant une FEVG inférieure à 45%, même s'ils sont asymptomatiques. En effet, les symptômes peuvent être limités ou absents chez des patients âgés faisant habituellement peu d'efforts physiques. [123]

3.3.1.4.2.3 Les agents antimitotiques (les poisons du fuseau)

3.3.1.4.2.3.1 Les vinca-alcaloïdes

La cible moléculaire de l'activité des vinca-alcaloïdes est l'équilibre dynamique tubuline/microtubule, car ils inhibent la polymérisation de la tubuline en agissant préférentiellement sur les microtubules mitotiques. Le pouvoir spiralisant de la vinorelbine sur la tubuline est inférieur à celui de la vincristine.

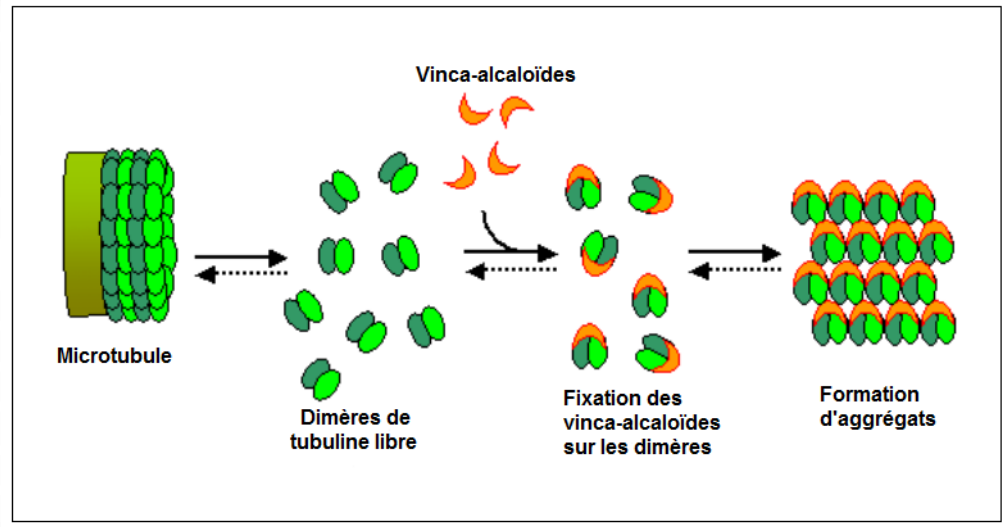


Figure 46 : Mécanisme d'action des vinca-alcaloïdes [197]

3.3.1.4.2.3.1.1 Vincristine - Oncovin®

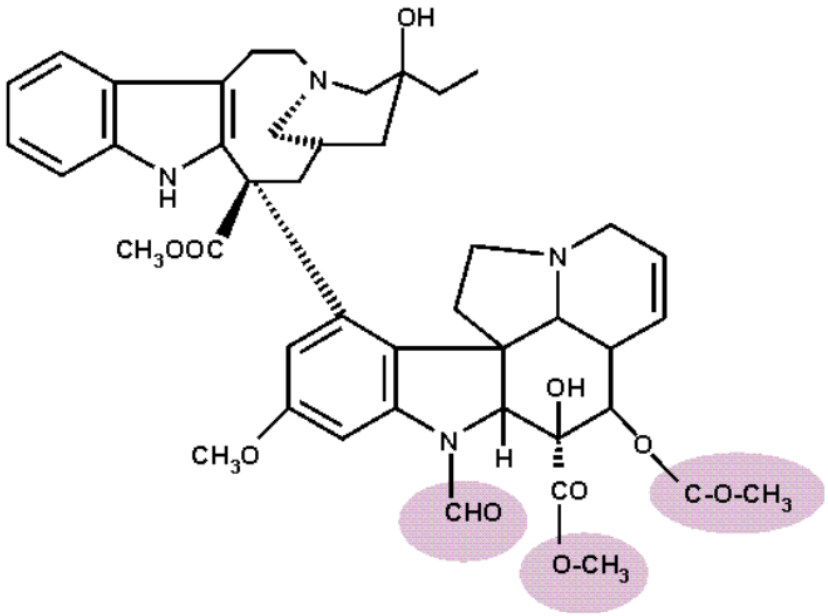


Figure 47 : Structure chimique de la vincristine [125]

Elle est toujours utilisée en association dans le traitement du cancer du sein.
Chez l'adulte, le dosage habituel est de 1,4 mg/m^2 par semaine (maximum 2 mg), avec un rythme des injections fonction du protocole, le plus souvent mensuel.

La vincristine est principalement excrétée par le foie. De ce fait, en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou d'élévation de la bilirubine conjuguée d'une valeur supérieure ou égale à 10 fois la normale, la dose de vincristine doit être diminuée de 50%. [135]

En cas d'IR, aucun ajustement de posologie ne doit être effectué. [124]
Ce médicament est contre-indiqué en cas de neuropathie périphérique sévère.
La neurotoxicité est l'effet secondaire majeur de la vincristine et le facteur dose-limitant. L'alopécie toujours transitoire est un effet couramment observé. [135]

3.3.1.4.2.3.1.2 Vinorelbine - Navelbine®

La vinorelbine possède une structure moléculaire qui est très différente des autres vinca-alcaloïdes (catharanthine, en vert) ainsi que plusieurs modifications mineures (en violet). [125]

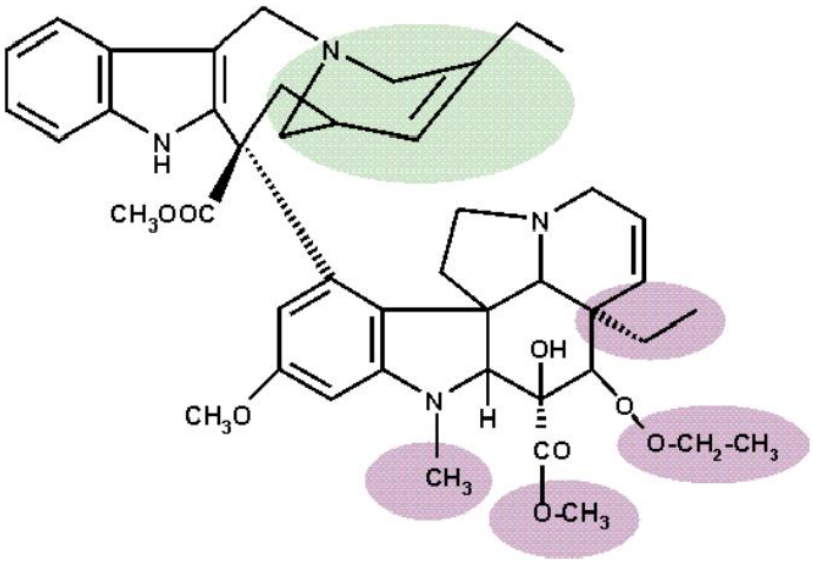


Figure 48 : Structure chimique de la vinorelbine [125]

Par voie orale
La Navelbine® orale est indiquée uniquement en monochimiothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique.
Le schéma d'administration recommandé est le suivant:

- Pour les trois premières administrations, une dose de 60 mg/m^2 de surface corporelle, administrée une fois par semaine en une prise unique.
- Au-delà de la troisième administration, il est recommandé d'augmenter la dose de Navelbine® capsule molle à 80mg/m² une fois par semaine en une prise unique, à l'exception des patients dont le nombre de neutrophiles a chuté une fois au-dessous de 500/mm^3 ou plus d'une fois entre 500 et 1000/mm^3 au cours des trois premières administrations réalisées à la dose de 60 mg/m².

On n'observe aucune différence pertinente des réponses au traitement entre les patients âgés et les plus jeunes, mais une sensibilité plus grande de certaines personnes plus âgées ne peut être exclue.
Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont :

- une neutropénie, une anémie, des thrombocytopénies ;
- des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anorexie ;
- l'alopécie ;
- une fatigue, une fièvre, des arthralgies et myalgies.

Conseil officinal :
Navelbine® capsule molle doit être avalée avec de l'eau sans mâcher ni sucer la capsule. Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas.
Pour ouvrir le conditionnement sécurisé :

- découper la plaquette avec des ciseaux en suivant le trait noir,
- peler doucement le film blanc qui recouvre la plaquette,
- appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet aluminium. [136]

Par voie intraveineuse :
En monothérapie, la dose habituelle est de 25 à 30 mg/m² une fois par semaine.
En polychimiothérapie, la dose et la fréquence sont fonction du protocole.
On observe comme effets indésirables :

- une granulopénie, une anémie ;
- une constipation neurologique, des nausées et vomissements ;
- des états dyspnéiques et un bronchospasme ;
- une alopécie et des douleurs de la mâchoire. [136]

3.3.1.4.2.3.2 Les taxanes

Les taxanes sont des agents antimicrotubules ; ils agissent en stimulant l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules stables et en empêchant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules.

3.3.1.4.2.3.2.1 Paclitaxel - Taxol®

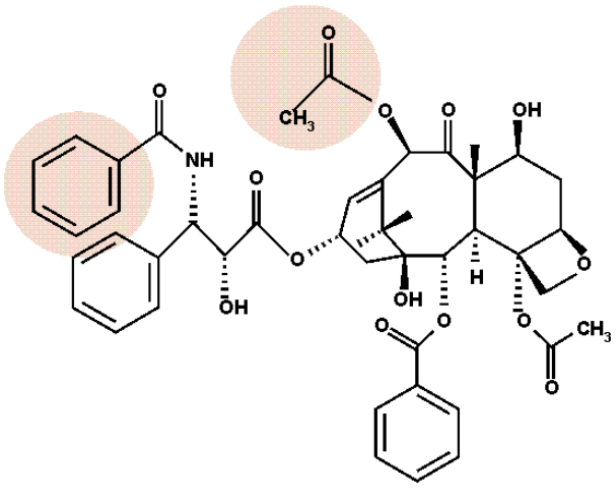


Figure 49 : Structure chimique du paclitaxel [125]

Mécanisme d'action :
Le paclitaxel favorise l'assemblage des dimères de la tubuline en microtubules et les stabilise en prévenant leur dépolymérisation. [138]

Indications :

- En traitement adjuvant, il est indiqué dans le traitement du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide (AC). Le traitement adjuvant par Taxol doit être considéré comme une alternative à une prolongation du traitement par AC.
- Il est recommandé dans le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique, soit en association avec une anthracycline chez les

patientes pour lesquelles un traitement par anthracycline convient, soit en association avec le trastuzumab chez les patientes avec une surexpression HER-2 et auxquelles une anthracycline ne convient pas.
- En monothérapie, il est indiqué pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline. [138]

Posologie :

Avant administration de Taxol, tous les patients doivent être prémédiqués avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H2. [138]

Le paclitaxel est fortement lié aux protéines (97%) donc en cas d'hypoalbuminémie fréquemment rencontrée chez les personnes âgées, on a une majoration de la fraction libre ce qui augmente la toxicité.
Il est faiblement excrété dans les urines, donc aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'IR.
Chez les personnes âgées, on utilise le bas de la fourchette de doses des schémas hebdomadaires.
Une dose de paclitaxel de 80 mg/m^2/semaine semble tolérable pour les patients âgés sans toxicité excessive et avec des taux de réponse impressionnant. Mais si l'utilisation du paclitaxel est nécessaire, il est conseillé de réduire fortement la dose, Venook a proposé par exemple de ne faire que 24 h de perfusion toutes les 3 semaines. Un taux de transaminase diminué de moitié par rapport à la normal et un taux de bilirubine :
- Inférieur ou égal à 1,5 mg/dl : 135 mg/m^2
- Entre 1,6 et 3,0 mg/dl : 75 mg/m^2
- Supérieure à 3,0 mg/dl : 50 mg/m^2

Dans le cas du cancer du sein, il est préférable d'administrer le paclitaxel de manière hebdomadaire afin de réduire la toxicité hématologique sans diminuer l'efficacité.
L'âge seul n'influe pas sur les doses de paclitaxel. [137]

En dehors de la monothérapie, le paclitaxel peut être utilisé de manière hebdomadaire en combinaison avec des médicaments anticancéreux tels que le platine, les anthracyclines, le 5-fluorouracile, vinorelbine, ou même en association triple. [138]

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables sont :
- la dépression médullaire (anémie, thrombopénie, leucopénie, saignement et surtout neutropénie) ;
- et la neuropathie périphérie.

On retrouve également :
- alopécie ;
- nausée, vomissements, diarrhée, inflammation des muqueuses ;
- arthralgie, myalgie ;
- hypotension, bradycardie ;
- réactions au site d'injection (œdème localisé, douleur, érythème, induration ; parfois une extravasation peut conduire à une cellulite, une fibrose cutanée et une nécrose cutanée)
- et de possible réactions d'hypersensibilités (dû au véhicule Cremophor EL nécessaire à la solubilité du paclitaxel)

En association avec d'autres molécules cytotoxiques, certains effets indésirables précédemment décrits sont majorés. [137 ; 138]

3.3.1.4.2.3.2.2 Docétaxel - Taxotère®

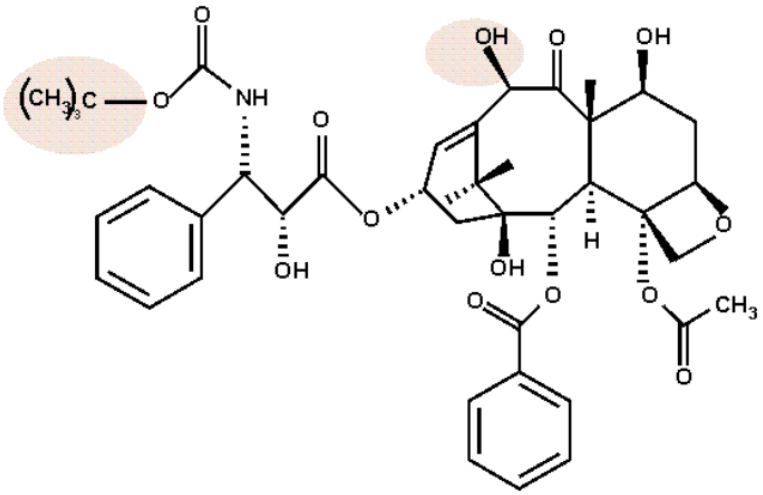


Figure 50 : Structure chimique du docétaxel [125]

Indications et posologies:

Le taxotère peut être utilisé :

- en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, en traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec ou sans envahissement ganglionnaire. La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 administrée 1 heure après 50 mg/m^2 de doxorubicine et 500 mg/m^2 de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (schéma TAC) ;
- en association à la doxorubicine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection. Le docétaxel est recommandé à la dose de 75 mg/m^2 associé à la doxorubicine (50 mg/m^2) ;
- en monothérapie, lors d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie par une anthracycline ou un agent alkylant. La posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m^2.
- en association au trastuzumab, en cas de cancer du sein métastatique avec surexpression HER2, non prétraité par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. La posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines ;
- en association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie avec une anthracycline. La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines, associée à 1250 mg/m^2 de capécitabine deux fois par jour (dans les 30 minutes qui suivent un repas) pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement de 1 semaine.

Une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple : 8 mg deux fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel. Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. [139]

Le docétaxel est lié à 94% aux protéines (α1-glycoprateines acide, albumine et les lipoprotéines). De ce fait, en cas d'hypo albuminénie, on a une majoration de la toxicité du docétaxel.

Le docétaxel est fortement métabolisé par le cytochrome CYP3A4, mais l'activité du CYP3A4 diminue d'environ 30% chez les personnes âgées par rapport aux jeunes.
Une faible proportion est excrétée dans les urines, donc il peut être utilisé en cas d'IR, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées. [137]

Effets indésirables :
Les principaux effets indésirables avec le docétaxel sont :
- une neutropénie fébrile plus importante (en particulier chez les personnes âgées) [131]
- des œdèmes (œdèmes de quincke ; syndrome de rétention d'eau : œdème périphérique, épanchement pleural et de l'ascite)
- sténose des voies lacrymales conduisant à un larmoiement
- onycholyse

Par contre, les effets indésirables moins marqués chez le docétaxel par rapport au paclitaxel sont:
- une diminution des réactions d'hypersensibilités
- une diminution de la neurotoxicité périphérique. [139]

3.3.1.4.2.4 Les anti-pyrimidiques :

3.3.1.4.2.4.1 Le 5-Fluoro-Uracile

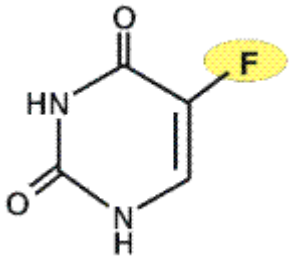


Figure 51 : Structure chimique du 5-Fluoro-Uracile [125]

Mécanisme d'action :
Le fluorouracile exerce plusieurs effets antimétabolites:
- il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'monophosphate (FdUMP) qui, en présence de 6-méthylènetétrahydrofolate, se lie à la thymidilate-synthétase, bloquant la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN qui freine la prolifération cellulaire;
- il est phosphorylé et triphosphaté (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes, et de la production des coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures;
- il inhibe l'uridine-phosphorylase. [140]

Indication :
Il est indiqué lors d'adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes. [140]

Posologie :
En monothérapie, la posologie moyenne est de l'ordre de 400 à 600 mg/m^2/jour, 3 à 6 jours par mois en perfusion IV d'une heure environ.

En association à d'autres cytotoxiques, elle est de 300 à 600 mg/m^2/jour, 2 à 5 jours par cycles espacés de 3 à 4 semaines. [140]
En général, aucun ajustement n'est effectué en cas d'IR sévère. Certains auteurs suggèrent de réduire la posologie moyenne de 80% en cas d'IR sévère, mais cela n'a jamais été mis en évidence. [124]

Effets indésirables :
On retrouve :

- stomatite, mucite, diarrhée, anorexie, nausées, vomissements; exceptionnellement hémorragies digestives.
- coloration brunâtre du trajet veineux, hyperpigmentation, alopécie, dermatite, éruption de prédominance palmoplantaire (syndrome mains-pieds), rash, urticaire, photosensibilisation.
- quelques cas de douleurs précordiales, de modifications transitoires de l'ECG et exceptionnellement d'infarctus du myocarde ont été rapportés, le plus souvent lors de la première cure et plus précocement vers le 2ème ou 3ème jour.
- leucopénie, thrombocytopénie, et plus rarement anémie.
- ataxie cérébelleuse.
- hypersécrétion lacrymale. [140]

3.3.1.4.2.4.2 Gemcitabine - Gemzar®

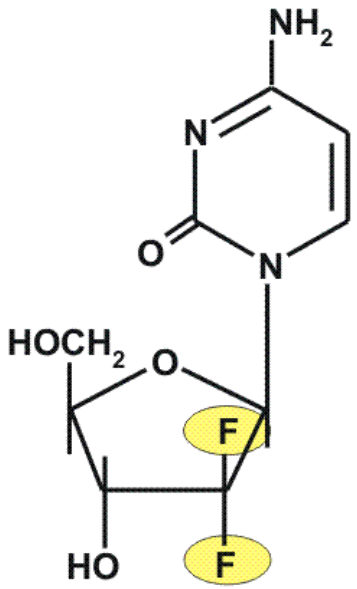


Figure 52 : Structure chimique de gemcitabine [125]

Mécanisme d'action :

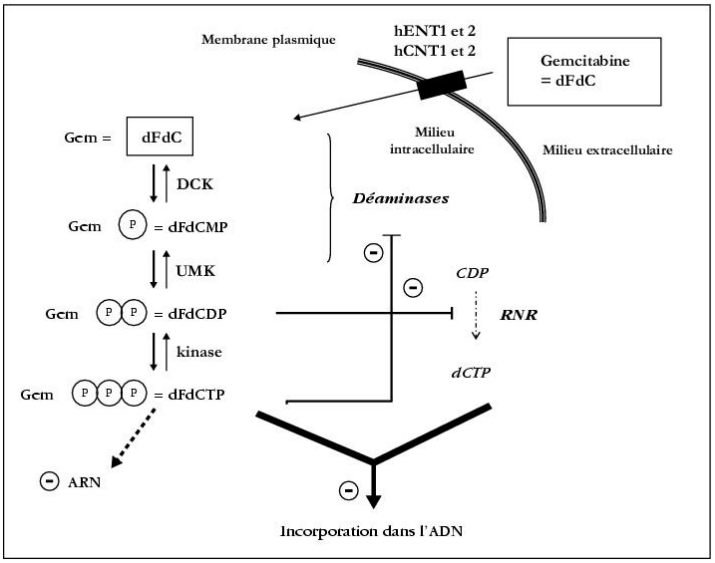


Figure 53 : Métabolisme et action intracellulaire de la gemcitabine [141]
hENT : human equilibrative nucleoside transporter ; hCNT : human concentrative nuncleoside transporter ; DCK : deoxycitidine kinase ; UMK : uridyl monophosphate kinase ; RNR : ribonucleotide reductase.

La gemcitabine (dFdC), est un antimétabolite pyrimidique. Elle est métabolisée par des kinases en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) actifs. L'effet cytotoxique de la gemcitabine est dû à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par le double mécanisme d'action du dFdCDP et du dFdCTP. D'abord, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide réductase, responsable de la catalyse des réactions produisant des désoxynucléosides triphosphates (dCTP) destinés à la synthèse de l'ADN.

L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP entraîne une réduction des concentrations de désoxynucléosides en général et du dCTP en particulier. En second lieu, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour son incorporation dans l'ADN (autopotentialisation).

De la même manière, une faible quantité de gemcitabine peut aussi être incorporée dans l'ARN. Ainsi, la concentration intracellulaire réduite du dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP dans l'ADN. L'ADN polymérase epsilon est incapable d'éliminer la gemcitabine et de réparer les chaînes d'ADN en cours de formation.

Après incorporation de la gemcitabine dans l'ADN, un nucléotide supplémentaire s'ajoute aux chaînes d'ADN en cours d'élongation. A la suite de cette adjonction, on assiste essentiellement à une inhibition complète de la synthèse de l'ADN (terminaison de chaîne masquée). Après son incorporation dans l'ADN, il apparaît que la gemcitabine induit le processus de mort cellulaire programmée, connu sous le nom d'apoptose. [142]

Indication :
Il est utilisé en association avec le paclitaxel pour un cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néo-adjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée. [142]

Posologie :
La gemcitabine a été bien tolérée par les patients de plus de 65 ans.
En dehors des doses recommandées pour l'ensemble des patients, il n'existe pas de données justifiant une adaptation posologique chez les patients âgés.
En cas d'IR, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire. [124]

Administration au jour 1 du paclitaxel (175 mg/m²) en perfusion IV d'environ 3 heures suivie de l'administration de gemcitabine (1250 mg/m²) en perfusion IV de 30 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours.
Une réduction de dose durant ou avant chaque cycle pourra être envisagée en fonction de la tolérance individuelle des patients. [142]

Modification de doses de gemcitabine en association avec le paclitaxel au cours d'un cycle dans le cancer du sein			
Nombre absolu de granulocytes (× 10^6/l)		Nombre de plaquettes (× 10^6/l)	Pourcentage de la dose moyenne de Gemzar
>= 1200	et	> 75 000	100 %
1000 - < 1200	ou	50 000 - 75 000	75 %
700 - < 1000	et	>= 50 000	50 %
< 700	ou	< 50 000	Aucune dose*

* Le traitement omis ne sera pas réinstauré au cours d'un cycle. Le traitement débutera au jour 1 du prochain cycle une fois que le nombre absolu de granulocytes aura atteint au moins 1500 (x 10^6/l) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 (x 10^6/l).

Effets indésirables :
On retrouve fréquemment :
- leucopénie, thrombopénie, anémie, neutropénie fébrile ;
- anorexie ;
- céphalées, insomnie, somnolence ;
- dyspnée, toux, rhinites ;
- vomissements, nausées, diarrhée, stomatite et ulcérations buccales ;
- élévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT), des phosphatases alcalines et de la bilirubine ;
- éruptions cutanées allergiques, prurit, alopécie et sueurs ;
- douleur dorsale, myalgies ;
- hématurie, protéinurie faible ;
- symptômes grippaux : fièvre, céphalées, frissons, myalgies, asthénie et anorexie ;
- toux, rhinite, sensation de malaise, sueurs et difficultés à dormir ;
- œdèmes périphériques incluant œdèmes de la face, réversibles après l'arrêt du traitement.

En association avec le paclitaxel, on a une majoration de certains effets indésirables de la gemcitabine, comme :
- une anémie, thrombopénie et neutropénie ;
- fatigue, diarrhée ;
- neuropathies.[142]

3.3.1.4.2.4.3 Capécitabine - Xéloda®

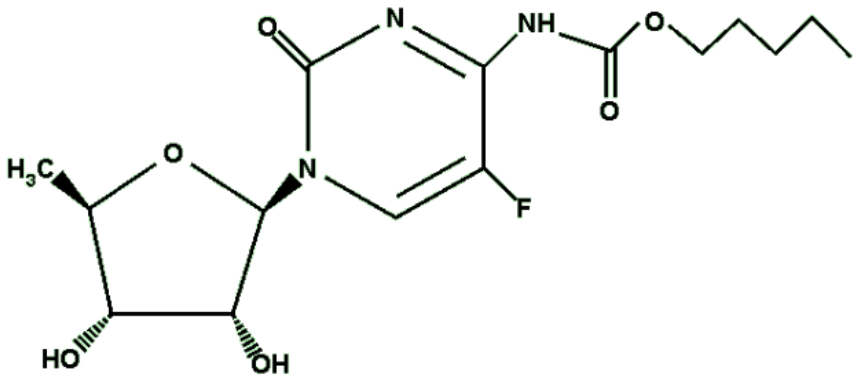


Figure 54 : Structure chimique de la capécitabine [125]

Mécanisme d'action :

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique et se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique, le 5-fluorouracile (5-FU). L'activation de la capécitabine suit plusieurs étapes enzymatiques. L'enzyme impliquée dans la conversion finale en 5-FU, la thymidine phosphorylase (ThyPase) est localisée dans les tissus tumoraux, mais également dans les tissus sains habituellement à des taux moindres.

Il semble que le métabolisme du 5-FU bloque dans la voie anabolique la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique, ce qui perturbe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'incorporation du 5-FU entraîne également une inhibition de la synthèse de l'ARN et des protéines. Comme l'ADN et l'ARN sont indispensables à la division et à la croissance cellulaire, il est possible que le 5-FU agisse en générant une carence en thymidine qui provoque des déséquilibres de croissance et la mort cellulaire. Les effets de la carence en ADN et en ARN sont plus intenses au niveau des cellules qui prolifèrent plus rapidement et qui métabolisent plus vite le 5-FU. [143]

Indications :

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

En association avec le docétaxel, il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. [143]

Posologies :

Les comprimés de Xeloda® doivent être avalés avec de l'eau, dans les 30 minutes qui suivent les repas. Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable.

En monothérapie, la posologie initiale recommandée de Xeloda® est de 1250 mg/m² deux fois par jour (matin et soir : soit 2500 mg/m²/jour) pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours.

Chez le sujet âgé, aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire en monothérapie. [143] [144]

En association avec le docétaxel, la dose initiale recommandée de Xeloda® est de 1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, associée à 75 mg/m² de docétaxel, en perfusion d'une heure, toutes les 3 semaines. Une prémédication avec un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone, doit être débutée avant l'administration de docétaxel.
Pour les patients de 60 ans ou plus, une réduction de la première dose de Xeloda® à 75% (950 mg/m^2 deux fois par jour) est recommandée en cas d'association au docétaxel.
Si aucune toxicité n'est observée avec la posologie initiale réduite, la posologie de Xeloda® peut être augmentée jusqu'à 1250 mg/m^2 deux fois par jour. [143] [144]

En cas d'IR, voici les recommandations d'adaptation de posologie chez les personnes âgées cancéreuses : [124]

Clairance de la créatinine	90-60 mL/mn	60-30 mL/mn	30-15 mL/mn	< 15 mL/mn ou hémodialyse
Capécitabine	1250mg/m^2/12h	950mg/m^2/12h	CI	CI

Effets indésirables :
Les effets indésirables liés au Xeloda® les plus fréquents sont les affections gastro-intestinales (particulièrement diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, stomatites), le syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire), fatigue, asthénie, anorexie, cardiotoxicité, augmentation des troubles rénaux chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée, et thrombose/embolie.

En monothérapie, chez les patients de 60 ans ou plus, les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été plus fréquemment observés comparés aux plus jeunes. De même, l'augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans) est associée à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhées ainsi qu'à une diminution du risque de développer une neutropénie.

En association avec le docétaxel, chez des patients de 60 ans ou plus, une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement et des effets indésirables graves liés au traitement ont été observés.

Lorsque Xeloda® est associé à d'autres produits, les patients âgés (≥ 65 ans) présentent davantage d'effets indésirables de grade 3 et 4, y compris ceux menant à un arrêt du traitement, comparativement aux plus jeunes. Une surveillance attentive des effets chez les patients âgés de plus de 60 ans est recommandée. [143]

3.3.1.5 Les thérapeutiques ciblées

3.3.1.5.1 Ac monoclonaux

3.3.1.5.1.1 Anticorps monoclonal anti-HER2 : trastuzumab - Herceptin®

Selon les recommandations de la SIOG, chez les patientes HER-2, le trastuzumab doit être utilisé en conjonction avec une chimiothérapie. L'âge est un facteur de risque documenté pour l'insuffisance cardiaque congestive chez ces patients, mais dépend probablement plus de comorbidités préexistantes que de l'âge en soi. [72]
Les recommandations de la SIOG spécifient que le trastuzumab, associé aux taxanes pendant une durée d'un an, améliore significativement le pronostic des patientes HER-2. Cependant, les patientes HER-2 en bon état général et sans maladie cardiovasculaire sont éligibles à un traitement par trastuzumab sous surveillance cardiaque. [145]

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe des IgG1 qui est dirigé contre le récepteur Erb2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). [146]

Mécanisme d'action :
Le trastuzumab se lie avec une grande affinité et spécificité au niveau de la région juxtamembranaire du domaine extracellulaire de HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un éventuel ligand. Cette liaison inhibe la dimérisation de HER2. En conséquence, le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. [147]

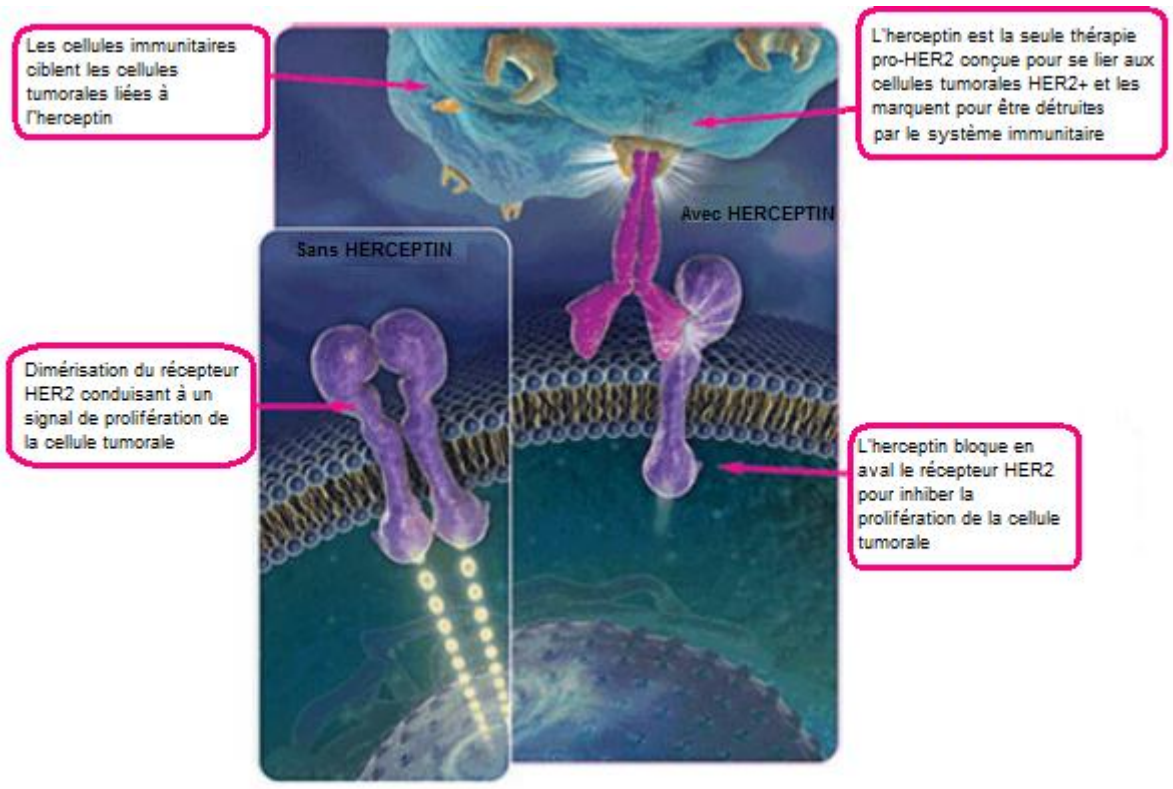


Figure 55 : Mécanisme d'action de l'Herceptin® [148]

Indications :

Herceptin® est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2, en association avec:

- le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
- le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab. [147]

Herceptin® peut également être utilisé en situation adjuvante. [149]

Posologies :

Ces posologies sont valables pour l'adulte, la personne âgée et l'IR.

Cancer du sein métastatique

Administration toutes les trois semaines

La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Administration hebdomadaire

La dose de charge initiale recommandée est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 2 mg/kg de poids corporel par semaine, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge.

Administration en association avec le paclitaxel ou le docetaxel

Le paclitaxel ou le docetaxel est administré le lendemain de la première dose d'Herceptin® et immédiatement après les doses suivantes de Herceptin®, si la dose précédente de Herceptin® a bien été tolérée.

Administration en association à un inhibiteur de l'aromatase

Il n'y a pas de restriction quant à l'ordre d'administration de Herceptin® et de l'anastrozole. [147]

Cancer du sein en situation adjuvante

Administration hebdomadaire et toutes les trois semaines

Pour une administration toutes les trois semaines, la dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Pour une administration hebdomadaire en association avec le paclitaxel après une chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, la dose de charge initiale recommandée d'Herceptin® est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée d'Herceptin® est de 2 mg/kg de poids corporel par semaine. [147]

Effets indésirables :

Ils sont surtout constitués de :

- réactions au cours de la perfusion, graves, parfois mortelles : dyspnées, hypotensions, hypertensions, tachycardies, réactions anaphylactiques, urticaires et angiœdèmes ;
- troubles pulmonaires dont des insuffisances respiratoires aiguës ;
- insuffisance cardiaque congestive ;

- diarrhées chez un quart des patientes ;
- autres effets secondaires fréquents : frissons, fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies, éruptions cutanées ;
- leucopénies, thrombopénies et anémies rares. [146] [147] [149]

3.3.1.5.1.2 Anticorps monoclonal anti VEGF : bevacizumab - Avastin®

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). [149]

Mécanisme d'action :

Le bevacizumab se lie au VEGF, facteur clé de la vasculogenèse et de l'angiogenèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales.
La neutralisation de l'activité biologique du VEGF:

- fait régresser les vaisseaux tumoraux,
- normalise les vaisseaux tumoraux restants,
- inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux,

ce qui empêche la croissance tumorale. [149]

Indications :

Il est utilisé comme traitement de première ligne, chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER-2 négatif, en association au paclitaxel ou au docetaxel.
Il peut également être utilisé en association à la capécitabine en traitement de première ligne, chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique, pour lesquelles un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. A noter que les patientes ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclues d'un traitement par Avastin® en association à la capécitabine. [150]

Posologie :

Chez la patiente âgée comme chez la patiente jeune, la posologie recommandée est de 10 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les 2 semaines ou de 15 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les 3 semaines, en perfusion IV. [150]

Effets indésirables :

Chez la personne âgée, on observe un risque accru de développement d'évènements thromboemboliques artériels incluant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les accidents ischémiques transitoires (AIT) et les infarctus du myocarde. On note également avec une fréquence accrue chez les patientes âgées des leucopénies, des thrombopénies de Grade 3-4, des neutropénies de tous grades, des diarrhées, des nausées, des céphalées et une asthénie. Par contre, on n'observe aucune augmentation de l'incidence des perforations gastro-intestinales, des complications de la cicatrisation des plaies, d'hypertension artérielle, de protéinurie, d'insuffisance cardiaque congestive et d'hémorragies chez les patientes âgées. [146] [150]

3.3.1.5.2 Inhibiteurs des tyrosine kinase : lapatinib - Tyverb®

[151]

Structure chimique :

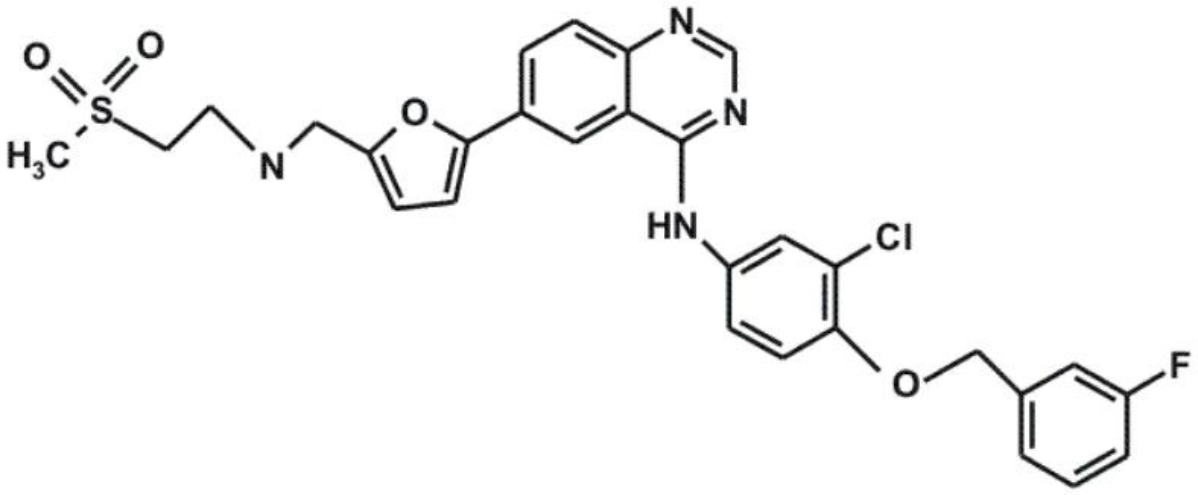


Figure 56 : Structure du lapatinib [125]

Mécanisme d'action :

Le lapatinib, une 4-anilino-quinazoline, est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2). Le lapatinib inhibe la croissance des cellules tumorales dépendantes des récepteurs HER2. [149]

Indications :

Tyverb® est indiqué dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2, en association à :

- la capécitabine, chez les patientes ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique.
- un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et lorsque la chimiothérapie n'est pas envisageable. [151]

Posologies :

En association avec la capécitabine

La posologie recommandée de Tyverb® est de 1 250 mg (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu.

En association avec un inhibiteur de l'aromatase

La posologie recommandée de Tyverb® est de 1 500 mg (soit six comprimés) en une prise par jour, en traitement continu.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une IR légère à modérée.

Dans l'étude de phase III de Tyverb® en association avec le létrozole, on note qu'aucune différence en termes d'efficacité et de tolérance n'a été observée entre les patientes de plus de 65 ans et les plus jeunes. [151]

Conseil officinal :

La dose quotidienne de Tyverb® ne doit pas être divisée. Tyverb® doit être pris au moins une heure avant, ou une heure après un repas. De manière à minimiser la variabilité intra patient, l'administration de Tyverb® doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture.

En cas d'oubli d'une prise, la dose oubliée ne devra pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu selon la posologie journalière recommandée.

En fonction de la teneur en graisses du repas, la biodisponibilité du lapatinib est augmentée jusqu'à environ quatre fois par la nourriture.

Le jus de pamplemousse peut inhiber le cytochrome CYP3A4 dans l'intestin et augmenter la biodisponibilité du lapatinib, de ce fait sa consommation doit être évitée pendant le traitement par Tyverb®. [151]

Effets indésirables :

Le profil d'effets indésirables est surtout constitué de :

- troubles digestifs, stomatites, diarrhées parfois sévères et doses limitantes ;
- troubles cutanés, éruptions et érythrodysesthésies palmoplantaires ;
- déformations des ongles ;
- diminution de la fraction ventriculaire gauche ;
- allongement de l'intervalle QT ;
- dyspnées ;
- atteintes hépatiques ;
- pneumopathies interstitielles ;
- douleurs des extrémités, douleurs dorsales. [151]

3.3.1.6 L’utilisation des biphosphonates

3.3.1.6.1 Mécanisme d’action général des biphosphonates

Les bisphosphonates agissent spécifiquement sur l'os. Leur action sélective sur le tissu osseux découle de leur grande affinité pour les constituants minéraux de celui-ci. Les bisphosphonates agissent par inhibition de l'activité des ostéoclastes, bien que le mécanisme exact de leur action ne soit pas encore éclairci. [152]
Ils possèdent également une activité antitumorale par effet antiangiogénique et cytotoxique.

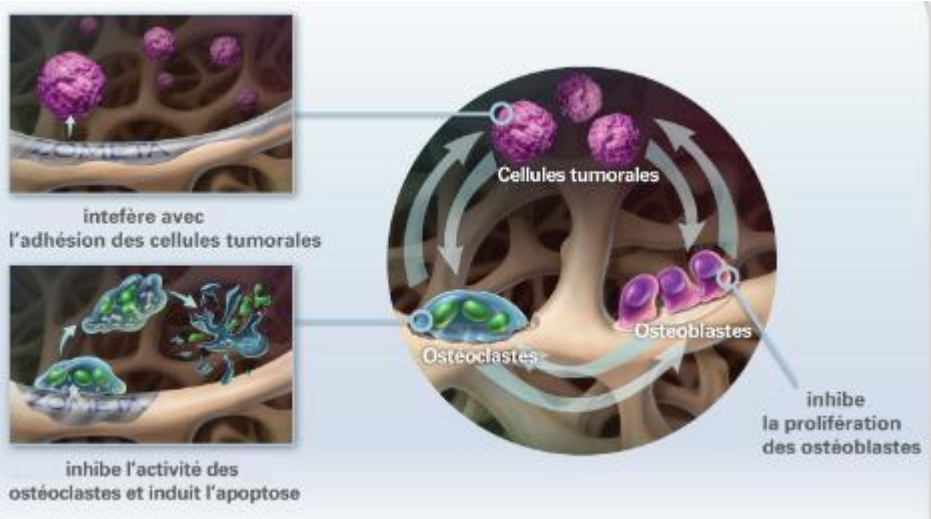


Figure 57 : Mécanisme d’action des biphosphonates [153]

Dans le cancer du sein, on utilise les biphosphonates dans :

- la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie),
- le traitement palliatif de la douleur osseuse métastatique. [154]

3.3.1.6.2 Utilisation des biphosphonates dans la prévention des complications osseuses

3.3.1.6.2.1 Par voie intra-veineuse (IV)

3.3.1.6.2.1.1 Pamidronate - Ostépam®

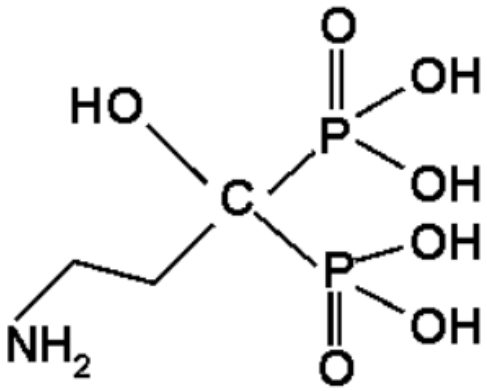


Figure 58 : Structure chimique du pamidronate [125]

Posologies :
La dose recommandée d'Ostépam® est de 90 mg toutes les 4 semaines.
Chez les patients atteints de métastases osseuses traités par chimiothérapie toutes les 3 semaines, l'administration d'Ostépam® (90 mg) peut être réalisée toutes les 3 semaines. [155]

Recommandations d'utilisation selon la SIOG :
Le débit de perfusion ne doit jamais dépasser 60 mg/h (1mg/min).
Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire dans l'IR rénale légère et modérée (Clairance créatinine > 60 mL/min). Par contre, lors d'IR sévère le pamidronate ne doit pas être administré. Une surveillance particulière est recommandée lorsque le pamidronate est utilisé avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. [154]

Effets indésirables :
Généralement modérés et transitoires, voici les plus fréquents :
- hyperthermie transitoire,
- syndrome pseudo-grippal accompagné de malaise, rigidité, asthénie et réactions vasomotrices,
- réactions au point d'injection (douleur, rougeur, tuméfaction, induration, phlébite, thrombophlébite),
- douleurs osseuses transitoires, myalgies, arthralgies, douleurs généralisées,
- nausées, vomissements,
- céphalées. [155]

Données des essais cliniques :
D'après le SIOG, des études randomisées ont démontré l'efficacité du pamidronate dans la prévention des événements osseux liés aux traitements dans le cancer du sein chez la femme âgée. [154]

3.3.1.6.2.1.2 L'acide zolédronique - Zométa®

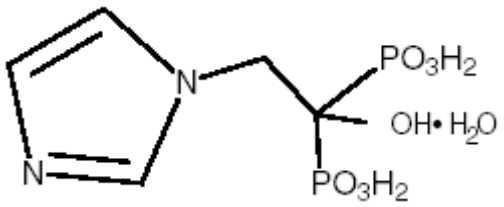


Figure 59 : Structure chimique de l'acide alendronique [156]

Posologies :
La dose recommandée chez l'adulte et le sujet âgé est de 4 mg d'acide zolédronique toutes les 3 à 4 semaines.
Les patients doivent aussi recevoir, par voie orale, un apport de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.
Zométa® 4mg est dilué dans 100 mL, ensuite administré en une seule perfusion IV d'une durée d'au moins 15 minutes.
En cas d'IR légère ou modérée, une adaptation de posologie est nécessaire avant le début du traitement :

Clairance à la créatinine initiale (ml/min)	Dose recommandée de Zometa
> 60	4,0 mg d'acide zolédronique
50–60	3,5 mg d'acide zolédronique
40–49	3,3 mg d'acide zolédronique
30–39	3,0 mg d'acide zolédronique

Après l'initiation du traitement, la créatininémie doit être mesurée avant chaque administration de Zométa® et le traitement doit être suspendu si la fonction rénale s'est détériorée. [157]
Par contre en cas d'IR sévère (Clcr < 30 ml/mn), l'acide zolédronique n'est pas recommandé. [124]

Recommandations d'utilisation d'après la SIOG :
Une surveillance particulière de la fonction rénale chez les personnes âgées doit être effectuée car une IR pré-existante, ou de multiples cycles d'acide zolédronique et d'autres biphosphonates (par exemple le pamidronate) sont des facteurs de risque de détérioration rénale ultérieure.
Des facteurs tels que la déshydratation ou l'administration concomitante d'autres agents néphrotoxiques doivent être identifiés et gérés si possible. [154]

Effets indésirables :
Les principaux effets indésirables retrouvés chez les patients sous zométa® sont :
- atteinte de la fonction rénale ;
- ostéonécrose de la mâchoire ;
- phase de réaction aiguë dans les 3 jours suivant la perfusion (douleur osseuse, fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies et frissons) ;
- hypophosphatémie, hypocalcémie ;
- effets indésirables oculaires (conjonctivite) ;
- nausées, vomissement, anorexie ;
- douleurs osseuses, myalgies, arthralgies. [157]

Données des essais cliniques :
L'acide zolédronique est plus efficace que le pamidronate dans le traitement des métastases osseuses du cancer du sein.
L'efficacité de 4 mg en IV d'acide zolédronique pour la prévention des événements osseux a été démontrée dans les essais de phase III.
La sécurité de l'acide zolédronique a été semblable au pamidronate.
On observe également que les patients âgés (> 70 ans) ne sont pas plus sensibles à l'effet néphrotoxique de l'acide zolédronique que les plus jeunes (< 70 ans) [154]

Traitement	Age ≤ 70 ans (%)	Age > 70 ans (%)	Différence entre les groupes d'âge (95% CI)
Acide zolédronique 4mg	9.1	7.5	-1,6 (-10.1, 6.9)
Pamidronate 90mg	8.2	8.2	-0.1 (-8.6, 8.4)

3.3.1.6.2.1.3 L'ibandronate - Bondronat®

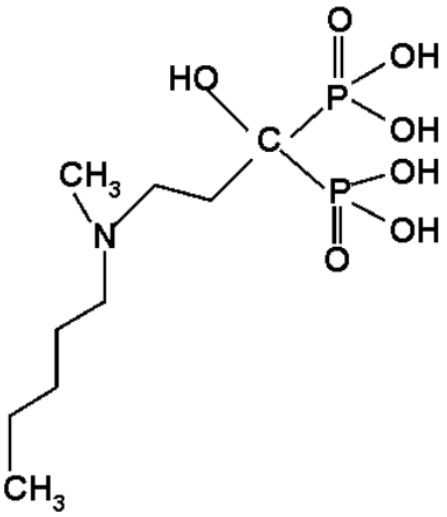


Figure 60 : Structure chimique de l'ibandronate [125]

Posologies :

La dose recommandée est de 6 mg par voie IV administrée toutes les 3-4 semaines. La dose doit être perfusée pendant au moins 15 minutes.

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez la femme âgée, ainsi qu'en cas d'IR légère. Par contre, en cas d'IR modérée ou sévère, les recommandations de posologie sont les suivantes [158] :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie / Temps de perfusion [1]	Volume de perfusion [2]
≥ 50 CLcr < 80	6 mg / 15 minutes	100 ml
≥ 30 Clcr < 50	4 mg / 1 heure	500 ml
< 30	2 mg / 1 heure	500 ml

[1] Administration toutes les 3-4 semaines

[2] Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %

Recommandations d'utilisation d'après la SIOG :

A noter qu'il n'y a pas de restriction de dose d'ibandronate à effectuer lors d'un traitement concomitant de cancer du sein.

En fonction de l'état clinique du patient, la fonction rénale, la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie doivent être surveillées chez les patients traités par Bondronat®. [154]

Effets indésirables et contre-indications :

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on retrouve :

- syndrome pseudo-grippal, asthénie, polydipsie et œdème périphérique au niveau du site d'injection ;
- ostéonécrose de la mâchoire ;
- troubles parathyroïdiens ;
- céphalées, vertige, dysgueusie ;
- affections oculaires: uvéite, épisclérite et sclérite ;
- pharyngite ;

- diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur gastro-intestinale, affection dentaire ;
- trouble cutané, ecchymoses ;
- arthrose, myalgie, arthralgie, atteinte articulaire ;
- augmentation des gamma-GT et de la créatinine. [158]

Données des essais cliniques :

Dans une analyse de sous-ensemble, on a observé le temps de détérioration de la fonction rénale chez les patients âgés de plus de 65 ans. Dans le groupe placebo, 22% des patients étaient âgés de plus de 65 ans, contre 25% dans le groupe ibandronate 6mg. Au bout de 2 ans, la détérioration de la fonction rénale est similaire entre le groupe ibandronate et placebo (9% contre 6% avec le placebo). On peut en conclure, que l'ibandronate a une tolérance comparable au placebo.

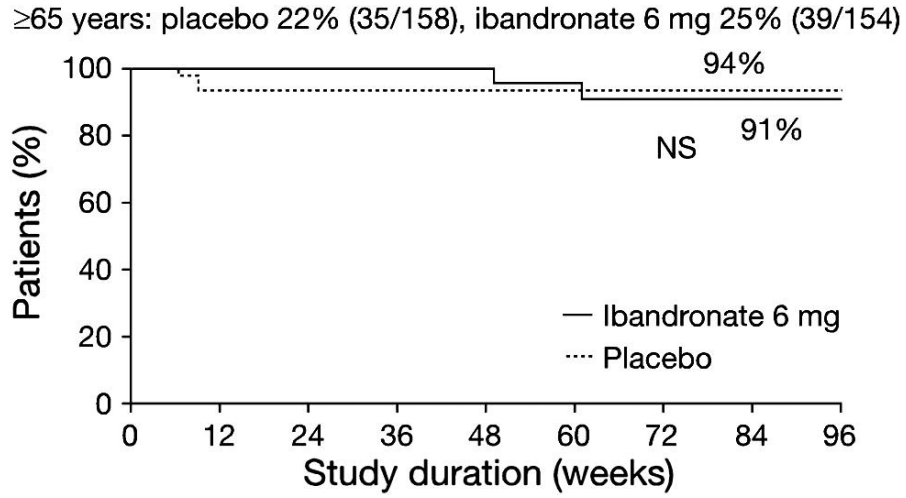


Figure 61 : Temps de détérioration de la fonction rénale avec ibandronate i.v (6 mg) et le placebo chez les patients âgés ⩾ 65 ans lors d'un cancer du sein métastatique [154]

Dans des études cliniques, Bondronat® a été administré de façon concomitante avec des agents anticancéreux couramment utilisés (par exemple le tamoxifène), des diurétiques, des antibiotiques et des analgésiques et aucune interaction clinique n'a été observée. [154]

3.3.1.6.2.2 Par voie orale (VO)

Le biphosphonate par voie orale prescrit par le médecin doit posséder le meilleur profil de sécurité.

Le comité recommande que les bisphosphonates ne doient être administrés que chez les patientes présentant une douleur non contrôlée inférieure à 90 jours .Chez les patientes en phase terminale ayant une hypercalcémie, seuls les cas sélectionnés doivent recevoir les bisphosphonates, et cela doit être discuté d'abord avec les patientes ainsi qu'avec leurs familles. [154]

3.3.1.6.2.2.1 Le clodronate - Clastoban®

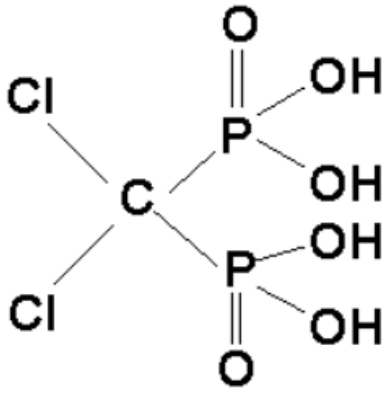


Figure 62 : Structure chimique du clodronate [125]

Posologies :
La dose journalière recommandée est de 1 600 mg en une seule prise. Si la dose prescrite est plus importante, il est recommandé de répartir la dose en deux prises. [159]

Conseil officinal :
Les comprimés doivent être pris en dehors des repas.
Il faut de préférence prendre la dose journalière unique ou la première des deux doses de la journée le matin à jeun, avec un verre d'eau.
Pendant l'heure suivant la prise, le patient ne doit ni manger, ni boire (sauf de l'eau plate), ni prendre aucun autre médicament par voie orale.

Pour éviter l'ostéonécrose de la mâchoire, un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement par biphosphonates chez les patients ayant des facteurs de risques concomitants (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes, mauvaise hygiène buccodentaire). Mais aussi, éviter, si possible, les interventions dentaires pendant le traitement.

En cas de prise de sels de calcium, de sels de fer, d'anti-acides, de topiques gastro-intestinaux, ou de charbon, il est nécessaire d'attendre 30 min minimum à plus de 2 h si possible.
Pour les AINS par voie générale y compris les inhibiteurs de la cox-2, et l'acide acétylsalicylique > 1 g par prise et/ou 3 g par jour, les risques de néphotoxicité sont majorés surtout chez les patients âgés. [159]

Recommandations d'utilisations selon la SIOG :
Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez la personne âgée ou lors d'IR légère. En cas d'IR modérée ou sévère, on diminue les doses de la manière suivante :

Degré d'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose
Légère	50-80 ml/min	1600 mg/j (pas de diminution de dose)
Modérée	30-50 ml/min	1200 mg/j
Sévère	< 30ml/min	800 mg/j

Par contre, en cas de Clairance de la créatinine < 10ml/min, le clodronate est contre-indiqué. [154]

Effets indésirables :
On n'observe aucun effet indésirable spécifique chez les patients de plus de 65 ans.
Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les vomissements et les diarrhées. [159]

Données des essais cliniques :
L'efficacité du clodronate par voie orale a été établie chez les patientes atteintes de cancer du sein. Par contre, il ne semble pas être aussi efficace que le pamidronate.
Les effets indésirables digestifs et la difficulté à avaler les gélules ou comprimés de grande taille contribuent à la non-observance du traitement. [154]

3.3.1.6.2.2.2 L'acide ibandronique

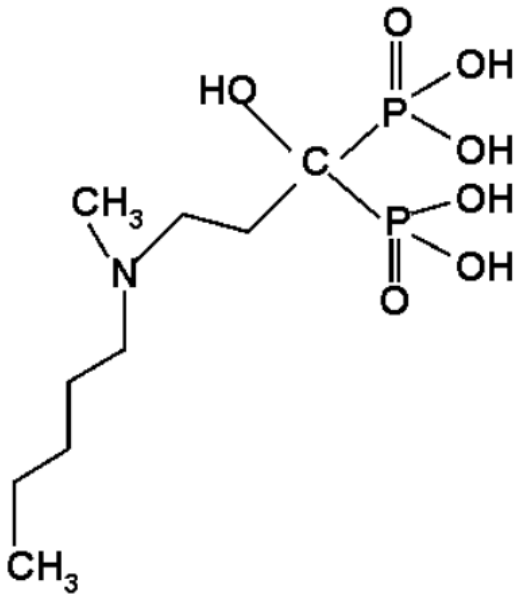


Figure 63 : Structure chimique de l'acide ibandronique [125]

Posologie :
La posologie recommandée chez l'adulte et la personne âgée est d'un comprimé pelliculé à 50 mg par jour. [160]
Aucun ajustement de posologie ne doit être effectué en cas d'IR légère.
En cas d'IR modérée, la posologie est de 50 mg tous les deux jours.
En cas d'IR sévère, la posologie recommandée est de 50 mg par semaine de façon à maintenir un niveau d'exposition au médicament. [154]

Conseil officinal :
Les comprimés doivent être avalés entiers avec un grand verre d'eau du robinet ou plate peu minéralisée (180 à 240 ml), le patient se tenant droit, en position assise ou debout.
Le patient ne doit pas s'allonger au cours des 60 minutes suivant la prise.
Le comprimé ne doit pas être mâché, sucé ou écrasé en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
L'eau du robinet ou plate peu minéralisée est la seule boisson qui peut être prise avec l'acide ibandronique. [160]

Recommandations d'utilisations selon la SIOG :
Les comprimés ne doivent pas être administrés avec de la nourriture.
Le comprimé d'ibandronate doit être pris après à jeun après une nuit (au moins 6 h) et au moins 30 minutes avant les premiers aliments ou boissons de la journée. [154]

Effets indésirables :
Les effets indésirables fréquents sont :
- hypocalcémie ;
- œsophagite, douleurs abdominales, dyspepsie, nausées ;
- asthénie. [160]

Données des essais cliniques :
L'ibandronate comprimé a été démontré efficace et bien toléré chez des patientes atteintes de cancer du sein. Dans ces essais, 50 mg d'ibandronate par voie orale étaient bien tolérés avec peu d'effets indésirables digestifs. A noter qu'aucun patient ne s'est retiré en raison de difficultés à avaler les comprimés. [154]

3.3.1.6.3 Utilisation des biphosphonates dans le traitement palliatif de la douleur osseuse métastatique.

Les métastases osseuses sont la cause la plus fréquente de douleurs liées au cancer, en particulier dans le stade avancé de la maladie. La douleur causée par les métastases osseuses est un sérieux défi clinique avec un impact important sur la qualité de vie des patientes.

Une approche pluridisciplinaire doit être effectuée pour le traitement de la douleur osseuse métastatique chez les personnes âgées.
Le pamidronate en IV (45 à 90 mg toutes les 3 à 4 semaines) a montré une diminution significative de la douleur et une amélioration de la qualité de vie chez les patientes avec un cancer du sein.

Les biphosphonates ne doivent pas être considérés comme une alternative aux analgésiques. Cependant, l'ibandronate, l'acide zolédronique et le pamidronate ont démontré leur utilité dans la gestion de la douleur osseuse métastatique.

En fonction de la situation, chez les patients qui sont incapables de se déplacer facilement avec des douleurs intenses, il est préférable de commencer avec un biphosphonate oral (par exemple ibandronate ou clodronate) en association avec des analgésiques et de passer à une forme IV à l'hôpital une fois que la mobilité s'est dégradée ou si la forme ibandronate orale devient non efficace. Cependant, le besoin de rester 30 min debout après la prise par voie orale doit être pris en compte dans le choix du traitement. [154]

3.3.2 Les soins de support

Ils ont pour objectif de prendre en charge les symptômes du cancer et les effets secondaires liés aux traitements dans le but d'améliorer la qualité de vie.
Ils sont définis comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, tout au long de la maladie, conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques lorsqu'il y en a ». La conjonction des soins de support, qui sont une organisation coordonnée de différentes compétences, avec les soins spécifiques oncologiques définit la prise en charge globale. [45]

3.3.2.1 Support social

L'importance du support social chez le malade âgé atteint de cancer augmente actuellement du fait du développement des traitements ambulatoire dans la prise en charge des cancers.

Pour une femme, avoir un bon support social et être mariée avec un époux en bonne santé permet une meilleure adhésion aux campagnes de dépistage des cancers, et une découverte du cancer du sein à un stade plus précoce. [145]

Le traitement de la dépression chez le sujet âgé repose sur l'association d'une psychothérapie et pharmacothérapie, reconnus comme les deux principales composantes du traitement. A noter que les traitements anticancéreux tels que la vinblastine, vincristine, le tamoxifène, l'interféron alpha, les corticostéroïdes ont un effet délétère sur l'humeur compliquant d'autant plus la prise en charge de la dépression. [61]

De nombreux essais contrôlés ont démontré que :

- ***La Paroxétine - Déroxat® :*** efficace dans l'amélioration des symptômes dépressifs et la diminution du taux de syndromes dépressifs majeurs. [61]
  La posologie recommandée est de 20 mg par jour, en une prise journalière, le matin au cours du petit déjeuner. A noter que chez le sujet âgé, la dose maximale ne doit pas excéder 40 mg par jour.
  Les principaux effets indésirables sont la diminution de l'appétit, la somnolence, l'insomnie, des sensations vertigineuses, des tremblements, une vision trouble, des bâillements, des nausées, de la diarrhée, une sécheresse buccale, de l'hypersudation, des dysfonctions sexuelles, de l'asthénie, une prise de poids et de l'hyponatrémie. [161]
  La prise d'inhibiteurs puissants du CYP2D6, comme par exemple la paroxétine et la fluoxétine, réduit de deux tiers les concentrations circulantes d'endoxifène (métabolite actif du tamoxifène). De ce fait, l'ANSM, conjointement avec l'INCa, recommande de ne pas utiliser la fluoxétine ou la paroxétine en cas de traitement par le tamoxifène, et de recourir à d'autres antidépresseurs. [162]

- ***La Fluoxétine - Prozac® :*** efficace dans la réduction des symptômes dépressifs et dans l'amélioration de la qualité de vie, mais sans effet sur la réduction du taux de syndromes dépressifs majeurs. [61]
  Chez l'adulte et le sujet âgé, la posologie recommandée est de 20 mg par jour avec une posologie maximale à 60 mg par jour.
  On retrouve les mêmes effets indésirables que pour la paroxétine. [163]

- ***La Sertraline - Zoloft® :*** sans bénéfice, en termes d'amélioration des symptômes et de la survie. [61]
  Le traitement par la sertraline doit être débuté à la dose de 50 mg/jour, une fois par jour, le matin ou le soir pendant le repas. A noter que chez le sujet âgé, la dose doit être soigneusement adaptée en raison du risque accru d'hyponatrémie.
  Les effets indésirables retrouvés fréquemment sont l'insomnie, des sensations vertigineuses, de la somnolence, des maux de tête, de la diarrhée, des nausées, une sécheresse buccale, de la fatigue et de l'hyponatrémie. [164]

- ***La Miansérine :*** améliore significativement les symptômes et les scores de dépression. [61]
  Chez l'adulte, la posologie initiale est de 3 comprimés à 10 mg ou 1 comprimé à 30 mg ou ½ comprimé à 60 mg par jour. A noter que chez le sujet âgé, il est recommandé de diminuer la posologie, et que la moitié de la posologie moyenne peut être suffisante. La dose quotidienne doit soit se répartir au cours de la journée, soit s'administrer de préférence le soir au coucher (dans ce cas, la prise ne doit pas excéder 60 mg).
  Comme effets indésirables, on observe surtout de la somnolence, une sécheresse de la bouche et de la constipation. [165]

En définitive, aucune conclusion sur l'efficacité et la tolérance des traitements antidépresseurs ne peut être établie chez le sujet âgé atteint de cancer. De ce fait on ne peut pas privilégier un traitement par rapport à un autre. [61]

3.3.2.2 Support nutritionnel

La prévalence de la dénutrition est estimée à plus de 50% chez les patients âgés atteints de cancer. L'étiologie de la malnutrition chez les patients âgés est souvent multifactorielle. Les patients âgés ont particulièrement le risque de présenter également des carences en vitamines ou en oligo-éléments.
Selon différentes études, on peut noter que :

- La dénutrition est un facteur pronostique indépendant de morbidité et de mortalité dans tous les types de cancer ;
- Une malnutrition non corrigée retarde la guérison et augmente la durée d'hospitalisation ;
- Une malnutrition sévère est plus difficile à corriger chez le sujet âgé que le jeune. [145]

3.3.2.2.1 Objectifs

L'*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) suggère que les besoins énergétiques d'un patient cancéreux sont de 30 à 35 kcal/kg/j pour les patients valides, et de 20 à 25 kcal/kg/j pour les patients alités.
Il semble exister en situation cancéreuse une augmentation de la lipolyse, contrastant avec une insulinorésistance.
L'apport protéique nécessaire est de 1,2 à 2 g/kg/j, et ne doit pas être en deçà d'1 g/kg/j.
Ces recommandations correspondent aux besoins établis pour la population gériatrique, et peuvent par conséquent pleinement s'appliquer au sujet âgé cancéreux. [166]

3.3.2.2.2 Stratégies de prise en charge

Cet arbre représente la stratégie globale de traitement à adopter en cas de dénutrition, qui ne diffère pas chez le malade âgé et porteur de cancer des autres indications.

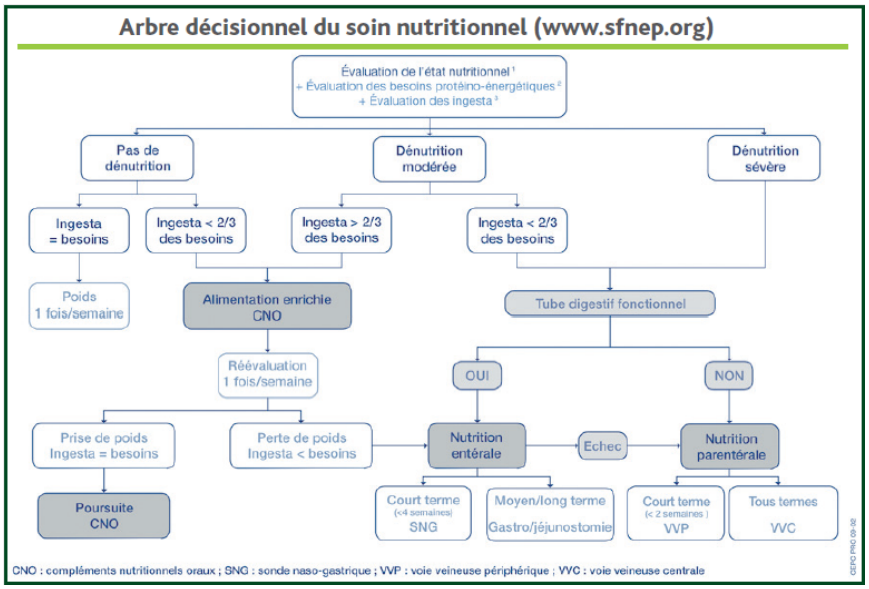


Figure 64 : Arbre décisionnel du soin nutritionnel [166]

Les conseils diététiques

Le conseil nutritionnel représente l'ensemble des interventions éducatives qui visent à entraîner une augmentation des ingesta pour le patient.

On observe un faible niveau de preuve d'une stratégie basée sur le conseil nutritionnel, sans association à une prescription de compléments nutritionnels oraux.

Néanmoins, le conseil nutritionnel en oncogériatrie peut posséder un impact positif sur les patients possédant des carences d'apport liées à des repas inadaptés, ou à des difficultés de préparation de ceux-ci. [166]

Les compléments nutritionnels oraux (CNO)

Ils doivent être prescrits au plus tôt en cas de baisse des ingesta, afin de maintenir l'équilibre nutritionnel des patients. Toutefois, la prescription de CNO ne peut se concevoir que dans le cadre d'un suivi nutritionnel associé. A noter qu'en milieu gériatrique on observe souvent une discordance majeure entre la quantité prescrite et celle effectivement prise par le patient.

Malheureusement, en pratique les CNO sont, faute de temps, fréquemment prescrits sans prendre en compte la dimension éducative nécessaire, ce qui explique les données discordantes concernant l'efficacité des CNO sur la prise pondérale chez le sujet cancéreux. [166]

En officine, en cas de cancer, il est préférable de conseiller des CNO hyperprotidique et hyperénergétique enrichie en Oméga 3, comme par exemple, Fortimel®CARE de chez Nutricia ou Resource® support de chez NestléHealthScience.

La nutrition entérale (NE)

Elle doit être classiquement proposée en cas de troubles de déglutition ou de dysphagie haute entravant une prise alimentaire correcte, avec intégrité du tube digestif.

Elle peut être réalisé par le biais d'une sonde nasogastrique ou par une sonde de gastrotomie en cas de NE prolongée (supérieure à 3 semaines).
Les contre-indications classiques sont :

- des vomissements mal contrôlés,
- des troubles cognitifs gênant le bon déroulement de la nutrition,
- des troubles de la vigilance.

En oncogériatrie, on envisage ce type de nutrition qu'après avoir clairement évalué la motivation du patient et de son entourage, ainsi que sa compliance attendue.
On utilise la NE selon les recommandations de l'ESPEN en gériatrie et par extension à l'oncogériatrie.
L'ESPEN recommande surtout de ne pas entamer de NE pour les patients fragiles à haut risque de mortalité. [166]

La nutrition parentérale (NP) :
La NP ne doit se concevoir qu'en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance de la NE. Elle présente un risque de complications plus élevé que la NE, comme par exemple l'infection sur cathéter veineux central.

C'est un moyen de support nutritionnel invasif dont le rapport bénéfice/risque et les modalités doivent être expliquées au patient et son entourage avant de l'initier. Cependant, la NP possède un bénéfice en péri-opératoire.
Au final, la place de la NP dans l'arsenal thérapeutique des patients en oncogériatrie apparaît modeste mais ne doit pas être exclue. [166]

En conclusion, la prise en charge nutritionnelle en oncogériatrie est une problématique extrêmement fréquente. Il apparaît fondamental de réaliser une évaluation précise de la situation globale de chaque patient passant par une expertise gériatrique et oncologique au cas par cas. [166]

3.3.2.3 Prise en charge des radiodermites

La radiodermite représente le principal effet indésirable à craindre après une radiothérapie. A noter que l'âge, la dénutrition font partie des facteurs influençant la toxicité cutanée après l'irradiation, donc une optimisation du traitement doit être effectuée. [167]

Effets indésirables de la radiothérapie
Les manifestations cliniques de la radiodermite aiguë sont l'érythème, l'œdème, la douleur, la desquamation, l'ulcération, la nécrose, le suintement. Le grade de la radiodermite est déterminé selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3. [168]

Effets secondaires aigus selon l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v 3.0).

Grade	0	1	2	3	4	5
Radiodermite aiguë	Aucune	Érythème débutant Épithélite desquamative sèche	Érythème modéré à intense Œdème modéré Épithélite exsudative limitée aux plis	Épithéliite exsudative, confluente ou en dehors des plis cutanés, ou ≥ 1,5 cm de diamètre Œdème important Saignements provoqués (par un traumatisme modéré ou une abrasion cutanée)	Nécrose cutanée ou ulcération de toute l'épaisseur du derme Saignements spontanés	Décès

Figure 65 : Les différents stades de radiodermite[168]

Le plus souvent, il s'agit d'érythèmes pouvant laisser une pigmentation foncée durant quelques semaines.
Des réactions tardives peuvent apparaître plusieurs mois ou années après la fin du traitement : troubles de la pigmentation, télangiectasies, atrophie et sécheresse cutanée… Irréversibles, elles sont le plus souvent limitées si les conseils de prévention sont respectés. [167]

Photo 1

Photo 2

Photo 3

Photo 4

Figure 66 : Photos des différents stades de radiodermite [168]

Photo 1 : Radiodermite aiguë de grades 2 (union des quadrants supérieurs au niveau du pli) et 3 (union des quadrants supérieurs, au-dessus du pli) chez une patiente réirradiée par curiethérapie interstitielle pour récidive mammaire (ulcérations désinfectées par un antiseptique iodé).
Photo 2 : Radiodermite chronique de grade 4 avec ulcération/nécrose et hyperpigmentation (autour de l'ulcération) chez une patiente irradiée pour cancer du sein.
Photo 3 : Radiodermite chronique de grade 3 avec fibrose et rétraction cutanée supérieure à 10% après irradiation d'un cancer du sein.
Photo 4 : Radiodermite chronique avec télangiectasies après irradiation d'un cancer du sein.

Conseils de prévention

- avant les séances
  - ✓ Hydrater la peau quotidiennement
  - ✓ Eviter tout traumatisme au niveau de la zone à irradier.
- pendant le traitement
  - ✓ Eviter les bains (macérations, excès de chaleur) et préférer les douches (attention à ne pas effacer les « marquages » au niveau de la peau).
  - ✓ Utiliser des produits n'asséchant pas la peau (savons surgras ou syndets …).
  - ✓ Bien se sécher en tamponnant (ne pas frotter la zone irradiée), particulièrement au niveau des zones humides (sous les bras).
  - ✓ Eviter les déodorants alcoolisés ou parfumés, parfums, produits alcooliques qui assèchent la peau.
  - ✓ Ne pas utiliser de rasoir mécanique ou de crème dépilatoire. Si possible éviter de s'épiler sauf éventuellement avec un rasoir électrique.

- ✓ Selon avis médical, continuer ou non l'hydratation de la peau (certains radiothérapeutes le déconseillent). Dans tous les cas, stopper toutes les applications 3 ou 4 heures avant la séance.
  L'utilisation de Biafine, de crèmes à base de calendula est courante. D'autres produits réparateurs (Cicalfate®, Cicactive®, Evoskin®…) ou permettant de soulager les démangeaisons (spray Eucerin®, Dexeryl®…) sont également conseillés après consultation du radiothérapeute.
- ✓ Porter des vêtements amples et confortables, de préférence en coton.
- ✓ Ne pas porter de soutien-gorge ou utiliser un soutien-gorge spécifiquement conçu pour la radiothérapie (en coton et sans armature).
- ✓ Eviter toute exposition solaire.
- ✓ Prévenir le médecin en cas d'apparition de petits boutons, d'une rougeur sur la zone irradiée.

- Après le traitement :
  - ✓ Poursuivre les soins d'hydratation.
  - ✓ Protéger les zones irradiées du soleil pendant un an. En cas de baignade, utiliser une crème très haute protection et se mettre à l'ombre dès que possible. Rincer la peau à l'eau douce. Il est possible de reprendre des bains. [167]

3.3.2.4 Prise en charge de la douleur

La douleur accompagne le patient âgé aussi bien au cours de l'évolution de sa pathologie cancéreuse qu'au cours des examens complémentaires et des thérapeutiques proposées. [169]

En cancérologie, les accès douloureux paroxystiques (ADP) correspondent à des situations de douleur extrême, de début rapide, d'intensité sévère à intolérable, de durée courte (moins d'une heure) et dont la fréquence moyenne est de quatre par jour. Elles sous-tendent que la douleur chronique soit par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. Les ADP surviennent sans lien avec la dose ni avec le rythme d'administration du traitement de fond.
Les circonstances dans lesquelles survient l'accès permettent de distinguer :
• **les douleurs incidentes,** soit induites par l'activité du patient, soit survenant lors d'un geste diagnostique ou thérapeutique (douleurs liées aux soins) ;
• **les douleurs spontanées,** c'est-à-dire sans facteur déclenchant évident. [169]

3.3.2.4.1 Outils d'évaluation de la douleur

Le patient âgé peut auto-évaluer sa douleur par des échelles validées correspondant davantage à son mode pensée, de préférence une échelle numérique (cotée de 0 à 10) ou une échelle verbale simple. [169]

La personne âgée peut également avoir recours à des échelles d'hétéro-évaluation, comme par exemple :

*L'échelle ALGOPLUS (*Annexe n°23)
Elle est utilisée dans le cadre des ADP, qui séduit par sa rapidité et sa simplicité d'utilisation. La présence d'un seul signe d'alerte dans chacun des items suivants lors du remplissage d'ALGOPLUS suffit à le valider :

- l'expression du visage ;
- l'analyse du regard;
- les plaintes émises;

- les attitudes corporelles;
- le comportement.

Avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 80%, un score ≥ 2/5 évoquera un accès douloureux.
La prescription d'antalgiques qui en découle correspond à un processus continu d'adaptation du traitement de fond et de celui des épisodes aigus. [169]

L'échelle DOLOPLUS (Annexe n°24)
Elle est plutôt indiquée dans l'évaluation de la douleur chronique des patients âgés présentant des difficultés de communication verbale et servira au bon contrôle des douleurs de fond. On aboutit ainsi à une analgésie personnalisée, associant le traitement de fond et des prises anticipées programmées, et non plus à la demande. [169]
DOLOPLUS 2 se présente sous la forme d'une fiche d'observation comportant dix items répartis en trois sous-groupes, proportionnellement à la fréquence rencontrée (cinq items somatiques, deux items psychomoteurs et trois items psychosociaux). Chaque item est coté de 0 à 3 (cotation à quatre niveaux exclusifs et progressifs), ce qui amène à un score global compris entre 0 et 30.
La douleur est clairement affirmée pour un score supérieur ou égal à 5 sur 30. [170]

3.3.2.4.2 Thérapeutiques de la douleur chez le sujet âgé

Un véritable arsenal antalgique est actuellement disponible et utilisable même chez un patient âgé.

La morphine :
L'âge avancé n'est pas une contre-indication à la prise des morphiniques. Sa prescription est, entre autres, guidée par les paliers OMS et la réponse thérapeutique.
Sa durée d'action classique est de l'ordre de 4 heures s'allongeant chez le sujet âgé (insuffisances d'organes, adaptations métaboliques plus lentes, effets psychotropes plus marqués…)
Son efficacité maximale dépend de la voie d'administration utilisée (de 15 minutes après IV à 60 à 90 minutes après prise orale).

Les formes galéniques dites à libération immédiate, et jusqu'alors utilisées à titre d'interdoses, ont des délais d'action qui ne permettent pas toujours de couvrir le début de l'ADP. Mais actuellement, de nouvelles formes galéniques de fentanyl (voies orotransmuqueuse, sublinguale, ou transmuqueuse nasale ou pulmonaire) dont la pharmacocinétique se rapproche de la voie IV, c'est-à-dire 15 minutes permettant ainsi la prise en charge des ADP. [169]

Les co-analgésiques :
Devant la fréquence des douleurs mixtes rencontrées en gériatrie et en cancérologie, les antiépileptiques de nouvelle génération (gabapentine ou prégabaline) sont préférés en première ligne aux antidépresseurs tricycliques chez le sujet âgé (risques cardiaques et neuropsychiques).

Les antidépresseurs de type inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS-NA) est une alternative possible, mais possèdent une efficacité antalgique moindre.
Les corticoïdes sont à préférer par rapport aux AINS sur le plan gastrique et rénal, avec un risque accru de syndrome confusionnel au début du traitement. [169]

Les techniques non-médicamenteuses :
La physiothérapie antalgique (électrothérapie et cryothérapie…) est un traitement adjuvant très utile même si elle n'est pas validée de façon rigoureuse.
La kinésithérapie fonctionne sur les restrictions inadaptées de l'activité physique pour lutter contre la perte d'autonomie. [169]

3.3.2.5 Prise en charge de l'anémie et des neutropénies fébriles

3.3.2.5.1 L'anémie

L'anémie, chez le malade âgé, associée à la fatigue, est un risque accru de dépendance fonctionnelle, de mortalité, d'insuffisance cardiaque et coronaire, de toxicité des traitements antinéoplasiques. [145]

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. Elle est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent significativement à leur anémie. [171]

Les patients âgés ont les mêmes avantages que les patients plus jeunes pour le traitement avec des érythropoïétines. [172]

Chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport aux patients plus jeunes, on enregistre des hausses similaires de taux d'Hb, ce qui réduit le besoin de transfusions, et améliore leur qualité de vie. La correction de l'anémie peut aider à compenser ou à retarder le déclin fonctionnel chez les personnes âgées. [173]

3.3.2.5.1.1 Recommandations selon l'EORTC

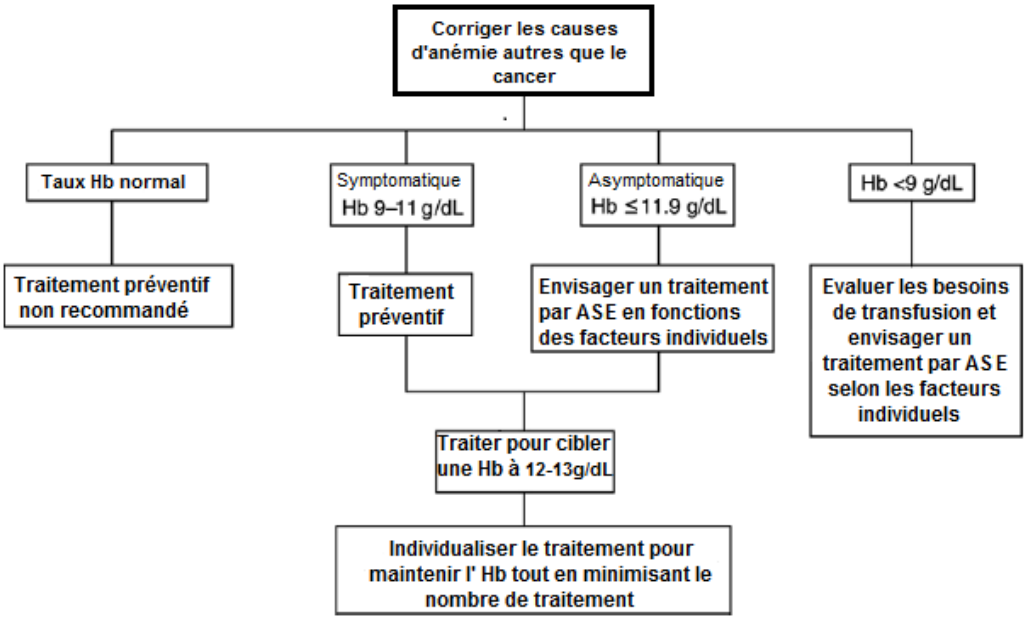


Figure 67 : Algorithme d'initiation et d'arrêt de traitement par ASE chez les patients souffrant de cancer associé à une anémie (due au cancer ou à son traitement). [174]
ASE: Agents stimulants l'érythropoïèse

3.3.2.5.1.2 Molécules utilisées

3.3.2.5.1.2.1 Darbepoetin alfa - Aranesp®

Posologie :

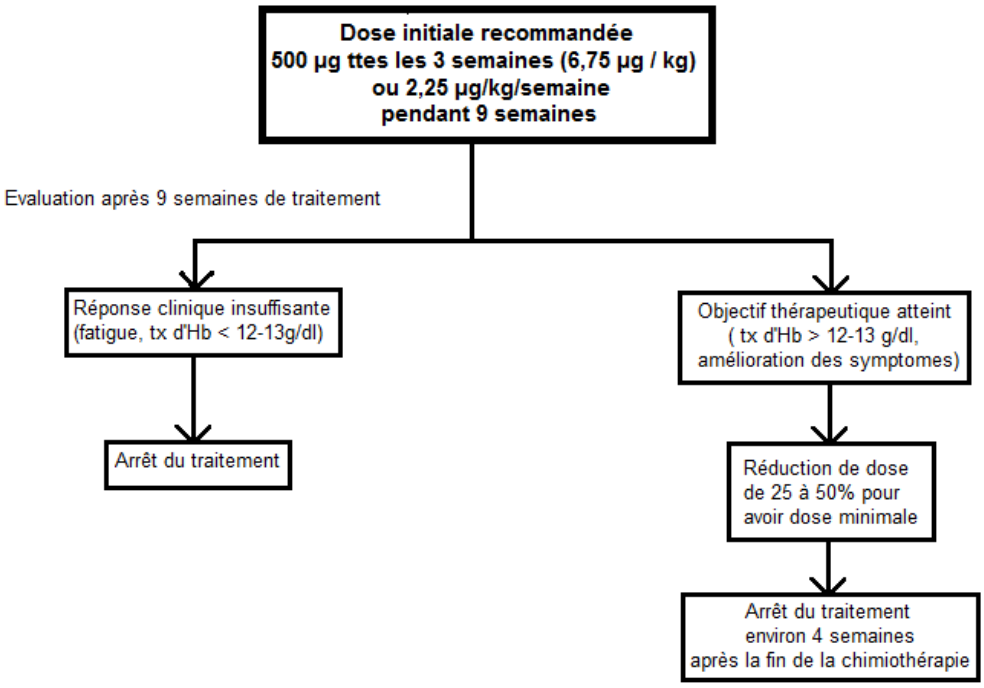


Figure 68 : Schéma thérapeutique de l'Aranesp®

Adaptation des doses pour maintenir le taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl :

- Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois, ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), on réduit la dose d'époétine alfa d'environ 25 à 50%.
- Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse en dessous de 12 g/dl (7,5 mmol/l) et reprendre le traitement par époétine alfa à une dose de 25% inférieure à la dose précédente. [171]

L'Aranesp® est présenté :

- soit en seringue préremplie prête à l'injection, pour une administration par voie SC ou IV ;
- soit en stylo prérempli prêt à l'injection, destiné à l'administration SC uniquement.

Il faut alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection. [171]

Effets indésirables :

On retrouve principalement :

- une hypersensibilité ;
- des convulsions ;
- une hypertension artérielle ;
- des événements thromboemboliques y compris embolie pulmonaire ;
- un rash/érythème ;
- un œdème et une douleur au point d'injection. [171]

3.3.2.5.1.2.2 Epoiétine alpha - Binocrit®, Eprex® et Epoiétine zéta - Rétacrit®

Binocrit® (époétine alfa) et Rétacrit® (époétine zêta) sont des spécialités biosimilaires à Eprex®

Posologie :

Dans cette indication, elles doivent être administrées par voie SC.

Voici le schéma thérapeutique utilisé lors d'une anémie induite par chimiothérapie :

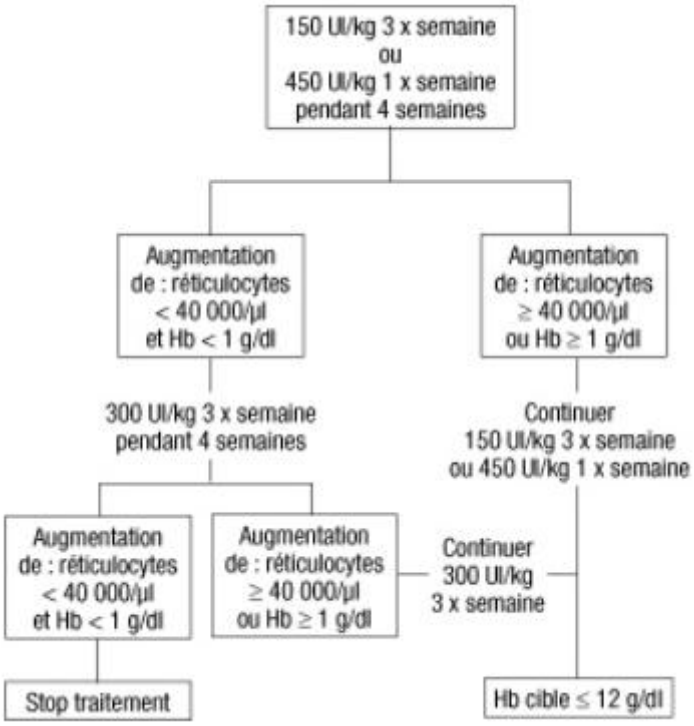


Figure 69 : Schéma thérapeutique de l'époiétine alpha et zêta [175][176]

Ces époétines doivent être administrées pendant encore un mois après la fin de la chimiothérapie. [175 ; 176]

Adaptation des doses pour maintenir le taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl :

- Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois, ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), on réduit la dose d'époétine alfa d'environ 25 à 50%.
- Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse en dessous de 12 g/dl (7,5 mmol/l) et reprendre le traitement par époétine alfa à une dose de 25% inférieure à la dose précédente. [175 ; 176]

Effets indésirables :

La réaction indésirable la plus fréquente pendant le traitement par l'époétine alfa est une élévation de la pression artérielle en fonction de la dose ou de l'aggravation d'une hypertension existante. La pression artérielle doit être surveillée, en particulier en début de traitement.

Les autres réactions indésirables fréquentes sont :

- des thromboses veineuses profondes,
- des embolies pulmonaires,
- des crises convulsives,
- des diarrhées,
- des nausées et vomissements,
- des céphalées,
- des symptômes pseudo-grippaux,
- des pyrexies,
- des éruptions cutanées. [175 ; 176]

3.3.2.5.1.2.3 Epoiétine bêta - Neorecormon®

Posologie :

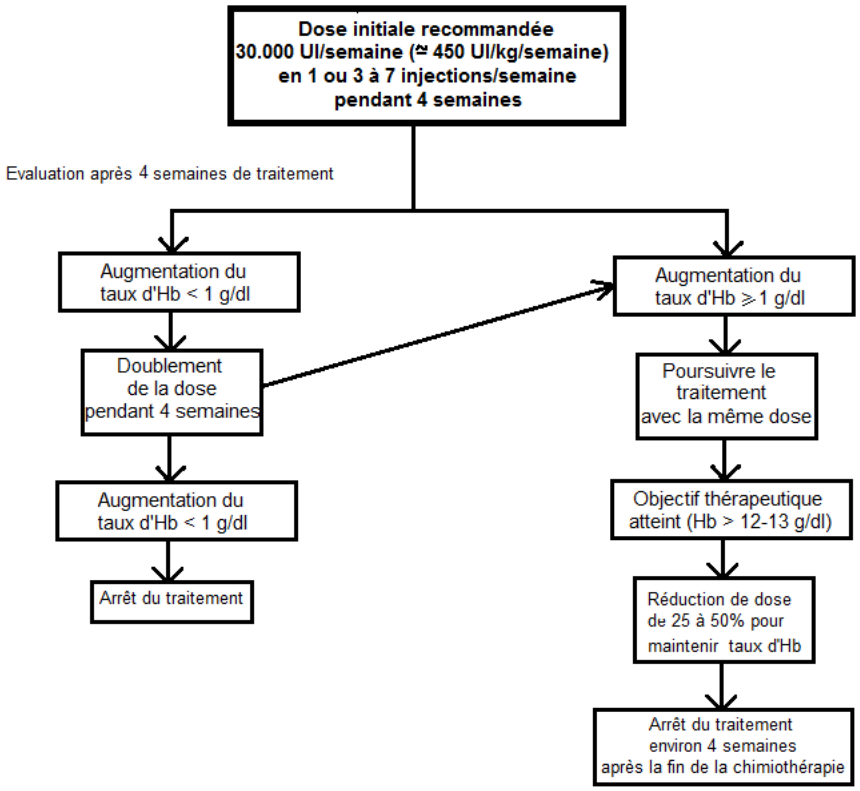


Figure 70 : Schéma thérapeutique du Néorecormon®

La dose maximale ne doit pas dépasser 60 000 UI par semaine.
En raison de réactions anaphylactoïdes observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose du produit sous surveillance médicale.[177]

Adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l)

- Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 à 50%.
  Le traitement par NeoRecormon doit être temporairement interrompu si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement doit être repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, après que le taux d'hémoglobine soit devenu inférieur ou égal à 12 g/dl (7,5 mmol/l).
- Si l'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,3 mmol/l) en 4 semaines, la dose doit être réduite de 25 à 50%. [177]

Effets indésirables :

On retrouve principalement :

- des céphalées,
- une hypertension artérielle,
- des accidents thromboemboliques. [177]

3.3.2.5.1.2.4 Epoiétine theta - Eporatio®

Posologies :

Dans cette indication, l'époétine thêta doit être administrée uniquement par voie SC (abdomen, bras ou cuisse).

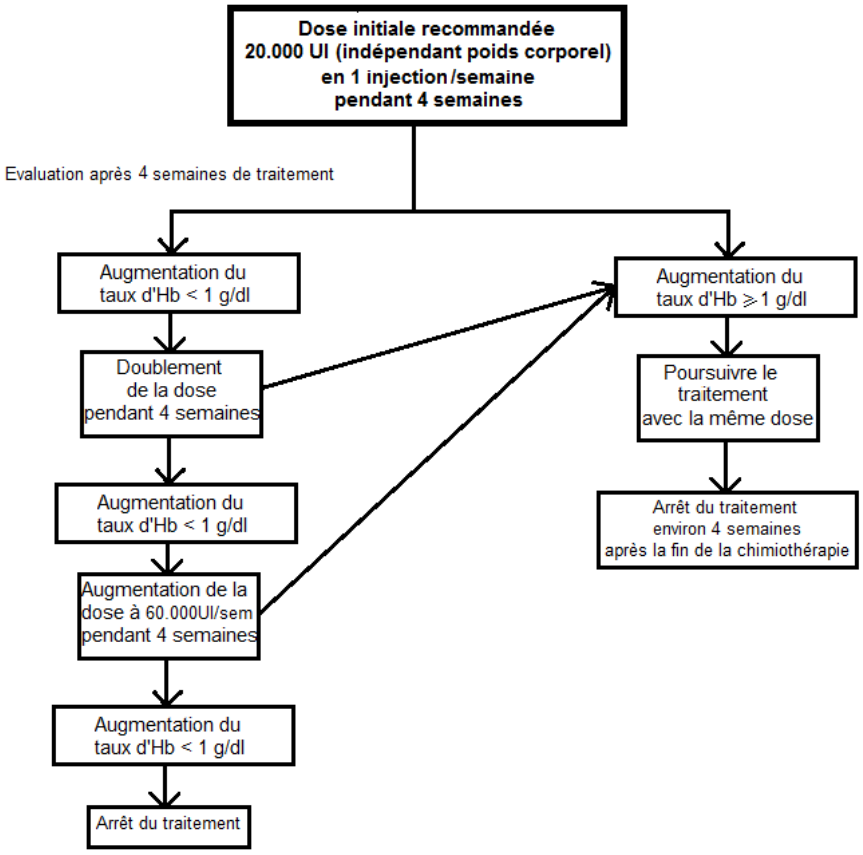


Figure 71 : Schéma thérapeutique de l'Eporatio®

La dose maximale ne doit pas dépasser 60 000 UI par semaine. [178]
Si la concentration d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 4 semaines ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite de 25 à 50%.
Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,07 mmol/l), le traitement par l'époétine thêta doit être suspendu temporairement. Dès que le taux d'hémoglobine devient inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l), il doit être réinstauré à une dose inférieure d'environ 25% de la dose antérieure. [178]

Lors des études cliniques, les patients de plus de 75 ans ont présenté une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves et sévères, indépendamment de toute imputation au traitement par époétine thêta. En outre, les décès ont été plus fréquents dans ce groupe de patients comparativement aux patients plus jeunes. [178]

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- une hypertension,
- des symptômes de type grippal,
- des céphalées. [178]

3.3.2.5.2 Prévention des neutropénies fébriles

La neutropénie fébrile (NF) chimio-induite est un effet indésirable grave du traitement anti-cancéreux, qui survient couramment au cours des premiers cycles de chimiothérapie cytotoxique et dont la fréquence augmente avec la profondeur et la durée de la neutropénie. [179]

3.3.2.5.2.1 Recommandations de l'EORTC

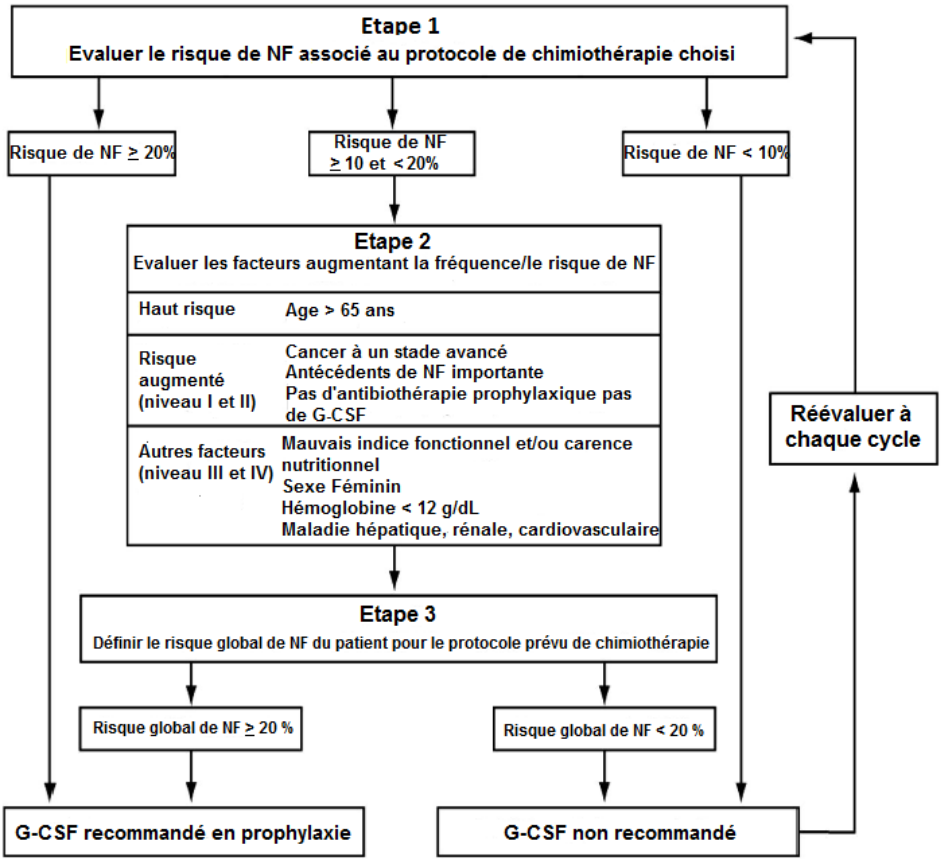


Figure 72 : Arbre décisionnel d'utilisation des G-CSF en prophylaxie primaire [180]
NF, neutropénie fébrile; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor.
La prophylaxie primaire: démarrer le G-CSF dans le premier cycle, 24-72 heures après la fin de la première chimiothérapie et continuer à travers tous les cycles (cas échéant selon la réévaluation du cycle). La prophylaxie secondaire: début du G-CSF si un événement neutropénique a été observé dans le cycle précédent.

Ce schéma, inspiré des recommandations de l'EORTC, permet de définir l'intensité de la chimiothérapie en 3 catégories : risque faible, risque important, risque entre 10 à 20% de voir une neutropénie fébrile se constituer après la chimiothérapie.
On évalue ensuite les facteurs de risque personnels du patient (âge, état général, stade de la maladie, co-morbidités, antécédents de radiothérapie).
Enfin, le dernier aspect évalué concerne l'intention de traitement. S'il s'agit d'un traitement adjuvant ou d'un traitement palliatif, on prendra moins de risque que pour un traitement curatif, nécessitant la pleine dose et donc augmentant les besoins potentiels en facteurs de croissance. [181]

A noter que l'EORTC préconise désormais d'utiliser un G-CSF en prévention primaire chez tous les sujets âgés recevant une chimiothérapie myélotoxique.

3.3.2.5.2.2 Molécules utilisées

On utilise des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire

3.3.2.5.2.2.1 Filgrastim - Neupogen®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®

Posologie :
La dose recommandée de Filgrastim est de 0,5 MU (5 µg)/kg/j.
La première injection de Filgrastim doit être effectuée au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique.
Le Filgrastim doit être administré de façon quotidienne par voie SC ou en perfusion IV de 30 minutes. La préférence doit être donnée à la voie SC dans la majorité des cas, car par voie IV la durée de l'effet du Filgrastim semble réduite.
L'administration quotidienne de Filgrastim doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale. Après traitement par une chimiothérapie validée dans les tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, la durée nécessaire de traitement par Filgrastim peut aller jusqu'à 14 jours. [182]

Effets indésirables :
- Nausées, vomissements
- Élévation des Gamma GT
- Élévation des phosphatases alcalines, élévation du taux de LDH, élévation de l'uricémie
- Fatigue, faiblesse généralisée
- Céphalées
- Constipation, anorexie, diarrhée, mucites
- Douleurs thoraciques, douleurs osseuses
- Toux, maux de gorge
- Alopécie, rash cutané [182]

3.3.2.5.2.2.2 Lénograstim - Granocyte®

Posologie :
Granocyte® doit être utilisé quotidiennement à la dose recommandée de 150 µg ($19,2 \times 10^6$ UI)/m^2/j en injection SC. La première dose ne doit pas être administrée dans les 24 heures suivant la fin de la chimiothérapie cytotoxique. L'administration quotidienne de Granocyte® doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit revenu à un niveau stable et compatible avec l'arrêt du traitement, et si nécessaire, maximum 28 jours. Une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles peut apparaître dans les deux premiers jours de traitement par Granocyte® ; toutefois, le traitement ne doit pas être arrêté, car avec la poursuite du traitement, le nadir survient plus tôt et la récupération plus rapidement. [183]

Effets indésirables :
Les événements indésirables le plus fréquemment rapportés ont été :
- infections/inflammations de la cavité buccale,
- septicémie et infections,
- fièvre,
- diarrhées,
- douleurs abdominales,

- nausées et vomissements,
- éruption cutanée,
- alopécie,
- céphalées. [183]

3.3.2.5.2.2.3 Pegfilgrastim - Neulasta®

Posologie :
Une dose de 6 mg de Neulasta® est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, en administration SC environ 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique.
Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients insuffisants rénaux, y compris ceux présentant une maladie rénale à un stade avancé. [184]

Effets indésirables :
On retrouve fréquemment comme effets indésirables :
- des thrombopénies,
- des céphalées,
- des nausées,
- des douleurs osseuses, des douleurs musculosquelettiques (myalgie, arthralgie, douleur des membres, douleur dorsale, douleur musculosquelettique, cervicalgie),
- des réactions au site d'injection (incluant douleur au site d'injection). [184]

3.3.2.6 Prise en charge des mucites orales

Les mucites orales sont définies comme une inflammation de la muqueuse orale dont les manifestations vont d'une rougeur à une ulcération profonde. Elles sont un effet indésirable fréquent des traitements anticancéreux par chimiothérapie.
A noter que l'incidence des mucites orales liées aux traitements anticancéreux varie en fonction de l'âge des patients, de leur état nutritionnel, de leur état buccodentaire et de leur fonction salivaire, mais également du protocole de chimiothérapie : molécule, dose et durée.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit 5 grades en fonction de l'intensité de la douleur, des signes d'érosion de la muqueuse buccale (de la rougeur à l'ulcération profonde) et de la capacité à s'alimenter par voie orale. Les mucites sont dites sévères lorsque le patient ne peut plus s'alimenter ou s'hydrater par voie orale.
Les mucites peuvent être à l'origine d'une dénutrition, d'une déshydratation d'hémorragies et d'infections localisées (mycose buccale) ou plus profondes (d'autant plus en cas de neutropénie). [167]

Prévention :
- Afin de débuter le traitement dans de bonnes conditions, effectuer auparavant un bilan dentaire (y compris les traumatismes liés aux prothèses).
- Respecter les mesures d'hygiène buccale : brossage des dents régulier (3 fois par jour), rinçage fréquent de la bouche, hydratation suffisante.
- Pour éviter tout traumatisme : utiliser une brosse à dents souple ; se brosser en douceur (voire utiliser un coton-tige à la place) ; ne porter les prothèses qu'au moment des repas ; s'hydrater régulièrement les lèvres.
- Pour stimuler la fonction salivaire, sucer des bonbons ou des gommes à mâcher sans sucre. Penser à boire suffisamment. Humidifier l'air. On peut utiliser des substituts salivaires (Artisial®, Aequasyal®).

- Eviter les aliments trop chauds, croquants, le tabac, l'alcool, les épices, la vinaigrette. Privilégier les compotes, les potages, les purées…
- Pendant les séances de chimiothérapie, sucer des glaçons pendant au moins 30 minutes en débutant au moins 5 minutes avant. La vasoconstriction vise à diminuer l'effet de la chimiothérapie sur la muqueuse durant son administration, limitant l'incidence des mucites orales sévères. Les effets indésirables sont minimes : céphalées, sensation d'engourdissement dans la bouche.
- Des bains de bouche (sérum physiologique ou solution bicarbonatée) sont souvent proposés à titre préventif. Les bains de bouche à base d'alcool ou d'anesthésiques locaux sont déconseillés en préventif (risque de sensation de brûlures et de fausse route). [167]

Traitements :

- Les bains de bouche prescrits, appelés « potions de Saint-Louis », associent généralement du bicarbonate de sodium (1,4%), un antifongique (Mycostatine®, Fungizone®…) et un antiseptique type Eludril®. En cas de douleurs importantes, un anesthésique local est parfois ajouté (Xylocaïne® Visqueuse ou Xylocaïne® en solution).
  En pratique : agiter avant emploi. Utiliser 100 ml de solution. Garder 20 secondes en bouche puis recracher. Attendre 30 minutes avant toute prise alimentaire. Renouveler 4 à 6 fois par jour. Ces bains de bouche se conservent au réfrigérateur et s'utilisent dans un délai de 3 à 5 jours au maximum.
- Si nécessaire, un antifongique par voie orale est prescrit (Triflucan®…)
  Chez le sujet âgé, le Triflucan® est prescrit avec prudence et sa posologie est ajustée avec la clairance de la créatinine.
- La prise en charge de la douleur repose sur les antalgiques. Les dérivés morphiniques sont nécessaires dans les formes sévères. [167]

3.3.2.7 Prise en charge des nausées et vomissements

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) sont classés en 3 catégories distinctes:

- Les nausées et vomissements aigus ou précoces dans les heures suivant le début de la chimiothérapie ;
- Les vomissements retardés après les premières 24 heures ;
- Les nausées et vomissements anticipés dans les jours précédant la séance. Ils sont liés au stress et à l'appréhension. [167]

Les facteurs de risque de NVCI sont de deux ordres :

- individuels : le risque est plus élevé chez la femme, chez le sujet de moins de 55 ans, chez le sujet anxieux ou qui pense être à haut risque de NVCI, chez les patients souffrant du mal des transports ou de nausées gravidiques ; l'intoxication alcoolique est un facteur protecteur ;
- liés au traitement : fonction du potentiel émétogène des antitumoraux et la dose de chimiothérapie. A noter que le médicament antitumoral le plus émétogène d'une association d'antitumoraux définit le niveau émétogène global du protocole de chimiothérapie. [185]

Très faiblement	Faiblement	Moyennement	Hautement
Risque de NVCI < 10%	Risque de NVCI entre 10 et 30%	Risque de NVCI entre 31 et 90%	Risque de NVCI > 90%
Avastin Navelbine i.v.	*Tous les 21 ou 28 jours* Mitoxantrone Paclitaxel Taxol-avastin Taxotère Taxotère-navelbine	CMF FEC Navelbine-doxorubicine Taxotère-doxorubicine	Doxorubicine hautes doses
	Tous les 7 ou 14 jours Schémas de 5-FU 5-FU-navelbine Herceptin Gemzar Gemzar-navelbine Gemzar-taxotère Navelbine-xeloda Paclitaxel hebdo Taxotère hebdo Xeloda Xeloda-avastin		

hebdo : hebdomadaire

Le mauvais contrôle des NVCI possède un impact majeur sur la qualité de vie des patients, sur leur activité quotidienne, professionnelle, sur leur vie sociale et relationnelle et est responsable de complications métaboliques graves. [185]

Traitements médicamenteux :

Ces médicaments sont également utilisables chez le sujet âgé :

- *Les sétrons* (dolasétron - Anzémet®, granisétron - Kytril®, ondansétron - Zophren®, tropisétron - Navoban®) :

Ils appartiennent à la classe des antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT3) ou sétrons.
Ce sont des médicaments d'exception indiqués dans la prévention des nausées et vomissements aigus induits par chimiothérapie cytotoxique.
En termes d'efficacité, une seule dose quotidienne est équivalente à plusieurs prises; la voie orale, à dose adaptée, est équivalente à la voie IV.
Leurs effets indésirables sont principalement des céphalées, une constipation et une élévation transitoire des taux d'enzymes hépatiques. [185]

- *L'aprépitant - Emend® (VO), Fosaprépitant-Ivemend® (IV) :*

Ils appartiennent à la classe des antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1, également appelé anti-NK1. Leur mécanisme d'action est d'inhiber les récepteurs de la substance P impliqués dans la génèse des nausées et vomissements retardés.
Ce sont des médicaments d'exception qui possèdent une AMM dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés induits par chimiothérapie cytotoxique. [185]

Par voie orale, Emend® s'administre après une dose d'anti-5-HT3, à la dose de 125 mg le premier jour de chimiothérapie, puis à la dose de 80 mg en association avec la cortisone.

Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante

	J1	J2	J3
Emend®	125 mg PO	80 mg PO	80 mg PO
Déxaméthasone	12 mg PO	-	-
Ondansétron	2 x 8 mg PO	-	-

Emend® s'administre par voie orale 1 heure avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin de J2 et de J3.
La dexaméthasone est administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1. La dose de dexaméthasone est déterminée en tenant compte des interactions médicamenteuses.
Une gélule d'ondansétron à 8 mg s'administre 30 à 60 minutes avant le début de la chimiothérapie et une gélule à 8 mg est administrée 8 heures après la première dose à J1. [186]

Par voie IV, l'Ivemend® a été retiré du marché en France le 21 octobre 2011.
Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante

	J1	J2	J3
Ivemend®	115 mg IV	-	-
Emend®	-	80 mg PO	80 mg PO
Déxaméthasone	12 mg PO	-	-
Ondansétron	2 x 8 mg PO	-	-

Emend® s'administre par voie orale 1 heure avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin de J2 et de J3.
La dexaméthasone est administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1. La dose de dexaméthasone est déterminée en tenant compte des interactions entre les substances actives.
Une gélule d'ondansétron à 8 mg s'administre 30 à 60 minutes avant le début de la chimiothérapie et une autre 8 heures après la première dose à J1. [187]

Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé, en cas d'IR et d'IH légère. [186] [187]

L'aprépitant est un substrat du cytochrome P450 3A4 et du CYP 2C9. De nombreux médicaments sont métabolisés par cette voie, mais on n'observe pas d'interactions entre l'aprépitant et le docétaxel, la vinorelbine, l'ondansétron et le granisétron, le palonosétron. Cependant, Il existe une interaction avec le cyclophosphamide avec un risque augmenté de toxicité neurologique : dans ce cas, il est recommandé d'utiliser, dès J1, la posologie de 80 mg d'aprépitant (au lieu de 125 mg). Mais il existe également une interaction avec la warfarine, la dexaméthasone et la méthylprednisolone dont les concentrations plasmatiques sont augmentées en cas de coadministration avec l'aprépitant ; c'est pourquoi, la posologie des corticoïdes à visée antiémétique doit être diminuée de 40%. [185]

Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, l'anorexie, le hoquet, la constipation, la diarrhée, la dyspepsie, l'éructation et l'élévation des ASAT/ALAT.
[186] [187]

- *Les corticoïdes*

Ils sont efficaces en monothérapie dans les chimiothérapies faiblement émétisantes et également dans la prévention des NVCI en phase retardée.
Ils sont généralement associés aux sétrons ou à l'aprépitant car ils potentialisent l'effet de ces derniers. [185]

- *Les antogonistes dopaminergique* (métoclopramide - Primpéran®, métopimazine - Vogalène®)

Ils sont indiqués dans les chimiothérapies peu émétisantes ou en cas d'intolérance ou de contre-indications aux autres molécules. [185]

La posologie du métoclopramide par voie orale et par voie rectale chez l'adulte est de 0,5 mg/kg/prise, 4 fois par jour, soit 1 comprimé pour 20 kg de poids corporel par prise, en respectant un intervalle d'au moins 6 heures entre les prises.
Par voie IV, selon le caractère plus ou moins émétisant de la thérapie anti-cancéreuse, la posologie est de 2 à 10 mg/kg/j, soit répartie en plusieurs injections IVs directes ou perfusions de 15 minutes, soit administrée sous forme de bolus de 2-3 mg/kg en perfusion de 15 minutes avant la chimiothérapie suivie d'une perfusion de 0,5 mg/kg/h sur 6-8 heures.
En cas d'IR ou IH, il est recommandé de réduire la posologie.
On retrouve comme effets indésirables une dyskinésie tardive, une somnolence, une lassitude, des vertiges, une sudation modérée et des réactions allergiques dont des réactions d'hypersensibilité immédiate : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique. [188]
L'efficacité du métoclopramide (mais aussi ses effets secondaires centraux) augmente avec l'augmentation de la dose, probablement du fait de sa capacité à inhiber les récepteurs 5-HT3 à des concentrations sanguines plus élevées. [185]

L'alizapride (Plitican®) est une alternative intéressante au métoclopramide (Primpéran®), car il traverse très peu la barrière hématoméningée ; sa toxicité neurologique centrale reste donc faible. [185]
La posologie du Plitican par voie IM ou IV est de 2 à 5 mg/kg par 24 heures selon le caractère plus ou moins émétisant de la chimiothérapie anticancéreuse, avec une posologie maximale pouvant atteindre 20 mg/kg/j chez l'adulte au cours de certains protocoles de chimiothérapie.
La dose totale doit être répartie au moins en deux injections, l'une 30 minutes avant l'administration du cytostatique et l'autre 4 à 8 heures après. [189]

La posologie de la métopimazine est de 30 à 50 mg/24h, administrée par voie intramusculaire ou en perfusion, selon le caractère plus ou moins émétisant de la chimiothérapie anticancéreuse. A noter que la voie IV est déconseillée chez les sujets âgés, en raison de leur sensibilité (risque d'effets sédatifs, d'hypotension). On pratique une injection lente et on diminue les doses chez les sujets âgés.
La dose totale par 24 heures peut être répartie en plusieurs injections ou perfusions, la première administration se faisant de préférence avant la thérapeutique anticancéreuse. [190]

Les complications des nausées et vomissements sont particulièrement redoutables chez le sujet âgé : anorexie, troubles hydro-électriques, déshydratation, perte de poids, fonte musculaire, troubles de la marche et de l'équilibre, chutes, alitement syndrome confusionnel, dépendance fonctionnelle. [145]

<u>Conseils de prévention :</u>

- 24h avant la cure :
  - ✓ fractionner les prises alimentaires : repas légers et boissons en petites quantités plus souvent ;
  - ✓ prévoir des bonbons acidulés ou mentholés à sucer ;
  - ✓ éviter les aliments nouveaux ou ceux que l'on aime afin de limiter le risque d'aversion ultérieure
- Après la cure :
  - ✓ ne pas se focaliser sur les repas mais faire plusieurs collations dans la journée ;
  - ✓ ne pas s'angoisser si la quantité d'aliments ingérés est insuffisante ;
  - ✓ manger ce dont on a envie ;

- ✓ privilégier les produits qui ont une saveur peu prononcée ;
- ✓ bien mâcher les aliments ;
- ✓ si certaines odeurs sont insupportables, déléguer la préparation des repas ou privilégier les aliments froids qui ont moins d'odeur ;
- ✓ éviter la nourriture grasse ;
- ✓ les biscuits secs sucrés ou salés sont généralement bien supportés ;
- ✓ boire suffisamment pour éviter la déshydratation que peuvent entraîner les vomissements ;
- ✓ chez certains patients, les boissons type Coca-Cola calment les nausées ;
- ✓ en cas de goût métallique ou amer dans la bouche (effet indésirable fréquent du 5-fluoro-uracile notamment), boire suffisamment ou se rincer souvent la bouche ;
- ✓ garder des biscuits à proximité de son lit : l'appétit peut revenir la nuit ;
- ✓ penser à se reposer après les repas, ceci permet de diminuer les nausées.
- ✓ focaliser son attention sur autre chose peut permettre de maîtriser les nausées (regarder la télévision, lire, écouter de la musique…) ;
- ✓ en cas de vomissements, faire un bain de bouche tout de suite après. [167]

3.3.2.8 Médecine physique et de réadaptation

Son rôle est particulièrement important chez la personne âgée atteinte de cancer pour en prolonger la survie et en améliorer la qualité de vie en contribuant notamment à soulager les douleurs et à conserver les aptitudes fonctionnelles pour les activités de la vie quotidienne.
Il faut noter que les résultats de la prise en charge rééducative et réadaptative et les objectifs que l'on peut fixer dépendent de l'évolution du cancer et de la réponse au traitement anticancéreux avec des séquelles possibles, mais ils dépendent aussi de l'état fonctionnel antérieur et des comorbidités.
La nécessité de l'équipe de rééducation et de réadaptation se justifie dans de nombreuses circonstances, qu'elles soient liées au cancer lui-même ou à son traitement ou à l'immobilisation : contractures musculaires, lésions nerveuses, musculaires, osseuses, lymphœdème, problèmes respiratoires, douleurs neuropathiques ... [145]

Voici un exemple de traitement spécialisé avec le dispositif compressif anti-œdème Mobiderm®, recommandé par Thuasne : [191]
Lymphœdème en phase de réduction :

- Bandage réducteur de jour
  - ✓ Positionner Mobiderm® au niveau de l'œdème après avoir préalablement posé la bande coton Short Stretch destinée à protéger la peau
  - ✓ Recouvrir le dispositif Mobiderm® à l'aide de la bande Flexideal® Short Stretch si l'œdème est peu important et Biplast® précédé de la bande de mousse de protection, si l'œdème est important.

  NB : Bien « casser l'élasticité » du Biplast® avant de le poser.
- Bandage réducteur de nuit
  - ✓ Enlever le bandage de jour
  - ✓ Appliquer en monocouche la bande Coton Short Stretch directement sur la peau.
  - ✓ Repositionner une plaque Mobiderm® et la recouvrir avec une bande Flexideal® Short Stretch ou Coton Short Stretch.

Lymphœdème en phase d'entretien :

- Bandage réducteur de jour
  - ✓ Mettre une orthèse de compression élastique Thuasne Lymphology sur mesure au niveau de l'œdème.
- Bandage réducteur de nuit
  - ✓ Mettre un vêtement mobilisateur Mobiderm® sur mesure
  - ✓ En cas de reprise de volume du lymphœdème, remettre le bandage réducteur durant la nuit et réaliser un bandage plus compressif de type phase de réduction le jour

Dès que les mesures pour la conception des vêtements sur mesure ont été prises (Annexe n°25), il est impératif que la patiente continue le traitement par bandages réducteurs en attendant ses vêtements.

Lymphœdème en phase de cure :

Il est recommandé d'effectuer une cure 2 à 4 fois par an avec les bandages réducteurs utilisés dans la phase de réduction. [191]

Membres supérieurs
Manchons compressions 15 – 20 mm Hg ; 20 – 36 mm Hg ; > 36 mm Hg
Extrémité distale
- Manchon simple - Manchon + mitaine (séparée ou continue) - Manchon + mitaine (séparée ou continue) + pouce
Extrémité proximale
• Tresse simple • Tresse + anti-glisse • Anti-glisse homme ou femme • Couvre épaule • Attache épaule
Informations complémentaires
Composition : élasthane, polyamide, microfibres
Couleur : beige

Figure 73 : Les différentes finitions possibles pour le manchon [192]

3.3.2.9 Les prothèses mammaires externes et les compléments mammaires

Sur le plan médical, la prothèses mammaire externe contribue à rétablir la statique vertébrale et prévient le risque de douleurs lombaires et vertébrales ainsi que le risque de mauvaise posture, que le sein soit menu ou généreux.
Chaque modèle de prothèses est disponible en plusieurs formes et tailles. A noter que certaines femmes possèdent plusieurs prothèses en fonction de leur activité.
Il existe plusieurs fabricants en termes de prothèses mammaires et de compléments. [167]
Ici, nous allons nous intéresser plus particulièrement au Laboratoire Amoena®, fabricant leader dans ce domaine.

3.3.2.9.1 Après une mastectomie totale : les prothèses mammaires externes

Trois grands types de prothèses existent après une mastectomie totale :

- La prothèse postopératoire :

Après l'opération, ce type de prothèse en textile constituée de fibres de remplissage est à privilégier car plus légère que les autres prothèses. Souvent fournie ou délivrée à l'hôpital, elle se porte durant la cicatrisation (8 à 10 semaines). La face interne est en coton afin de ne pas léser les tissus cutanés cicatriciels. Les patientes la placent au contact de la peau dans leur soutien-gorge habituel. Passé ce délai, les prothèses en silicone, plus lourdes et plus proches de la forme du sein peuvent être proposées. [167]

- Les prothèses non adhérentes :

Elles sont indiquées en relais de la prothèse postopératoire et recommandées la première année.
Avantage : certaines prothèses sont très malléables au niveau de la face interne, ce qui permet de mieux épouser les irrégularités cutanées au niveau de la cicatrice. La face interne est constituée d'un tissu très doux en cas de port dans un soutien-gorge non adapté. Son entretien est facile.
Inconvénient : la prothèse risque de bouger en cas de mouvements amples du corps (sport…). Il est conseillé de la placer dans un soutien-gorge spécifique muni d'une poche. [167]

- Les prothèses solidaires du corps : *ex Amoena contact*

Il s'agit de prothèses directement adhérentes à la peau, soit de prothèses munies d'un support adhésif. Ce type de prothèse se porte généralement toute la journée. Il est recommandé d'attendre la cicatrisation complète : au plus tôt 6 mois après l'opération ou 3 mois après la fin de la radiothérapie.
Avantage : ce type de prothèses adhère directement à la peau et suit les mouvements du corps, ce qui permet de l' « oublier ». Elles ne nécessitent pas forcément de porter un soutien-gorge spécifique. Le poids de la prothèse est réparti sur la surface adhésive, ce qui permet de limiter les tensions sur la bretelle du soutien-gorge. Cette prothèse peut donc être recommandée aux femmes à poitrine généreuse ou souffrant de lymphœdème. Elle conviendra aussi à une pratique sportive (natation).
Inconvénient : une prothèse solidaire du corps peut être responsable d'allergies ou d'intolérances. Une mauvaise adhérence lors de la baignade est possible en cas de tissu cicatriciel irrégulier (souvent retrouvé chez la femme âgée). La porter alors avec son coussinet de protection en non-solidaire avec un maillot de bain adapté. La prothèse adhérente nécessite un entretien plus rigoureux (nettoyage et hygiène de la surface adhésive) et une bonne hygiène corporelle. [167]

- Comfort + : [193]

Les prothèses intégrant la technologie « Comfort+ » se composent de matériaux Outlast® qui procurent plus de confort en absorbant les excès de chaleur du corps et les restituent, selon les besoins.
Ce qui permet aux femmes, d'obtenir :

- ✓ Une température moyenne agréable.

- ✓ Pas de variations excessives lors des changements de température du corps (transpiration, activités physiques, bouffées de chaleur, refroidissement…).
- ✓ L'assurance de rester fraîche et sûre de soi tout au long de la journée.

- Version allégée :

Le poids de la prothèse est réduit d'environ 20 à 30% par rapport à une prothèse classique. [167]

Elles présentent les avantages suivants : [195]

- ✓ soulagement appréciable de l'épaule dans le cas de poitrines généreuses
- ✓ réduction des tensions cervicales et dorsales
- ✓ conviennent aux femmes souffrant d'un lymphœdème ou d'ostéoporose
- ✓ idéales pour pratiquer sport et natation.

Voici un exemple, la gamme du laboratoire Amoena : [194 ; 195]

	Amoena Contact	Amoea Energy	Amoena Natura	Amoena Individual	Amoena Essential
Avantages	- adhère directement à la peau et suit les mouvements du corps - libère la pression sur les épaules – très important pour les femmes à poitrine généreuse ou souffrant de lymphœdème - facile à porter et à entretenir - offre plus de liberté dans le choix des vêtements - procure plus de sécurité et de confiance en soi	- ventilation et évaporation maximales - fraîcheur et confort en toutes circonstances grâce à la technologie antimicrobienne à base d'argent - 30% de matériau Comfort+ en plus pour un climat corporel parfait - silicone allégée (poids réduit de plus de 30%)	- conçue pour offrir une sensation et un aspect plus naturels - évolue naturellement avec le corps et suit la forme du sein en position allongée - prend rapidement la température du corps	- La nouvelle face interne modelable s'adapte à toutes les parois thoraciques pour un maintien optimal et un confort amélioré - Epouse délicatement les formes de la paroi thoracique en fonction des mouvements du corps. - La face interne reprend sa forme au repos (gel à mémoire de forme) - La face externe conserve une forme naturelle	- Conçue pour répondre aux besoins essentiels des femmes après une opération du sein : équilibre et sécurité - Offre une sensation et un aspect agréables
Comfort +	oui	oui	oui	oui	Non
Version allégée	non	De série	Oui : Natura Light	Oui : deux des 3 formes	Oui : Essential Light

Figure 74 : Les prothèses mammaires de la gamme Amoena® [195]

3.3.2.9.2 Après une mastectomie partielle : les compléments mammaires

Après une mastectomie partielle ou quand il existe une asymétrie entre les deux seins après reconstruction, on conseille d'utiliser des prothèses partielles, également appelées « compléments mammaires ». Elles s'intègrent directement dans le bonnet d'un soutien-gorge classique de manière à substituer la partie manquante du sein. [167]

La gamme Amoena propose plus de 50 solutions en formes, tailles et épaisseurs différentes, disponibles en version auto-adhérente Contact ou non. [193] [195]

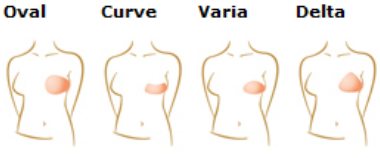
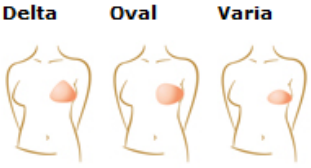
	Balance	**Balance contact**	**Balance Individual Comfort +**
photo			
Avantages	- Le silicone épouse délicatement le sein après l'opération. - S'intègre parfaitement dans le bonnet du soutien-gorge. - Les bords fins assurent une transition naturelle avec le corps. - Les compléments ne se remarquent pas, les femmes peuvent ainsi bouger librement en toute sécurité. - Facile à mettre en place et à manipuler - Existe en deux épaisseurs en fonction du volume du tissu prélevé	- Adhère directement sur la peau et reste parfaitement en place même en mouvement - Idéal pour les femmes actives - Peut également être porté comme un complément traditionnel dans le bonnet du soutien-gorge.	- La face interne souple et modelable s'adapte de façon individualisée aux contours du sein sans pression sur la zone cicatricielle - Idéale pour les femmes avec des cicatrices ou tissus irréguliers - Silicone ferme sur les bords pour une adaptation naturelle quelles que soient les irrégularités de la paroi thoracique. - Convient également à la période précédant ou suivant une reconstruction. - Plus de confort et sensation plus agréable sur la peau grâce à un matériau thermorégulateur. - Silicone allégée pour un meilleur confort. - Nouvelle finition plus souple et plus naturelle
Formes			

Figure 75: Compléments mammaires de la gamme Amoena® [195]

3.3.2.9.3 Entretien

Les prothèses non adhérentes se lavent à l'eau tiède et au savon doux (pas de détergent agressif) ou à l'aide des produits d'entretien spécifique.

- ✓ Tamponner la prothèse à l'aide d'une serviette-éponge.
- ✓ Sécher loin d'une source de chaleur.
- ✓ Conserver la prothèse dans sa boîte d'origine pour la protéger.

Les dégâts causés par un objet pointu sont irréparables. En revanche, crèmes ou laits corporels, chlore ou eau de mer n'endommagent pas ces prothèses. [167]

4 Conclusion

Comme nous l'avons vu, la personne âgée possède beaucoup de modifications tant au point de vue physiologique que pharmacocinétique.

Au vu de la population vieillissante et de l'incidence importante des cancers chez les sujets âgés qui va croître au fil des prochaines années, l'organisation de cette prise en charge doit être essentielle.
Une belle avancée depuis ces dernières années a été réalisée au niveau du traitement du cancer du sein chez la femme âgée. Ceci grâce à la naissance de beaucoup de recommandations, telles que celles de la SIOG ou du NCCN. Mais également, grâce à l'avènement de l'oncogériatrie et de l'étude Oncodage.
Cependant dans certains cas, il reste traitable mais non curable.
Dans le futur, peut-on espérer une amélioration de ce traitement ?

Les soins de support font partie intégrante de la thérapeutique du cancer du sein.
Actuellement, ils sont de plus en plus utilisés, ce qui permet aux personnes d'améliorer leur qualité de vie. Mais, jusqu'où peut-on aller ?
Le pharmacien d'officine est un acteur principal pour les soins de support tant au point de vue de la délivrance des médicaments qu'au point de vue des conseils qu'il peut apporter aux patientes âgées.

Pour finir, on ne peut que reprendre la citation d'Enrico Fermi, lauréat du Prix Nobel en 1938, utilisée par Hyman Muss : « En arrivant ici, mes idées sur ce sujet étaient confuses. Après vous avoir écouté, je suis toujours confus mais avec un niveau de connaissance beaucoup plus élevé ».

5 Annexes

Annexe n°1 : Principales modifications physiologiques dues à l'âge pouvant modifier la pharmacocinétique [27]

	Paramètres modifiés	Conséquences
Absorption	Diminution de la sécrétion acide gastrique Diminution de la vitesse de vidange gastrique Diminution de la motilité gastro-intestinale Diminution du débit sanguin Diminution de la surface d'absorption	- Aucune en général
Distribution	Diminution de la masse corporelle Diminution de l'eau corporelle Diminution de l'albuminémie Diminution de la vascularisation tissulaire Augmentation relative de la masse graisseuse Augmentation de α1-glycoprotéine acide	- Diminution du volume de distribution des produits hydrosolubles - Augmentation du volume de distribution des produits lipophiles - Diminution de fixation (risque d'interaction)
Métabolisme	Diminution de la masse hépatique Diminution du flux sanguin hépatique Diminution du pouvoir métabolique hépatique (surtout oxydatif) Diminution de l'induction	- Diminution des clairances hépatiques - Augmentation de biodisponibilité (premier passage hépatique)
Excrétion	Diminution du flux sanguin rénal Diminution de la filtration glomérulaire Diminution de la fonction tubulaire	- Réduction de la clairance d'élimination (risque d'accumulation)

Annexe n°2 : Médicaments ayant un métabolisme ou une élimination réduits chez les personnes âgées [27]

Classe	Métabolisme hépatique réduit	Elimination rénale réduite
Antalgiques et médicamants anti-inflammatoires	Dextropropoxyphène Ibuprofène Mépéridine Morphine Naproxène	
Antibiothérapie		Amikacine Ciprofoxacine Gentamicine Nitrofurantoïne Streptomycine Tobramycine
Médicaments cardio-vasculaires	Amlodipine Diltiazem Lidocaïne (1) Nifédipine Propranolol Quinidine Théophylline Vérapamil	N-acétylprocaïnamide Captopril Digoxine Enalapril Lisinopril Procaïnamide Quinapril
Diurétiques		Amiloride Furosémide Hydrochlorothiazide Triamtérène
Médicaments psychotropes	Alprazolam (1) Chlordiazépoxide Citalopram Désipiramine Diazépam (1) Imipramine Nortriptyline Trazodone Triazolam (1)	Rispéridone (2)
Autres	Lévodopa	Amantadine Chlorpropamide Cimétidine Lithium Méthotrexate Ranitidine

(1) : seulement chez l'homme.
(2) : La 9-hydroxyrispéridone est le métabolite actif.

Annexe n°3 : Effet de l'âge sur les effets des médicaments [27]

Classe	Médicament	Action	Effet de l'âge
Antalgiques	Aspirine	Lésion aïgue de la muqueuse gastroduodénale	↔
	Morphine	Effet analgésique aigu	↗
	Pentazocine	Effet analgésique	↗
Anticoagulants	Héparine	Temps de céphaline-kaolin activé	↔
	Warfarine	Taux de prothrombine	↗
Bronchodilatateurs	Albutérol	Bronchodilatateur	↘
	Ipratropium	Bronchodilatateur	↔
Médicaments cardiovasculaires	Adénosine	Ventilation et fréquence cardiaque	↔
		Veinodilatation	↔
	Angiotensine II	↗ de la Pression sanguine	↗
	Diltiazem	Effet antihypertenseur aïgu	↗
	Dopamine	Augmentation de la clairance de la créatinine	↘
	Enalapril	Effet antihypertenseur aïgu	↗
	Felodipine	Effet antihypertenseur	↗
	Histamine	Veinodilatation	↔
	Isoprotérénol	Effet chronotrope	↘
		Fraction d'éjection	↘
		Veinodilatation	↘
	Nitroglycérine	Veinodilatation	↔
	Noradrénaline	Vasoconstriction aiguë	↔
	Phényléphrine	Effet antihypertenseur aigu	↔
		Veinoconstriction aiguë	↔
	Prazosine	Effet antihypertenseur aigu	↔
	Propranolol	Effet chronotrope	↘
	Timolol	Effet chronotrope	↔
	Vérapamil	Effet antihypertenseur aïgu	↗
Diurétiques	Bumétamide	Diurèse et excrétion de Na	↘
	Dopamine	Clairance de la créatinine	↘
	Furosémide	Latence et importance de la réponse du pic diurétique	↘
Hypoglycémiants oraux	Glyburide	Effet hypoglycémiant chronique	↔
	Tolbutamide	Effet hypoglycémiant aigu	↘
Médicaments psychotropes	Diazépam	Sédation	↗↗
	Diphénhydramine	Fonction psychomotrice	↔
	Halopéridol	Sédation aiguë	↘
	Midazolam	Activité EEG, sédation	↗
	Témazépam	Oscillation posturale, effet psychomoteur, sédation	↗
	Thiopental	Mesure EEG de l'anesthésie	↔
	Triazolam	Sédation	↔
Autres	Atropine	Altération de la vidange gastrique	↔
	Lévodopa	Limitation de la dose due aux effets secondaires	↗
	Métoclopramide	Sédation	↔

↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; ↔ = inchangé ; EEG = électroencéphalogramme

Annexe n°4 : Quelques interactions médicament-maladie chez la personne âgée [27]

Maladie	Médicaments	Réactions secondaires
Hyperplasie prostatique bénigne	α-agonistes, anticholinergiques	Rétention urinaire
Troubles de la conduction cardiaque	β-bloquants, digoxine, diltiazem, antidépresseurs tricycliques, vérapamil	Bloc cardiaque
Maladie pulmonaire chronique obstructive	β-bloquants	Bronchoconstriction
	Opiacés, sédatifs	Dépression respiratoire
Démence	Anticholinergiques, anticonvulsivants, lévodopa, benzodiazépines, opiacés, antidépresseurs, antipsychotiques	Augmentation de la confusion
Dépression	Alcool, benzodiazépines, β-bloquants, antihypertenseurs à action centrale, corticostéroïdes	Déclenchement ou aggravation de la dépression
Diabète	Corticostéroïdes	Hyperglycémie
Glaucome	Anticholinergiques	Aggravation du glaucome
Insuffisance cardiaque	β-bloquants, disopyramide, vérapamil	Aggravation d'une insuffisance cardiaque
Hypertension	AINS	Augmentation de la pression sanguine
Hypokaliémie	Digoxine	Arythmie cardiaque
Hyponatrémie	Hypoglycémiants oraux, diurétiques, carbamazépine	Diminution de la concentration de Na
Hypotension orthostatique	Diurétiques, lévodopa, antidépresseurs tricycliques, vasodilatateurs	Vertiges, chutes, syncope, fracture de la hanche
Ostéopénie	Corticostéroïdes	Fracture
Maladie de Parkinson	Antipsychotiques	Aggravation des troubles du mouvement
Ulcère gastroduodénal	Anticoagulants, AINS	Hémorragies du tube digestif supérieur
Maladie vasculaire périphérique	β-bloquants	Claudication intermittente
Insuffisance rénale	Aminosides, AINS, produits de contraste	Insuffisance rénale aiguë

AINS : médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Annexe n°5 : Interactions médicament-médicament cliniquement importantes chez la personne âgée [27]

Médicament	Interaction médicamenteuse	Mécanisme	Effet
Interactions pharmacocinétiques			
Ciprofloxacine	Sucralfate	Réduction de l'absorption	Réduction de la réponse à l'antibiothérapie
Digoxine	Amiodarone, diltiazem, quinidine, vérapamil	Clairance rénale ou extra-rénale diminuée	Intoxication digitalique
	Anti-acides, colestipol, cholestyramine,	Absorption diminuée	Diminution de l'effet digoxine
Méthotrexate	Pénicillines, salicylate, probénécide, autres acides organiques	Diminution de la sécrétion tubulaire rénale active	Intoxication par le méthotrexate
La plupart des médicaments	Anticholinergiques	Diminution de la vitesse de vidange gastrique	Diminution de l'absorption des médicaments
	Métoclopramide	Diminution de la vitesse de vidange gastrique	Augmentation de l'absorption des médicaments
Phénytoïne	Barbituriques, rifampicine	Induction du métabolisme médicamenteux	Perte du contrôle des convulsions
Théophylline	Carbamézépine, phénytoïne, rifampicine, tabagisme	Induction du métabolisme médicamenteux	Augmentation de la dyspnée
	Cimétidine, énoxacine, ciprofloxacine, disulfiram, méxilétine, érythromycine	Inhibition du métabolisme médicamenteux	Intoxication par la théophylline
Warfarine	Aspirine, furosémide	Déplacement hors du site de liaison aux protéines plasmatiques	Augmentation possible de l'effet anticoagulant
	Barbituriques, carbamazépine, rifampicine	Induction du métabolisme médicamenteux	Diminution de l'anti-coagulation
	Cimétidine, métronidazole, oméprazole, triméthoprime-sulfaméthoxazole, amiodarone	Inhibition du métabolisme médicamenteux	Augmentation de l'anti-coagulation, hémorragie
Interactions pharmacodynamiques			
Albutérol = salbutamol	β-bloquants	Blocage compétitif des récepteurs β	Diminution de la réponse aux bronchodilatateurs
Aspirine	Warfarine	Effets sur la fonction plaquettaire, la coagulation et l'intégrité de la muqueuse	Hémorragie gasto-intestinale
β-bloquants	Digoxine, diltiazem, vérapamil	Effets sur la conduction cardiaque	Bradycardie, bloc cardiaque
Digoxine	diurétiques	Hypokaliémie	Intoxication digitalique
Diurétiques	IEC de l'angiotensine, α-bloquants, lévodopa, phénothiazines, ADT, vasodilatateurs	Hypotension orthostatique	Chutes, faiblesse, syncope
	Médicaments AINS	Perfusion rénale réduite	IR

Annexe n°6 : Nombre de cas et de décès en 2011 en France par classe d'âge, chez l'hommeet chez la femme [30]

	Nombre de cas			
	Incidence		Mortalité	
Classe d'âge	Homme	Femme	Homme	Femme
[00;14]	948	833	108	91
[15;49]	13792	23849	3391	3504
[50;64]	64670	49558	21553	12887
[65;74]	62413	32345	20603	11327
[75;84]	49870	33394	25496	18555
[85;++]	15357	18364	13493	16827
Total	207050	158343	84644	63191

Annexe n°7 : L'index Activities of Daily Living (ADL) ou index de Katz [48]

Grille ADL		1ère evaluation Date: Score	2ème evaluation Date: Score	3ème evaluation Date: Score
Hygiène corporelle	Autonomie	1	1	1
	Aide partielle	1/2	1/2	1/2
	Dépendant	0	0	0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage	1	1	1
	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais a besoin d'aide pour se chausser	1/2	1/2	1/2
	Dépendant	0	0	0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller, se rhabiller ensuite	1	1	1
	Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller	1/2	1/2	1/2
	Ne peut aller seul aux toilettes	0	0	0
Locomotion	Autonomie	1	1	1
	A besoin d'aide	1/2	1/2	1/2
	Grabataire	0	0	0
Continence	Continent	1	1	1
	Incontinence occasionnelle	1/2	1/2	1/2
	Incontinent	0	0	0
Repas	Mange seul	1	1	1
	Aidé pour couper la viande ou peler les fruits	1/2	1/2	1/2
	Dépendant	0	0	0

Annexe n°8 : L'index Instrumental Activities of Daily Living (IADL) ou index de Lawton. [48]

A. Activités courantes	
1. Aptitude à utiliser le téléphone : 1 se sert normalement du téléphone 1 compose quelques numéros très connus 1 répond mais ne l'utilise pas spontanément 0 n'utilise pas du tout le téléphone 0 incapable d'utiliser le téléphone	**5. Blanchisserie :** Non applicable : n'a jamais effectué de blanchisserie 1 effectue totalement sa blanchisserie personnelle 1 lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas 0 toute la blanchisserie doit être confiée à d'autres
2. Les courses 1 fait les courses normalement 0 fait quelques courses normalement (moins de 3 achats) 0 doit être accompagné pour faire les courses 0 complètement incapable de faire des courses	**6. Moyens de transport** 1 utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture 1 organise ses déplacements en taxi mais n'utilise aucun transport public 1 utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné 0 déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un
3. Préparation des aliments Non applicable 1 prévoit, prépare et sert normalement les repas 0 prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fourni 0 réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas mais de manière plus ou moins adéquate 0 il est nécessaire de lui servir des repas et de les lui servir	**7. Responsabilité à l'égard de son traitement** 1 est responsable de la prise correcte de ses médicaments 0 est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance 0 est incapable de prendre seul ses médicaments même s'ils lui sont préparés à l'avance en dose séparées
4. Entretien ménager Non applicable 1 entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle 1 effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que : laver la vaisselle, faire les lits 1 effectue quelques tâches quotidiennes mais ne peut maintenir un état de propreté normal 1 a besoin d'aide pour les travaux d'entretien ménager 0 est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	**8. Aptitude à manipuler de l'argent** Non applicable : n'a jamais manipulé d'argent 1 gère ses finances de façon autonome , recueille ordonne ses revenus 1 se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants 0 incapable de manipuler de l'argent
B. Entretien quotidien	
1. Propreté 1 se débrouille seul aux toilettes, pas d'incontinence 0 on doit rappeler au patient qu'il doit aller aux toilettes, ou il a besoin d'aide ou il a quelques accidents 0 se mouille en dormant plus d'une fois / semaine 0 se mouille éveillé plus d'une fois par semaine 0 aucun contrôle sphinctérien	**4. Soins personnels** 1 toujours proprement vêtu, bien tenu sans aide 0 prend soin de soi d'une manière appropriée, avec occasionnellement une aide mineure (rasage) 0 nécessite une aide modérée et régulière ou une supervision 0 nécessite une aide totale mais peut rester bien net après l'aide de l'entourage 0 refuse toute aide de l'entourage pour rester net
2. Alimentation 1 mange sans aide 0 mange avec aide mineure aux heures de repas et/ou avec une préparation spéciale de la nourriture ou une aide pour se nettoyer après les repas 0 s'alimente seul avec une aide modérée et est négligé 0 ne s'alimente pas seul du tout et résiste aux efforts des autres pour s'alimenter	**5. Déplacements** 1 se déplace dans les étages ou en ville 0 se déplace dans le quartier, dans les environs proches 0 se déplace avec l'aide de quelqu'un ou utilise une aide, une canne, un fauteuil roulant 0 s'assoit sur un siège ou dans un fauteuil roulant , ne peut se mouvoir seul sans aide 0 alité la plupart du temps
3. Habillage 1 s'habille, se débrouille et sélectionne ses vêtements de sa propre garde-robe 0 s'habille, se déshabille seul si les vêtements sont présélectionnés 0 a besoin d'une aide pour s'habiller même lorsque les vêtements sont présélectionnés 0 a besoin d'une aide importante pour s'habiller mais coopère à l'habillage 0 complètement incapable de s'habiller seul et/ou résiste à l'aide des autres	**6. Bains** 1 se lave seul (baignoire, douche) sans aide 0 se lave seul avec une aide pour rentrer dans la baignoire ou en sortir 0 se lave le visage et les mains facilement mais ne peut se laver le reste du corps 0 ne se lave pas seul mais coopère lorsqu'on le lave 0 n'essaie pas de se laver seul et/ou résiste à l'aide de l'entourage
Somme totale = somme des scores des divers items	

Annexe n°9 : Grille Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources (AGGIR). [51]

GRILLE NATIONALE AGGIR

Cerfa N° 11510*01

IDENTIFICATION DE LA PERSONNE EXAMINÉE

Nom : _____ Prénom : _____

Numéro d'immatriculation : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Adresse : _____

Code Postal : |_|_|_|_|_| Commune : _____

SITUATION AU REGARD DES ACTES ESSENTIELS ET ORDINAIRES DE LA VIE

VARIABLES DISCRIMINANTES - AUTONOMIE PHYSIQUE ET PSYCHIQUE		
COHÉRENCE : converser et / ou se comporter de façon sensée		
ORIENTATION : se repérer dans le temps, les moments de la journée et dans les lieux		
TOILETTE : concerne l'hygiène corporelle	Haut	
	Bas	
HABILLAGE : s'habiller, se déshabiller, se présenter	Haut	
	Moyen	
	Bas	
ALIMENTATION : manger les aliments préparés	Se servir	
	Manger	
ÉLIMINATION : assumer l'hygiène de l'élimination urinaire et fécale	Urinaire	
	Fécale	
TRANSFERT : se lever, se coucher, s'asseoir		
DÉPLACEMENT À L'INTÉRIEUR : avec ou sans canne, déambulateur, fauteuil roulant...		
DÉPLACEMENT À L'EXTÉRIEUR : à partir de la porte d'entrée sans moyen de transport		
COMMUNICATION À DISTANCE : utiliser les moyens de communication, téléphone, sonnette, alarme ...		
VARIABLES ILLUSTRATIVES - AUTONOMIE DOMESTIQUE ET SOCIALE		
GESTION : gérer ses propres affaires, son budget, ses biens		
CUISINE : préparer ses repas et les conditionner pour être servis		
MÉNAGE : effectuer l'ensemble des travaux ménagers		
TRANSPORT : prendre et / ou commander un moyen de transport		
ACHATS : acquisition directe ou par correspondance		
SUIVI DU TRAITEMENT : se conformer à l'ordonnance du médecin		
ACTIVITÉS DE TEMPS LIBRE : activités sportives, culturelles, sociales, de loisirs ou de passe-temps		

A : fait seul, totalement, habituellement, correctement
B : fait partiellement, non habituellement, non correctement
C : ne fait pas.

A ....., le .....

Signature et cachet du praticien

ATTENTION

Ce document doit être joint, sous pli confidentiel à l'attention du médecin conseil de la caisse primaire d'assurance maladie, à l'attestation d'incapacité à accomplir les actes ordinaires de la vie

Modèle S 2402

Annexe n°10: Test de Tinetti ou Performance Oriented Assessment of Mobility (POMA) [52]

Partie équilibre : Le patient est assis sur une chaise sans accoudoirs	
1. Equilibre assis sur une chaise : 0 – se penche sur le côté, glisse de la chaise 1 – sûr, stable	
2. Se lever si possible sans s'appuyer sur les accoudoirs : 0 – impossible sans aide 1 – possible mais nécessite l'aide des bras 2 – possible sans les bras	
3. Tentative de se lever : 0 – impossible sans aide 1 – possible, mais plusieurs essais 2 – possible lors du premier essai	
4. Equilibre immédiat debout (5 premières secondes) : 0 – instable (chancelant, oscillant) 1 – sûr, mais nécessite une aide technique debout 2 – sûr sans aide technique	
5. Test de provocation de l'équilibre lors de la tentative debout pieds joints : 0 – instable 1 – stable, mais avec pieds largement écartés ou aide technique 2 – stable, pieds joints	
6. Test de provocation de l'équilibre par poussées (sujet pieds joints, l'examinateur le pousse légèrement sur le sternum à 3 reprises) : 0 – commence à tomber 1 – chancelant, s'agrippe, et se stabilise 2 – stable	
7. Yeux fermés (même que 6) : 0 – instable 1 – stable	
8. Pivotement de 360° : 0 – pas discontinus 1 – pas continus 0 – instable (chancelant, s'agrippe) 1 – stable	
9. S'asseoir : 0 – non sécuritaire, juge mal les distances, se laisse tomber sur la chaise 1 – utilise le bras ou n'a pas un mouvement régulier 2 – sécuritaire, mouvement régulier	
Score de l'équilibre :	/16

Partie marche: Le patient doit marcher au moins 3 mètres en avant, faire demi-tour et revenir à pas rapides vers la chaise. Il doit utiliser son aide technique habituelle (canne ou déambulateur) :	
10. Initiation à la marche (immédiatement après le signal de départ) : 0 – hésitations ou plusieurs essais pour partir 1 – aucune hésitation	
11. Le pied droit : 0 – ne dépasse pas le pied gauche 1 – dépasse le pied gauche en appui 0 – ne décolle pas complètement du sol 1 – décolle complètement du sol	
12. Le pied gauche : 0 – ne dépasse pas le pied droit 1 – dépasse le pied droit en appui 0 – ne décolle pas complètement du sol 1 – décolle complètement du sol	
13. Symétrie de la marche : 0 – la longueur des pas droit et gauche semble inégale 1 – la longueur des pas droit et gauche semble identique	
14. Continuité des pas : 0 – arrêt ou discontinuité de la marche 1 – les pas paraissent continus	
15. Ecartement du chemin (observé sur une distance de 3 m) : 0 – déviation nette d'une ligne imaginaire 1 – légère déviation, ou utilisation d'une aide technique 2 – pas de déviation sans aide technique	
16. Stabilité du tronc : 0 – balancement net ou utilisation d'aide technique 1 – pas de balancement, mais penché ou balancement des bras 2 – pas de balancement, pas de nécessité d'appui sur un objet	

17. Largeur des pas : 0 – polygone de marche élargi 1 – les pieds se touchent presque lors de la marche	
Score de la marche :	/12

Score de l'équilibre + Score de la marche :	/28

Valeur du score final
28 : normal
24 - 27 : risque peu élevé
20 - 23 : risque élevé
< 20 : risque de chute très élevé Corrélé avec une multiplication par 5 du risque de chute

Annexe n°11 : indice de Charlson [57]

Score (points)	Co-morbidités
1	- Infarctus du myocarde - Insuffisance cardiaque congestive - Artériopathie périphérique (y compris les anévrysmes > ou = 60 mm - AIT/AVC sans déficit ou déficit léger - Démence - Maladie pulmonaire chronique - Connectivites - Maladie ulcéreuse gastroduodénale - Hépatopathies légères sans hypertension portale, incluant les hépatites chroniques - Diabète non compliqué **- Dépression** **- Utilisation de Warfarine** **- Hypertension artérielle**
2	- AVC avec hémiplégie séquellaire - Insuffisance rénale modérée et sévère - Diabète compliqué - Tumeur sans métastases avec recul < 5ans - Leucémie aigue ou chronique - Lymphome, myélome **- Ulcères de la peau/ cellulite**
3	- Hépatopathies modérées et sévères
6	- Cancers métastasés - SIDA déclaré

. Les éléments en gras sont récemment ajoutés à l'indice de comorbidité existante.
. Indice de Charlson par rapport à l'âge : pour chaque décade > 50 ans, ajouter 1 point.
. Le patient hémodialysé est d'emblée coté 2

Exemple :
Homme de 75 ans diabétique dialysé = 3+2+2 = 7
Homme de 40 ans artéritique et coronarien, dialysé = 1+1+2 = 4

Annexe n°12 : L'échelle Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) [59]

Chaque système ou organe est évalué de la manière suivante :	
0 : absent	Absence de lésion de l'organe et/ou du système
1 : léger	L'anomalie ne retentit pas avec l'activité normale ; un traitement n'est pas prescrit ; le pronostic est bon (exemples : lésions dermatologiques, hernie, hémorroïdes…).
2 : modéré	L'anomalie retentit sur l'activité normale ; un traitement est nécessaire ; le pronostic est bon (exemples : lithiase urinaire, diabète, fracture…).
3 : sévère	La pathologie entraîne une gêne dans la vie quotidienne ; un traitement est nécessaire de manière rapide ; le pronostic peut être engagé (exemples : cancer, emphysème pulmonaire, insuffisance cardiaque…).
4 : très sévère	La pathologie met en jeu le pronostic vital ; un traitement en urgence est indispensable ou n'est pas disponible (exemples : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hémorragie digestive, embolie pulmonaire).

Les organes ou systèmes évalués :	
1.	Cardiaque
2.	Hypertension artérielle (le score se fonde sur la sévérité, le retentissement sur les organes est côté séparément).
3.	Vasculaire.
4.	Hématologie (sang, cellules sanguines, moëlle sanguine, rate, ganglions).
5.	Appareil respiratoire (sous le larynx).
6.	Tête et cou (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx).
7.	Appareil digestif supérieur (œsophage, estomac, duodénum, voies bilo-pancréatiques).
8.	Appareil digestif bas (intestins, hernies).
9.	Hépatique.
10.	Rénale.
11.	Appareil uro-génital (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital).
12.	Dermatologique et ostéo-articulaires (muscle, os, peau).
13.	Neurologique (cerveau, moëlle épinière, nerfs, hors démence).
14.	Endocrino-métabolique (diabète, infections diffuses, intoxication).
15.	Psychiatrique/comportemental (démence, dépression, anxiété, agitation, psychose).

Annexe n°13: Index of CoExistent Diseases (ICED) [60]

Diagnostics[a]	Incapacités physiques[b]
– Maladie cardiaque organique – Maladie cardiaque ischémique – Trouble du rythme ou de la conduction – Insuffisance cardiaque congestive – Hypertension artérielle – Accident vasculaire cérébral – Maladie vasculaire périphérique – Diabètes – Problèmes respiratoires – Cancer – Maladie hépato-biliaire – Maladie rénale – Arthrose – Maladie gastro-intestinale	– Vasculaire périphérique – Respiratoire – Neurologique – Statut mental – Urinaire – Fécal – Alimentation – Déplacements – Transferts – Vision – Audition – Langage

Score maximal des maladies coexistantes	Score maximal du statut physique	Score ICED
0	0	0
0	1	0
1	0	1
2	0	1
1	1	2
2	1	2
3 ou +	0 à 2	3
0 à 4	2	3

(a) la sévérité de chaque maladie est définie par : 0 = absence, 1 = une maladie asymptomatique ou légèrement symptomatique avec absence ou faible morbidité (exemple : une hypertension artérielle contrôlée), 2 = maladie légère à modérée symptomatique et qui nécessite une intervention médicale (exemple : un antécédent d'infarctus du myocarde sans complication secondaire), 3 = une maladie non contrôlée entraînant des manifestations modérées à sévères durant les soins (exemple : une insuffisance rénale ou hépatique), 4 = une maladie non contrôlée entraînant des manifestations sévères, nécessitant une intervention rapide avec un pronostic sévère (exemple : acidocétose diabétique).

(b) les incapacités physiques sont définies par : 0 = pas d'incapacité, 1 = incapacité légère à modérée (exemple : utilisation d'une canne), 2 = incapacité sévère (exemple : grabataire, aphasie).

Annexe n°14: Indice de Kaplan- Feinstein [59]

Comorbidités	Score de sévérité
Hypertension artérielle	0 1 2 3
Maladie cardiaque	0 1 2 3
Maladie cérébrale ou psychique	0 1 2 3
Maladie respiratoire	0 1 2 3
Maladie rénale	0 1 2 3
Maladie hépatique	0 1 2 3
Maladie gastro-intestinale	0 1 2 3
Maladie vasculaire périphérique	0 1 2 3
Cancer	0 1 2 3
Incapacité locomotrice (quelle que soit la cause)	0 1 2 3
Alcoolisme	0 1 2 3
Connectivite	0 1 2 3

Annexe n°15 : Geriatric Depression Scale (GDS) de T.L. Brink et J.A. Yesavage

Nom et Prénom : Date : Âge : ans Sexe :		
01. Êtes-vous satisfait(e) de votre vie ?	oui	non
02. Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités ?	oui	non
03. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	oui	non
04. Vous ennuyez-vous souvent ?	oui	non
05. Envisagez-vous l'avenir avec optimisme ?	oui	non
06. Êtes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse ?	oui	non
07. Êtes-vous de bonne humeur la plupart du temps ?	oui	non
08. Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir ?	oui	non
09. Êtes-vous heureux(se) la plupart du temps ?	oui	non
10. Avez-vous souvent besoin d'aide dans vos activités ?	oui	non
11. Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place ?	oui	non
12. Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir ?	oui	non
13. L'avenir vous inquiète-t'il ?	oui	non
14. Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens ?	oui	non
15. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque ?	oui	non
16. Avez-vous souvent le contact ?	oui	non
17. Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile ?	oui	non
18. Ressassez-vous beaucoup le passé ?	oui	non
19. Trouvez-vous que la vie est passionnante ?	oui	non
20. Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets ?	oui	non
21. Avez-vous beaucoup d'énergie ?	oui	non
22. Désespérez-vous de votre situation présente ?	oui	non
23. Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre, que les autres ont plus de chance que vous ?	oui	non
24. Êtes-vous souvent imité(e) par des détails ?	oui	non
25. Eprouvez-vous souvent le besoin de pleurer ?	oui	non
26. Avez-vous du mal à vous concentrer ?	oui	non
27. Êtes-vous content(e) de vous lever le matin ?	oui	non
28. Refusez-vous souvent les activités proposées ?	oui	non
29. Vous est-il facile de prendre des décisions ?	oui	non
30. Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois ?	oui	non
Sous total :		

Attribuer un point quand la case est grisée

Score (sous-total des oui et sous-total des non)	/30

Si le score est :

- entre 15 et 22, on en conclut à une dépression légère ;
- quand il dépasse 22, il s'agit d'une dépression sévère.

Annexe n°16 : Le GDS (15 items) [48]

Nom et Prénom : Date : Âge : ans Sexe :		
01. Êtes-vous globalement satisfait(e) de la vie que vous menez ?	oui	non
02. Avez-vous abandonné n grand nombre d'activités et d'intérêts ?	oui	non
03. Est-ce que vous sentez un vide dans votre vie ?	oui	non
04. Vous ennuyez-vous souvent ?	oui	non
05. Avez-vous la plupart du temps un bon moral ?	oui	non
06. Craignez-vous qu'il vous arrive quelque chose de grave ?	oui	non
07. Etes-vous heureux(se) la plupart du temps ?	oui	non
08. Eprouvez-vous souvent un sentiment d'impuissance ?	oui	non
09. Préférez-vous rester chez vous plutôt que de sortir et de faire de nouvelles activités?	oui	non
10. Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la plupart des gens ?	oui	non
11. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à l'époque actuelle ?	oui	non
12. Vous sentez-vous plutôt inutile dans votre état actuel ?	oui	non
13. Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?	oui	non
14.Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	oui	non
15. Pensez-vous que la plupart des gens vivent mieux que vous ?	oui	non

Attribuer un point quand la case est grisée.

Résultat : Au-delà de 5 points, cela suggère une dépression.

Annexe n°17 : Le Mini GDS [62]

Dans la semaine qui vient de s'écouler,		
1. Vous êtes-vous senti(e) souvent découragé(e) et triste ?	oui	non
2. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	oui	non
3. Êtes-vous heureux(se), bien, la plupart du temps ?	oui	non
4. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	oui	non
Total :	/4	

Attribuer un point quand la case est grisée.
Résultat : un point ou plus suffit à évoquer une dépression.

Annexe n°18 : Le Mini Mental Score (MMS) [63]

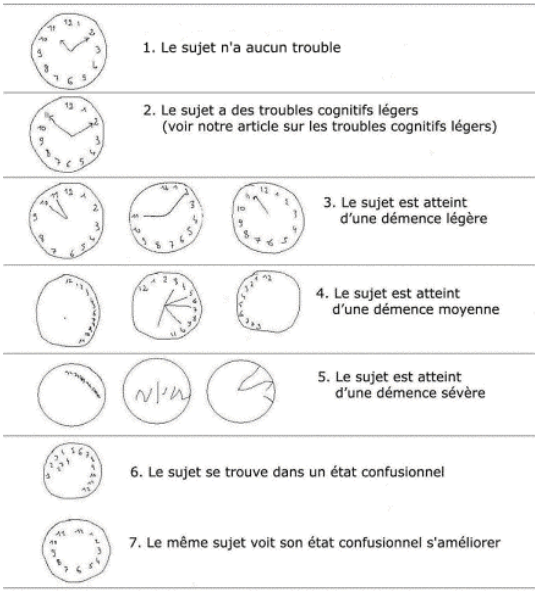
MINI MENTAL SCORE

Examen de Folstein sur l'état mental : Mini Mental State

Nom Prénom
âge Date

	Cote max	Cote sujet
A - ORIENTATION		
1° - Quel est : ___ **l'année** ___ **le mois** ___ **le jour** **L M M J V S D le jour de la semaine**	5	
La saison : **printemps** ☐ **été** ☐ **automne** ☐ **hiver** ☐		
2° - Où sommes - nous ? **Région** ___ **Pays** ___ **Ville, village** ___ **Lieu** (hôpital, maison, etc.) ___ **Étage**	5	
B - APPRENTISSAGE		
3° - Dire à haute voix UN des groupes de 3 mots suivants		
Prendre une seconde pour prononcer chaque mot. **cigare, fleur, porte** ou **citron, clé, ballon** ou **chemise, bleu, honnête**	3	
Demander de répéter les 3 mots choisis		
Donner 1 point pour chaque bonne réponse au premier essai. Répéter l'exercice jusqu'à ce que le sujet retienne les 3 mots. Compter le nombre d'essais et le noter ; pour information seulement. Nombre d'essais		
C - ATTENTION et CALCUL (cocher l'un ou l'autre test)		
4° ☐ **Faire la soustraction par intervalles de 7 à partir de 100**		
100-7 = ( ) 93-7 = ( ) 86-7 = ( ) 79-7 = ( ) 72-7 = ( ) 65 Donner 1 point pour chaque bonne réponse.	5	
ou, si le maximum de point n'est pas obtenu ☐ **Épeler le mot "MONDE" à l'envers. (EDNOM) :** __ __ __ __ __ (écrire les lettres)		
Retenir la meilleure réponse.		
D - RAPPEL - Rétention mnésique		
5° Répéter les trois mots déjà mentionnés **cigare, fleur, porte** ou **citron, clé, ballon** ou **chemise, bleu, honnête**	3	
E - LANGAGE		
6° - Montrer au sujet un crayon ( ) une montre ( ) et demander de nommer l'objet.	2	
7° - Répéter la phrase suivante : « Pas de MAIS, de SI, ni de ET »	1	
8° - Obéir à un ordre en 3 temps : « Prenez mon papier de la main droite, pliez le en deux, jetez-le par terre » (Demander au sujet droitier de prendre de la main gauche et vice versa) (Poser la feuille à portée, ne pas la tendre à la main ; éviter les indices non verbaux)	3	
9° Lire et faire FERMEZ LES YEUX (voir feuille suivante)	1	
10° - Écrire une phrase (voir feuille suivante) Une phrase comprend au minimum un sujet, un verbe et un complément	1	
F - PRAXIES CONSTRUCTIVES		
11° - Copier le dessin (voir feuille suivante)	1	
▪ Nombre d'années de scolarité :	Max = 30	
▪ Niveau de conscience ( ) vigilant ( ) somnolent ▪ Indiquer les conditions ayant pu influencer l'évaluation		Total

Annexe n°19 : Le test de l'horloge [64]



Annexe n°20 : La BREF [66]

Batterie Rapide d'Efficience Frontale (Dubois et Pillon)		
	Cotation	
1- Epreuve des similitudes *Demander en quoi se ressemblent* o une orange et une banane o une chaise et une table o une tulipe, une rose et une marguerite	. les trois réponses correctes . 2 réponses seulement . 1 réponse . aucune réponse	= 3 = 2 = 1 = 0
2- Epreuve de fluence verbale *Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S*	. plus de 10 mots . entre 5 et 10 mots . entre 3 et 5 mots . moins de 3 mots	= 3 = 2 = 1 = 0
3- Comportement de préhension *L'examinateur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.*	. le patient ne saisit pas les mains de l'examinateur . le patient hésite et demande ce qu'il doit faire . le patient prend les mains sans hésitation . le patient prend les mains alors que l'examinateur lui demande de ne pas le faire	= 3 = 2 = 1 = 0
4- Séquences motrices de Luria *Le patient doit reproduire la séquence "frappe - point - paume" après que l' examinateur lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisé 3 fois avec l'examinateur.*	. le patient réussit seul 6 séquences consécutives . le patient réussit seul au moins 3 séquences consécutives . le patient peut y arriver seul mais réussit correctement avec l'examinateur . le patient n'est pas capable de réussir 3 séquences correctes même avec l'examinateur	= 3 = 2 = 1 = 0
5- Epreuve des consignes conflictuelles *Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examinateur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)*	. aucune erreur . seulement 1 ou 2 erreurs . plus de 2 erreurs . le patient suit le rythme de l'examinateur	= 3 = 2 = 1 = 0
6- Epreuve de Go - No Go *Le patient doit taper 1 fois quand l' examinateur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examinateur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)*	. aucune erreur . seulement 1 ou 2 erreurs . plus de 2 erreurs . le patient est perdu ou suit le rythme de l' examinateur	= 3 = 3 = 1 = 0
	Total	-

Annexe n°21 : Le MNA [196]

Nestlé Nutrition Institute

Mini Nutritional Assessment MNA®

Nom: Prénom:

Sexe: Age: Poids, kg: Taille,cm: Date:

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

A **Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?**
0 = sévère baisse de l'alimentation
1 = légère baisse de l'alimentation
2 = pas de baisse de l'alimentation ☐

B **Perte récente de poids (<3 mois)**
0 = perte de poids > 3 kg
1 = ne sait pas
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
3 = pas de perte de poids ☐

C **Motricité**
0 = du lit au fauteuil
1 = autonome à l'intérieur
2 = sort du domicile ☐

D **Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?**
0 = oui 2 = non ☐

E **Problèmes neuropsychologiques**
0 = démence ou dépression severe
1 = démence modérée
2 = pas de problème psychologique ☐

F **Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²)**
0 = IMC <19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23 ☐

Score de dépistage ☐☐
(sous-total max. 14 points)

12-14 points:	état nutritionnel normal
8-11 points:	risque de malnutrition
0-7 points:	malnutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

Evaluation globale

G **Le patient vit-il de façon indépendante à domicile?**
1 = oui 0 = non ☐

H **Prend plus de 3 médicaments par jour?**
0 = oui 1 = non ☐

I **Escarres ou plaies cutanées?**
0 = oui 1 = non ☐

J **Combien de véritables repas le patient prend-il par jour?**
0 = 1 repas
1 = 2 repas
2 = 3 repas ☐

K **Consomme-t-il?**
- Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui ☐ non ☐
- Une ou deux fois par semaine des oeufs ou des légumineuses oui ☐ non ☐
- Chaque jour de la viande Du poisson ou de volaille, oui ☐ non ☐

0.0 = si 0 ou 1 oui
0.5 = si 2 oui
1.0 = si 3 oui ☐.☐

L **Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes?**
0 = non 1 = oui ☐

M **Combien de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait...)**
0.0 = moins de 3 verres
0.5 = de 3 à 5 verres
1.0 = plus de 5 verres ☐.☐

N **Manière de se nourrir Hilfe**
0 = nécessite une assistance
1 = se nourrit seul avec difficulté
2 = se nourrit seul sans difficulté ☐

O **Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)**
0 = malnutrition sévère
1 = ne sait pas ou malnutrition modérée
2 = pas de problème de nutrition ☐

P **Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santéque la plupart des personnes de son âge?**
0.0 = moins bonne
0.5 = ne sait pas
1.0 = aussi bonne
2.0 = meilleure ☐.☐

Q **Circonférence brachiale (CB en cm)**
0.0 = CB < 21
0.5 = CB ≤ 21 ≤ 22
1.0 = CB > 22 ☐.☐

R **Circonférence du mollet (CM en cm)**
0 = CM < 31
1 = CM ≥ 31 ☐

Evaluation globale (max. 16 points) ☐☐.☐
Score de dépistage ☐☐.☐
Score total (max. 30 points) ☐☐.☐

Appréciation de l'état nutritionnel

de 24 à 30 points	☐	état nutritionnel normal
de 17 à 23,5 points	☐	risque de malnutrition
moins de 17 points	☐	mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA® - Its History and Challenges.* J Nut 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. Geront 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.

® Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M

Pour plus d'information: www.mna-elderly.com

Annexe n°22 : Les paramètres histologiques des tumeurs selon l'âge [79]

		Patients étudiés	< 70 ans	> 70 ans	Proportion
Tumeur (T)	1	734	57,4%	53,2%	0,6
	2		36,9%	39,3%	
	3		5,7%	7,5%	
Taille (cm)		732	2,29	2,3	0,969
Stade	0	787	16,6%	14,2%	0,172
	1		36,3%	32,2%	
	2		31,1%	36,6%	
	3		15%	13%	
	4		1%	4%	
Grade	1	601	12,7%	12,1%	0,97
	2		54,7%	57,1%	
	3		32,4%	30,8%	
Récepteur oestrogéniques	Niveau 0-1	694	20,6%	16,7%	0,175
	Niveau 2-4		79,4%	83,3%	
Récepteurs à la progestérone (PR)	Niveau 0-1	691	45,3%	36,9%	0,036
	Niveau 2-4		54,7%	63,1%	
Invasion vasculaire (M)	Non	754	91,3%	91,1%	0,878
	Oui		8,7%	8,9%	
HER 2	négatif	629	77,7%	82,5%	0,487
Sites histologiques (infiltrant)	Canalaire	640	84%	78,9%	0,135
	Lobulaire		10%	10,5%	

Annexe n°23 : L'échelle Algoplus [169]

ALGOPLUS : Echelle d'hétéro-évaluation de la douleur aiguë du sujet âgé

ECHELLE ALGOPLUS

Evaluation de la douleur

Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale

Identification du patient

Date de l'évaluation de la douleur	...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....	
Heure	.....h		.....h		.....h		.....h		.....h		.....h	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1 • Visage Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.												
2 • Regard Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.												
3 • Plaintes « Aïe », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cris.												
4 • Corps Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.												
5 • Comportements Agitation ou agressivité, agrippement.												
Total OUI	/5		/5		/5		/5		/5		/5	
Professionnel de santé ayant réalisé l'évaluation	❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe	

- Pour remplir la grille, observer dans l'ordre et méthodiquement les 5 items : expressions du visage ; regard ; plaintes émises ; attitudes corporelles ; comportement général.
- Pour chaque item, coter « oui » dès lors qu'un des signes décrits est présent.
- Chaque item coté « oui » est compté 1 point (score total = 5).
- Score total ≥ 2 → DOULEUR (sensibilité : 87 % et spécificité : 80 %).
- Pratiquer régulièrement de nouvelles cotations +++.

Une observation rapide permet une cotation simple de la douleur au moment de l'examen. Le résultat est à interpréter en fonction des conditions environnementales (soin, geste technique, mobilisation…).

Annexe n°24 : L'échelle Doloplus [170]

ECHELLE DOLOPLUS

EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEE

NOM : Prénom : DATES

Service :

Observation comportementale

RETENTISSEMENT SOMATIQUE					
1• Plaintes somatiques	• pas de plainte	0	0	0	0
	• plaintes uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• plaintes spontanées occasionnelles	2	2	2	2
	• plaintes spontanées continues	3	3	3	3
2• Positions antalgiques au repos	• pas de position antalgique	0	0	0	0
	• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle	1	1	1	1
	• position antalgique permanente et efficace	2	2	2	2
	• position antalgique permanente inefficace	3	3	3	3
3• Protection de zones douloureuses	• pas de protection	0	0	0	0
	• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins	1	1	1	1
	• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins	2	2	2	2
	• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation	3	3	3	3
4• Mimique	• mimique habituelle	0	0	0	0
	• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation	1	1	1	1
	• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation	2	2	2	2
	• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)	3	3	3	3
5• Sommeil	• sommeil habituel	0	0	0	0
	• difficultés d'endormissement	1	1	1	1
	• réveils fréquents (agitation motrice)	2	2	2	2
	• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR					
6• Toilette et/ou habillage	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels	2	2	2	2
	• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	3	3	3	3
7• Mouvements	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements)	2	2	2	2
	• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL					
8• Communication	• inchangée	0	0	0	0
	• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)	1	1	1	1
	• diminuée (la personne s'isole)	2	2	2	2
	• absence ou refus de toute communication	3	3	3	3
9• Vie sociale	• participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques,...)	0	0	0	0
	• participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• refus partiel de participation aux différentes activités	2	2	2	2
	• refus de toute vie sociale	3	3	3	3
10• Troubles du comportement	• comportement habituel	0	0	0	0
	• troubles du comportement à la sollicitation et itératif	1	1	1	1
	• troubles du comportement à la sollicitation et permanent	2	2	2	2
	• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	3	3	3	3
		SCORE			

COPYRIGHT

Annexe n°25 : Fiche de mesure Manchon pour Lymphœdème de Thuasne® [192]

THUASNE LYMPHOLOGY

THUASNE COMPRESSION CARE

MANCHON pour LYMPHŒDÈME

N° de dossier pour renouvellement :

IDENTIFICATION DU DÉTAILLANT

Code Client :

Nom du prescripteur : ……

Nom du patient : ……

Prénom du patient : ……

Date de naissance : ……

Adresse : ……

Date : ……

Taille du patient : ……

Sexe : ☐ M ☐ F ☐ Enfant

☐ 1er traitement Quantité : ……

Dans la mesure du possible, merci de joindre des photos du membre à appareiller

Nous ne réalisons pas de doigts en lymphologie excepté le pouce.
Si vous désirez les doigts, merci de basculer votre demande en Cicatrex® (Fiche main n° 3)

⚠ Précision concernant les prises de mesure pour la longueur du manchon.

La main doit être posée sur la cuisse.

Bien positionner les repères anatomiques demandés avant la prise de mesure.

Longueur entre le poignet et le coude ◇◇ : bien partir du milieu du poignet pour venir rejoindre la pointe du coude, il y a donc un effet de rotation du mètre ruban.

Pour la longueur entre le coude et l'acromion ◇◇, bien positionner le mètre ruban à l'extérieur du bras en partant de la pointe du coude pour rejoindre la tête de l'acromion.

Pour la main, dessiner l'extrémité de la mitaine et hachurer la zone couverte par l'orthèse pour continuer la prise de mesure.

Modèle
- ☐ Manchon simple
- ☐ Manchon avec mitaine et pouce
- ☐ Manchon avec mitaine sans pouce
- ☐ Mitaine sans pouce
- ☐ Mitaine avec pouce

Classe de compression 2☐ 3☐ 4☐

Finition extrémité proximale
- ☐ Tresse simple (pour manchon simple, mesure "S")
- ☐ Tresse antiglisse (pour manchon simple, mesure "S")
- ☐ Antiglisse silicone homme ou femme (pour manchon simple, mesure "S")
- ☐ Antiglisse latex (pour manchon simple, mesure "S")
- ☐ Attache-épaule (passant de soutien-gorge, jusqu'à la mesure "G")
- ☐ Couvre-épaule (jusqu'à la mesure "H")

Finition extrémité distale (poignet)
- ☐ Bord côtes (par défaut si aucune finition extrémité distale cochée)
- ☐ Surjet laminette

Commentaires :

Bras

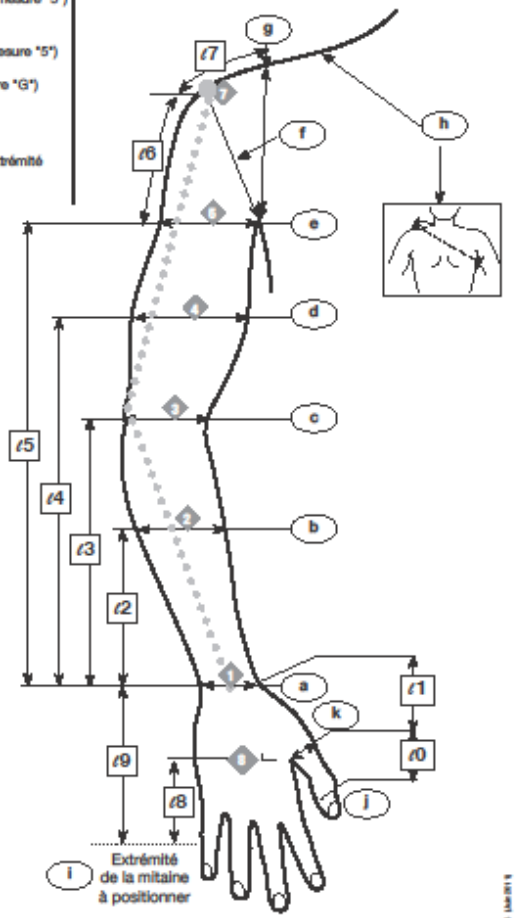
	Circonférences (cm)	gauche	droite
a	Circonf. du poignet à sa partie la plus étroite		
b	Circonf. au point équidistant entre le poignet et le coude. Si l'œdème est très localisé, le point 2 devient le bord inférieur de l'œdème.		
c	Circonf. au pli du coude		
d	Circonf. au point le plus fort du biceps		
e	Circonf. du bras à la hauteur du pli axillaire		
f	Circonf. de l'acromion en passant par le creux axillaire		
g	Circonf. passant par le creux axillaire et le point G		
h	Circonf. thoracique de l'acromion en passant par le creux axillaire opposé		

	Hauteurs	gauche	droite
ℓ1	Du poignet à la base du pouce (1 à k)		
ℓ2	Du poignet au point 2		
ℓ3	Du poignet au coude (1 à 3)		
ℓ4	Du poignet au point le plus fort du biceps (1 à 4)		
ℓ5	Du poignet à la hauteur du pli axillaire (1 à 5)		
ℓ6	Du pli axillaire à l'acromion		
ℓ7	De l'acromion à la bretelle de soutien-gorge		

Main

	Hauteurs	gauche	droite
ℓ0	Longueur du pouce (minimum 2 cm)		
ℓ1	Du poignet à la base du pouce (1 à k)		
ℓ8	Distance entre la 1ère commissure et l'extrémité de la mitaine		
ℓ9	Du poignet à l'extrémité de la mitaine		

	Circonférences (cm)	gauche	droite
i	Circonf. de la main à l'extrémité de la mitaine		
j	Circonf. à l'extrémité du pouce		
k	Circonf. à la base du pouce		



◆ repères anatomiques ⬭ circonférence ☐ longueur

THUASNE Commandes - Expéditions - 27, rue de la Jomayère - 42031 Saint-Etienne cedex 2
Tél. 04 77 81 11 16 - Fax. : 04 77 81 10 05 - sur-mesure@thuasne.fr - www.thuasne.fr

6 Bibliographie

[1] www.ined.fr
Insee, population en France par sexe et par âge
Onglet « population en chiffres » - « France métropolitaine » - « Structure de la population » - « Par sexe et par âge » Mise à jour du 21 octobre 2010
Consulté du 21 décembre 2010 au 10 août 2011

[2] RAINFRAY M. *Les sujets âgés : particularités physiologiques et cliniques*. In : MORENE Jean-françois, RAINFRAY Muriel Cancer du sujet âgé, deuxième édition. Paris : Springer, 2007 :13-21.

[3] BEYLOT C. Vieillissement cutané : aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Ann Dermatol* 2009 ; 136 (Suppl 6) : 263-269.

[4] ROBERT L., ROBERT A.-M. Le vieillissement cutané. Rôle de l'élastine.
Médecine et longévité 2009 ; 1 : 83-88.

[5] SHAY Jerry W. & WRIGHT Woodring E. Hayflick, his limit, and cellular ageing.
Nature Reviews Molecular Cell Biology 2000 ; 1 :72-76.

[6] ROBERT L. Fritz Verzar was born 120 years: His contribution to experimental gerontology through the collagen research as assessed after half a century.
Arch Gerontol Geriat 2006 ; 43 : 13-43.

[7] ROBERT L., ROBERT A.-M. La réaction de Maillard – Rôle physiopathologique et approche pharmacologique. *J Soc Biol.* 2007 ; 201 : 167-74.

[8] PEZET M., MARIKO B., JACOB M.-P., FAURY G. Les fibres élastiques ; un régulateur du vieillissement normal ou pathologique des vaisseaux sanguins élastiques.
Médecine et longévité 2009 ; 1 : 64-75.

[9] COTTART C.-H., LAGUILLIER C., NIVET-ANTOINE V., KLIMCZAK C., SEBBAN C., BEAUDEUX J.-L. Biologie du vieillissement artériel et artériosclérose.
Comptes Rendus Biologies 2009 ; 332 : 433-447.

[10] LEVY B. Modifications de la paroi artérielle au cours du vieillissement.
Rev Méd Int. 2006 ; 27 : S40-S42.

[11] VIRMANI R., AVOLIO A.-P., MERGNER W.-J., RABINOWITZ M., HERDERICK E.-E., CORNHILL J.-F., et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. *Am J Pathol* 1991 ; 139 : 1119-29.

[12] FRUETEL K. *Le vieillissement normal – première partie : systèmes cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinal.* In: Réunion scientifique annuelle 2009 de la Société canadienne de gériatrie (29 : 2009 : Canada).
www.healthplexus.net consulté le 4 septembre 2011.

[13] DAROUX M., GAXATTE C., PUISIEUX F., CORMAN B., BOULANGER E. Vieillissement rénal: facteurs de risque et néphroprotection.
Presse Med 2009 ; 38 : 1667-1679.

[14] Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (-ADH) : SRAA(A)
http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_re_sra.html consulté le 6 mai 2012.

[15] MARTIN J.-E., SHEAFF M.-T. Renal ageing. *Journal Pathol* 2007 ; 211 : 198-205.

[16] RAINFRAY M., RICHARD-HARTSON S., SALLES-MONTAUDON N., EMERIAU J.-P. Effects of aging on kidney function and implications for medical practice. *Press Med Journal* 2009 ; 29 : 1373-8

[17] ANAES Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte de septembre 2002 Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002_-_argumentaire.pdf

[18] BOULANGER E., PUISIEUX F., GAXATTE C., WAUTIER J.-L. Vieillissement : rôle et contrôle de la glycation. *Rev Méd Int* 2007 ; 28 : 832-40.

[19] Rapport 2009 du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN). Disponible sur http://www.soc-nephrologie.org/REIN/documents.htm consulté le 19 mars 2012.

[20] Haute Autorité de Santé (HAS) Evaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation de décembre 2011. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/rapport_dfg_creatininemie.pdf (consulté le 5 mars 2012)

[21] Haute Autorité de Santé (HAS) Evaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte de décembre 2011. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/rapport__albuminurie_creatininurie_2011-12-27_14-57-31_440.pdf (consulté le 5 mars 2012)

[22] FUNCK-BRENTANO T., COHEN-SOLAL M. Le vieillissement osseux: les nouveaux acteurs de communication intercellulaire. *Médecine et longévité* 2010 ; 2 : 200-204.

[23] RASCHILAS F. Le vieillissement sensoriel. *Soins Gérontologique* 2006 ; 11 (57) : 14-15.

[24] PEHOURCQ F., MOLIMARD M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 356-62

[25] MANCIAUX M.-A. *Thérapeutiques médicamenteuses en gériatrie*. Paris : Masson, 1993 , 136p.

[26] www.champagne-ardenne.sante.gouv.fr/ddass/fr/drass/sante/page/pharma/dossiers/eval_circuit_ets-pa/pdf/interv_m_kaltenbach.pdf consulté le 6 janvier 2009

[27] MERCK. Le Manuel Merck de gériatrie, seconde édition. Paris : Editions d'Après, 2002, 1357p.

[28] LEGRAIN S., LACAILLE S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. EMC- Médecine 2005 ; 2 : 127-136.

[29] FERCHICHI S., ANTOINE V., Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *Rev Méd Int* 2004 ; 25 : 582-590

[30] InVS, INCa. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 78 p. (consulté le 20 février 2012)

[31] DROZ J.-P. et COURPRON P. Réflexions sur l'organisation de l'oncogériatrie et le rôle des réseaux. *Oncologie* 2006 ; 8 : HS62-HS66.

[32] RODE DUNET M.-H., VITOUX A. Développement de l'oncogériatrie dans le cadre du Plan Cancer. *Médecine/Sciences* 2007 ; 23 (Hors série n°3) : 47-51.

[33] BALDUCCI L. Evidence-based management of cancer in elderly.
Cancer Control 2000; 7 : 368-76.

[34] Ministère en charge de la Santé. *Introduction*. In : Plan cancer 2009-2013. Inca 2009 : 3.

[35] Ministère en charge de la Santé. *Plan cancer 2009-2013*. In : Plan cancer 2009-2013. Inca 2009 : 8.

[36] Ministère en charge de la Santé. *Mesure 4 Dynamiser la recherche clinique*. In : Plan cancer 2009-2013. Inca 2009 : 25-29.

[37] Ministère en charge de la Santé. *Mesure 23 Développer des prises en charge spécifiques pour les personnes atteintes de cancers rares ou porteurs de prédispositions génétiques ainsi que pour les personnes âgées, les enfants et les adolescents*. In : Plan cancer 2009-2013. Inca 2009 : 98-102.

[38] Ministère en charge de la Santé. Dispositif de pilotage et d'évaluation. In : Plan cancer 2009-2013. Inca 2009 : 6-7.

[39] http://www.e-cancer.fr (certifié HONcode)
Les unités de coordination en oncogériatrie (UCOG)
Onglet : « Accueil » - « Soins » - « Les prises en charge spécifiques »- « Oncogériatrie » - «Les UCOG » consulté le 10 février 2011 et 20 février 2012

[40] http://www.siog.org/
Les missions de la SIOG
Onglet : « Home » consulté le 14 avril 2011

[41] FALANDRY C., TARKOUKI K., MORNEX F., BONNEFOY M., FREYER G. L'évaluation gériatrique est-elle adaptée à la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie* 2008 ; 12 : 541-547.

[42] EXTERMANN M., AAPRO M., BERNABEI R., COHEN H.-J., DROZ J.-P., LICHTMAN S. et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older patients: Recommandations from the task force on CGA of International Society of Geriatric Oncology (ISGO).
Crit Rev Oncol Hematol 2005 ; 55 : 241-252.

[43] BALDUCCI L., YATES J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology* 2000 ; 14 : 221-227.

[44] TERRET C., CAMHI B., DROZ J.-P., ALBRAND G. *Stratégies de prise en charge, état des lieux et proposition de pistes d'amélioration*. In : INCa *Etats des lieux et perspectives en oncogériatrie*. Boulogne-Billancourt : INCa, 2009 : 131-182.

[45] VINCENT H., CAILLET P., CULINE S., PAILLAUD E. *Evaluation Gériatrique Approfondie : Intérêt dans la détermination des soins de support à mettre en place chez la personne âgée atteinte de cancer.* In : *Le Journal d'Oncogériatrie*. Paris : Kephren Publishing, 2011 ; 2(2) : 70-76.

[46] ALBRAND G. L'évaluation gériatrique en cancérologie chez le sujet âgé.
Progrès en Urologie 2009 ; 19 (Suppl 3) : 71-74.

[47] EXTERMANN M., HURRIA A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25(14) : 1824-1831.

[48] RAINFRAY M. *Evaluation gérontologique standardisée*. In : MORENE Jean-françois, RAINFRAY Muriel Cancer du sujet âgé, deuxième édition. Paris : Springer, 2007 :35-48.

[49] BERNABEI R., VENTURIERO V., TARSITANI P., GAMBASSI G. The Comprehensive geriatric assessment: when, where, how. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000 ; 33 : 45-56.

[50] GISSELBRECHT M., MINARD A. *Evaluation du patient en oncogériatrie : cas du cancer du sein.* In : *Le Journal d'Oncogériatrie*. Paris : Kephren Publishing, 2010 ; 1(1) : 22-25.

[51] http://www.service-public.fr/
Qu'est-ce que la grille AGGIR et à quel degré de dépendance les différents groupes de cette grille correspondent-ils ? et Grille nationale AGGIR
Onglets : « Particuliers » - « Social-Santé » - « Personnes âgées » - « Aides sociales aux personnes âgées » - « Attribution de l'allocation personnalisée d'autonomie (Apa) » consulté le 3 avril 2011

[52] http://www.protec-chute.com (certifié HONcode)
Les tests cliniques d'évaluation de la marche et de l'équilibre.
Onglets : « Accueil » - « Dépistage » - « 2 Les tests cliniques d'évaluation de la marche et de l'équilibre » consulté le 27 janvier 2011

[53] BALDUCCI L., MOFFITT H.-L. Management of cancer in the elderly.
Oncology 2006 ; 20 (2) : 135-43.

[54] PAL S. K., KATHERIA V., HURRIA A. Evaluating the older patient with cancer: Understanding frailty and the geriatric assessment.
A Cancer Journal for Clinicans 2010 ; 60 : 120-132.

[55] PLICCIRILLO J.-F., VLAHIOTIS A., BARRETT L.-B., FLOOD K.-L., SPITZNAGEL E.-L., STEYEBERG E.-W. The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum.
Crit Rev Oncol Hematol 2008 ; 67 (2) : 124-32.

[56] EXTERMANN M. Measuring comorbidity in older cancer patients.
Eur J Cancer 2000 ; 36 (4) : 453-471.

[57] CHARLSON M.- E., CHARLSON R.- E., PETERSON J.-C., MARINOPOULOS S.S., BRIGGS W.-M., HOLLENBERG J.-P. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008 ; 61 : 1234-1240.

[58] BRUNELLO A., SANDRI R., EXTERMANN M. Multidimensional geriatric evolution for older cancer patients as a clinical and research tool. *Cancer Treat Rev* 2009 ; 35 : 487-492.

[59] DE DECKER L. Le cumulative illness rating scale.
Annales de Gérontologie 2009 ; 2 (1) :9-11.

[60] HARBOUN M., ANKRI J. Indices de comorbidité : revue de la littérature et application aux études des populations « âgées».
Revue d'épidémiologie et de santé publique 2001 ; 49 : 287-298.

[61] DUC S., SOUBEYRAN P., MERTENS C., RAINFRAY M. Mise au point : La dépression chez le sujet âgé atteint de cancer. In : *Le Journal d'Oncogériatrie*. Paris : Kephren Publishing, 2011 ; 2(5) : 213-217.

[62] THOMAS P., HAZIF-THOMAS C. Dépression, présentation clinique et diagnostic chez la personne âgée. La Revue de Gériatrie 2003 ; 28 (3) : 247-258.

[63] EXTERMANN M. Older patients, cognitive impairment and cancer : an increasingly frequent triad. *Journal of the National Comprehensive Cancer* Network 2005 ; 3 (4) : 593-6.

[64] KALAFAT M., HUGONOT-DIENER L., POITRENAUD J. Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO.
Revue de Neuropsychologie 2003 ; 13 (2) : 209-236.

[65] HUGONOT-DIENER L., BARBEAU E., MICHE B.-F., THOMAS-ANTERION C. et ROBERT P. LE GREMOIRE, Tests et échelles de la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés. Marseille : Solal, 2008, 308p.

[66] DARTINET V., MARTINAUD O. La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale. *Press Méd* [en ligne]. 2005 ; 5 (29) : 43-46.

[67] TERRET C., ZULIAN G.-B., NAIEM A., ALBRAND G. Multidisciplinary approach to the geriatic oncology patient. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (14) :1876-1881.

|68] WHITE H.-K., COHEN H.-J. The older cancer patient. *Nurs Clin North Am* 2008 ; 43 : 307-322.

[69] SOUBEYRAN P. Tests de screening en oncogériatrie : ONCODAGE. In : *Le Journal d'Oncogériatrie*. Paris : Kephren Publishing, 2011 ; 2(3/4) : 147-148.

[70] http://www.e-cancer.fr (certifié HONcode)
ONCODAGE : Essai visant à valider le questionnaire «G8 » comme nouvel outil de dépistage, chez des patients âgés ayant un cancer.
Onglet : « Accueil » - « Recherche » - « Recherche clinique »- « Registre des essais cliniques » - « Consulter le registre » - « Recherche simple » consulté le 21 décembre 2010 et 5 février 2012

[71] INCa. La situation du cancer en France en 2011 Collection Rapports & synthèses. Boulogne-Billancourt : INCa, 2011, 316p.

[72] WILDIERS H., KUNKLER I., BIGANZOLI L., FRACHEBOUD J., VLASTOS G., BERNARD-MARTY C. et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology.
Lancet Oncol 2007 ; 8 , 1101-1115.

[73] HAS. La participation au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans - Synthèse des Recommandations en Santé Publique. Saint-Denis La Plaine : HAS, 2011, 4p.

[74] HEYMANN S., MARSIGLIA H., DELALOGE S., VIELH P., BALLEYGUIER C., GARBAY J.-R., BOURGIER C. Intérêt de l'irradiation partielle du sein chez la femme âgée. In : *Le Journal d'Oncogériatrie*. Paris : Kephren Publishing, 2011 ; 2(6) : 257-262.

[75] MORIN F., SPANO J.-P., MORERE J.-F. *Age et cancer*. In : MORENE Jean-françois, RAINFRAY Muriel *Cancer du sujet âgé, deuxième édition*. Paris : Springer, 2007 : 23-34.

[76] CHAND-FOUCHE M.-E., COURDI A., HANNOUN-LEVI J.-M. Quelle radiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein localisés de la femme âgée ?. In : *Le Journal d'Oncogériatrie*. Paris : Kephren Publishing, 2011 ; 2(2) : 87-91.

[77] SCHONBERG M.-A., MARCANTONIO E.-R., LI D., SILIMAN R.-A., NGO L. and McCARTHY E.-P. Breast cancer among the oldest old : tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2038-2045.

[78] MOLINO A., GIOVANNINI M., AURIEMMA A., FIORIO E., MERCANTI A., MANDARA M. et al. Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management, of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 ; 59 : 226-233.

[79] PAPPO I., KARNI T., SANDBANK J., DINUR I., SELLA A., STAHL-KENT V. et al. Breast cancer in the elderly: Histological, hormonal and surgical characteristics. *Breast J* 2007 ; 16 : 60-67.

[80] http://www.e-cancer.fr (certifié HONcode)
Onglet : « Accueil » - « Info patient » - « Les cancers » - « Cancer du sein » - « Stades et grades ». consulté le 13 et 14 février 2012.

[81] http://www.depistage-cancer.com
Onglet : « dépistage du cancer du sein » consulté le 13 et 14 février 2012.

[82] Logiciel d'anatomie Natom 1000 et Natom solo oncologie (certifié HONcode)

[83] http://www.chups.jussieu.fr (certifié HONcode)
Onglet : « Accueil » - « Ressources Pédagogiques » - « Archives des polycopiés libres sur la Pitié-Salpêtrière » - « Ressources en gynécologie et obstétrique » - « Le polycopié national (DCEM2-DCEM3) » - « 25 : Pathologie bénigne du sein ». Consulté le 20 février 2012.

[84] http://www.arcagy.org/infocancer/index.html (certifié HONcode)
Onglet : « localisations » - « cancersféminins » - « cancer du sein » - « formes de la maladie » - « la stadification » consulté le 20 février 2012

[85] BOULAHSSASS R., HERRERA A. Cancer du sein de la femme âgée : tableau d'ensemble. In : *Le Journal d'Oncogériatrie*. Paris: Kephren Publishing, 2011 ; 2 (3/4) : 134-138.

[86] MUSTACCHI G., CECCHERINI R., MILANI S., PLUCHINOTTA A., DE MATTEIS A., MAIORINO L. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly : Long term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 414-420.

[87] VERKOOIJEN H.-M., FIORETTA G.-M., RAPITI E., BONNEFOI H., VLASTOS G., KURTZ J. et al. Patient's refusal of surgery strongly impairs breast cancer survival. *Ann Surg* 2005; 242 : 276-280.

[88] BERNARDI D., ERRANTE D., GALLIGIONI E., CRIVELLARI D., BIANCO A., SALVAGNO L. et al. Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncol* 2008 ; 47 : 187-198.

[89] LOUWMAN W.-J., JANSSEN-HEIJNEN M.-L., HOUTERMAN S., VOOGD A.-C., VAN DER SANGEN M.-J., NIEUWENHUIJZEN G.-A. and al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity : a population-based study. *Eur J Cancer* 2005; 41 : 779-785.

[90] KAUFMANN M., MORROW M., VON MINCKWITZ G., HARRIS J.-R., BIEDENKOPF Expert Panel Members. Locorégional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010 ; 116 : 1184-1191.

[91] CLASSE J.-M., SENTILHES L., JAFFRE I., MEZZADRI M., LEFEBVRE-LACOEUILLE C., DEJODE M. et al. Chirurgie des cancers invasifs du sein (à l'exception de la reconstruction mammaire). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 ; 39S : F43-F62.

[92] PAUTAS E. *Cancer du sein de la femme âgée*. In : BELMIN J. *Gériatrie*, 2ème édition. Paris : Masson, 2009 : 543-546. (collection: Pour le Patricien)

[93] www.**has**-sante.fr/ (certifié HONcode)
Technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein - Rapport d'étape
Onglet : « Accueil » - « Professionnels de santé » - « Evaluation médico-économique »
consulté le 27 février 2012

[94] www.e-cancer.fr/ (certifié HONcode)
L'exérèse du ganglion sentinelle
Onglet : « Accueil » - « Info patient » - « Les cancers » - « Cancer du sein » - « Chirurgie » - « Exérèse du ganglion sentinelle ». Consulté le 5 décembre 2012.

[95] INCa. Les différents traitements du cancer du sein. In : *Comprendre le cancer du sein.* Boulogne-Billancourt : INCa, 2007 : 31-70. (1ère réédition)

[96] KIROVA Y., CUTULI B. Radiothérapie du cancer du sein chez la femme âgée. In : *Le Journal d'Oncogériatrie*. Paris: Kephren Publishing, 2010 ; 1 (1) : 30-32.

[97] CRIVELLARI D., AAPRO M., LEONARD R., VON MINCKWITZ G., BRAIN E., GOLDHIRSCH A. Breast cancer in elderly. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1882-1890.

[98] MARSIGLIA H., LEMOINE G., BOURGIER C., GARBAY J.-R., BRUNA A., HANNOUN LEVY J.-M. Traitement du cancer du sein de la femme âgée : innovations thérapeutiques. *Imagerie de la femme* 2006 ; 16 : 264-267.

[99] AZRIA D., BOURGIER C., Partial breast irradiation: new standard for selected patients. *Lancet* 2010 ; 376 (9735) : 71-72.

[100] VERONESI U., ORECCHIA R., LUINI A., GALIMBERTI V., ZURRIDA S., INTRA M. et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery : a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010 ; 124 (1) : 141-151.

[101] LEMANSKI C., AZRIA D., GOURGON-BOURGADE S., GUTOWSKI M., ROUANET P., SAINT-AUBERT B. et al. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3) : 698-703.

[102] VAIDYA J.-S., JOSEPH D.-J., TOBIAS J.-S., BULSARA M., WENZ F., SAUNDERS C. et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010 ; 376(9735) : 91-102.

[103] VICINI F., BEITSCH P.-D., QUIET C.-A., KELEHER A.-J., GARCI D., SNIDER H.-C. Jr et al. Three-year analysis of treatment efficacy, cosmesis, and toxicity by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer* 2008 ; 112(4) : 758-66.

[104] BELKACEMI Y., CHAUVET M.-P., GIARD S., VILLETTE S., LACORNERIE T., BONODEAU F. et al. Partial breast irradiation as sole therapy for low risk breast carcinoma: early toxicity, cosmesis and quality of life results of a MammoSite brachytherapy phase II study. *Radiother Oncol* 2009 ; 90 (1) :23-29.

[105] BELKACEMI Y., COMET B., HANNOUN-LEVI J.-M., VILETTE S., MARSIGLIA H., LEBLANC-ONFROY M. et al. Irradiation partielle et accélérée du sein : un concept pour une individualisation thérapeutique dans le cancer du sein. *Cancer/Radiotherapie* 2007 ; 11 (6-7) : 287-295.

[106] TAGHIAN A.-G., KOZAK K.-R., DOPPKE K.-P., KATZ A., SMITH B.-L., GADD M. et al. Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal external-beam accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 (4) : 1092-1099.

[107] BOURGIER C., PICHENOT C., VERSTRAET R., EL NEMR M., HEYMANN S., BIRON B. et al. Early Side Effects of Three-Dimensional Conformal External Beam Accelerated Partial Breast Irradiation to a Total Dose of 40 Gy in One Week (A Phase II Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (5) : 1228-1235.

[108] BOURGIER C., PICHENOT C., VERSTRAET R., EL NEMR M., HEYMANN S., BIRON B. et al. Étude pilote française de phase II d'irradiation partielle accélérée du sein conformationnelle tridimensionnelle bi-fractionnée hebdomadaire de 40 Gy. *Cancer/Radiotherapie* 2010 ; 14 (8) : 718-726.

[109] HEPEL J.-T., TOKITA M., MACAUSLAND S.-G., EVANS S.-B., HIATT J.-R., PRICE L.-L. et al. Toxicity of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Accelerated Partial Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 75 (5) : 1290-6.

[110] JAGSI R., BEN-DAVID M.-A., MORAN J.-M., MARSH R.-B., GRIFFITH K.-A., HAYMAN J.-A. et al. Unacceptable Cosmesis in a Protocol Investigating Intensity-Modulated Radiotherapy With Active Breathing Control for Accelerated Partial-Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Physics 2010 ; 76 (1) : 71-78.

[111] RECHT A., ANCUKIEWICZ M., ALM E-DIN M.-A., LU X.-Q., MARTIN C., BERMAN S.-M. Lung dose-volume parameters and the risk of pneumonitis for patients treated with accelerated partial-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(24) : 3887-93.

[112] OLIVER M., CHEN J., WONG E., VAN DYK J., PERERA F. A treatment planning study comparing whole breast radiation therapy against conformal, IMRT and tomotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Radiother Oncol* 2007 ; 82(3) : 317-323.

[113] MOON S.-H., SHIN K.-H., KIM T.-H., YOON M., PARK S., LEE D.-H. et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2009 ; 90(1) : 66-73.

[114] DE CREMOUX P. Hormonothérapie des cancers du sein. *Bull Cancer* 2011 ; 98 (11) : 1311-1319.

[115] DE CREMOUX P., DIERAS V., POUPON M.-F., MAGDELENAT H., SIGAL-ZAFRANI B., FOURQUET A. et al. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. *Bull Cancer* 2004 ; 91(12) :917-927.

[116] Résumé des Caractéristique du Produit Nolvadex® (certifié HONcode) en ligne : http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/NOLVADEX_PM_fr.pdf consulté le 18/04/2011 et le 09/01/2012

[117] BALDUCCI L. Treating elderly patients with hormone sensitive breast cancer : What do the data show ? *Cancer Treat Rev* 2009 ; 35 : 47- 56.

[118] Résumé des Caractéristique du Produit Faslodex® http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/FASLODEX_PM_fr.pdf consulté le 17 avril 2011, http://www.emea.europa.eu/ consulté le 17 avril 2011 et le 04 mars 2012 ; www.**evidal**.net/ consulté le 4 mars 2012.

[119] Résumé des Caractéristique du Produit Aromasine® www.**afssaps**.fr/ (certifié HONcode) consulté 18 avril 2011 et le 4 mars 2012.

[120] Résumé des Caractéristique du Produit Arimidex®
http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/ARIMIDEX_PM_fr.pdf consulté le 18 avril 2010 et le 9 janvier 2012

[121] Résumé des Caractéristique du Produit Fémara®
www.**evidal**.net/ consulté le 9 janvier 2012.

[122] CRIVELLARI D., SPAZZAPAN S., PUGLISI F., FRATINO L., SCALONE S., VERONESI A. Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 ; 73 : 92-98.

[123] VINCENT H., CAILLET P., CULINE S., PAILLAUD E. Spécificités et recommandations concernant la chimiothérapie chez le sujet âgé : toxicité rénale et cardiaque. *Neurologie Psychiatrie Gériatrie* 2011; 11 (66) : 250-258.

[124] LICHTMAN S.-M., WILDIERS H., LAUNAY-VACHER V., STEER C., CHATELUT E., AAPRO M. International Society of Geriatric Oncology (ISGO) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 14-34.

[125] Formule chimique des molécules
www.**oncoprof**.**net/** (certifié HONcode)

[126] Résumé des Caractéristique du Produit Endoxan®
www.**baxter**.fr/ Onglet : « Professionnels de santé » - « Produits » - « A-Z »
consulté le 22 janvier 2012 et le 13 mars 2012

[127] LICHTMAN S.M., WILDIERS H., CHATELUT E., STEER C., BUDMAN D., MORRISON V.-A. and al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce : Evaluation of Chemotherapy in Older Patients – An Analysis of the Medical Literature. *J Clin Oncol* 2007; 25 (14) : 1832-1843.

[128] Résumé des Caractéristique du Produit Adriblastine®
www.**afssaps**.fr/ (certifié HONcode) consulté le 13 mars 2012.

[129] Résumé des Caractéristique du Produit Caelyx®
http://www.emea.europa.eu/ consulté le 24 janvier 2012.

[130] Résumé des Caractéristique du Produit Myocet®
www.**evidal**.net/ consulté le 13 mars 2012.

[131] TRANCHARD B., FALANDRY C., YOU B., GIRARD P., RIBBA B., TOD M. et al. Pharmacologie des agents anticancéreux chez le sujet âgé: une aide à l'adaptation des doses. *Bull cancer* 2008 ; 95 (Suppl FMC) : F21-27.

[132] Résumé des Caractéristique du Produit Farmorubicine®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) et www.**evidal**.net/ consultés le 13 mars 2012

[133] Résumé des Caractéristique du Produit Novantrone®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) consulté le 13 mars 2012.

[134] AAPRO M., BERNARD-MARTY C., BRAIN E., BATIST G., ERDKAMP F., KRZEMIENIECKI K. et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol* 2011 ; 22 (2) : 257-67.

[135] Résumé des Caractéristique du Produit Oncovin®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) consulté le 23 janvier 2012.

[136] Résumé des Caractéristique du Produit Navelbine® (VO et IV)
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) consulté le 13 mars 2012

[137] WILDIERS H., PARIDEANS R. Taxanes in elderly breast cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2004 ; 30 : 333-342.

[138] Résumé des Caractéristique du Produit Taxol®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) et www.**evidal**.net/ consultés le 13 mars 2012.

[139] Résumé des Caractéristique du Produit Taxotère®
www.**evidal**.net/ consulté le 13 mars 2012.

[140] Résumé des Caractéristique du Produit 5-FU
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) et www.**evidal**.net/ consultés le 16 janvier 2012.

[141] TORRISANI J., BOURNET B., CORDELIER P., BUSCAIL L. Nouvelles cibles moléculaires dans le cancer du pancréas. *Bull Cancer* 2008 ; 95 (5) : 503-12.

[142] Résumé des Caractéristique du Produit Gemzar®
www.**evidal**.net/ consulté le 16 janvier 2012.

[143] Résumé des Caractéristique du Produit Xeloda®
www.**roche**.**fr**/ Onglet : « Nos médicaments » consulté le 16 janvier 2012.

[144] BEDARD P.-L., BERNARD-MARTY C., RAIMONDI C., CARDOSO F. The role of capecitabine in the management of breast cancer in elderly patients. *J Geriatr Oncol* 2011 ; 2 : 72-81.

[145] BUSSONE M., BELKACEMI Y., DROZ J.-P., SPANO J.-P., MAGNE N., SERVENT V. et al. *Prise en charge cancérologique thérapeutique chez la personne âgée*. In : INCa *Etats des lieux et perspectives en oncogériatrie*. Boulogne-Billancourt : INCa, 2009 : 171-271.

[146] LAURENT T., DURAND A., LIATARD K., LAVAL G. L'intérêt des thérapies ciblées chez le patient atteint de cancer au stade palliatif. Médecine palliative – Soins de support – Accompagnement – Ethique 2011 ; 10 (2) : 51-63.

[147] Résumé des Caractéristique du Produit Avastin®
www.**roche**.**fr**/ Onglet : « Nos médicaments » consulté le 18 avril 2011 et le 15 janvier 2012

[148] www.**gene.com**/
Onglet : « Medicine » - « Product Information » consulté le 15 janvier 2012.

[149] GONSALVES W., GANTI A.-K. Targeted anti-cancer therapy in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 78 (3) : 227-242.

[150] Résumé des Caractéristique du Produit Avastin®
www.**roche**.**fr**/ Onglet : « Nos médicaments » et http://www.avastin.net/ consultés le 15 janvier 2012.

[151] Résumé des Caractéristique du Produit Tyverb®
www.**gsk**.**fr**/ (certifié HONcode) Onglet : « Nos médicaments » et www.**evidal**.net/ consultés le 15 janvier 2012 et le 8 mars 2012.

[152] KOHNO N. Treatment of breast cancer with bone metastasis: biphosphonate treatment – current and future. *Int J Clin Oncol* 2008 ; 13 : 18-23.

[153] Mécanisme d'action des bisphosphonates
www.**zometa.com**/ consulté le 8 mars

[154] BODY J.-J., COLEMEN R., CLEZARDIN P., RIPAMONTI C., RIZZOLI R., AAPRO M. International society of geriatric oncology (SIOG) clinical practice recommendations for the use of bisphosphonates in elderly patients. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 852-858.

[155] Résumé des Caractéristique du Produit Ostépam®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) et www.**evidal**.net/ consulté le 15 janvier 2012.

[156] Formule chimique de Zométa®
http://www.rxlist.com/zometa-drug.htm# consulté le 15 janvier 2012.

[157] Résumé des Caractéristique du Produit Zométa®
www.**novartis**.fr/ Onglet : « Notre entreprise » - « Nos médicaments »
consulté 15 janvier 2012 et le 04 mars 2012.

[158] RCP du Bondronat®
www.**roche**.**fr**/ Onglet : « Nos médicaments » et www.**evidal**.net/
consulté le 15 janvier 2012.

[159] Résumé des Caractéristique du Produit Clastoban®
www.**bayerhealthcare**.fr/ Onglet : « Qui sommes-nous ? » - « Produits » -
« Pharmaceuticals » consulté le 16 janvier 2012.

[160] Résumé des Caractéristique du Produit acide ibandronique TEVA.
www.**ema**.**europa**.eu/ consulté le 16 janvier 2012.

[161] Résumé des Caractéristique du Produit Déroxat®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) consulté le 16 février 2012.

[162] Tamoxifene et fluoxétine ou paroxétine : pourquoi il est deconseillé de les associer - Point d'information.
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) Onglet : « Infos de sécurité » - « Points d'information » - « année 2010 » consulté le 16 février 2012.

[163] Résumé des Caractéristique du Produit Prozac®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) consulté le 16 février 2012.

[164] Résumé des Caractéristique du Produit Zoloft®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) consulté le 16 février 2012.

[165] Résumé des Caractéristique du Produit Miansérine
www.**evidal**.net/ consulté le 16 février 2012.

[166] EVESQUE L., SCHNEIDER S.-M. Prise en charge de la dénutrition en oncogériatrie. In : *Le Journal d'Oncogériatrie*. Paris: Kephren Publishing, 2010 ; 1 (6) : 267-270.

[167] Autour du cancer du sein. *Le Moniteur des pharmacies*.
Cahier II du n°2815 du 30 janvier 2010.

[168] GINOT A., DOYEN J., HANNOUN-LEVI J.-M., COURDI A. Dose de tolérance des tissus sains : la peau et les phanères. *Cancer/Radiothérapie* 2010 ; 14 (4-5) : 379-385.

[169] CAPRIZ-RIBIERE F., COUDERC A.-L., Douleurs en oncogériatrie. In : *Le Journal d'Oncogériatrie*. Paris: Kephren Publishing, 2010 ; 2 (1) : 267-270.

[170] Echelle DOLOPLUS
http://www.doloplus.com Onglet : « Description de l'échelle » consulté le 29 janvier 2012.

[171] Résumé des Caractéristique du Produit Aranesp®
www.**evidal**.net/ consulté le 20 février 2012.

[172] AAPRO M.-S., DALE D.-C., BLASI M., SAROKHAN B., AHMED F., WOODMAN R.-C. Epoetin alfa increases hemoglobin levels and improves quality of life in anemic geriatric cancer patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2006; 14 : 1184-1194.

[173] BALDUCCI L. Anemia, cancer and aging. *Cancer Control* 2003; 10 (6) : 478-486.

[174] BOKEMEYER C., AAPRO M.-S., COURDI A., FOUBERT J., LINK H., OSTERBORG A. EORTC guidelines for the use of erythropoetic proteins in anemic patients with cancer : 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 258-270.

[175] Résumé des Caractéristique du Produit Eprex®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) consulté le 20 février 2012.

[176] Résumé des Caractéristique du Produit Rétacrit®
www.**evidal**.net/ consulté le 20 février 2012.

[177| Résumé des Caractéristique du Produit Néorecormon®
www.**roche**.**fr**/ Onglet : « Nos médicaments » consulté le 20 février 2012.

[178] Résumé des Caractéristique du Produit Eporatio®
www.**ema**.**europa**.eu/ consulté le 20 février 2012.

[179] BONNETERRE J., DIERAS V., Cancéro guide sein édition 2007. Paris : Editions Margaux Orange,2007,247.

[180] AAPRO M.-S., BOHLIUS J., CAMERON D.-A., DAL LAGO L., DONELLY J.-P., KEARNEY N. et al; 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours.
Eur J Cancer 2011; 47(1): 8-32.

[181] Recommandations pour l'utilisation des facteurs de croissance
www.**oncoprof**.**net**/ (certifié HONcode) consulté le 21 février 2012.

[182] Résumé des Caractéristique du Produit Neupogen® et ses génériques.
www.**evidal**.net/ consulté le 22 février 2012.

[183] Résumé des Caractéristique du Produit Granocyte®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) consulté le 22 février 2012.

[184] Résumé des Caractéristique du Produit Neulasta®
www.**evidal**.net/ consulté le 22 février 2012.

[185] DURAND J.-P., MADELAINE I., SCOTTE F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.
Bull Cancer 2009 ; 96 (10) : 951-960.

[186] Résumé des Caractéristique du Produit Emend®
www.**univadis**.fr/ (certifié HONcode) consulté le 8 mars 2012.

[187] Résumé des Caractéristique du Produit Ivemend®
www.**univadis**.fr/ (certifié HONcode) consulté le 8 mars 2012.

[188] Résumé des Caractéristique du Produit Primpéran®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) consulté le 9 mars 2012.

[189] Résumé des Caractéristique du Produit Plitican®
http://www.afssaps.fr (certifié HONcode) consulté le 9 mars 2012.

[190] Résumé des Caractéristique du Produit Vogalène®
www.**evidal**.net/ consulté le 22 février 2012.

[191] THUASNE. Guide du bandage des œdèmes lymphatiques, veineux, post-traumatiques à l'usage du personnel soignant.

[192] Les différentes finitions de la lymphologie sur-mesure
www.**thuasne**.fr/ Onglet : « Médecins » - « Produits » - « Lymphologie »
consulté le 29 janvier 2012.

[193] Amoena Life édition 2010. Laboratoire Amoena France.

[194] Résolument femme après une opération du sein. Laboratoire Amoena France.

[195] Site internet Amoena France
www.**amoena.com**/fr/homepage.htm consulté le 30 janvier 2012.

[196] le MNA
http://www.mna-elderly.com consulté le 16 avril 2012

[197] Les antibiotiques antitumoraux
http://www.staff.ncl.ac.uk/i.r.hardcastle/antibiotics.html consulté le 13 mars 2012

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université Lille 2 Droit et Santé

DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BONNEMAISON Marine

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 23 / 05 / 2012 (jour / mois / année) à 14h00 Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller de thèse:

Nom : Pecquet Prénom: Jean-Louis

☒ favorable

☐ défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 17 AVRIL 2012

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : Lusckx Prénom: Hélène

☒ favorable

☐ défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 17 / 04 / 12

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

☒ favorable

☐ défavorable

Le Doyen

L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NAGF 2012

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : Bonnemaison
Prénom : Marina

Titre de la thèse :
La prise en charge du cancer du sein chez la femme âgée

Mots-clés : Traitement, cancer du sein, femme âgée, personne âgée, soins de support

---

Résumé :
En France, on observe une population de plus en plus vieillissante, donc l'incidence des cancers chez les sujets âgés va croître au fil des prochaines années. La femme âgée possède beaucoup de modifications, tant au point de vue physiologique, pharmacocinétique et pharmacodynamiques.
Depuis ces dernières années, le traitement du cancer du sein chez la femme âgée a beaucoup évolué. Ceci, par la naissance de recommandations, telles que celles de la *Société Internationale d'Oncologie Gériatrique* ou du National *Comprehensive Cancer Network*. Mais également, grâce à la naissance et la croissance rapide de l'oncogériatrie. Cependant dans certains cas, cette maladie reste traitable mais non curable.
Le pharmacien d'officine est un acteur principal pour les soins de support tant au point de vue de la délivrance des médicaments qu'au point de vue des conseils qu'il peut apporter aux patientes âgées. Il devra également aider, encourager et rassurer la patiente dans les moments difficiles.

Membres du jury :

Président : M. Luyckx Michel, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien hospitalier, Centre hospitalier de Denain

Assesseur(s) : M. Cazin Jean-Louis, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques
Chef du département de Pharmacie clinique, COL de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Delgrange Eugénie, Docteur en Pharmacie,
Pharmacie de l'Egalité de Tourcoing