

PRÉFACE

*Laure de Decker, Étienne Brain,
Djamel Ghebriou*

La prise en charge du cancer chez les patients âgés s'impose comme un enjeu de santé publique et sociétal de premier plan, dans un contexte de vieillissement continu de la population depuis plusieurs décennies maintenant. Aujourd'hui près d'un cancer sur trois est diagnostiqué chez les sujets de plus de 75 ans, bien souvent en situation de polyopathie. Cette proportion va augmenter dans le futur avec la moitié des nouveaux cas de cancers qui seront diagnostiqués chez les plus de 75 ans en 2050 en France.

L'oncologie en pratique est un outil pédagogique qui peut nous aider à répondre aux enjeux de l'oncologie gériatrique. Il a permis sous son format papier initial sorti en 2015 d'aider de nombreux acteurs dans leurs pratiques professionnelles. Cette édition numérique permettra sous ce format nouveau et innovant d'aider à nouveau les professionnels dans leurs soins au quotidien.

Merci et félicitations à tous les auteurs qui ont contribué, par leur dynamisme et leur volonté de partager leurs connaissances, à cette nouvelle édition de *l'Onco-gériatrie en pratique*.

Pr Laure de DECKER,
présidente de la SOFOG

Une quatrième édition, et cette fois double format, imprimée et numérique ! Le FROG n'a décidément plus à faire ses preuves de savoir-faire pour rassembler en un ouvrage pratique et très utile, tenant dans une poche de blouse ou consultable sur une application, autant de synthèses claires allant à l'essentiel pour la prise en charge du cancer chez la personne âgée. Nous soupçonnons que ses lecteurs ne seront pas uniquement les jeunes praticiens en formation, mais aussi les plus anciens qui y retrouveront les messages importants et didactiques qu'ils défendent depuis longtemps.

Le choix de s'associer à la Société internationale d'oncologie gériatrique (SIOG) pour diffuser très prochainement cet outil en version anglaise, au-delà de notre hexagone, montre également le rôle très structurant de l'oncogériatrie française dont nous pouvons être fiers, de nombreux pays enviant notre modèle et notre historique.

Lorsqu'une population devient la plus importante, il est temps de ne plus la considérer comme une situation particulière, mais bien d'en faire politiquement et « justement » la plus fréquente pour inverser les inégalités de prise en charge et d'accès aux progrès thérapeutiques. Par son ouvrage, le FROG nous y aide. Qu'il en soit remercié.

Dr Étienne BRAIN,
ancien président du groupe DIALOG et de la SIOG

Le soutien institutionnel de nos partenaires industriels doit être salué car il permet de diffuser cet outil gratuitement depuis sa création.

Le 10 janvier 2012, Danièle Avenin, Nabil Baba Hamed, Djamel Ghebriou, Sidonie Hubert, Mehran Khatibi, Youlia Kirova, Karin Maley, Aurelien Minard, Olivier Mir et Florence Rollot Trad fondaient le *FRancilian Oncogeriatric Group* (FROG), rassemblant un groupe d'amis ayant à cœur la thématique de l'oncogériatrie. Rapidement, Hélène Boussion, Leïla Bengrine Lefèvre, Driss Chaoui, Elise Cotto, Tristan Cudennec, Virginie Fossey Diaz, Mathilde Gisselbrecht, Thierry Landré, Camille Lobey, Daniel Lopez Trabada Ataz, Caroline Marquis, Frédérique Péchinot-Guedj ont apporté leur dynamisme au groupe pour organiser de nombreuses réunions de formation et travailler à la création de l'ouvrage *L'oncogériatrie en pratique par le FROG* dont la quatrième édition est labellisée par la SoFOG et la SIOG. Cette préface est l'occasion de dire ma reconnaissance et mon amitié à mes compères. Merci à Sébastien Rocca, dessinateur de talent (<https://www.lamisseb.com/>), qui a créé la fameuse grenouille du FROG ainsi que de nombreux dessins originaux pour illustrer nos idées.

Pour prolonger mes remerciements, je veux dire ma gratitude à notre éditeur Kephren Publishing qui œuvre étroitement à nos côtés depuis la création du FROG.

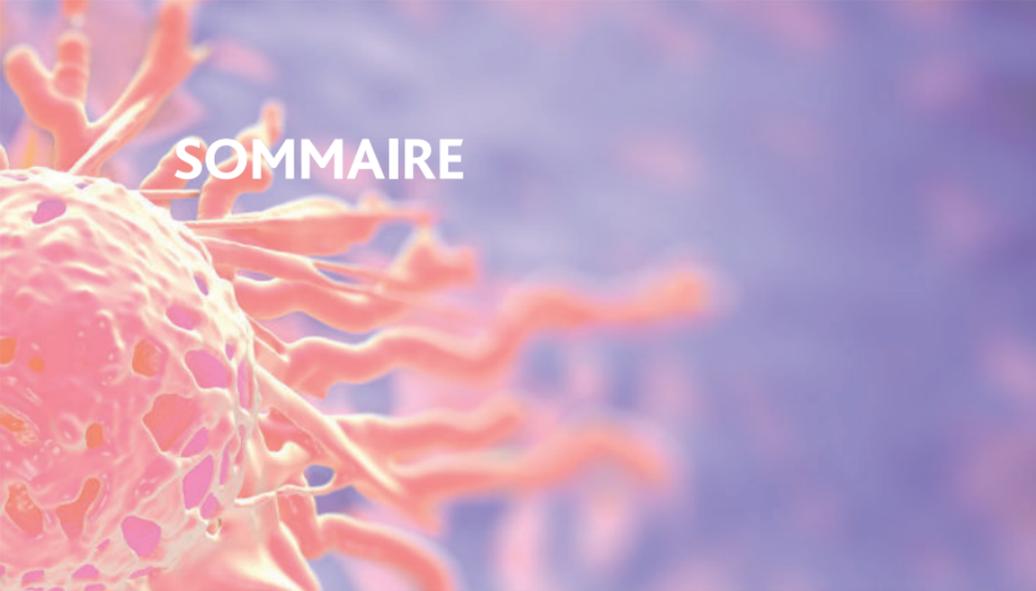
Puisse cet ouvrage, disponible en langue française et anglaise, permettre d'optimiser les pratiques de ses lecteurs et améliorer la prise en charge du cancer de nos aînés.

Dr Djamel GHEBRIOU,
président du FROG

SOMMAIRE



Préface	p. 1
<i>Laure de Decker, Étienne Brain, Djamel Ghebriou</i>	
Auteurs	p. 7
Introduction	p. 9
<i>Djamel Ghebriou</i>	
Épidémiologie	p. 11
<i>Laetitia Joly, Marie Laurent</i>	
Concept de fragilité	p. 23
<i>Johanne Poisson, Olivier Saint-Jean, Mathilde Gisselbrecht</i>	
Syndromes gériatriques	p. 27
<i>Florence Rollot-Trad</i>	
Évaluation du patient âgé atteint de cancer	p. 31
■ Screening	
<i>Djamel Ghebriou</i>	
■ Évaluation gériatrique approfondie	
<i>Philippe Caillet</i>	
Prise en charge socio-environnementale	p. 41
<i>Sabrina Lodo</i>	
HAD et réseaux gériatriques, oncologiques et de soins palliatifs	p. 55
<i>Matthieu de Stampa, Nicolas Seramy</i>	
UCOG : unité de coordination en oncogériatrie	p. 67
<i>Virginie Fossey-Diaz</i>	



SOMMAIRE

Chirurgie et imagerie interventionnelle p. 73

■ **Spécificités de la chirurgie du sujet âgé**

Sidney Houry

■ **Radiologie interventionnelle**

Maxence Fermond, Badr Boutakioute,

Rim Ouajdi, Tristan Cudennec,

Mostafa El Hajjam

Intervention gériatrique péri-opératoire p. 101

Tristan Cudennec, Stephanie Benyahia,

Aglae Demange, Camille Lobey

Principes de la radiothérapie du sujet âgé ... p. 117

Youlia Kirova

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques p. 123

■ **Hormonothérapie**

Nabil Baba-Hamed

■ **Chimiothérapie**

Leïla Bengrine-Lefevre, Soraya Mebarki

■ **Thérapies ciblées**

Leïla Bengrine-Lefevre, Nabil Baba-Hamed,

Thierry Landré

■ **Immunothérapie**

Carole Helissey, Capucine Baldini

Soins de support p. 169

Thierry Landré, Coralie Prebet

Rein et oncogériatrie p. 189

Hélène Lazareth

SOMMAIRE



Cœur et oncogériatrie p. 201

Stéphane Ederhy

Prise en charge de la thrombose p. 211

Grigorios Gerotziapas, Ismail Elalamy

**Prise en charge multidisciplinaire du sujet
âgé atteint de cancer p. 233**

Virginie Fossey-Diaz

Éthique p. 237

Sophie Moulias

Recherche clinique p. 243

Étienne Brain, Michaël Bringuier

Le GERIATRIC CORE DATA SET (G-CODE) ... p. 249

Elena Paillaud

Soins palliatifs p. 255

Michel Denis

**La cachexie chez l'adulte âgé atteint
de cancer p. 279**

Elena Mori, Laura Biganzoli, Anna Rachelle Mislant



AUTEURS

(par ordre alphabétique)

*Dr Nabil Baba-Hamed,
Hôpital Saint-Joseph,
Paris*

*Dr Capucine Baldini,
Gustave Roussy,
Villejuif*

*Dr Leïla Bengrine-Lefevre,
Centre Georges François
Leclerc,
Dijon*

*Mme Stéphanie Benyahia,
Hôpital Ambroise-Paré,
AP-HP
Boulogne-Billancourt*

*Dr Laura Biganzoli,
Flinders Medical Centre,
Adélaïde*

*Pr Badr Boutakioute,
Hôpital Arrazi
Marrakech*

*Dr Étienne Brain,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Michaël Bringuier,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Philippe Caillet,
Hôpital Européen
Georges Pompidou,
AP-HP
Paris*

*Dr Tristan Cudennec,
Hôpital Ambroise-Paré,
AP-HP
Boulogne-Billancourt*

*Pr Laure de Decker,
CHU de Nantes*

*Dr Aglae Demange,
Hôpital Ambroise-Paré,
AP-HP
Boulogne-Billancourt*

*Dr Michel Denis,
Centre Hospitalier
Victor Dupouy,
Argenteuil*

*Dr Matthieu de Stampa,
Centre gérontologique
départemental,
Marseille*

*Dr Stéphane Ederhy,
Hôpital Saint-Antoine,
AP-HP
Paris*

*Dr Mostafa El Hajjam,
Hôpital Ambroise-Paré,
AP-HP
Boulogne-Billancourt*

*Pr Ismail Elalamy,
Hôpital Tenon,
AP-HP
Paris*

*Dr Maxence Fermond,
Hôpital Ambroise-Paré,
AP-HP
Boulogne-Billancourt*

*Dr Virginie Fossey-Diaz,
Hôpital Bretonneau,
AP-HP
Paris*

*Dr Grigorios Gerotziafas,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Djamel Ghebriou,
Hôpital Tenon,
AP-HP
Paris*

*Dr Mathilde Gisselbrecht,
Hôpital Européen
Georges Pompidou,
AP-HP
Paris*

*Dr Carole Helissey,
Hôpital d'Instruction
des Armées Bégin,
Saint-Mandé*

*Pr Sidney Houry,
Hôpital des Peupliers,
Paris*

*Dr Laetitia Joly,
Hôpital René-Dubos,
Pontoise*

*Dr Youlia Kirova,
Institut Curie,
Paris*

*Dr Thierry Landré,
Hôpital René-Muret,
AP-HP
Sevran*

*Dr Marie Laurent,
Hôpital Albert Chenevrier,
AP-HP
Créteil*

*Dr Hélène Lazareth,
Hôpital Saint-Louis,
AP-HP
Paris*

*Dr Camille Lobey,
Hôpital Foch,
Suresnes*

*Mme Sabrina Lodo,
Hôpital Bretonneau,
AP-HP
Paris*

*Dr Anna Rachelle Mislant
Université Flinders,
Adélaïde*

*Dr Elena Mori,
Nouvel hôpital de Prato,
Prato*

*Dr Soraya Mebarki
Hôpital Européen
Georges Pompidou,
AP-HP
Paris*

*Dr Sophie Moulias,
Hôpital Ambroise-Paré,
AP-HP
Boulogne-Billancourt*

*Dr Rim Ouajdi,
Hôpital intercommunal
Poissy-Saint-Germain-en-
Laye
Poissy*

*Pr Elena Paillaud,
Hôpital Européen
Georges Pompidou,
AP-HP
Paris*

*Dr Johanne Poisson,
Hôpital Corentin-Celton,
AP-HP
Paris*

*Dr Coralie Prebet,
Hôpital Tenon,
AP-HP
Paris*

*Dr Florence Rollot-Trad,
Institut Curie,
Paris*

*Pr Olivier Saint-Jean,
Hôpital Européen
Georges Pompidou,
AP-HP
Paris*

*Dr Nicolas Seramy,
EPHAD Le domaine
Saint-Pry,
Saint-Prix*

INTRODUCTION

Djamel Ghebriou



Le FROG est heureux et fier de vous présenter cette 4^e édition de l'ouvrage « *L'OncoGériatrie en Pratique* » labellisée par la Société Francophone d'OncoGériatrie (SoFOG) et la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG). Nous espérons qu'elle vous permettra d'optimiser vos pratiques au gré de l'évolution des savoirs et techniques. Cet ouvrage, disponible en langues française et anglaise, est également disponible sous la forme numérique sur l'application gratuite « FROG ONCOGERIATRIE ».

Ce livre a été réalisé pour améliorer la connaissance de chacun d'entre nous dans les domaines de la cancérologie et de la gériatrie.

Le premier tome met en avant les fragilités du sujet âgé, le parcours de soins et aborde le maniement des traitements du cancer dans cette population. Le second tome fait le point sur les recommandations existantes, ou formule des propositions de prise en charge spécifiques du sujet âgé atteint d'une tumeur maligne solide ou d'une hémopathie maligne.

L'évaluation gériatrique permet d'asseoir la « juste indication » d'un traitement du cancer afin de garantir le plus haut niveau de concordance entre :

- l'indication théorique de traitement carcinologique pour lequel un bénéfice est attendu, le pronostic et les alternatives thérapeutiques du traitement du cancer, et
- les fragilités gériatriques dont l'évaluation permet de s'assurer que le patient aura les réserves fonctionnelles pour tolérer de potentielles complications.

La marge thérapeutique est plus étroite chez le sujet âgé. La préservation de sa qualité de vie et de son indépendance fonctionnelle sont prioritaires.

La littérature oncogériatrique montre que l'évaluation gériatrique permet de modifier 20 à 30 % des décisions initiales de traitement du cancer grâce à la mise en évidence de fragilités. Ces dernières sont fréquentes et leur mise en évidence se révèle souvent essentielle. La mauvaise indication de traitement et sa mise en place chez le sujet âgé sont donc loin d'être rares si la présentation du dossier du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire n'est réduite qu'à celle d'une tumeur.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Laetitia Joly, Marie Laurent

2

Contrairement aux précédentes éditions, il n'y a pas eu de mise à jour des chiffres d'incidence et de prévalence des cancers en France depuis la dernière version de 2020 : les chiffres du cancer publiés en France sont toujours ceux de 2018.

Cet ouvrage étant diffusé hors de nos frontières, nous y avons inséré des données sur le cancer en Europe et dans le monde.

Ainsi, en 2020, au niveau mondial, selon la *World Health Organization*, le cancer est la première cause de mortalité mondiale avec une incidence de 19 292 789 nouveaux cas par an, et un taux de mortalité de 9 958 133 morts par an¹.

Au niveau européen, en 2018, son incidence est de 3,9 millions de nouveaux cancers et il est responsable de 1,9 millions de décès².

Or bien que les Européens ne représentent qu'un dixième de la population mondiale, elle recense environ 25 % de tous les cas annuels de cancers³.

En France métropolitaine, selon les estimations nationales d'incidence pour 2018, on comptabilise 382 000 nouveaux cas de cancers, toutes localisations

cancéreuses confondues, dont 204 600 chez l'homme et 177 400 chez la femme⁴.

En France aussi, il est la première cause de mortalité, devant les maladies de l'appareil circulatoire⁵, avec 157 400 décès, dont 89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme⁴.

Chez l'homme, le taux d'incidence du cancer (TSM) (TSM : nombre de cas pour 100 000 personnes par an standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale) entre 1990 et 2018 est resté relativement stable, avec une variation annuelle moyenne de + 0,1 %, tandis que le nombre de nouveaux cas de cancers a augmenté de 65 %⁴.

Ce phénomène d'augmentation du nombre de cas de cancers, avec un taux d'incidence stable, est essentiellement lié à l'accroissement de la population et à son vieillissement, et dans une moindre mesure à l'accroissement du risque de cancer lui-même.

Chez la femme, par contre, au cours de cette même période, le taux d'incidence du cancer (TSM) a plus augmenté que chez les hommes : + 1,1 % par an, et le nombre de nouveaux cas de cancers a augmenté de 93 %⁴.

Ce phénomène est lié, pour moitié, à l'accroissement du risque de cancer, surtout au cancer du poumon (+ 5,3 % par an en moyenne entre 1990 et 2018), ainsi qu'à l'augmentation de l'incidence du cancer du sein (stabilisation entre 2003 et 2010, puis nouvelle augmentation de + 0,6 % par an en moyenne entre 2010-2018), et pour l'autre moitié, il est lié à l'augmentation et au vieillissement de la population⁴.

En revanche, au cours de cette même période, les taux de mortalité par cancer ont diminué, en rapport avec le dépistage et les avancées thérapeutiques et ce de façon plus prononcée chez l'homme (- 1,8 % par an en moyenne) que chez la femme (- 0,8 % par an en moyenne)⁴.

Le cancer est une pathologie dont l'incidence augmente avec l'âge, aussi bien au niveau français qu'au niveau européen.

En France, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme, et l'âge médian au décès est de 73 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme⁶.

En 2017, en France, 62,4 % de l'ensemble des cancers touchaient les plus de 65 ans et 11,5 % les plus de 85 ans (9,3 % parmi les hommes et 14 % parmi les femmes)⁴, tandis que 75,3 % du total des décès par cancers surviennent chez les plus de 65 ans et 24,8 % chez les plus de 85 ans⁸.

En 2020, au niveau européen, 60 % des nouveaux diagnostics estimés et 73 % des décès estimés sont survenus chez des personnes âgées de 65 ans ou plus³.



Figure 1 : Incidence and mortality statistics, by registry and cancer sites - Incidence trends by age - European Cancer Information System - ECIS.

Ce graphique, issu des données de l'European Cancer Information System - ECIS, illustre bien le fait qu'en Europe aussi, le cancer est une pathologie du sujet âgé.

À mesure que la population européenne vieillit, les estimations du nombre de personnes diagnostiquées avec un cancer pourraient atteindre 18 % en 2040, avec des incidences de nouveaux cas de cancer augmentant de 2 % à 65,3 % selon les pays³.

En 2020, au niveau mondial, les cancers les plus courants¹ étaient :

- le cancer du sein (2,26 millions de cas) ; avec 685 000 décès ;
- le cancer du poumon (2,21 millions de cas) ; avec 1,80 million de décès ;
- le cancer colorectal (1,93 million de cas) ; avec 916 000 décès ;
- le cancer de la prostate (1,41 million de cas) ;

- le cancer de la peau (non-mélanome) (1,20 million de cas) ;
- le cancer de l'estomac (1,09 million de cas), avec 769 000 décès.

Au niveau mondial, les cancers ayant la plus grande incidence sont les mêmes qu'en Europe : sein, poumon, colorectal et prostate.

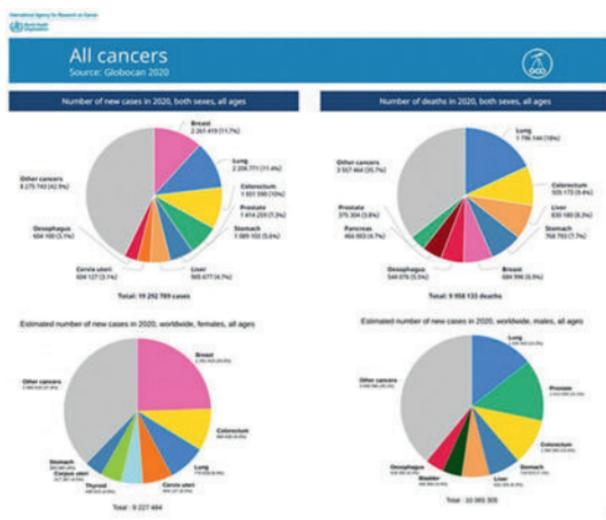


Figure 2 : Incidence et mortalité par types de cancers au niveau mondial dans la population générale et selon le sexe. IARC - 14th December 2020 - the updated Globocan 2020⁹.

Au niveau national en France, chez l'homme, les cancers les plus fréquents, en termes de nouveaux cancers, concernent la prostate, le poumon et le côlon-rectum. Ils sont responsables de 46,5 % des décès chez les plus de 65 ans.

Chez la femme, ce sont les cancers du sein, colorectaux et du poumon qui sont les plus fréquents et responsables de 43,2 % des décès par cancer chez les plus de 65 ans^{7,8}.

La survie nette (survie que l'on observerait si le cancer était la seule cause du décès) à 10 ans pour un cancer de la prostate est de 61 % pour les 75-84 ans et de 32 % pour les plus de 85 ans, alors qu'elle est de 83 % pour les 55-64 ans et de 79 % pour les 65-74 ans⁷.

La survie nette à 10 ans pour les cancers colorectaux diminue avec l'âge, passant de 60 % chez les 15-44 ans à 45 % chez les plus de 75 ans⁷.

Pour les cancers du sein, la survie nette à 10 ans est de 65 % chez les plus de 75 ans, alors qu'elle est de 83 % chez les 45-54 ans⁷.

La survie nette à 10 ans dans les cancers du poumon est de 9 %, tous âges confondus. Elle passe de 17 % pour les sujets de 15-44 ans (13 % chez l'homme et 25 % chez la femme) à 5 % chez les plus de 75 ans (5 % chez l'homme et 4 % chez la femme)⁷.

Le tableau 1 ci-après reprend les survies nettes et observées à 5 ans des principaux cancers : sein, prostate, poumon et colorectal. On constate que la survie nette, qu'elle soit à 5 ou 10 ans, est inférieure chez les patients âgés par rapport au reste de la population.

Il existe plusieurs explications à ce constat : un diagnostic plus tardif, des comorbidités limitant le traitement curatif, un bénéfice moindre des progrès thérapeutiques, et des propositions de traitements moins agressifs.

Les patients âgés sont également peu, voire non concernés par les pratiques de dépistage, et n'ont pas toujours le même suivi médical que des sujets plus jeunes^{10,11}.

Il est vrai que dans la population plus âgée, souvent fragile, l'index thérapeutique est plus étroit et la balance bénéfice-risque des traitements plus difficile à évaluer.

En effet, l'espérance de vie des patients âgés avec cancer dépend aussi de leurs comorbidités et de leur sexe comme le montrent les figures ci-dessous. À l'âge de 80 ans, un patient sans comorbidité majeure (c'est-à-dire appartenant au quart des personnes en meilleure santé de 80 ans = *Top 25th Percentile*) a une espérance de vie de 10,5 ans (13 ans pour une femme). Au même âge de 80 ans, un patient avec des comorbidités majeures comme une démence évoluée s'accompagnant d'une perte d'autonomie (c'est-à-dire appartenant au quart des personnes en moins bonne santé de 80 ans = *Lowest 25th Percentile*) a une espérance de vie de 3,3 ans (4,6 ans pour une femme) (Figure 3).

Tableau 1 : Survie nette et survie observée à 5 ans des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 selon la localisation et l'âge

Survie nette et observée pour les diagnostics 2005-2010 par classe d'âge - HCL/Francim/SPFrance/INCa					
Localisation	Classe d'âge	Survie nette à 5 ans chez les patients diagnostiqués entre 2005 et 2010	IC à 95 % de la survie nette à 5 ans	Survie observée à 5 ans chez les patients diagnostiqués entre 2005 et 2010	IC à 95 % de la survie observée à 5 ans
Sein	15-45	90	[89-91]	90	[89-90]
Sein	45-55	93	[92-93]	92	[91-92]
Sein	55-65	92	[91-92]	89	[89-90]
Sein	65-75	92	[91-92]	87	[86-88]
Sein	75-++	76	[74-77]	58	[57-59]
Prostate	15-55	96	[95-97]	93	[92-94]
Prostate	55-65	98	[97-98]	93	[92-93]
Prostate	65-75	97	[97-98]	87	[86-87]
Prostate	75-85	89	[88-90]	67	[66-67]
Prostate	85-++	65	[61-70]	28	[27-30]

Tableau 1 (suite) : Survie nette et survie observée à 5 ans des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 selon la localisation et l'âge.

Survie nette et observée pour les diagnostics 2005-2010 par classe d'âge - HCL/Francim/SPFrance/INCa						
Localisation	Classe d'âge	Survie nette à 5 ans chez les patients diagnostiqués entre 2005 et 2010	IC à 95 % de la survie nette à 5 ans	Survie observée à 5 ans chez les patients diagnostiqués entre 2005 et 2010	IC à 95 % de la survie observée à 5 ans	
Poumon	15-45	25	[22-28]	25	[22-28]	
Poumon	45-55	21	[20-22]	20	[19-22]	
Poumon	55-65	19	[18-20]	18	[17-19]	
Poumon	65-75	17	[16-18]	16	[15-16]	
Poumon	75-++	10	[9-11]	8	[7-8]	
Côlon-rectum	45-55	70	[69-72]	69	[67-70]	
Côlon-rectum	55-65	68	[67-69]	65	[64-66]	
Côlon-rectum	65-75	66	[65-67]	60	[59-61]	
Côlon-rectum	75-++	50	[49-51]	36	[35-36]	

La survie nette est la survie que l'on observerait dans la situation hypothétique où la seule cause de décès possible serait le cancer.

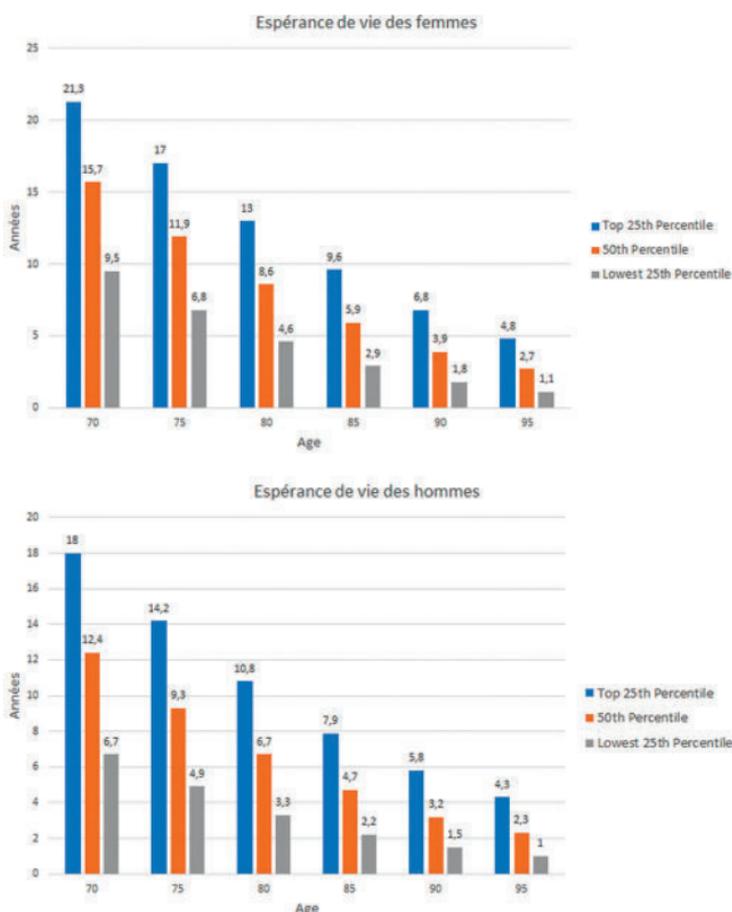


Figure 3 : Espérance de vie entre 70 ans et 95 ans selon le sexe et le niveau d'état de santé.

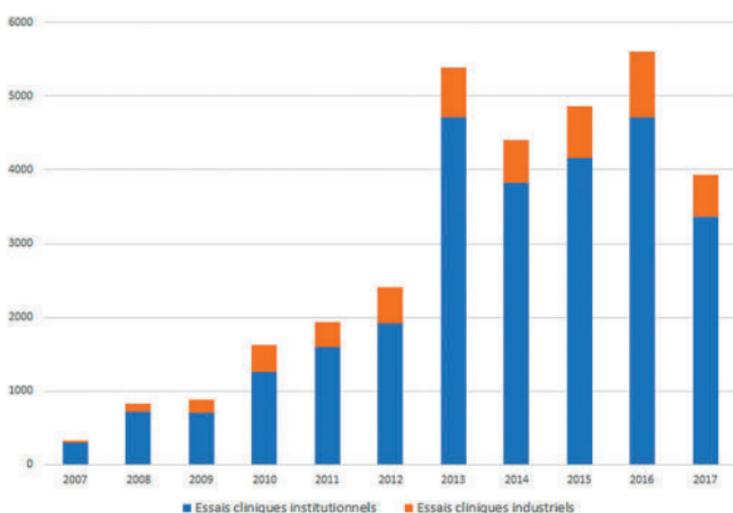
L'espérance de vie liée aux comorbidités hors cancer varie aussi selon les individus. En effet, si l'on observe l'espérance de vie liée à la démence, celle-ci peut varier de 3 à 12 ans selon le type de démence (espérance de vie inférieure dans les démences vasculaires par rapport à la maladie d'Alzheimer), le niveau d'étude (espérance de vie supérieure chez les hauts niveaux socio-culturels), et le sexe (espérance de vie supérieure chez les femmes)^{13,14}.

L'ensemble de ces constatations souligne bien l'importance de réaliser des essais thérapeutiques dans cette population.

Depuis plusieurs années, des mesures sont mises en place pour promouvoir les essais chez les patients âgés :

des recommandations internationales favorisent leur inclusion dans les essais cliniques, et au niveau français, des incitations nationales issues des différents « Plans Cancers », visent à améliorer leur prise en charge et la prise en compte de leurs besoins spécifiques.

En 2005, l'INCa a créé un registre des essais cliniques en cancérologie qui recense les essais académiques et industriels (Figure 4).



Source : ONCOG_EC19

Traitement : INCa - lesdonnees.e-cancer.fr

<http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-prise-en-charge-des-populations-specifiques/Oncogeriatric#ind23083>

Figure 4 : Évolution des inclusions de patients âgés de 75 ans et plus dans un essai clinique.

On observe que les essais qui incluent des patients au-delà de 75 ans sont en grande majorité institutionnels.

En 2013, l'analyse de ce registre a dénombré 122 essais ouverts pour les patients de plus de 18 ans sans limite supérieure d'âge, sans pouvoir préciser le nombre de patients de plus de 65 ans inclus dans ces essais. Seulement 14 d'entre eux étaient dédiés exclusivement à l'oncogériatrie (ouverts seulement aux patients de plus de 65 ans)¹⁵.

Une étude ayant pour thème les inclusions des sujets âgés dans les essais cliniques portant sur le cancer colorectal a montré que les patients âgés répondaient rarement aux critères d'inclusion, en raison notamment de leurs comorbidités. Ainsi, sur les 577 patients de 65 ans ou plus suivis dans cette étude, seulement 27 % d'entre

eux répondaient aux critères d'inclusion des essais en cours, et lorsqu'ils étaient éligibles, seuls les 2/3 étaient invités à participer à l'essai.

Au total, 12 % des patients avec cancer colorectal, âgés d'au moins 65 ans étaient inclus dans un essai. Cette proportion variait de 43 % pour les 45-60 ans à seulement 6 % pour les patients âgés d'au moins 80 ans et ne s'expliquait pas par la seule variation du *Performance Status* en fonction de l'âge¹⁶.

On retrouve ce même phénomène de sous-représentation des populations âgées dans les essais cliniques au niveau mondial, ce qu'illustre cette étude publiée en 2016, colligeant la proportion de patientes âgées incluses dans les essais des groupes coopérateurs de l'*Alliance for Clinical Trials in Oncology* portant sur les traitements systémiques du cancer du sein entre 1985 et 2012¹⁷.

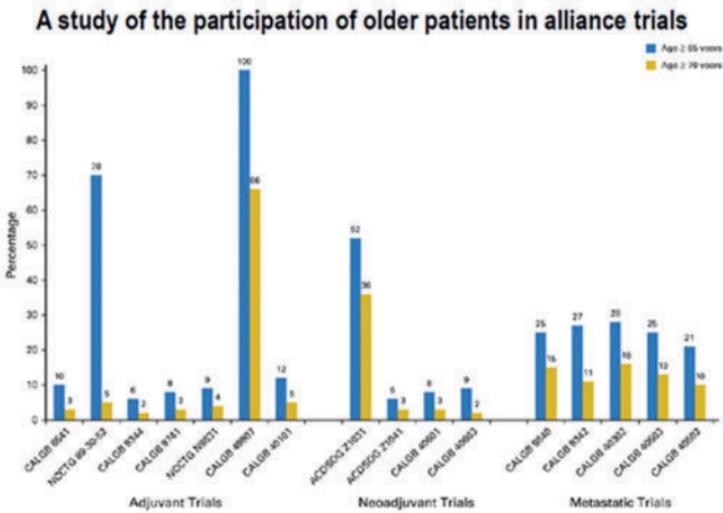


Figure 5 : Participation des patients âgés dans les essais de l'*Alliance for Clinical Trials in Oncology* pour un traitement systémique du cancer du sein¹⁷.

Même si on peut noter, au cours de ces 20 dernières années, une amélioration du nombre d'essais cliniques de phases I, II et III consacrés au traitement du cancer chez les patients âgés¹⁸, trop peu d'études leur sont consacrées. La conclusion reste la même : de nouvelles stratégies visant à accroître leur plus grande participation sont essentielles pour modifier de manière significative la base de données probantes pour cette population croissante de patients.

RÉFÉRENCES

- ¹ Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon : International Agency for Research on Cancer ; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, accessed February 2021).
- ² Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018 ; 103 : 356-87.
- ³ The European Cancer Information System, publié sur le site de la Commission Européenne, le 13 janvier 2022). ECIS - European Cancer Information System.
- ⁴ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.
- ⁵ Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques/Santé publique France. L'état de santé de la population en France Rapport 2017, 5. Principales causes de décès et de morbidité.
- ⁶ Rapport « Les cancers en France - Édition 2017 ». INCa.
- ⁷ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatry/Epidemiologie>
- ⁸ Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017, 80 p. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique>
- ⁹ IARC - the updated Globocan 2020 - 14th December 2020.
- ¹⁰ Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 274 p.
- ¹¹ État des lieux et perspectives en oncogériatrie. COLLECTION Rapports & synthèses ; INCa. Mai 2019. <https://www.e-cancer.fr/content/download/file/RAPONCOGER09>
- ¹² Walter L, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001 ; 285 : 2750-6.
- ¹³ Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M' Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, *et al.* A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1111-6.

¹⁴ Tom SE, Hubbard RA, Crane PK, Haneuse SJ, Bowen J, McCormick WC, *et al.* Characterization of dementia and Alzheimer disease in an older population: updated incidence and life expectancy with or without dementia. *Am J Public Health* 2015 ; 105 : 408-13.

¹⁵ Suivi du dispositif de prise en charge et de recherche clinique en oncogériatrie/état des lieux au 1^{er} janvier 2015. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Suivi-du-dispositif-de-prise-en-charge-et-de-recherche-clinique-en-oncogeriatie-Etat-des-lieux-au-1er-janvier-2015>

¹⁶ Canouï-Poitrine F, Lièvre A, Dayde F, Lopez-Trabada-Ataz D, Baumgaertner I, Dubreuil O, *et al.* Inclusion of Older Patients with Cancer in Clinical Trials: The SAGE Prospective Multicenter Cohort Survey. *Oncologist* 2019 ; 24 : e1351-9.

¹⁷ Freedman RA, Foster JC, Seisler DK, Lafky JM, Muss HB, Cohen HJ, *et al.* Accrual of Older Patients With Breast Cancer to Alliance Systemic Therapy Trials Over Time: Protocol A151527. *J Clin Oncol* 2016 ; 35 : 421-31.

¹⁸ Le Saux O, Falandry C, Gan HK, You B, Freyer G, Péron J. Inclusion of elderly patients in oncology clinical trials. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 1799-804.

CONCEPT DE FRAGILITÉ

*Johanne Poisson, Olivier Saint-Jean,
Mathilde Gisselbrecht*

3

L'analyse de la littérature traitant de la fragilité montre les strates historiques de sa définition. Les années 80 l'assimilent à la polyopathie et la perte de l'indépendance fonctionnelle, les années 90 au déclin cognitif et à la dénutrition à travers la sarcopénie qui en résulte. Ce dernier élément sera intégré à des cohortes prospectives et aboutira en 2001 à la publication des 5 critères de Fried¹, qui figent le champ de la fragilité physique et tentent de s'imposer comme définition unique de la fragilité. Une conférence sous l'égide de la Société Américaine de Gériatrie proposera en 2006 cependant une définition plus large : « la diminution de l'homéostasie et de la résistance face au stress qui augmente la vulnérabilité et les risques d'effets néfastes tels que la progression d'une maladie, les chutes, les incapacités et la mort prématurée par baisse des réserves fonctionnelles »².

Bien que floue, cette définition met au cœur de la fragilité deux notions essentielles : le pronostic et la notion de réserves fonctionnelles. Ainsi, la fragilité pourrait être assimilée aux facteurs de mauvais pronostic, ou plus exactement aux facteurs qui expliqueraient les écarts de pronostics observables entre un jeune et un vieux, ou entre deux vieux, soumis à un même événement

sanitaire. On comprend alors la complexité du concept et sa diversité, car dépendant du type d'événement étudié (une maladie aiguë ou chronique, l'avancée en âge), tout comme du mode de mesure et du terme du pronostic. La fragilité ne peut donc qu'être multiple. Les variables et les termes des résultats sont multiples en gériatrie : décès, évolution du cadre de vie, autonomie fonctionnelle physique et instrumentale, qualité de vie, réhospitalisation, etc., ce à court, moyen ou long terme. Dans deux exemples extrêmes (un cancer du sein non métastatique et un lymphome agressif stade 4 survenant chez une femme de 80 ans sans comorbidité), la fragilité, indiscutable au sens de ce qui conditionnera les pronostics, se mesurera bien différemment. Quant à la référence aux réserves fonctionnelles, toute passionnante qu'elle soit, celle-ci nous renvoie à notre incapacité à les mesurer. Basées sur des études de cohortes prospectives au long cours, les variables actuelles de la fragilité nous informent sur les facteurs prédictifs à long terme de la perte d'autonomie, des chutes, des hospitalisations. Ils sont mesurés par des outils statiques prédictifs (c'est le fondement de l'évaluation gériatrique standardisée). Mais ces outils statiques, s'ils mesurent un état actuel comparable à une référence moyenne, ne nous disent rien des réserves fonctionnelles d'un individu qui ne peuvent être mesurées que par des tests dynamiques mobilisant ces ressources. Si à la fragilité cognitive on peut associer l'idée du risque de confusion post-opératoire chez un sujet âgé sans déclin cognitif, comment mesurer chez un individu cette réserve, et sélectionner ainsi ceux qui pourraient bénéficier d'une action préventive ? Idem pour les capacités à faire face au risque d'aplasie post-chimiothérapie ou d'insuffisance cardiaque sous anthracyclines. Si certains avaient dans le passé proposé d'agresser pharmacologiquement ces malades (par exemple de bonnes doses de scopolamine pour démasquer le seuil de réserve cognitives), ces propositions sont peu recevables sur le plan éthique. Sarcopénie et dénutrition, déclin cognitif et fonctionnel, troubles de l'humeur sont parmi les facteurs de risques à long terme les plus connus. Malgré des zones de recouvrement entre éléments pronostiques à court et à long terme, ces facteurs prédisent mal la fragilité à court terme. La question de marqueurs biologiques de réserve fonctionnelle devient essentielle et doit être en bonne place dans l'agenda de la recherche.

En outre, la fragilité ne s'intéresse actuellement qu'aux facteurs intrinsèques propres aux patients. On évoque bien la disponibilité de système d'aide à domicile, mais c'est insuffisant pour décrire le rôle que jouent les facteurs extrinsèques et psychosociaux dans l'itinéraire médical d'un individu âgé. La nature du système de santé, la capacité d'usage optimal de l'offre sanitaire et sociale, la stratégie du patient vis-à-vis de son état de santé marquent profondément le pronostic. Ainsi, lorsque l'on est atteint d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, aller en ortho-gériatrie ou en orthopédie va impacter le pronostic vital à 6 mois d'une manière majeure³, même si l'on a la même fragilité !

Enfin, la littérature regorge d'outils d'évaluation ou de *screening* de la fragilité, chaque école vantant les mérites de son outil. La diversité du concept de fragilité fait que ces outils ne sont ni universels, ni comparables. Ainsi, appliquées à une cohorte de plus de 27 000 sujets de plus de 65 ans, huit échelles de fragilité mesurent sa prévalence dans une fourchette allant de 6,1 à 43,9 %⁴.

In fine, on comprend mieux l'importance du concept d'approche gériatrie globale, qui peut se passer d'outils standardisés en reposant sur une analyse clinique et biologique complète d'un malade âgé, de son environnement et de sa capacité à suivre un parcours de santé comportant les moyens optimaux de sa prise en charge. Cette approche doit déboucher sur un plan de soins et services intégrés, seuls garant de l'efficacité à moduler le pronostic⁵.

Au total, il n'existe pas une fragilité mais des axes de fragilité, sur lesquels nos capacités d'intervention seront diverses et le bénéfice hétérogène.

RÉFÉRENCES

¹ Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence from a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 ; 56 : M146-56.

² Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006 ; 54 : 991-1001.

³ Boddaert J, Cohen-Bittan J, Khiami F, Le Manach Y, Raux M, Beinis JY, *et al.* Postoperative admission to a dedicated geriatric unit decreases mortality in elderly patients with hip fracture. *PLoS One* 2014 ; 9 : e83795.

⁴ Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of Frailty Using Eight Commonly Used Scales and Comparison of Their Ability to Predict All-Cause Mortality. *J Am Geriatr Soc* 2013 ; 61 : 1537-51.

⁵ Ellis G, Whitehead MA, O'Neill D, Langhorn P, Robinson D. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2011 ; 343 : d6553.

SYNDROMES GÉRIATRIQUES

Florence Rollot-Trad

4

Qu'est-ce qu'un syndrome gériatrique (SG) ?

Un syndrome gériatrique (SG) est une situation de santé aux causes et conséquences multiples.

Ce n'est ni une maladie, ni un syndrome médical classique. La fréquence des SG augmente avec l'âge.

Plusieurs facteurs sont impliqués :

- des facteurs favorisants chroniques (ex : chute et maladie de Parkinson) incluant les effets du vieillissement (ex : sarcopénie et chute) ;
- des facteurs précipitants aigus (ex : infection, iatrogénie) ou intermittents (ex : hospitalisations répétées).

La liste des SG n'est pas exhaustive : chutes répétées, incontinence, malnutrition protéino-énergétique, perte d'autonomie, démence, syndrome confusionnel, ostéoporose fracturaire, escarres, troubles visuels et auditifs, dépression, isolement socio-familial, maltraitance, malaise-syncope, troubles du sommeil, troubles de la déglutition, troubles de la régulation thermique, etc.

Considérer les syndromes gériatriques en OncoGériatrie est essentiel

Dans la population âgée, la prévalence des SG serait plus élevée chez les patients atteints de cancer.

En plus du cancer, les SG ont des conséquences sur la morbi-mortalité, l'espérance de vie et la qualité de vie (QOL).

Les SG ont un impact sur :

- la faisabilité du traitement du cancer ;
- l'organisation, la mise en route du traitement du cancer ;
- l'efficacité, la tolérance et la poursuite du traitement.

Le cancer et ses traitements peuvent être des facteurs précipitants des SG qu'il faut anticiper au mieux.

Comment REPÉRER les syndromes gériatriques ?

Cet exercice requiert une démarche rigoureuse :

- procéder à une approche globale multidimensionnelle ;
- questionner (patient, entourage, soignants), regarder, écouter, examiner ;
- utiliser des échelles (ex : ADL, IADL) qui seront répétées au cours du suivi pour apprécier l'évolution des capacités du patient et les risques au cours du traitement ;
- recourir à des tests comme par exemple l'appui unipodal et la vitesse de marche pour évaluer le risque de chute, le MMS+ horloge ou la MOCA pour approcher le risque confusionnel post-opératoire, etc. ;
- réaliser des examens biologiques (ex : albuminémie, ionogramme sanguin, calcémie corrigée, TSH, fer et coefficient de saturation, CRP, etc.) qui seront guidés par la clinique.

Comment FAIRE FACE et FAIRE AVEC les syndromes gériatriques en OncoGériatrie ?

Le concept est de :

- réaliser une enquête étiologique pour corriger d'éventuels facteurs modifiables (ex : troubles métaboliques et/ou carenciels, déconditionnement physique, dépression, etc.) ;
- lutter contre l'aggravation et l'accumulation des SG, prévenir les décompensations d'organes et les pathologies en cascade ;

- favoriser le respect du calendrier des traitements systémiques (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie) et de radiothérapie, dans des conditions optimisées ;
- coordonner une prise en charge multidimensionnelle conduisant à des interventions organisées. Ceci exige une approche globale de l'état de santé, une hiérarchisation/priorisation des problèmes et des besoins de la personne ;
- proposer des interventions adaptées (liste non exhaustive) : rééducation motrice, soutien nutritionnel ou psychologique, appareillage (ex : appareil auditif, lunettes, ventilation nocturne), orthophonie, mise en place ou ré-organisation d'aides professionnelles ou matérielles, ajustement des ordonnances, adaptation (type, lieu) des soins (dents, pansements, médicaments...), etc.

Le repérage et la prise en compte des SG ont pour objectifs de préserver l'indépendance fonctionnelle et l'autonomie, de repousser l'institutionnalisation et garantir une qualité de vie la meilleure possible. À travers un regard et des actions multi-professionnelles, il s'agit de contribuer à l'efficacité et à une meilleure tolérance du traitement du cancer, quand celui-ci est possible.

RÉFÉRENCES

Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA* 1995 ; 273 : 1348-53.

Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007 ; 55 : 780-91.

Cicerchia M, Ceci M, Locatelli C, Gianni W, Repetto L. Geriatric syndromes in peri-operative elderly cancer patients. *Surg Oncol* 2010 ; 19 : 131-9.

Mohile SG, Fan L, Reeve E, Jean-Pierre P, Mustian K, Peppone L, et al. Association of cancer with geriatric syndromes in older Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1458-64.

Sostelly A, Henin E, Chauvenet L, Hardy-Bessard AC, Jestin-Le Tallec V, Kirsher S, et al. Can we predict chemo-induced hematotoxicity in elderly patients treated with pegylated liposomal doxorubicin? Results of a population-based model derived from the DOGMES phase II trial of the GINECO. *J Geriatr Oncol* 2013 ; 4 : 48-57.

Ramjaun A, Nassif MO, Krotneva S, Huang AR, Meguerditchian AN. Improved targeting of cancer care for older patients: A systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment. *J Geriatr Oncol* 2013 ; 4 : 271-81.

Paillaud E, Liuu E, Laurent M, Le Thuaut A, Vincent H, Raynaud-Simon A, et al. Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumour site and metastatic status. The ELCAPA-05 cohort study. *Clin Nutr* 2014 ; 33 : 330-5.

Magnuson A, Sattar S, Nightingale G, Saracino R, Skonecki E, Trevino KM. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults With Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy, and Depression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019 ; 39 : e96-e109.

ÉVALUATION DU PATIENT ÂGÉ ATTEINT DE CANCER

Djamel Ghebriou, Philippe Caillet

5

■ Screening

Djamel Ghebriou

Un tiers des cancers surviennent après 75 ans. Il est nécessaire d'identifier les patients âgés atteints de cancer qui présentent une vulnérabilité ou une fragilité gériatrique et de leur proposer une consultation spécialisée pour une évaluation gériatrique approfondie (EGA) avant de débiter le traitement anticancéreux. Le G8 est un outil de dépistage gériatrique qui a été validé par l'étude ONCODAGE¹ pour être utilisé par les équipes de cancérologie pour tout patient âgé atteint de cancer avant traitement (Annexe 1).

Il s'agit d'une étude multicentrique conduite entre août 2008 et mars 2010 ayant inclus 1 674 patients dont 1 597 éligibles avec un âge moyen de 78,2 ans. Le test G8 pouvait être administré par une infirmière ou un attaché de recherche clinique en moyenne en moins de 10 minutes, alors que l'EGA réalisée par un gériatre nécessitait environ 1 heure.

Le score G8 était anormal pour 68,4 % des patients. L'EGA était anormale chez plus de 80 % des patients. Le site primitif du cancer influait sur le pourcentage d'EGA et de G8 anormaux. La sensibilité du G8 est de 76,5 % et sa spécificité de 64,4 %.

Annexe 1 : Score G8

Items	Score
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
Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : < 80
SCORE TOTAL	0 - 17

Un score \leq à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatrique devant conduire à une consultation adaptée.

Un score G8 modifié^{2,3} avec une modification du seuil de polymédication à 6 médicaments par jour et l'ajout de 4 items IADL semble plus spécifique que le G8 pour détecter la fragilité chez les sujets âgés. Ce test est en cours de validation.

On notera que l'outil G8 semble peu pertinent dans sa fonction de dépistage chez les patients âgés atteints de cancer ORL, puisque 82 % des patients ont un score \leq 14 selon les résultats de l'étude ELAN-ONCOVAL.

Des études ont tenté de démontrer la valeur pronostique des tests de dépistage de la fragilité tels que le G8 ou le VES 13 dans le cadre de la prise en charge chimiothérapique de divers cancers, ou pour prédire des complications postopératoires ou post-chimiothérapie. Néanmoins, ces tests n'ont à ce jour pas d'autre indication que le dépistage de la fragilité qui est recommandé pour les patients âgés. Actuellement, ils ne modifient pas les algorithmes décisionnels de prise en charge du cancer au-delà de l'étape du *screening*.

RÉFÉRENCES

¹ Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, *et al.* Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014 ; 9 : e115060.

² Petit-Monéger A, Rainfray M, Soubeyran P, Bellera CA, Mathoulin-Pélissier S. Detection of frailty in elderly cancer patients: Improvement of the G8 screening test. *J Geriatr Oncol* 2016 ; 7 : 99-107.

³ Pamoukdjian F, Canoui-Poitaine F, Longelin-Lombard C, Aparicio T, Ganne N, Wind P, *et al.* Diagnostic performance of gait speed, G8 and G8 modified indices to screen for vulnerability in older cancer patients: the prospective PF-EC cohort study. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 50393-402.

■ Évaluation gériatrique approfondie

Philippe Caillet

L'âge chronologique ne peut définir à lui seul l'état de santé d'un patient âgé atteint de cancer, son espérance de vie, ou la tolérance d'un traitement antitumoral. En effet, la population âgée représente une population hétérogène en termes d'environnement social, d'autonomie, de statut nutritionnel, de statut cognitif et thymique, ou encore en termes de comorbidités dont l'incidence et le nombre augmentent souvent avec l'avancée en âge, à l'origine d'une polymédication importante. Cette hétérogénéité explique à la fois les variations importantes de l'espérance de vie à un âge donné, et la difficulté à établir des recommandations de prise en charge thérapeutique chez les patients âgés cancéreux. C'est pourquoi il est actuellement recommandé de réaliser une évaluation gériatrique approfondie (EGA) (ou *Comprehensive Geriatric Assessment*, CGA) chez les patients âgés atteints de cancer avant de décider du traitement¹, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un traitement systémique par chimiothérapie², car l'EGA constitue le meilleur moyen d'appréhender cette hétérogénéité.

L'EGA est une procédure diagnostique et interventionnelle, multidimensionnelle et pluridisciplinaire, qui permet d'évaluer l'état de santé global d'un patient âgé et de proposer une prise en charge adaptée à cet état de santé et aux problèmes identifiés. Elle repose sur l'utilisation d'outils validés qui analysent les principales dimensions du sujet âgé (environnement socio-économique, autonomie physique et psychique, état nutritionnel, état thymique, comorbidités, traitements). L'EGA permet une estimation individuelle du rapport bénéfice-risque dans la mesure où ses composants sont corrélés à la toxicité des traitements et à la mortalité³.

Intérêts de l'évaluation gériatrique approfondie

- *Environnement social*

L'isolement social constitue un risque indépendant de mortalité en population âgée générale, mais aussi chez les malades cancéreux âgés. L'évaluation de l'environnement social (conditions de vie, situation familiale, aides au domicile, personnes ressources dans l'entourage) permet de définir les modalités pratiques du

traitement (transport, gestion des situations d'urgence, maintien à domicile pendant le traitement), et d'anticiper la mise en place des aides nécessaires à la réalisation et/ou au suivi du traitement.

• *Autonomie*

En oncologie, le statut fonctionnel est apprécié par l'ECOG-PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*). En gériatrie, le statut fonctionnel est évalué par les scores ADL (*Activities of Daily Living*) et IADL (*Instrumental ADL*) qui apprécient l'autonomie du patient au travers de sa capacité à se prendre en charge lui-même pour les activités de la vie quotidienne.

En population générale, la dépendance pour une ADL ou plus est associée à une diminution de l'espérance de vie. L'altération de l'ADL, de l'IADL et du PS est corrélée à une augmentation du risque de complications postopératoires chez les malades âgés atteints de cancer traités par chirurgie. La dépendance pour une IADL ou plus peut diminuer la tolérance de la chimiothérapie. À plus long terme, la dépendance est associée à une augmentation de la mortalité, indépendamment de l'âge, du type et du stade de la tumeur, et du traitement.

L'existence d'un trouble de la marche, de chutes et/ou d'un risque de chute sont également des signes de perte d'autonomie (évaluation par le *Timed Get Up and Go Test* et le test d'appui unipodal). Le risque de chute est corrélé à une élévation de la mortalité chez le sujet âgé traité par chimiothérapie⁴.

La recherche d'une dépendance et/ou d'un risque de chute permet la mise en place des aides nécessaires pour pallier les difficultés du patient, d'une kinésithérapie active dans le but de permettre son maintien à domicile pendant le traitement.

• *État nutritionnel*

Fréquente chez le sujet âgé, la dénutrition constitue un facteur pronostique péjoratif associé à une diminution de la qualité de vie, une perte fonctionnelle, une augmentation de la durée d'hospitalisation, et une augmentation de la mortalité. Chez les patients âgés atteints de cancer, elle est associée à une augmentation du risque

de toxicité des chimiothérapies, une diminution de la réponse à ces traitements, ainsi qu'à une réduction de la survie. Une perte de poids (< 5 %) dans les six mois précédant une chimiothérapie est corrélée à une diminution de la survie et du taux de réponse à la chimiothérapie. Un score bas au MNA (*Mini-nutritional Assessment*) est associé à une augmentation du risque de mortalité chez les patients âgés traités par chimiothérapie⁴. L'hypoalbuminémie, corrélée à une augmentation de la mortalité toutes causes, constitue également un facteur de toxicité de la chimiothérapie. En cas de dénutrition, un suivi nutritionnel clinique et biologique, au mieux sous contrôle diététique, doit être instauré et une supplémentation nutritionnelle doit être prescrite.

• État cognitif

Les pathologies cognitives sont associées à une diminution de la survie globale en population âgée générale, comme chez les malades âgés atteints de cancer. Plus particulièrement, une altération cognitive préexistante peut s'aggraver en cours de chimiothérapie, être associée à une mauvaise tolérance de la chimiothérapie, ou encore à l'impossibilité de réaliser le traitement en intégralité. Une altération cognitive peut diminuer l'adhésion du patient au traitement par manque de compréhension, ou compromettre la réalisation de certains examens d'imagerie ou d'une radiothérapie qui nécessitent l'immobilité. Les troubles cognitifs induisent une augmentation des erreurs dans la prise médicamenteuse avec, pour conséquence, une possible diminution de l'efficacité du traitement ou un surcroît de toxicité.

En pratique clinique, le dépistage des troubles cognitifs est classiquement réalisé grâce au MMSE (*Mini Mental State Examination*). Le repérage d'une éventuelle altération cognitive est utile pour évaluer l'adhésion au traitement, et améliorer le suivi thérapeutique en proposant par exemple une surveillance infirmière à domicile et le renforcement du suivi conjoint par le médecin traitant, l'oncologue et le gériatre. Le suivi en consultation mémoire doit être discuté en fonction du pronostic global.

• État thymique

La dépression est associée à une altération de la qualité de vie et constitue un facteur de risque de morbi-mortalité

en population âgée générale. Chez le patient âgé cancéreux, elle constitue un facteur indépendant de toxicité des traitements, mais aussi de diminution de la survie globale et sans progression.

En cas de syndrome dépressif, le suivi psychologique et/ou le traitement antidépresseur permettent une amélioration de la qualité de vie du patient, et de son adhésion au traitement.

• Comorbidités et polymédication

Les comorbidités constituent un facteur pronostique majeur corrélé à une réduction de l'espérance de vie en population âgée générale. Chez les patients âgés cancéreux, elles sont également un facteur de mortalité indépendant du cancer, et sont associées à une moins bonne tolérance des traitements³. Les pathologies cardiovasculaires, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, l'insuffisance rénale chronique et l'anémie sont plus particulièrement associées à une diminution de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients âgés atteints de cancer. L'évaluation des comorbidités peut s'aider d'échelles telles que la CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*) ou l'index de Charlson qui ont également une valeur pronostique.

L'évaluation des comorbidités est indispensable pour estimer l'espérance de vie et rechercher des contre-indications au(x) traitement(s) envisagé(s). L'identification des comorbidités améliore leur prise en charge par la réalisation d'explorations complémentaires qui permettent une meilleure évaluation de leur sévérité et les adaptations thérapeutiques nécessaires chaque fois qu'elles ne sont pas stabilisées, ou qu'elles risquent d'interférer soit avec la pathologie cancéreuse elle-même, soit avec son traitement.

Les comorbidités sont fréquemment à l'origine d'une polymédication. Le traitement habituel doit être réévalué en fonction de la hiérarchisation des comorbidités, des traitements du cancer et du risque iatrogénique, afin de détecter les interactions médicamenteuses dans le traitement habituel et d'anticiper les interactions possibles avec les traitements anticancéreux (risque de diminution de l'efficacité ou d'augmentation des effets indésirables). Les traitements non indispensables devront être interrompus afin de limiter le risque iatrogénique⁵.

• Synthèse de l'EGA

Par sa valeur pronostique, l'EGA constitue une aide à la décision thérapeutique, en permettant une évaluation plus fine des risques et bénéfices liés à la prise en charge thérapeutique oncologique, ainsi qu'à la prise en charge globale du patient âgé atteint de cancer, en permettant aussi une optimisation de la prise en charge thérapeutique non oncologique^{6,7}. Le concept de Balducci et Extermann répartissant les patients en trois groupes définis par les données de l'EGA, a évolué au fil du temps. Les recommandations de la Société internationale d'oncogériatrie (SIOG) individualisent quatre groupes de patients dont le plan personnalisé de soin est défini par la capacité du patient à supporter le traitement contre le cancer⁸.

Les patients en bonne santé (« **vieillesse harmonieuse** »), sans comorbidité significative et autonomes (ADL et IADL normaux) sont considérés aptes à recevoir un traitement identique à celui proposé aux patients plus jeunes.

Les patients « **vulnérables** », avec une ou deux comorbidités significatives (niveau 3 au score CIRS-G), associées ou non à une ou plusieurs dépendances pour les IADL (autonomes pour les ADL), restent a priori éligibles à un traitement standard après instauration d'interventions gériatriques spécifiques.

Pour les patients « **fragiles** », avec trois comorbidités significatives ou plus (niveau 3 au CIRS-G) ou une comorbidité majeure (niveau 4 au CIRS-G), associées à une ou plusieurs dépendances pour les ADL, le traitement contre le cancer reste envisageable sous certaines conditions d'adaptation à l'état général du patient, et uniquement après mise en place d'interventions gériatriques spécifiques. En effet, certains patients fragiles peuvent avoir une espérance de vie non négligeable malgré leurs comorbidités qui peuvent être supérieures au pronostic de la pathologie cancéreuse. De ce fait, certains traitements spécifiques, y compris des chimiothérapies, peuvent être discutés à visée palliative, dans une optique de préservation de la qualité de vie.

Enfin, les patients « **très altérés** », atteints de plusieurs comorbidités lourdes, insuffisamment stabilisées et/ou à très haut risque de décompensation du fait du cancer ou de son traitement, en grande perte d'autonomie et

avec une altération très importante de leur état général, sont jugés trop fragiles pour recevoir un traitement spécifique du cancer. Leur prise en charge repose sur les traitements symptomatiques et les soins de supports avec un objectif exclusivement palliatif de préservation de la qualité de vie.

Conclusion

Les objectifs de l'EGA sont multiples :

- estimer l'espérance de vie en fonction des comorbidités et des syndromes gériatriques ;
- hiérarchiser les comorbidités, leur prise en charge, et leur valeur pronostique propre par rapport à celle du cancer ;
- déterminer les facteurs gériatriques et les comorbidités qui peuvent interférer avec le traitement du cancer ;
- mettre en place les actions correctives pour normaliser les problèmes identifiés, dans le cadre d'un plan personnalisé de soins ;
- assurer un suivi médico-psychosocial tout au long de la prise en charge du cancer.

Grâce à son caractère pluridisciplinaire et multidimensionnel, l'EGA identifie des problèmes souvent méconnus avant cette évaluation systématique, et susceptibles d'interférer avec la prise en charge thérapeutique ou l'évolution du cancer. Elle permet d'instaurer très tôt les soins de support nécessaires à une prise en charge thérapeutique optimale pour permettre d'améliorer la tolérance des traitements contre le cancer et de préserver la qualité de vie des patients âgés atteints de cancer.

RÉFÉRENCES

- ¹ Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, *et al.* International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 2595-603.
- ² Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, *et al.* Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 2326-47.
- ³ Frasca M, Soubeyran P, Bellera C, Rainfray M, Leffondre K, Mathoulin-Pélissier S, *et al.* Alterations in comprehensive geriatric assessment decrease survival of elderly patients with cancer. *Eur J Cancer* 2018 ; 90 : 10-8.
- ⁴ Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, *et al.* Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1829-34.
- ⁵ Beinse G, Reitter D, Segaux L, Carvahlo-Verlinde M, Rousseau B, Tournigand C, *et al.* Potential drug-drug interactions and risk of unplanned hospitalization in older patients with cancer: A survey of the prospective ELCAPA (ELderly CAncer PATients) cohort. *J Geriatr Oncol* 2020 ; 11 : 586-92.
- ⁶ Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, *et al.* Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3636-42.
- ⁷ Rostoft S, O'Donovan A, Soubeyran P, Alibhai SHM, Hamaker ME. Geriatric Assessment and Management in Cancer. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 2058-67.
- ⁸ Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Tournigand C, Lagrange JL, *et al.* Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients With Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 766-77.

PRISE EN CHARGE SOCIO-ENVIRONNEMENTALE

Sabrina Lodo

6

Introduction

Le 3 février 2021, la Commission européenne a présenté son plan de lutte contre le cancer. Un budget de 4 milliards d'euros sera dédié à différents programmes spécifiques tel que « l'Union européenne pour la santé » et à quatre domaines d'actions visant à :

- développer une politique de prévention durable ;
- améliorer la détection précoce du cancer ;
- améliorer le diagnostic et le traitement en œuvrant pour la réduction des inégalités d'accès aux soins face aux cancers dans l'UE ;
- améliorer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer, de ceux qui y ont survécu, en prenant également en considération les aidants.

Sans oublier le développement des nouvelles technologies et une attention particulière au cancer pédiatrique.

Le 4 février 2021, la France dévoile sa « future stratégie décennale de la lutte contre le cancer 2021-2030 ». Cette stratégie sera coordonnée par l'Institut National du Cancer qui a rédigé en 2019 le « cinquième rapport du plan cancer 2014-2019 ». Elle disposera d'un budget

de 1,74 milliard d'euros pour sa première feuille de route 2021-2025.

Quatre objectifs ambitieux :

- Réduire de 60 000/an le nombre de cancers évitables d'ici 2040.
- Dépister 1 million de personnes en plus par an à partir de 2025.
- Réduire de 2/3 à 1/3 le nombre de patients souffrant de séquelles 5 ans après un diagnostic.
- Infléchir significativement le rythme de progression du taux de survie des cancers de plus mauvais pronostic à l'horizon 2030.

Quatre axes stratégiques :

- Améliorer la prévention primaire comme secondaire ;
- Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie des patients pendant et après les traitements ;
- Lutter contre les cancers de mauvais pronostics chez l'adulte et chez l'enfant ;
- S'assurer que les progrès en matière de lutte contre les cancers bénéficient à tous.

Cet engagement de la France s'ajoutera à l'engagement européen pour une coopération européenne et internationale consolidée et approfondie.

En France, plus de 3,8 millions de personnes vivent ou ont eu à vivre avec le cancer. Elles se heurtent toujours à de multiples difficultés liées à l'organisation de la vie quotidienne. Nous présenterons ici les principaux dispositifs ainsi que les différents professionnels pouvant être sollicités pour intervenir dans l'accompagnement et la prise en charge sociale de la personne âgée.

Les principaux lieux d'accueil et d'information

• *Le Centre communal d'action sociale (CCAS)*

Sa mission est d'animer une action générale de prévention et de développement social dans la commune en liaison avec les institutions publiques et privées. Il peut intervenir sous la forme de prestations remboursables ou non remboursables (art. L123-5 du Casf). L'intéressé peut y déposer un dossier de demande d'aide sociale (contribution aux frais d'hébergement, ou d'aide à domicile). Le dossier est transmis puis instruit par le Conseil général du département. Au CCAS, la personne peut solliciter le service d'aide au maintien à domicile pour

la mise en place d'un service d'aide à domicile, d'un portage des repas, d'une téléassistance. Elle peut aussi solliciter un assistant social pour l'accompagner dans différentes démarches, [ouverture de droit à une couverture maladie complémentaire (CMUC), demande d'une aide financière].

DAC « Dispositif d'appui à la coordination » : l'objectif à fin juillet 2022 est l'unification des différents dispositifs cités ci-dessous en un guichet unique sans condition d'âge, ni de pathologie et quelle que soit la complexité de la situation.

- *Maison des aînés et des aidants (M2A)*

Existe dans chaque département. L'objectif est de centraliser les trois dispositifs de soutien gériatrique que sont :

- *Le Centre local d'information et de coordination (CLIC)*: lieu d'accueil, d'information et d'accompagnement dédié aux personnes âgées et à leur entourage. Selon le niveau de label du CLIC, il a pour mission :
 - niveau 1 : d'informer, d'accueillir et d'écouter ;
 - niveau 2 : d'effectuer une évaluation des besoins et d'élaborer un plan d'aide ;
 - niveau 3 : de mettre en œuvre le plan d'aide et de constituer des dossiers relatifs à la situation de la personne.

C'est aussi un lieu de coordination destiné à l'ensemble des professionnels qui interviennent auprès des personnes âgées. Ils exercent une vigilance en ce qui concerne l'état de l'offre et des besoins de leur territoire d'intervention. Les professionnels rattachés au CLIC ont principalement une formation de travailleur social [ANCCCLIC, Association nationale des coordinateurs et coordinations locales, anccllic.fr ; www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/resultats-annuaire]. Ayant une bonne connaissance des dispositifs et des différents prestataires de services (service d'aide à domicile, portage des repas, téléassistance, aménagement du domicile...), ils sont une source efficace de renseignements.

- *La Méthode d'action pour l'intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'autonomie (MAIA)*: l'objectif est notamment de s'assurer de la continuité des parcours des personnes âgées de 60 ans

et plus, afin d'éviter les ruptures de prise en charge. Un pilote est dédié à l'animation du projet, à l'identification des ressources, au pointage des dysfonctionnements ainsi qu'au développement des liens entre les différents intervenants. Un gestionnaire de cas est dédié à la prise en charge des situations complexes individuelles. Il devient alors l'interlocuteur direct de la personne, de son entourage pour coordonner les différentes actions de l'ensemble des professionnels pouvant être appelés à intervenir.

- *Le Parcours de santé des personnes âgées en risque de perte d'autonomie (PAERPA)* : il est déployé depuis 2014 sur des territoires pilotes. L'objectif est de maintenir la plus grande autonomie, le plus longtemps possible, dans le cadre de vie habituel de la personne âgée de plus de 75 ans. « En ayant les bons soins, prodigués par les bons professionnels, dans les bonnes structures au bon moment et le tout au meilleur coût ».

• *Les régimes de protection sociale*

Dotés d'un service social au sein des caisses d'assurance maladie qui a pour mission de favoriser l'accès aux soins, de contribuer au maintien à domicile, de soutenir les personnes atteintes de maladies longues et graves : par exemple dans la reconnaissance du cancer comme maladie professionnelle. C'est un service spécialisé qui agit sur un secteur géographique déterminé (www.ameli.fr, téléphone 3646, www.msa.fr, www.secu-independants.fr téléphone 3648, www.regimesspeciaux.org).

Lors de voyage dans un pays de l'Union européenne, de l'espace économique européen ou en Suisse, il est nécessaire de se munir de la carte européenne d'assurance maladie (si vous êtes à l'étranger +33 811 703 646).

• *Les établissements de soins*

Dans ces structures, le service social hospitalier concourt à prévenir les difficultés sociales ou médico-sociales. Il a pour mission d'accompagner les patients et leurs proches dans les différentes démarches administratives, de les soutenir dans l'organisation et la réalisation de leur projet.

• *Autres lieux d'informations*

- *La Caisse d'allocations familiales* : une par département (www.caf.fr). Selon la situation de la personne, différentes allocations peuvent être versées (Revenu de solidarité active, Allocation adulte handicapé, allocation logement...);
- *La Maison départementale des personnes handicapées (MDPH)* : une par département où intervient une équipe pluridisciplinaire qui soumet ses évaluations à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH). Celle-ci rend les décisions concernant les droits ou prestations spécifiques au handicap (Prestation de compensation du handicap (PCH), cartes mobilité inclusion qui remplace les cartes de priorité pour personnes handicapées ou de stationnement...);
- *Le comité départemental de la ligue contre le cancer* (www.ligue-cancer.net, téléphone 0800 940 939 pour appeler le service juridique et obtenir un rendez-vous avec un avocat de permanence taper 3);
- *Les réseaux régionaux de cancérologie*, les kiosques d'informations sur le cancer (www.e-cancer.fr), les accueils cancer de la ville de Paris (www.paris.fr), ainsi que des Espaces de rencontres et d'informations (ERI) hébergés par des centres de lutte contre le cancer ou par des hôpitaux (coordonnées consultables sur www.e-cancer.fr/patients-et-proches).

Les principaux dispositifs d'aide à la personne

- **Le Service d'aide et d'accompagnement à domicile (SAAD)**

Pour exercer son activité auprès des personnes âgées, le service d'aide à domicile doit être agréé. Deux statuts d'intervention sont possibles en prestataire et/ou en mandataire. En prestataire, le SAAD agit en qualité d'employeur. En mandataire, le SAAD apporte un appui technique pour l'ensemble des actes administratifs mais la personne âgée est l'employeur (<https://monaideadomicile.paris.fr>). Le SAAD emploie des professionnels qui peuvent intervenir en qualité :

- *d'aide-ménagère* pour apporter une aide uniquement à la réalisation des tâches de la vie quotidienne (ménage, courses, sortie à l'extérieur...);

- *d'auxiliaire de vie sociale* pour apporter une aide à la vie quotidienne. Elle est également autorisée à superviser la prise des traitements (préparée par un infirmier) et à réaliser des soins d'hygiène simples ;
- *de garde-malade* pour apporter une aide à la personne de jour comme de nuit.

La personne âgée peut choisir de recourir à l'emploi direct. Dans ce cas, elle effectue seule les obligations d'un employeur, ainsi que toutes les démarches administratives afférentes à ce statut (déclaration à l'URSSAF, contrat de travail, licenciement...). Pour faciliter l'ensemble de ces démarches, la personne peut utiliser le chèque emploi service universel (CESU, <https://www.cesu.urssas.fr>) et se reporter aux sites d'informations suivants : www.pole-emploi.fr, www.entreprises.gouv.fr/services-a-la-personne, www.service-public.fr. La présence d'un entourage attentif étant souvent capitale dans l'organisation du maintien à domicile de la personne âgée malade, le législateur a prévu :

- Le « *congé de proche aidant* » permet, sous certaines conditions, à un salarié de droit privé de suspendre ou de réduire son activité professionnelle pour accompagner un proche en très grande perte d'autonomie et vivant en France. Pour les fonctionnaires, deux procédés similaires sont la disponibilité et le temps partiel de droit. L'employeur ne peut pas refuser ce congé et sa durée maximale est d'un an sur l'ensemble de la carrière du salarié. Ce congé n'est pas rémunéré par l'employeur mais le salarié peut percevoir dans la limite de 66 jours une Allocation Journalière du Proche Aidant d'un montant de 58,59 € par jour et de 30,47 € par demi-journée ;
- Le « *congé de solidarité familiale* » a pour objectif de permettre aux aidants qui le souhaitent de stopper provisoirement leur activité professionnelle afin de s'occuper de leur proche malade en fin de vie (<http://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/aider-un-proche/travailler-et-aider-un-proche>). L'employeur ne peut pas refuser ce congé, d'une durée maximale de trois mois renouvelable une fois dès lors que l'ensemble des conditions sont remplies. Ce congé n'est pas rémunéré par l'employeur mais le salarié peut demander à percevoir une Allocation Journalière d'Accompagnement à domicile d'une personne en fin de vie dont le montant est de 59,63 € par jour et de 29,82 € par jour si la cessation d'activité est partielle.

Les principaux dispositifs de soins à domicile

• *Les Services de soins infirmiers à domicile (SSIAD)*

Comme les infirmiers libéraux, ils interviennent sur prescription médicale. Celle-ci précise la fréquence des passages et la nature des actes. Y exercent aussi des aides-soignants et parfois des ergothérapeutes, des psychologues... (Union nationale de l'aide, www.una.fr).

• *L'Hospitalisation à domicile (HAD)*

Permet une prise en charge des soins 24h/24, avec l'installation si nécessaire de matériel médical et technique (Fédération nationale des établissements d'hospitalisation à domicile www.fnehad.fr). Elle se met en place le plus souvent à la demande du médecin hospitalier après l'acceptation du médecin coordonnateur de l'HAD et l'avis favorable du médecin traitant. Plusieurs professionnels de santé collaborent (psychologue, rééducateur, orthophoniste, assistante sociale...).

• *Les prestataires de santé à domicile*

Ce sont des entreprises spécialisées dans la technologie médicale de soins à domicile. Ils fournissent la location ou la vente de matériel (lit adaptable, protections urinaires, déambulateur...), de l'équipement pour l'assistance respiratoire, des produits et services pour des perfusions ou la nutrition. La mise en place de ce matériel avec une prise en charge par la caisse d'assurance maladie se fait avec une prescription médicale.

• *L'Hôpital de jour (HDJ)*

Assure une prise en charge durant la journée des traitements par les professionnels de santé. La personne peut s'y rendre en ambulance ou par ses propres moyens.

Ces dispositifs sont pris en charge par la caisse d'assurance maladie avec une prescription médicale (à 100 % quand la pathologie est répertoriée sur la liste des affections de longue durée).

Les principaux dispositifs d'aide technique

• *Le portage des repas*

Il peut être proposé par les CCAS ou par d'autres prestataires choisis par la personne. Ces repas sont adaptés aux différents régimes alimentaires et le conditionnement est prévu pour être réchauffé et ouvert très facilement.

• *La téléassistance*

Le prestataire choisi par la personne installe un système d'alerte qui se déclenche par simple pression sur un émetteur porté en permanence par la personne. Ce signal est relayé à un centre de téléassistance qui prévient l'entourage ou qui contacte les secours appropriés. Avec les progrès techniques se développent des systèmes de géolocalisation qui fonctionnent également à l'extérieur du domicile, ou des détecteurs automatiques de chutes.

• *Les aménagements du domicile*

Ils permettent de sécuriser l'environnement immédiat de la personne âgée, par exemple en limitant le risque de chute, en gérant avec une télécommande l'ouverture et la fermeture automatique des volets, en achetant ou en louant du matériel spécifique (rehausseur de cuvette de wc, lit médicalisé, revêtement de sol anti-dérapant...). Certains de ces matériels requièrent une prescription médicale pour une prise en charge totale ou partielle par la caisse d'assurance maladie. Pour des aménagements plus importants, le PACT du département ou l'ANAH (Agence nationale pour l'amélioration de l'habitat, téléphone, 0 820 15 15 15 ; www.anah.fr) peuvent être sollicités pour obtenir sous certaines conditions une participation financière.

Les principaux dispositifs de financement

Il existe plusieurs modes de prise en charge financière. Les demandes peuvent se faire auprès de différents organismes tel que le CCAS, le département, les caisses de retraite, les caisses d'assurance maladie, les mutuelles (selon le contrat), la CAF (www.caf.fr)...

- **L'Allocation personnalisée d'autonomie (APA) à domicile**

Elle s'adresse aux personnes de plus de 60 ans en perte d'autonomie. Son objectif est de contribuer au paiement des dépenses pour compenser la perte d'autonomie. La demande d'APA est déposée au Conseil général du lieu de résidence du demandeur. L'autonomie est évaluée en s'appuyant sur la grille nationale AGGIR (GIR de 1 à 6, formulaire cerfa n° 11510*01). Seule une évaluation en GIR 1 à 4 ouvre un droit au versement de l'allocation. Le montant de la participation financière prend en considération le degré de dépendance et la situation économique du demandeur. Si les revenus sont inférieurs à 816,65 €/mois, aucune participation financière ne sera demandée. Ainsi pour un GIR 1 le montant attribué est de 1 807,89 €/mois, pour un GIR 2 il est de 1 462,08 €/mois, pour un GIR 3 de 1 056,57 €/mois et pour un GIR 4 de 705,13 €/mois.

Pour les revenus compris entre 816,65 €/mois et 3 007,51 €/mois, la participation financière est modérée suivant le coût du plan d'aide proposé.

Pour les revenus supérieurs à 3 007,51 €/mois, le bénéficiaire percevra que 10 % de la somme allouée.

L'évaluation de la perte d'autonomie se fait au domicile de la personne par l'équipe médico-sociale de l'APA afin d'établir le plan d'aide qui sera proposé au demandeur. Une fois le dossier complet, le département a deux mois pour donner une réponse. Toutefois, une demande d'APA peut être sollicitée en urgence quand la situation de la personne l'exige.

Depuis janvier 2017, la « carte de mobilité inclusion » (www.cnsa.fr/documentation-et-donnees/formulaires) permet de faire une demande de carte européenne de stationnement et de carte d'invalidité conjointement à une demande d'APA selon le GIR dont la personne relève.

Si la personne ne relève pas d'une APA, elle peut solliciter les prestations sociales de sa caisse de retraite : par exemple, la CNAV propose une aide au retour à domicile après une hospitalisation (ARDH) ou l'aide aux situations de ruptures (l'ASIR). Elle permet d'attribuer rapidement un financement pour une durée maximale de trois mois et plafonnée à 1 800 € (téléphone 3960,

de l'étranger, d'une box ou d'un mobile 09 71 10 39 60, www.lassuranceretraite.fr). Cette somme est destinée, après la réalisation d'un plan d'aide personnalisé, à la mise en place d'une aide à domicile, de matériel technique, d'un portage de repas, d'une téléassistance... Elle est incompatible avec l'APA.

- **L'aide sociale à domicile**

Elle s'adresse aux personnes de plus de 65 ans ou de 60 ans en cas d'inaptitude au travail et qui n'ont pas de ressources suffisantes pour faire face aux dépenses consécutives à la perte d'autonomie. La demande d'aide sociale est déposée auprès du CCAS de son domicile. Elle est ensuite envoyée pour décision d'attribution ou de rejet au Conseil général. L'aide à domicile participe au paiement de la prestation du service d'aide à domicile et/ou des repas. Contrairement à l'APA, l'aide sociale est récupérable sur la succession du demandeur selon les conditions définies par le département.

- **Le Fonds national d'action sanitaire et social (FNASS)**

Il s'adresse aux personnes qui ont une prise en charge palliative attestée par le médecin qui assure le suivi palliatif (www.sfap.org). Cette aide financière est attribuée sous condition de ressources. Elle sert à financer des prestations et des fournitures non prises en charge par ailleurs. Elle est versée en complément de l'APA, l'ARDH... La demande se fait auprès de la caisse primaire d'assurance maladie dont dépend le patient. Elle est gérée par la CNAVTS.

Toutefois dans certaines circonstances, le maintien à domicile de la personne âgée n'est plus réalisable. Il est alors nécessaire d'envisager son admission dans un établissement d'accueil pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou dans une unité de soins de longue durée (USLD). Se développe également la possibilité d'un hébergement familial. La personne peut habiter chez « un accueillant familial » agréé par le département en échange d'une rémunération (www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/choisir-un-hebergement/vivre-en-accueil-familial).

Les principaux dispositifs d'hébergement

- **Les Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)**

Ils doivent assurer à leur résident une qualité de vie avec une prise en charge médicalisée adaptée à leur besoin. Ils accueillent des personnes âgées, qui ne peuvent ou ne souhaitent plus rester à leur domicile. Lorsque la demande d'admission (cerfa n° 14732*01) est déposée, elle est effective après l'avis du médecin coordonnateur de l'établissement et la confirmation du demandeur.

- **Les Unités de soins de longue durée (USLD)**

Elles doivent assurer à leur résident une prise en charge médicalisée continue. Elles sont destinées à des personnes âgées polyopathologiques en grande perte d'autonomie qui requièrent des traitements prolongés. Ce sont des établissements sanitaires, le plus souvent attachés à une structure hospitalière. Comme pour les EHPAD, l'admission se fait après un avis médical.

Les principaux dispositifs de financement

La tarification d'un EHPAD comme celui d'une USLD est composée d'un tarif soins, d'hébergement et dépendance. Le tarif soins est pris en charge par la caisse d'assurance maladie de la personne, le tarif hébergement est à la charge de la personne et le tarif dépendance est calculé en fonction de son degré de dépendance. Si les revenus de la personne âgée sont insuffisants, pour régler le forfait hébergement, elle peut faire une demande d'aide sociale hébergement à condition que celui-ci soit agréé par le département. En ce qui concerne le forfait dépendance, elle doit déposer une demande d'allocation personnalisée d'autonomie en établissement.

- **L'aide sociale à l'hébergement**

La demande s'effectue, pour partie, comme pour l'aide sociale à domicile. Le bénéficiaire participe à hauteur de 90 % de ses revenus (quand il y a un conjoint, le pourcentage de la participation peut être calculé différemment). Le conjoint participe au titre du devoir de secours mutuel. Les ascendants et descendants sont tenus à l'obligation alimentaire. C'est le juge des affaires

familiales, qui après une évaluation de la situation économique de chacun, fixe le montant de la participation financière. De plus une hypothèque légale est prise par le département sur les biens immobiliers, et la récupération s'effectue sur la succession du demandeur au premier euro.

- **L'Aide personnalisée d'autonomie (APA) en établissement**

La demande s'effectue, pour partie, comme pour l'APA à domicile. L'évaluation est réalisée par le médecin coordonnateur de l'établissement. Il y a trois tarifs de dépendance 1-2, 3-4 et 5-6. Le montant de l'APA en établissement est égal à la différence entre le tarif dépendance de l'établissement correspondant au GIR du résident et la participation qui reste à sa charge. Il existe des simulateurs de calcul pour évaluer le montant de son APA notamment sur le site de www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr. Si la personne bénéficie déjà d'une APA à domicile, la somme attribuée pour une APA en établissement sera différente.

L'ensemble de la mise en place de ces dispositifs requiert l'adhésion et l'approbation de la personne âgée. Quand celle-ci est dans l'incapacité intellectuelle ou physique d'exprimer sa volonté et d'effectuer elle-même ses démarches, il peut parfois être nécessaire de faire une demande de protection juridique. Le représentant légal, désigné par le juge des tutelles, peut alors agir dans l'intérêt du majeur à protéger.

Les principaux dispositifs de protection juridique

La demande se fait par courrier recommandé, auprès du juge des tutelles du tribunal d'instance du domicile du majeur à protéger, quand celle-ci est formulée par la personne elle-même ou son entourage familial proche. La demande se fait auprès du procureur de la république quand elle est formulée par un tiers, type personnels d'établissements médico-sociaux. C'est alors le procureur de la république qui évalue si la demande doit être transmise au juge des tutelles. Celle-ci contient l'expertise du médecin expert figurant sur la liste établie par le procureur de la république, un formulaire unique de requête, complété avec les informations qui expliquent la nécessité de recourir à une protection

juridique. Le juge des tutelles statuera sur la mesure de protection juridique la plus appropriée lui permettant ainsi d'individualiser les mesures qu'il prononcera (loi 2018-222 du 23 mars 2019 réforme de la justice, droit de la famille et droit des personnes) (www.service-public.fr/particuliers/vosdroits).

• *La sauvegarde de justice*

C'est une mesure de protection juridique d'urgence et provisoire d'un an, renouvelable une fois. Elle permet à la personne de continuer d'exercer en partie les actes de la vie civile. Dans certaines situations complexes, le juge des tutelles peut désigner un mandataire spécial qui effectue alors seul les actes mentionnés dans l'ordonnance. Cette mesure donne la possibilité de contester certains actes qui ne sont pas dans l'intérêt du majeur.

• *La curatelle*

C'est une mesure de protection juridique qui est retenue pour des personnes qui, sans être totalement en incapacité d'agir, nécessitent d'être conseillées ou contrôlées d'une manière continue dans les actes de la vie civile. Elle est d'une durée maximale de cinq ans. Le juge peut la renouveler.

Les types de curatelle :

- *la curatelle simple* : le majeur sera assisté pour les actes de disposition uniquement ;
- *la curatelle renforcée* : le majeur sera assisté pour les actes de disposition, mais son curateur perçoit également les ressources du majeur sur un compte ouvert au nom de celui-ci ;
- *la curatelle aménagée* : le juge détermine au cas par cas les actes que la personne peut réaliser seule.

• *La tutelle*

C'est une mesure de protection juridique qui est retenue pour des personnes qui sont dans la totale incapacité d'agir et qui nécessitent d'être représentées pour l'ensemble des actes de la vie civile. Le juge peut décréter que le majeur à protéger prenne seul les décisions concernant sa personne (choix du lieu de vie par exemple). Comme la curatelle, elle est d'une durée maximale de cinq ans, renouvelable.

La réforme de 2007, applicable en 2009 après avoir modifié le régime des protections juridiques, instaure le mandat de protection future. Il s'agit d'un contrat qui permet à une personne (le mandant) d'organiser à l'avance sa protection (de ses biens et/ou de sa personne) en désignant, avec son accord, une autre personne (le mandataire). Le mandat peut s'établir sous seing privé ou par mandat notarié (cerfa n° 13592*02, n° 51226*02). Il prend effet lorsqu'un médecin expert constate l'incapacité du mandant à agir et qu'il est authentifié par le greffe du tribunal d'instance. La loi du 23 mars 2019 confirme la primauté du mandat de protection future une fois celui-ci mis en œuvre.

Avec l'ordonnance n° 2015-1288 du 15 octobre 2015 applicable au 1^{er} janvier 2016, le législateur instaure l'habilitation familiale. Il s'agit de faciliter les démarches qui donnent la possibilité à un proche d'agir au nom d'une personne qui se trouve dans l'incapacité de manifester sa volonté. La loi du 23 mars 2019 élargit cette mesure à la personne qui est « dans l'impossibilité de pourvoir seule à ses intérêts en raison d'une altération, médicalement constatée, soit de ses facultés mentales, soit de ses facultés corporelles ». L'habilitation familiale peut être demandée directement au juge (modèle de requête : <https://www.service-public.fr/particuliers/vos-droits/R45193>) avec un certificat médical réalisé par un médecin expert agréé. Néanmoins, il ne s'agit pas d'une mesure de protection juridique. Une fois la personne habilitée désignée, il n'y a plus d'intervention ni de contrôle du juge des tutelles. La représentation de la personne peut être limitée à quelques actes ou bien être générale. Elle nécessite donc une bonne entente entre les différents proches concernés (<http://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/aider-un-proche/protéger-son-proche-les-differentes-mesures/lhabilitation-familiale>).

Conclusion

L'accompagnement et la prise en charge de la personne âgée fragilisée par la maladie sont souvent complexes. Il est primordial d'avoir une bonne compréhension de ce qu'exige sa situation en tenant compte de l'ensemble des différents éléments (pathologique, social, économique, environnemental...) qui interagissent dans son quotidien sur son bien-être.

HAD ET RÉSEAUX GÉRIATRIQUES, ONCOLOGIQUES ET DE SOINS PALLIATIFS

*Matthieu de Stampa,
Nicolas Seramy*

7

Les réseaux de santé

Ils ont pu bénéficier d'un financement pérenne et se sont développés à partir des années 2000. Leurs missions sont clairement définies dans les textes fondateurs, en particulier dans le code de la santé publique.

Depuis le 4 mars 2002, les réseaux de santé ont une définition officielle (Code de la santé publique, article L. 6321-1) : « *Les réseaux de santé ont pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins. Ils peuvent participer à des actions de santé publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations* ».

Les réseaux de santé qui sont, pour la plupart, sous forme d'association (loi 1901) n'ont pas pour mission de prescrire ou de se substituer aux professionnels existants. Leur plus-value réside dans une expertise, en particulier en soins palliatifs et en gérontologie, et surtout

HAD et réseaux gériatriques, oncologiques et de soins palliatifs

un appui aux professionnels de ville, y compris aux structures comme les HAD.

Dans ces typologies de réseau, l'évaluation à domicile pluridisciplinaire et la coordination des acteurs de soins sont essentielles.

Par leurs évaluations pluridisciplinaires globales et leurs actions de coordination des acteurs de soins, les réseaux participent ainsi à l'amélioration de la qualité de la prise en charge et des services rendus aux patients et aux familles.

Ils consolident la continuité des soins à domicile, permettent une prise en compte plus globale des besoins des patients sur leurs lieux de vie, favorisent une prise en charge de proximité, incitent et diffusent le respect des règles de bonnes pratiques auprès des professionnels de premier recours, favorisent le lien « ville - hôpital ».

Les réseaux viennent, en qualité de « structures de coordination d'appui », soutenir le parcours coordonné de soins du patient, notamment pour les situations de santé dites « complexes » nécessitant l'intervention conjointe de professionnels de santé médico-sociaux et sociaux.

La coordination du parcours de santé, objet premier de la mission d'un réseau, organise une meilleure prise en charge en termes d'orientation dans le système, d'utilisation des outils de prise en charge d'un territoire, de programmation des étapes diagnostiques et thérapeutiques et d'organisation du suivi.

Cette coordination se distingue de la coordination clinique qui fait strictement référence aux aspects médicaux et relève des missions des professionnels de santé de terrain et en première ligne de médecins traitants (réforme du médecin traitant du 13 août 2004).

Les équipes des réseaux peuvent comporter des médecins : médecins de soins palliatifs et/ou spécialistes de la prise en charge de la douleur, des infirmières, des assistantes sociales, des psychologues, une secrétaire.

En fonction des choix faits par les promoteurs des réseaux et/ou des arbitrages faits par les financeurs, la pluridisciplinarité de ces équipes est parfois beaucoup plus pauvre.

Les professionnels des réseaux de santé co-construisent le parcours de santé du patient avec l'ensemble des professionnels impliqués dans le parcours du patient, en particulier avec le médecin généraliste, au travers du Plan Personnalisé de Santé (PPS) proposé par la HAS (juillet 2013), éventuellement adapté au niveau territorial selon les problématiques rencontrées.

Plusieurs acteurs/dispositifs/structures peuvent intervenir dans le processus d'appui à la coordination des parcours de santé complexes. Les réseaux de santé ont la charge de veiller, avec l'ARS et l'ensemble de leurs partenaires, à ce que les missions de chacun soient bien définies et mises en œuvre de manière complémentaire, afin d'assurer une coordination et une offre de services optimales et lisibles pour les professionnels comme pour les patients sur chaque territoire.

Évolution actuelle

Les réseaux, à leurs origines monothématiques, se transforment sous l'impulsion de la DGOS et des Agences Régionales de Santé en réseaux pluri-thématiques.

Force est de constater que la chronicisation des pathologies, le développement d'états polyopathologiques, la montée de la dépendance liée à l'âge ou au handicap, l'isolement, la précarisation sociale contribuent à générer des parcours de santé de plus en plus complexes et intriqués, élargissant la coordination à des champs thématiques pluriels.

Il est apparu dès lors nécessaire de faire évoluer les réseaux vers une mission principale d'appui aux équipes de premier recours, vers une polyvalence plus complète de réponse et le pluri-thématisme.

La notion d'appui pluri-thématique recouvre l'appui aux situations complexes qui réunissent plusieurs pathologies et/ou tranches d'âges, sans pour autant les concerner toutes (exemple : gérontologie, cancérologie et soins palliatifs, mais pas diabétologie).

La plupart des réseaux actuels ont pour compétences les soins palliatifs, la gériatrie et la cancérologie.

Le but de tels regroupements est une meilleure lisibilité par les professionnels et les patients et, bien sûr, un moindre coût par une mutualisation des moyens.

Ces regroupements sont aussi l'occasion de redessiner la carte de leur implantation afin de rendre celle-ci cohérente en termes géographique et en bassins de population d'importances équivalentes (territoire s'accrochant aux territoires définis pour les MAIA).

Ces évolutions des réseaux de santé s'inscrivent pleinement dans la perspective de mise en place des « plateformes territoriales d'appui à la coordination » telles que définies par l'article 14 du projet de loi de santé, ou plus récemment des Dispositifs d'Appui à la Coordination (DAC) élargie aux parcours de santé « tout âge, toute pathologie » ressentie comme complexe par tout professionnel de terrain intervenant au domicile d'un patient.

Ces DACs, prémices de la mutualisation des moyens réseau et MAIA (et pour certain territoire des Clics) préfigure sans doute l'outil de coordination d'appui à venir, intégrant plusieurs niveaux de coordination et d'intervention auprès des patients (simple orientation des patients dans le système médicosocial, évaluation médico-sociale, insertion dans les filières de soins identifiées d'un territoire, suivi de situations complexes).

Le déploiement progressif d'un outil numérique de coordination entre professionnels de santé (TERR-eSANTÉ) consolide ces nouvelles orientations et réorganisations de l'accompagnement des parcours de santé.

Dans ce contexte, l'avenir des réseaux dans leur forme actuelle reste en pointillé et très probablement plus à envisager sous forme intégrée aux DAC, en étroite collaboration avec les équipes mobiles intra et extra-hospitalières porteuses à terme des différentes expertises sous citées.

Réseaux de santé et soins palliatifs

Leur mission et leur fonctionnement restent les mêmes depuis leur création.

Ils assurent une expertise médico-psycho-sociale au domicile des patients et assurent un accompagnement des patients et des proches.

Les situations palliatives étant évolutives parfois sur une courte temporalité, la réévaluation des situations est donc plus fréquente qu'en gériatrie ou oncologie.

L'accompagnement des professionnels de ville dans ces situations lourdes cliniquement et émotionnellement est fondamentale pour rompre leur isolement et leur permettre d'assurer une prise en charge de qualité.

Les réseaux de soins palliatifs sont censés assurer une astreinte au moins téléphonique 24 h/24.

Réseaux de santé et gériatrie

La pluridisciplinarité apportée au domicile des patients a aussi une grande importance.

Outre la spécificité du maintien à domicile à long terme de patients présentant des troubles cognitifs majeurs avec parfois un refus de soins, la prise en charge gérontologique, par essence globale avec souvent des problématiques sociales et médicales intimement liées, apporte déjà sur le domicile des réponses élargies sociales, sanitaires et médicales de la part des réseaux.

Leur accompagnement et leur vigilance quant aux ruptures de parcours aux conséquences lourdes pour le patient âgé a toujours été un volet majeur de l'activité des réseaux gérontologiques.

De même, leur soutien aux équipes de premiers recours sur ces situations complexes, aussi bien médicalement que socialement ou environnementalement, reste prépondérant dans leur action et appui vis-à-vis des professionnels de santé, des usagers et de leurs aidants, souvent dépassés soit par le morcellement des compétences des professionnels (médicales/sociales/juridiques...), soit par la méconnaissance des outils de prise en charge proposés par les filières gérontologiques hospitalières et extrahospitalières territoriales.

L'organisation des parcours des patients dans l'utilisation des ressources hospitalières gériatriques est un volet majeur des réseaux dans la thématique gérontologique (le suivi des patients n'est pas aussi constant que dans les soins palliatifs).

Le lien avec les services sociaux est fondamental (l'appui aux professionnels de ville peut être une expertise gériatrique à domicile quand c'est indispensable, mais consiste surtout à une bonne utilisation des filières gériatriques et sociales).

HAD et réseaux gériatriques, oncologiques et de soins palliatifs

Réseaux de santé et cancérologie

Il n'existe pas encore de cahier des charges précis des réseaux de cancérologie, les actions menées par ceux-ci sont donc assez variables en fonction des territoires.

Néanmoins, la plupart assurent des soins de support, ce qui est assez proche des missions des réseaux de soins palliatifs. Leur association prend donc tout son sens.

Leurs autres missions peuvent aller de l'organisation du dépistage de certains cancers à l'organisation de la surveillance des chimiothérapies, en particulier orales.

Certains ont une activité oncogériatrique propre.

Les plus-values des réseaux en soins palliatifs, gériatrie et cancérologie

Les réseaux ne sont pas des établissements de santé et leur rôle n'est pas la prescription ou la prise en charge directe, même si le conseil peut s'y apparenter.

Leur richesse réside dans leur grande expertise des prises en charge complexes.

Complexité intrinsèque du fait des parcours des patients entre la ville et l'hôpital difficiles à gérer sans structure de coordination adéquate. Complexité par la nature chronique des pathologies avec un retentissement sur la vie quotidienne très évolutif. Complexité liée aux multiples facettes médico-psycho-sociales.

L'expertise des réseaux ne se limite pas à une expertise purement médicale, elle découle de leur parfaite connaissance du territoire sur lequel ils travaillent, pas seulement la connaissance des ressources mais aussi la connaissance des différentes réglementations, des champs de compétences et des contraintes des autres professionnels.

L'établissement de liens étroits et personnalisés avec les professionnels du territoire (y compris hospitaliers) est un travail permanent mais qui donne tout son sens et toute son efficacité à la notion de « réseau ».

Il est notable de voir que dans les régions où des réseaux existent depuis longtemps, les patients et les professionnels se les sont appropriés et n'imaginent pas le système de santé sans leur existence.

Place de l'HAD dans le parcours de soins des patients en oncogériatrie

• Introduction

L'hospitalisation à domicile (HAD) est une **hospitalisation spécifique** avec, comme son libellé l'indique, une prise en charge au domicile du patient concerné. C'est une alternative à une hospitalisation conventionnelle qui permet **d'éviter ou de raccourcir une hospitalisation avec hébergement**. Elle assure, au domicile du malade, des soins médicaux et paramédicaux, continus et coordonnés. Les soins délivrés en HAD se différencient de ceux habituellement dispensés à domicile par leur **complexité**, leur **durée** et la **fréquence des actes**. La continuité des soins est assurée 24 h/24 et 7 j/7.

Les établissements d'HAD sont des établissements de santé, soumis aux mêmes obligations que les établissements hospitaliers avec hébergement¹.

En 2019, il existait 288 établissements d'HAD en France. On comptabilisait 122 000 patients soignés chez eux, auprès de leur famille et de leurs proches. Le coût moyen d'une journée d'hospitalisation pour l'assurance maladie est de 199 €².

L'HAD est prescrite en fonction de la charge en soins que nécessite l'état de santé du patient. Elle est totalement intégrée dans les parcours de soins et concerne **des malades de tous âges** atteints de pathologies graves, aiguës ou chroniques, souvent multiples, évolutives et/ou instables, dont les cancers. La part des personnes âgées bénéficiant de l'HAD est de plus en plus croissante. Les patients d'**EHPAD** ou dans des établissements sociaux ou médico-sociaux peuvent être pris en charge par l'HAD et représente 10 % de la population suivie en HAD.

Depuis 2005, une dynamique volontariste de généralisation de l'offre d'HAD a été mise en œuvre sur le territoire afin de contribuer à répondre à la demande croissante de la population d'être soignée à domicile, à l'impact du vieillissement démographique et à l'augmentation des pathologies chroniques.

Cependant, si le nombre de journées en HAD a connu une progression importante depuis 2005 (+ 194 % entre 2005 et 2014), l'activité se concentrant particulièrement

sur les soins palliatifs, les pansements complexes et les soins de nursing lourds, sa progression s'est ralentie d'année en année (+ 3 % en nombre de journées entre 2013 et 2019, avec même une diminution du nombre de séjours de - 1 %). L'HAD reste encore mal connue en France mais son développement est fort comparativement à la plupart des pays étrangers.

• Admission en HAD

Un patient est admis en HAD **sur prescription médicale d'un médecin hospitalier, d'un médecin traitant de ville, d'un médecin coordonnateur d'un réseau de santé, d'une équipe mobile hospitalière ou d'un EHPAD**, après une consultation/évaluation, ou soit à la suite d'une hospitalisation avec hébergement (MCO, SSR). L'hospitalisation à domicile est théoriquement toujours subordonnée à l'accord du médecin traitant du patient et aussi au consentement du patient et/ou de son entourage. L'évaluation de l'éligibilité et de la faisabilité de l'HAD pour un patient est faite par un infirmier de coordination (IDEC), souvent présent au sein de l'établissement prescripteur. L'IDEC est à l'interface entre l'HAD et le milieu hospitalier. L'admission en HAD est prononcée par le médecin coordonnateur de l'HAD, sur la base d'un **protocole thérapeutique, dans un délai de 24 à 72 heures, selon l'état du patient et le degré d'urgence.**

Une équipe pluridisciplinaire (médecins, infirmiers, aides-soignants, cadre de santé, assistantes sociales, secrétaires médicales, diététiciennes, ergothérapeutes, kinésithérapeutes, psychologues...) spécifiquement formée intervient au domicile avec une organisation sécurisée. Le médecin coordonnateur est le référent médical de l'équipe soignante de l'HAD intervenant au domicile du patient.

L'organisation logistique en HAD exige de nombreuses vérifications et une forte traçabilité. Ce travail de vérification, de traçabilité et de coordination pèse particulièrement lourd dans le système d'organisation de l'HAD, dans la mesure où il est long et fastidieux pour les différents acteurs et doit se faire 7 j/7 à toute heure de la journée. Les infirmiers intervenant à domicile ont une certaine autonomie pour l'organisation de leurs tournées et, en général, ils essaient d'assurer une continuité de prise en charge avec les mêmes patients afin de faciliter leur suivi. Ils s'organisent en fonction du

nombre de patients sur leur liste, du temps de soins requis pour chacun, de la distance entre les différents domiciles et des contraintes horaires à respecter.

• **Les soins en HAD pour les patients adultes hors parturientes**

Les soins délivrés à domicile en HAD peuvent être multiples et sont soumis à une réglementation selon la tarification à l'acte, basée sur le motif de prise en charge et non sur la pathologie. Ceux, les plus fréquemment en lien avec la cancérologie, sont les suivants :

- administration d'une chimiothérapie ;
- surveillance post-chimiothérapie, post-radiothérapie avec soins de support ;
- surveillance post-chirurgicale ;
- traitement de lutte contre la douleur ;
- alimentation parentérale et entérale ;
- pansements complexes ;
- administration de traitement en intraveineux (le plus souvent médicament à réserve hospitalière, dont une antibiothérapie IV) ;
- accompagnement en soins palliatifs ;
- rééducation moteur et neurologique.

• **La chimiothérapie à domicile**

La prescription de chimiothérapie à domicile est faite par le médecin hospitalier qui suit le patient dans l'établissement de santé. Pour des raisons de sécurité, la première administration de chimiothérapie se déroule en Hôpital de Jour (HDJ), afin de repérer toutes réactions particulières au traitement, ce qui permet au médecin prescripteur d'aménager le protocole et le schéma d'administration.

Concernant l'éligibilité de la chimiothérapie à domicile, l'IDEC étudie sa faisabilité et évalue en particulier :

- les conditions du domicile du patient pour s'assurer qu'elles puissent permettre l'HAD ;
- le profil de tolérance du patient et les données nécessaires au suivi en HAD (histoire de la maladie carcinologique, compte rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire : RCP...) ;
- la capacité cognitive du patient à comprendre le fonctionnement et les enjeux associés à l'administration de chimiothérapie à domicile.

Si la situation sociale et les conditions de vie au domicile du patient (sujets particulièrement sensibles concernant les patients âgés) conduit l'IDEC à douter de la faisabilité de l'HAD (isolement social, domicile inadapté, plan d'aide insuffisant...), celui-ci peut faire appel à l'assistance sociale et/ou l'ergothérapeute de l'HAD pour réaliser une évaluation médico-sociale en se rendant au domicile du patient afin de rendre le patient éligible à l'HAD.

Une fois le patient admis en HAD, l'IDEC actualise le dossier du patient à chaque visite hospitalière, à chaque éventuel changement ou événement survenu afin de garder une traçabilité de son parcours de soins, en lien avec l'équipe soignante de l'HAD intervenant au domicile du patient.

Le médecin traitant, en lien avec le prescripteur et le médecin coordonnateur de l'HAD, a en charge le suivi régulier du patient au domicile entre chaque cure. Le médecin coordonnateur de l'HAD assure la coordination médicale du suivi de chaque patient en lien avec l'équipe hospitalière référente, le médecin traitant et le cas échéant le réseau de santé intervenant dans le parcours de soins du patient.

Les patients âgés ont un certain bénéfice à l'administration de chimiothérapie en HAD. La chimiothérapie en HDJ est souvent trop lourde car répétitive et nécessite des déplacements fréquents (souvent quotidiens) pour une administration courte du produit (voie sous-cutanée fréquente surtout en hématologie). Le choix des médecins prescripteurs « d'externaliser » les chimiothérapies vers les HAD dépend du schéma d'administration. Certaines chimiothérapies, surtout celles concernant les protocoles en hématologie nécessitent souvent des administrations rapprochées et doivent être administrées très fréquemment (ex : cures d'injections sous-cutanées d'azacitidine pendant 7 jours continus ou injections sous-cutanées de bortézomib à J1, J4, J8 et J11).

Ces modalités d'administration relativement « légères » au niveau de la charge en soins infirmiers et très fréquentes sont particulièrement adaptées pour la prise en charge au domicile en HAD des patients âgés qui peuvent mal supporter les déplacements en HDJ. Cela permet également de libérer des places en HDJ pour accepter de nouveaux patients.

Cependant, le fait qu'un patient soit suivi en HAD peut donner un sentiment de perte de contrôle pour les prescripteurs hospitaliers. En effet, le patient se rend moins fréquemment dans l'établissement de santé où exerce le prescripteur, ce qui peut lui donner un sentiment de « perte de vue de son patient ». L'équipe de soins hospitalière classique et l'équipe de l'HAD doivent apprendre à travailler ensemble et à se coordonner, alors qu'elles n'ont pas nécessairement les mêmes pratiques. De plus, il arrive que les patients modifient leur perception des soins en HAD et notamment d'avoir leur chimiothérapie à domicile au cours du temps. Ils peuvent souhaiter retourner en HDJ car ils se rendent compte que l'HAD les mobilise finalement beaucoup, notamment pour la réception ou reprise des différents colis et dispositifs médicaux. Ils doivent ainsi gérer une logistique importante au domicile⁴. Il est donc nécessaire de mettre en place un travail d'accompagnement et de mise à niveau des équipes, ainsi qu'un travail d'optimisation de la logistique, enjeu majeur pour l'HAD.

L'intervention d'un réseau de santé pluri-thématique (géro-onco-soins palliatifs) peut être aidant dans la coordination du parcours de soins du patient. Il peut intervenir en amont et en aval de l'intervention de l'HAD. Cela ne doit pas ajouter de la complexité à la coordination mais au contraire être une force. Cette collaboration permet de fluidifier la prise en charge. Elle rend le parcours de soins moins complexe où l'HAD a un rôle technique en appliquant les préconisations recommandées par le réseau de santé et prescrites par le médecin hospitalier ou traitant.

• Conclusion

Le virage ambulatoire hospitalier et les avancées thérapeutiques vont probablement voir se développer de plus en plus d'indication d'HAD, notamment dans le domaine de la cancérologie et des soins palliatifs. Cela va permettre de prendre en charge de plus en plus de patients, y compris ceux traités par chimiothérapies orales dont les indications s'élargissent, même si les enjeux financiers et médico-économiques sont à prendre en considération.

Une bonne collaboration ville/hôpital (dont l'HAD est à l'interface), et une bonne compréhension des missions de chacun des intervenants autour du patient, à l'hôpital

ou à domicile, permettront d'accompagner au mieux les patients atteints de cancer (dont l'âge moyen ne cesse de croître) du stade de début de la maladie jusqu'à l'accompagnement de fin de vie qui peut se faire dorénavant à domicile.

RÉFÉRENCES

¹ Loi HPST du 21 juillet 2009.

² Chiffres clés de la Fédération Nationale des Hospitalisations À Domicile (FNEHAD). Édition 2015.

³ L'administration des médicaments en Hospitalisation à Domicile (HAD). HAS mai 2013.

UCOG : UNITÉ DE COORDINATION EN ONCOGÉRIATRIE

Virginie Fossey-Diaz

8

À l'origine : un contexte statistique visible

L'incidence des cancers augmente au cours de la vie.

Les cancers chez les plus de 65 ans et plus représentent, en 2017, 62,4 % des cancers estimés tous âges confondus.

Chez les plus de 85 ans, 45 993 nouveaux cas de cancers sont estimés, soit 11,5 % de l'ensemble des cancers diagnostiqués (9 % chez les hommes, 14 % chez les femmes)¹.

En 2012, 53 389 femmes, de la même tranche d'âge sont concernées par un diagnostic de cancer.

Près de 10 % de l'ensemble des cancers diagnostiqués concernent les plus de 85 ans.

On retrouve, en incidence, la même répartition des types de cancers que dans la population générale. Les cancers les plus fréquents chez l'homme sont, chez les plus de 65 ans : le cancer de la prostate (34 060 nouveaux cas estimés en 2013), le cancer du poumon (20 214 nouveaux cas estimés en 2017), le cancer colorectal (17 366 nouveaux cas estimés en 2017)².

Chez la femme de plus de 65 ans, le cancer du sein reste le plus fréquent (28 799 nouveaux cas d'après les projections 2017), suivi du cancer colorectal (15 376) puis du cancer du poumon (9 328)².

Parallèlement, la survie nette à 10 ans pour un cancer de la prostate est de 61 % pour les 75-84 ans et de 32 % pour les plus de 85 ans, contre 83 % pour les 55-64 ans et 79 % pour les 65-74 ans. Le diagnostic plus tardif et les comorbidités expliquent le moins bon pronostic.

Il en est de même pour les cancers colorectaux : 60 % chez les 15-44 ans contre 45 % chez les plus de 75 ans.

Pour les cancers du sein, la survie nette est de 83 % chez les 45-54 ans et de 65 % chez les plus de 75 ans.

Enfin, celle du poumon est de 17 % pour les 15-44 ans et 5 % chez les plus de 75 ans. Ce cancer est diagnostiqué tardivement quel que soit l'âge du patient.

Les gériatres, les oncologues et les autres spécialistes d'organes sont donc fréquemment amenés à discuter de dossiers de patients de plus de 75 ans en RCP.

Une première réponse : la création de structure UPCOG

Ainsi, compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, de l'augmentation de l'incidence des cancers dans la population gériatrique, la mesure 38 du plan cancer (2003-2005) prévoit de mieux adapter les modes de prise en charge et les traitements aux spécificités des personnes âgées.

En 2006, 15 unités pilotes d'oncogériatrie (UPCOG) réparties dans 13 des 27 régions françaises sont créées. Le cahier des charges de l'INCa stipulait :

- d'améliorer la formation des soignants pour une meilleure évaluation des patients de plus de 75 ans ;
- d'augmenter le nombre de personnels formés en oncogériatrie ;
- de permettre aux patients de plus de 75 ans d'avoir une évaluation oncogériatrique avant la prise en charge thérapeutique.

Le financement est assuré par l'INCa, versé sous forme de fonds MIGAC aux services financiers de l'hôpital porteurs de projet.

Les UPCOG ont défini des programmes opérationnels de prise en charge en travaillant sur 3 axes :

- formation/information ;
- accès aux soins, aux évaluations oncogériatriques ;
- inclusion des personnes âgées dans les protocoles de recherche³.

Ces programmes reposaient avant tout sur le développement d'un partenariat entre les services de gériatrie et d'oncologie.

Aujourd'hui : les UCOG

Le second plan cancer (2009-2013) décide de renforcer cette initiative. Un nouvel appel à projet est lancé par l'INCa en 2011.

En août 2013, 28 unités de coordination dont 4 antennes en oncogériatrie (Rouen, Tours, Besançon, Clermont-Ferrand) sont labellisées (source FINESS, département Organisation des Soins, pôle santé Publique et Soins INCa).

Le financement est également assuré par l'INCa, toujours selon les mêmes modalités.

Les missions sont précisées :

- ajuster les traitements oncologiques au mieux dans la population âgée, grâce à l'évaluation oncogériatrique ;
- renforcer les études en oncogériatrie ;
- informer soignants/patients/grand public ;
- inciter les UCOG à s'auto-évaluer.

L'action 2.16 du plan cancer 2014-2019 insiste sur la priorité de prendre en charge la population gériatrique et le rôle des UCOG dans la diffusion des bonnes pratiques dans une perspective d'homogénéisation régionale, de recherche et de formation⁴.

Chaque UPCOG/UCOG, afin de répondre au cahier des charges, a développé une organisation territoriale dans le respect des structures existantes.

Certaines UCOG se sont adossées aux réseaux régionaux en oncologie. Ceci reste très variable d'une région à l'autre.

Le fonctionnement de chaque UCOG repose toujours sur une collaboration entre l'oncologue et le gériatre : l'oncologue pose le plus souvent le diagnostic de

cancer et propose les thérapeutiques (avec validation lors de la RCP).

Le gériatre diagnostique les pathologies associées, hiérarchise les comorbidités, évalue l'état fonctionnel et l'environnement social, propose une prise en charge afin d'optimiser le traitement et, dans l'idéal, assure un suivi du patient.

La réunion de ces deux expertises doit permettre une amélioration de la prise en charge globale : choix du traitement, nécessité et mise en place des soins de support (prise en charge nutritionnelle, kinésithérapie, adaptation du domicile, soutien psychologique...), suivi gériatrique.

En 2014, les ARS ont sollicité tous les pilotes d'UCOG afin que les centres ayant une activité en cancérologie soient rattachés à une UCOG. Le but étant un partage d'outils et de recommandations pour optimiser la prise en charge du sujet âgé atteint de pathologie cancéreuse.

70

Par le biais de sociétés savantes (SOFOG, SIOG, ...) ou de groupes de réflexion en oncogériatrie (FROG), l'impact de la prise en charge oncogériatrique est reconnue. Des intergroupes, entre sociétés savantes, avec des référents des UCOG, participent à des recommandations auprès d'instances nationales (INCa), des sessions oncogériatriques existent lors de congrès nationaux en gériatrie (SFGG) et internationaux (ASCO).

Les pilotes des UCOG sont régulièrement sollicités (et/ou porteurs) pour participer à des projets type PHRC.

On retrouve de manière générale l'organisation suivante, développée selon les besoins et les moyens :

- **pilotage** : comités de pilotage avec des comités locaux pour élaborer des projets communs, les évaluer, diffuser les informations, à l'occasion de réunions pluriannuelles ;
- **évaluations et suivis** :
 - par le biais de médecins évaluateurs en consultation, au lit du malade, en hôpital de jour et développement des équipes mobiles ;
 - participation des gériatres aux RCP d'organes ;
 - utilisation de l'outil G8 (étude Oncodage) et de l'évaluation gériatrique standard, mais également

- recrutement d'infirmières de coordination qui interviennent dans l'évaluation et dans la coordination du parcours du patient entre la ville et l'hôpital ;
- renforcement de certaines équipes avec la venue d'IDE-IPA (infirmière en pratique avancée) qui participent aux activités de liaisons, de suivi et de consultation ;
 - développement des liens avec les réseaux de ville de soins de support, de soins palliatifs, ainsi qu'avec les travailleurs sociaux et les centres anti douleurs.
- **formation/information** : création de DIU d'oncogériatrie, de DU d'oncogériatrie ouverts aux médecins et aux paramédicaux, participation aux congrès d'oncogériatrie (SOFOG, SIOG, MAO, Journées Arpège...), organisation de journées sur une thématique cancéreuse, création de site internet présentant l'UCOG, d'annuaires référençant tous les interlocuteurs...
- **recherche** : partage d'outils d'évaluations, PHRC, essais cliniques, recrutement d'attaché de recherche clinique.

Les freins au déploiement

Enfin, malgré un réel souhait de couverture nationale, les UCOG sont confrontées à plusieurs facteurs limitants :

- des territoires géographiques très larges et une représentation médicale gériatrique insuffisante par rapport aux besoins ;
- l'évaluation oncogériatrique globale est chronophage et le nombre de gériatres formés est insuffisant pour répondre à la demande ;
- les difficultés, de ce fait, à dégager du temps pour travailler en groupe sur des thématiques ;
- le suivi des patients est difficile. Les liens ville/hôpital restent à renforcer ;
- l'absence de tarification des évaluations oncogériatriques limite le développement de cette activité.

RÉFÉRENCES

¹ Données INCa, novembre 2018.

² Épidémiologie des cancers chez les plus de 65 ans et plus. Données INCa, novembre 2018.

³ Résultats issus du Rapport technique INCa. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Juin 2011.

⁴ Plan cancer 2014-2019.

CHIRURGIE ET IMAGERIE INTERVENTIONNELLE

*Sidney Houry, Maxence Fermond,
Badr Boutakioute, Rim Ouajdi,
Tristan Cudennec, Mostafa El Hajjam*

9

■ Spécificités de la chirurgie du sujet âgé

Sidney Houry

Il nous a paru d'abord nécessaire de définir le patient âgé. De nombreuses publications retiennent un âge de 70 ou 75 ans. En réalité, sur le plan médical, et cela est concordant en termes de dépenses de santé, ce sont les octogénaires qui doivent être considérés comme les personnes âgées¹. C'est cette notion qui a été retenue par les gériatres et les oncogériatres. Nous avons essayé de prendre cet âge comme élément de référence pour les spécificités de la prise en charge des cancers digestifs. Selon les sources Insee au 1^{er} janvier 2022, les octogénaires et plus représentent en France près de 8,5 % de la population globale. Ainsi, le dernier recensement national fait état de 67 813 936 personnes, parmi lesquelles on dénombre 4 546 481 octogénaires, 1 174 662 nonagénaires et 31 037 centenaires. Par ailleurs, le risque de développer un cancer augmente avec l'âge. Le cancer reste la première cause de mortalité en France. Compte tenu de ces données, la chirurgie du cancer chez le sujet âgé est un véritable enjeu stratégique national. Les indications opératoires posent la question essentielle de savoir si un sujet âgé mourra de par son âge ou du cancer. Une réponse claire a été

apportée par l'Institut national de la statistique et des études économiques. Celle-ci montre que le risque de mourir dans l'année n'est que d'environ 5 % seulement chez l'octogénaire. Les mêmes sources montrent que le nombre moyen d'années à vivre est chez l'octogénaire de 10,9 ans pour la femme et de 9 ans pour l'homme (Tableau 1). Le patient mourra donc *a priori* de son cancer.

Tableau 1 : Nombre moyen d'années restant à vivre aux personnes qui atteignent l'âge indiqué. Insee, statistiques de l'état civil et estimations de population. Résultats provisoires arrêtés à fin 2021

		80 ans	85 ans	90 ans	95 ans	100 ans
Femme	2018	11,18	7,82	5,19	3,39	2,37
	2019	11,26	7,90	5,23	3,44	2,43
	2020	10,90	7,60	5,01	3,30	2,32
Homme	2018	8,80	6,13	4,14	2,88	2,44
	2019	8,96	6,24	4,21	2,86	2,34
	2020	9,00	6,26	4,22	2,94	2,78

Parler des spécificités de la chirurgie digestive chez le sujet âgé signifie que l'indication opératoire a déjà été posée.

Les spécificités préopératoires

- **Les explorations diagnostiques**

Les explorations diagnostiques ne doivent être entreprises que si un projet thérapeutique est envisageable. L'endoscopie haute est réalisable sans sédation. Il n'y a pas plus de complication de l'endoscopie haute chez le sujet âgé, sa tolérance semble même meilleure. Une étude portant sur 420 malades a montré une meilleure acceptation et un meilleur taux de succès chez le patient de plus de 75 ans². La coloscopie pose les problèmes de l'anesthésie générale, et d'un risque plus élevé de complication. Le risque de perforation était dans le travail de Arora G *et al.* de 0,7 pour mille avant 65 ans et 1,1 après 80 ans ($p = 0,016$)³. Il reste néanmoins recommandé de faire une coloscopie chez l'octogénaire compte tenu de sa performance diagnostique, le taux

de lésions découvertes était à cet âge de l'ordre de 15 %, bien plus élevé que chez le sujet de moins de 70 ans, néanmoins l'intérêt de la coloscopie est beaucoup moins pertinent chez le nonagénaire⁴. La coloscopie pose également le problème de la nécessité d'une bonne préparation intestinale difficile à obtenir chez le sujet âgé. Dans ces cas, une impossibilité ou un échec ne doivent pas pour autant faire contre-indiquer une intervention chirurgicale. Celle-ci peut être posée non pas sur un colo-scanner dont la préparation est tout aussi exigeante, mais plutôt sur un scanner parfois plus facile à faire accepter à un octogénaire. Quant à l'endoscopie de dépistage, celle-ci n'est proposée en France que jusqu'à 74 ans. Une revue très récente sur l'intérêt du test de dépistage immunochimique quantitatif a souligné l'intérêt d'étendre ce test sur prescription chez les plus de 75 ans sans comorbidité significative⁵.

Le scanner, indiqué en cas de suspicion de tumeur parenchymateuse ou dans le bilan d'extension, doit être injecté, en l'absence d'insuffisance rénale. Les scanners multibarettes permettent de réaliser les examens en des temps très courts, en apnée parfois difficile à obtenir chez le sujet âgé. Il faut avoir constamment à l'esprit qu'une personne âgée est une personne à la mobilité souvent réduite, une personne douloureuse, et que cette personne a souvent des problèmes auditifs. L'échographie de par son caractère non invasif paraît attrayante chez le sujet âgé. Toutefois, l'application des ultrasons à la condition gériatrique pose de très sérieux problèmes liés à la physique des ondes qui sont incapables de traverser les structures composées d'os et/ou de gaz. L'échographie du troisième âge est beaucoup plus souvent improductive ou infructueuse.

• *Prévenir la prise en charge en urgence*

La chirurgie en urgence augmente considérablement la mortalité et morbidité postopératoires. Sur une série de plus de trois cents résections colorectales, Webster JP *et al.* ont rapporté chez les octogénaires opérés en urgence une mortalité postopératoire de 13 % et une morbidité cardio pulmonaire de 36 %, alors que ces chiffres étaient respectivement de 6 % et de 7 % en dehors de l'urgence⁶. Dans cette étude, le taux de résection curative n'était que de 49 % (*versus* 72 %). Une étude

française dans un centre de référence portant sur 176 cancers colorectaux opérés chez l'octogénaire a montré une survie médiane sans récurrence de 27,2 mois pour les patients opérés en urgence *versus* 67,2 mois pour ceux opérés électivement⁷. Cette perte de chance est d'autant plus dommage, qu'il a été montré que dans le mois précédant l'intervention, la majorité des patients avait significativement des signes évocateurs du cancer⁸.

• *La pré-habilitation digestive*

Plus de 30 % des personnes âgées hospitalisées sont dénutries⁹. La dénutrition est associée à un risque significativement accru de mortalité et de morbidité¹⁰. Il est donc essentiel de la dépister et de la corriger systématiquement pour diminuer le risque de complication postopératoire. Dans ce sens, les recommandations de l'HAS sont indispensables chez le sujet âgé (sfrar.org) : administration pendant les 7 jours préopératoires d'une immuno-nutrition par ORAL IMPACT® (3 briquettes par jour) avant toute chirurgie digestive majeure quel que soit l'état nutritionnel du patient. Tout patient de grade nutritionnel GN 4 doit recevoir une assistance nutritionnelle préopératoire d'au moins 7 à 10 jours. La nutrition entérale est à privilégier chez tout patient dont le tube digestif est fonctionnel, dans ce cas, la nutrition parentérale n'est pas recommandée.

Par ailleurs, de nombreux essais contrôlés et des méta-analyses ont montré l'inutilité de la préparation colique mécanique avant intervention chirurgicale, cela est particulièrement intéressant chez le sujet âgé¹¹.

• *Les traitements néoadjuvants*

Depuis quelques années, les recommandations de consensus signalent les particularités du sujet âgé. Ces éléments sont codifiés pour chaque cancer dans le thésaurus national de cancérologie digestive.

Pour les cancers de l'œsophage de stade I et II, les recommandations actuelles sont de faire une œsophago-gastrectomie¹². De rares séries, portant sur un nombre limité de cas, ont montré la possibilité de l'œsophagectomie chez l'octogénaire¹³. Ces résultats ne peuvent en aucun cas être extrapolés à l'ensemble des octogénaires

car les patients étaient sélectionnés et ont été opérés dans des centres expérimentés.

Pour les stades III de type épidermoïdes, une radio-chimiothérapie exclusive est une recommandation de grade A¹². Néanmoins les cancers du tiers inférieur de l'œsophage et ceux du cardia sont essentiellement des adénocarcinomes où il est recommandé un traitement chirurgical précédé d'un traitement néoadjuvant, soit radio-chimiothérapie (grade A) soit chimiothérapie (grade A)¹².

Cependant les traitements multimodaux sont lourds chez le sujet âgé, de nombreuses études montrent que leurs indications restent limitées. Bakhos CT *et al.*, dans la base de données nationale américaine sur le cancer de l'œsophage, montrent que le traitement multimodal n'a été réalisé que chez 2 % des octogénaires, et n'a pas semblé conférer un avantage de survie comparé à la chirurgie seule¹⁴. Une étude exhaustive récente de la littérature remet également en doute l'intérêt du traitement préopératoire dans les cancers de l'œsophage¹⁵. Tougeron D *et al.* ont montré l'intérêt d'une radio-chimiothérapie exclusive chez les patients âgés, avec une réponse clinique complète de 58 % et une survie à deux ans de 36 %¹⁶. Cette option de radio-chimiothérapie exclusive, avec une chirurgie de rattrapage dans un centre expert si persistance tumorale prouvée après la fin du traitement ou en cas de récurrence locorégionale, est une recommandation de grade B, mais semble pertinente chez l'octogénaire¹². Toutes les études soulignent l'importance d'une sélection très rigoureuse des octogénaires à opérer de par leurs comorbidités. Otero J *et al.*, dans une analyse multivariée, ont montré que l'état de dépendance du patient était la variable la plus fortement associée au taux de mortalité post-opératoire. Chaque année supplémentaire au-dessus de 80 ans augmentait le risque de non-retour à domicile de 17 %. Une sélection des octogénaires année par année incluant l'état de dépendance est exigée pour réduire au minimum un traitement inutile¹⁷.

Pour les cancers de l'estomac, une recommandation de grade A préconise une chimiothérapie péri-opératoire avec un bénéfice en termes de survie globale et sans maladie semblant s'appliquer à toutes les tranches d'âges, dans ces études randomisées 20 % de la population avait 70 ans ou plus¹⁸. Une étude récente a montré

que le protocole associant 5 FU, oxaliplatine, docétaxel (FLOT) en pré et postopératoire était supérieur au protocole initial (ECF) avec 45 % *versus* 36 % de survie à 5 ans, dans une population de patients dont 25 % avait également plus de 70 ans¹⁹. Deux essais récents ont confirmé les intérêts à long terme de la chimiothérapie péri-opératoire (FLOT 4) et de la radio chimiothérapie néoadjuvante^{20,21}. Néanmoins, aucune de ces études ne pose spécifiquement l'intérêt de ce traitement péri-opératoire chez l'octogénaire ou plus. L'administration du schéma FLOT est difficile chez le sujet âgé en raison de sa toxicité. Chez les sujets non « fit », le schéma FOLFOX 4 à 6 cycles avant et après chirurgie est une alternative²². Concernant la chimiothérapie péri-opératoire, la sarcopénie a un rôle essentiel, Koch C *et al.* ont montré que parmi les patients inclus dans l'essai FLOT, ceux qui étaient sarcopéniques avaient terminé la chimiothérapie sensiblement plus prématurément, avaient eu plus de complications postopératoires graves, et une survie significativement plus courte²³. Le statut nutritionnel du malade reste donc d'importance majeure pour la tolérance des traitements adjuvants ou péri-opératoires. Ces traitements ne doivent être proposés que chez des malades non dénutris, ayant un apport quotidien d'au moins 1 500 Kcal. Dans tous les cas, les recommandations sont celles d'une chirurgie première en cas de sténose ou d'hémorragie.

Pour les cancers du rectum, afin de diminuer le risque de récurrence locale sans pour autant améliorer de façon certaine la survie, les recommandations préconisent une radio-chimiothérapie préopératoire associée à l'exérèse du méso rectum pour les cancers des tiers moyen et inférieur non métastatiques. Il s'agit d'une radiothérapie de 50 Gy délivrée en cinq semaines suivie de la chirurgie 7 à 8 semaines plus tard. Ces délais sont longs chez le sujet âgé. Un essai récent (NACRE) chez le sujet de plus de 75 ans avec un PS \leq à 2 a comparé le schéma classique à une radiothérapie délivrée en une semaine pour des tumeurs T3 ou cT4 (ou cT2 du très bas rectum), M0. Les résultats préliminaires sont en faveur de cette radiothérapie courte tant pour la survie que pour les complications graves postopératoires²⁴. Néanmoins la radiothérapie préopératoire augmente de façon significative les troubles digestifs postopératoires, en particulier impériosité, incontinence et nécessité de protection. Hughes D *et al.* ont montré que la radiothérapie néoadjuvante

avant résection rectale avec anastomose basse, était associée à un risque multiplié par 20 de troubles fonctionnels détériorant la qualité de vie ($p < 0,001$)²⁵. Ces troubles s'amendent habituellement avec le temps. Mais chez un octogénaire, de tels troubles postopératoires entraînent un inconfort très délétère pour la qualité de vie. La radiothérapie préopératoire entraîne également un risque accru de fistule et de sténose d'où la nécessité d'une stomie temporaire de protection de l'anastomose. Chez les patients de plus de 75 ans, il existe un surrisque de non-fermeture de cette stomie. Dans l'étude provenant du *Dutch trial*, l'âge était en analyse multivariée un facteur de risque indépendant de non-fermeture de la stomie ($p = 0,029$)²⁶. Ces éléments, sauf cas particuliers, suggèrent que la radiothérapie préopératoire pourrait ne pas être réalisée chez l'octogénaire à moins qu'elle ne soit considérée comme traitement exclusif. Les tumeurs de 4 cm ou moins, situées à moins de 8 cm de la marge anale, évaluées comme T2-T3, N0-1 pourraient être des indications à la préservation rectale²⁷. Hupkens BJP *et al.* ont montré qu'en cas de réponse complète, l'attitude de simple surveillance améliorerait considérablement la qualité de vie à deux ans²⁸. Les résultats récents de l'essai randomisé de phase 3 GRECCAR 2, pour des tumeurs T2/T3 de moins de 4 cm comparant la conservation rectale avec exérèse locale à la chirurgie d'exérèse du méso rectum, a montré 80 % de bonnes réponses et 63 % de conservation rectale, les auteurs considèrent que les tumeurs T2N0 ne doivent pas être opérées, bénéficiant de la chimio radiothérapie exclusive²⁹.

Les spécificités per-opératoires

- *Les voies d'abord chirurgical*

La coelioscopie

Pour les cancers de l'œsophage, des études ont suggéré une réduction de la morbidité respiratoire lorsque le temps chirurgical abdominal était réalisé par voie coelioscopique, ce qui peut présenter un intérêt chez le sujet âgé³⁰. Néanmoins ce type de chirurgie ne peut se concevoir que dans des centres expérimentés. Sdralis *et al.* ont rapporté les résultats récents sur une période de quatre ans chez l'octogénaire par voie mini-invasive. La mortalité postopératoire était nulle. Les auteurs considèrent que l'œsophagectomie mini-invasive est un

traitement à proposer même chez les personnes âgées de plus de 80 ans³¹.

Pour les cancers colorectaux, Wang *et al.* ont publié une méta analyse de 15 essais randomisés montrant le bénéfice à court et long terme de l'abord par cœlioscopie³². Bien que l'âge moyen des sujets inclus dans la majorité de ces études était d'environ 70 ans, ces essais ne traitaient pas spécifiquement du sujet âgé. Des études exhaustives de la littérature, chez l'octogénaire et plus opéré d'un cancer colorectal, ont également montré que la laparoscopie avait les mêmes avantages que chez le sujet plus jeune, mais la plupart des études analysées étaient rétrospectives^{33,34}. Toutes les études sur la laparoscopie ont montré que cette voie d'abord augmentait significativement la durée opératoire. Or, contrairement au sujet jeune, la durée opératoire a un impact négatif chez l'octogénaire. Dans une étude de cohorte (3 801 patients étaient opérés par voie ouverte et 2 113 opérés par cœlioscopie), Kennedy *et al.* en analyse multivariée, ont noté que l'âge de plus de 85 ans et une chirurgie de plus de 4 heures étaient les facteurs indépendants associés à une augmentation de la morbidité postopératoire³⁵. Le choix de la laparoscopie doit donc dépendre de l'expertise de l'opérateur.

La thoracotomie

Une étude nationale récente portant sur plus de 3 000 cancers de l'œsophage opérés a montré la supériorité en termes de mortalité postopératoire des résections avec thoracotomie et anastomose intra thoracique par rapport à l'absence de thoracotomie avec anastomose cervicale³⁶. Chez l'octogénaire, de rares études montrent que chez des malades très sélectionnés, sans aucune comorbidité, la chirurgie œsophagienne avec thoracotomie est possible avec une mortalité postopératoire identique à celle de patients « plus jeunes ». Ces résultats ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des octogénaires car les patients étaient particulièrement sélectionnés, ne correspondant qu'à moins de 5 % des patients, et ont été opérés dans des centres très expérimentés. Des auteurs ont proposé de réaliser l'œsophagectomie par voie trans-hiatale pour éviter chez le sujet âgé les risques de la thoracotomie. Paulus *et al.*, dans un centre de référence tertiaire, ont analysé rétrospectivement les résultats de l'œsophagectomie trans-hiatale chez 33 octogénaires. Comparé à des patients

moins âgés, le taux de mortalité et de morbidité postopératoire n'était pas significativement différent. Chez l'octogénaire la survie à 3 ans et à 5 ans était de 56 % et 37 % respectivement. Les auteurs concluent qu'avec une sélection appropriée, de bons résultats peuvent être observés après œsophagectomie trans-hiatale chez l'octogénaire³⁷. Une étude récente sur un même nombre d'octogénaires opérés par voie trans-hiatale a confirmé ces résultats³⁸.

La chirurgie appelée hybride mini-invasive avec gastrolyse laparoscopique et thoracotomie est recommandée car responsable de moins de complications respiratoires et offrant des résultats oncologiques comparables à la chirurgie ouverte³⁹. La diminution des complications respiratoires est essentielle chez le sujet âgé.

- **Chirurgie carcinologique optimale ou suboptimale**

Extension des résections

Pour les cancers de l'estomac, une gastrectomie totale n'est justifiée, quel que soit l'âge, que pour les cancers du tiers supérieur ou les linéaires. Chez le sujet âgé, il faut éviter les gastrectomies totales en raison du risque postopératoire plus élevé et surtout du risque nutritionnel. Teng et al. ont analysé les résultats chez 487 octogénaires dont un quart seulement avait eu une gastrectomie totale, et 10 % un curage ganglionnaire adapté. En analyse multivariée, un âge de 80 ans ou plus était associé à une mortalité et une morbidité postopératoires significativement plus élevées. De fait les auteurs préconisaient de restreindre les indications de gastrectomie totale chez l'octogénaire⁴⁰. Une revue détaillée avec méta-analyse des publications concernant la gastrectomie chez l'octogénaire a confirmé ces données. La mortalité hospitalière des octogénaires était 3 fois plus élevée que celle des patients plus jeunes. Si l'incidence des complications chirurgicales était globalement semblable entre les deux groupes, celle des complications médicales essentiellement cardio-respiratoires était plus élevée. La survie globale était significativement inférieure chez l'octogénaire⁴¹.

Les auteurs japonais, pour diminuer les risques de la gastrectomie totale chez le sujet âgé, ont proposé pour les cancers proximaux la réalisation d'une gastrectomie polaire supérieure, avec d'aussi bons résultats

carcinologiques que la gastrectomie totale⁴². Les indications doivent rester plus larges lorsque le cancer est distal, pré-orificial, ou responsable de sténose.

Pour les cancers du rectum, les résections chirurgicales chez le sujet âgé soulèvent le problème spécifique des troubles fonctionnels digestifs, en particulier ceux de la continence. Les nécessités carcinologiques justifient une exérèse du mésorectum 5 cm en-dessous de la tumeur. Si les anastomoses colo-sus-anales ou colo-anales, même si besoin inter-sphinctériennes totales ou partielles, permettent d'éviter l'amputation abdomino-périnéale et la colostomie définitive, ce type d'anastomose pose problème chez l'octogénaire. Les recommandations récentes du thésaurus national de cancérologie digestive précisent qu'en cas d'incompétence sphinctérienne avec trouble de la continence anale préopératoire ne semblant pas liée à la taille de la tumeur, notamment chez les sujets âgés, une anastomose colo-anales n'est pas recommandée. L'opération de Hartman, respectant les règles carcinologiques, peut être une alternative à l'amputation abdomino-périnéale. La fonction sphinctérienne doit donc être évaluée avant toute chirurgie rectale. Bien qu'il soit préférable de conserver la fonction sphinctérienne pour éviter les difficultés d'appareillage d'une colostomie chez un patient ayant des difficultés de gestuelle ou de vision, une incontinence post-chirurgie peut être chez l'octogénaire moins bien tolérée qu'une stomie bien appareillée surtout si le patient est en institution. Cela pourrait éviter le port de protections permanentes. Les anastomoses colo-anales ne peuvent être donc réservées qu'aux patients ayant une bonne tonicité sphinctérienne et une continence préopératoire normale.

Extension des curages

Pour les cancers de l'estomac, le curage D2 est avec un recul de 15 ans associé à une meilleure survie en relation avec le cancer et un moindre risque de récurrence loco-régionale⁴³. Un tel recul n'est pas justifié chez l'octogénaire, ce d'autant que le curage D2 comporte un risque significativement accru de mortalité et morbidité postopératoire. Les mêmes auteurs avaient publié les résultats de leur étude avec un recul de cinq ans, sans montrer de différence significative sur la survie. Seo *et al.* ont confirmé que chez l'octogénaire, un curage D2 n'était pas justifié car n'améliorant pas la survie⁴⁴. Les

recommandations actuelles sont celles d'un curage D2 sans splénectomie, et un curage D1 pour les patients à risque opératoire élevé. Pour l'octogénaire, un curage D1 est suffisant sans pour autant sous-traiter le patient sur le plan carcinologique.

Pour les cancers colorectaux, les curages doivent être les mêmes que ceux du sujet plus jeune n'ayant pas de morbidité spécifique. Il faut néanmoins toujours garder en mémoire que le sujet âgé est poly-athéromateux et que des ligatures vasculaires à l'origine des vaisseaux pour un curage adéquat peuvent être délétères. Ainsi pour les cancers du côlon droit, il ne faut couper l'artère colique supérieure droite qu'après avoir vérifié la bonne vascularisation du côlon gauche par l'artère mésentérique inférieure. Une thrombose, ou un antécédent de chirurgie aortique, peuvent rendre celle-ci inexistante chez un sujet âgé. Pour les cancers du rectum, il est recommandé de faire un curage ganglionnaire mésentérique inférieur en liant l'artère mésentérique inférieure à 1 cm de l'aorte pour épargner les nerfs à destinée pelvienne qui cheminent au ras de l'aorte. Néanmoins, sur le plan carcinologique, le niveau de preuve d'une ligature de l'artère mésentérique presque à son origine est faible. Ce geste est également réalisé pour une meilleure mobilisation du côlon abaissé, permettant une anastomose basse sans tension. Une section un peu en aval de la colique supérieure gauche permet une meilleure vascularisation du segment proximal abaissé. Une méta-analyse récente de 8 essais randomisés (n = 1 102) comparant ligature haute ou basse n'a montré aucune différence significative tant pour le nombre de ganglions prélevés que pour les survies globales et sans récurrence à cinq ans⁴⁵.

Les spécificités postopératoires

L'hospitalisation d'une personne âgée représente souvent une rupture dans son existence. Une des préoccupations des praticiens devra être de diminuer au maximum le risque de complication postopératoire et de favoriser la récupération de l'autonomie, afin de permettre un retour le plus rapide du sujet dans son environnement habituel, avec le moins possible de pertes fonctionnelles. La connaissance des conditions habituelles de vie et de l'entourage familial sont donc essentielles pour cet objectif.

• La réhabilitation

Comme nous l'avons précisé, celle-ci commence dès la phase préopératoire et se poursuit impérativement en postopératoire. Bagnall *et al.* ont publié une revue exhaustive de la littérature sur la réhabilitation précoce après chirurgie colorectale chez le patient âgé. Les deux essais prospectifs randomisés de cette revue suggèrent une diminution de la morbidité postopératoire, ainsi qu'une diminution de la durée de séjour ($p < 0,000$). Toutes les études, y compris celles non randomisées de cohorte, ne retrouvent aucun effet délétère, montrant ainsi la sécurité de ce protocole chez les patients âgés⁴⁶. Cette réhabilitation comprend :

- l'absence de sonde gastrique (à retirer en fin d'intervention sauf exception) ou urinaire ;
- une alimentation entérale précoce si possible dès la 6^e heure postopératoire sans attendre le retour du transit. Une alimentation solide est autorisée, sa texture doit être adaptée aux capacités masticatoires et de déglutition du sujet âgé. Une substitution nutritionnelle peut être nécessaire si l'apport quotidien en alimentation orale est en dessous de 60 % des besoins nutritionnels ;
- une kinésithérapie respiratoire et mobilisatrice précoce. Le patient est pris en charge par l'ensemble de l'équipe pour favoriser une mobilisation dès le premier jour postopératoire, afin qu'il redevienne rapidement indépendant ou retrouve ses capacités préopératoires ;
- l'ablation rapide des drainages, et voies veineuse en évitant le remplissage excessif. Le drainage vésical n'est pas recommandé ou est à retirer le plus rapidement possible. Il est cependant recommandé de vérifier l'absence de globe vésical par échographie au lit ;
- une analgésie multimodale avec épargne morphinique (anesthésie loco-régionale et infiltrations). L'utilisation des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) doit tenir compte des comorbidités notamment de la fonction rénale ;
- l'apport en oxygène est à adapter à la fonction respiratoire. Une bonne oxygénation diminue les risques de confusion postopératoire. La saturation doit être surveillée pendant les 48 premières heures ;
- la surveillance de la glycémie doit être renforcée pour détecter une hypoglycémie avant l'apparition de signes cliniques.

Outre la réhabilitation, il faut dès le pré ou postopératoire immédiat, anticiper le devenir à la sortie du service de chirurgie, retour « encadré » au domicile, sortie en SSR adapté.

• **La surveillance oncologique après traitement chirurgical à visée curative**

Aucune limite d'âge n'est précisée pour la surveillance oncologique, mais les recommandations insistent pour que seuls les patients capables de supporter une réintervention et/ou une chimiothérapie justifient un suivi pour dépister une récurrence locale ou métastatique. Cela peut concerner le dépistage des métastases des cancers colorectaux. Aucune étude n'a montré d'impact sur la survie d'un protocole de surveillance pour les cancers de l'œsophage, de l'estomac, ou du pancréas chez les patients âgés.

RÉFÉRENCES

¹ Santoni G, Angleman S, Welmer AK, Mangialasche F, Marengoni A, Fratiglioni L. Age-related variation in health status after age 60. *PLoS One* 2015 ; 10 : 1-10.

² Abraham NS, Fallone CA, Mayrand S, Huang J, Wiczorek P, Barkun AN. Sedation versus no sedation in the performance of diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a Canadian randomized controlled cost-outcome study. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1692-9.

³ Arora G, Mannalithara A, Singh G, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Risk of perforation from a colonoscopy in adults: a large population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : 654-64.

⁴ Shafir A, Koslowsky B, Wengrower D, Goldin E, Livovsky DM. Colonoscopy in Nonagenarians Is Safe and May Be Associated with Clinical Benefit. *J Am Geriatr Soc* 2019 ; 67 : 1158-63.

⁵ Denis B, Plataras L, Fraser G. Test immunochimique quantitatif de recherche de sang fécal : le couteau suisse. *Hepato-Gastro et oncologie digestives* 2022 ; 29 : 165-80.

⁶ Webster PJ, Tavangar Ranjbar N, Turner J, El-Sharkawi A, Zhou G, Chitsabesan P. Outcomes following emergency colorectal cancer presentation in the elderly. *Colorectal Dis* 2020 ; 22 : 1924-32.

⁷ Lièvre A, Laurent V, Cudennec T, Peschaud F, Malafosse R, Benoist S, et al. Management of patients over 80 years of age treated with resection for localised colon cancer: results from a French referral centre. *Dig Liver Dis* 2014 ; 46 : 838-45.

⁸ Renzi C, Lyraztopoulos G, Hamilton W, Racht B. Opportunities for reducing emergency diagnoses of colon cancer: A data-linkage study on pre-diagnostic symptomatic presentations and benign diagnoses. *Eur J Cancer Care* 2019 ; 28 : 6-13.

⁹ Abd Aziz NAS, Teng NIMF, Abdul Hamid MR, Ismail NH. Assessing the nutritional status of hospitalized elderly. *Clin Interv Aging* 2017 ; 12 : 1615-25.

¹⁰ Ramage-Morin PL, Gilmour H, Rotermann M. Nutritional risk, hospitalization and mortality among community-dwelling Canadians aged 65 or older. *Health Rep* 2017 ; 28 : 17-27.

¹¹ Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Lobo DN. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018 ; 24 : 519-36.

¹² Lledo G, Mariette C, Raoul JL, Dahan L, Landi B, Conroy T, et al. « Cancer de l'œsophage ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 09-2016, [En ligne] <http://www.tncd>

¹³ Vlachic G, Samson PP, Perkins SM, Roach MC, Parikh PJ, et al. Treatment utilization and outcomes in elderly patients with locally advanced esophageal carcinoma: a review of the National Cancer Database. *Cancer Med* 2017 ; 6 : 2886-96.

¹⁴ Bakhos CT, Salami AC, Kaiser LR, Petrov RV, Abbas AE. Outcomes of octogenarians with esophageal cancer: an analysis of the National Cancer Database. *Dis Esophagus* 2019 ; 32 : 1-8.

¹⁵ Buderer SI, Shackcloth M, Page RD. Does neoadjuvant chemoradiotherapy increase survival in patients with resectable oesophageal cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017 ; 24 : 115-20.

¹⁶ Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, Berbera N, Iwanicki-Caron I, Hamidou H, et al. Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2008 ; 99 : 1586-92.

¹⁷ Otero J, Arnold MR, Kao AM, Schlosser KA, Prasad T, et al. Short-term Outcomes of Esophagectomies in Octogenarians-An Analysis of ACS-NSQIP. *J Surg Res* 2019 ; 235 : 432-9.

¹⁸ Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up. *Dig Liver Dis* 2018 ; 50 : 768-79.

¹⁹ Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 1237-44.

²⁰ Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and

docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019 ; 11 : 1948-57.

²¹ Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 1995-2004.

²² Mary F, Zaanani A, Boige V, Artru P, Samalin E, Coriat R, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter retrospective study. *Dig Liver Dis* 2016 ; 48 : 1498-502.

²³ Koch C, Reitz C, Schreckenbach T, Eichler K, Filmann N, Al-Batran SE, et al. Sarcopenia as a prognostic factor for survival in patients with locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *PLoS One* 2019 ; 14 : e0223613.

²⁴ François E, Pernot M, Boige V, Artru P, Ronchin P, Nouhaud E, et al. NACRE : étude randomisée comparant radiothérapie concentrée et radiochimiothérapie chez les patients âgés porteurs d'un adénocarcinome rectal localement évolué. Résultats préliminaires. *JFHOD* 2022 CO.172.

²⁵ Hughes DL, Cornish J, Morris C. LARRIS Trial Management Group. Functional outcome following rectal surgery-predisposing factors for low anterior resection syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2017 ; 32 : 691-97.

²⁶ Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 638-46.

²⁷ Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JC, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 919-27.

²⁸ Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, Berbee M, Melenhorst J, Beets-Tan RG, et al. Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection - A Matched-Controlled Study. *Dis Colon Rectum* 2017 ; 60 : 1032-40.

²⁹ Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 : 465-74.

³⁰ Nuytens F, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Gagnière J, Collet D, D'Journo XB, et al. Five-Year Survival Outcomes of Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy in Esophageal Cancer: Results of the MIRO Randomized Clinical Trial. FRENCH and FREGAT Working Groups. *JAMA Surg* 2021 ; 156 : 323-32.

- ³¹ Sdralis E, Davakis S, Syllaios A, Mpaili E, Lorenzi B, Charalabopoulos A. Minimally invasive esophagectomy for oesophageal cancer in octogenarians. Clinical and oncological outcomes. *J Buon* 2020 ; 25 : 520-6.
- ³² Wang CL, Qu G, Xu HW. The short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2014 ; 29 : 309-20.
- ³³ Devoto L, Celentano V, Cohen R, Khan J, Chand M. Colorectal cancer surgery in the very elderly patient: a systematic review of laparoscopic versus open colorectal resection. *Int J Colorectal Dis* 2017 ; 32 : 1237-42.
- ³⁴ Vallribera Valls F, Landi F, Espín Basany E, Sánchez García JL, Jiménez Gómez LM, Martí Gallostra M, et al. Laparoscopy-assisted versus open colectomy for treatment of colon cancer in the elderly: morbidity and mortality outcomes in 545 patients. *Surg Endosc* 2014 ; 28 : 3373-8.
- ³⁵ Kennedy GD, Rajamanickam V, O'connor ES, Loconte NK, Foley EF, Leverson G, et al. Optimizing surgical care of colon cancer in the older adult population. *Ann Surg* 2011 ; 253 : 508-14.
- ³⁶ Degisors S, Pasquer A, Renaud F, Béhal H, Hec F, Gandon A, et al. FREGAT working group. Are Thoracotomy and/or Intrathoracic anastomosis Still Predictors of Postoperative Mortality After Esophageal Cancer Surgery? A Nationwide Study. *Ann Surg* 2017 ; 266 : 854-62.
- ³⁷ Paulus E, Ripat C, Koshenkov V, Prescott AT, Sethi K, Stuart H, et al. Esophagectomy for cancer in octogenarians: should we do it? *Langenbecks Arch Surg* 2017 ; 402 : 539-45.
- ³⁸ Song EY, Frakes JM, Extermann M, Klocksieben F, Mehta R, et al. Clinical Factors and Outcomes of Octogenarians Receiving Curative Surgery for Esophageal Cancer. *J Surg Res.* 2020 ; 251 : 100-6.
- ³⁹ Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 50-7.
- ⁴⁰ Teng A, Bellini G, Pettke E, Passeri M, Lee DY, Rose K, et al. Outcomes of octogenarians undergoing gastrectomy performed for malignancy. *J Surg Res* 2017 ; 207 : 1-6.
- ⁴¹ Xu Y, Wang Y, Xi C, Ye N, Xu X. Is it safe to perform gastrectomy in gastric cancer patients aged 80 or older? A meta-analysis and systematic review. *Medicine* 2019 ; 98 : e16092.
- ⁴² Zhu K, Xu Y, Fu J, Mohamud FA, Duan Z, Tan S, et al. Proximal Gastrectomy versus Total Gastrectomy for Siewert Type II Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: A Comprehensive Analysis of Data from the SEER Registry. *Dis Markers* 2019 : 9637972.

⁴³ Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up. Results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 439-49.

⁴⁴ Seo HS, Jung YJ, Kim JH, Park CH, Lee HH. Necessity of D2 lymph node dissection in older patients \geq 80 years with gastric cancer. *J Geriatr Oncol* 2018 ; 9 : 115-9.

⁴⁵ Hajibandeh S, Hajibandeh S, Maw A. Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing High and Low Ligation of the Inferior Mesenteric Artery in Rectal Cancer Surgery. *Dis Colon Rectum* 2020 ; 63 : 988-99.

⁴⁶ Bagnall NM, Malietzis G, Kennedy RH, Athanasiou T, Faiz O, Darzi A. A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients. *Colorectal Dis* 2014 ; 16 : 947-56.

■ Radiologie interventionnelle

*Maxence Fermond, Badr Boutakioute,
Rim Ouajdi, Tristan Cudennec,
Mostafa El Hajjam*

Introduction

Le vieillissement de la population entraîne une augmentation des besoins en santé d'autant que les personnes âgées de plus de 75 ans représentent environ 10 % de la population française¹. En France, avec 43 336 nouveaux cas et 17 117 décès en 2018, le cancer colorectal constitue un problème de santé publique. Il fait partie des cancers les plus fréquents (3^e rang chez l'homme et 2^e rang chez la femme) et représente la 2^e cause de décès par cancer (2^e cause chez l'homme et 3^e chez la femme). Ce cancer est rare avant 50 ans et 8 décès sur 10 surviennent chez les personnes de plus de 65 ans². Les sujets âgés peuvent ne pas être éligibles à l'anesthésie générale et au traitement chirurgical du fait des complications péri-opératoires qui accentuent la morbi-mortalité³. Également, le stade de la maladie au moment du diagnostic est souvent avancé, ce qui limite régulièrement les possibilités de prise en charge chirurgicale. La radiologie interventionnelle est aujourd'hui un outil thérapeutique, offrant aux patients souffrant de cancer une troisième possibilité de traitement local, en plus de la chirurgie et de la radiothérapie. Le nombre d'actes interventionnels thérapeutiques, comme les ablations percutanées et les techniques endovasculaires, est ainsi en constante augmentation. C'est pourquoi depuis 2016 les *guidelines* de l'*European Society of Medical Oncology* intègrent la radiologie interventionnelle dans l'algorithme de traitement⁴.

• Objectifs

L'objectif de cette mise au point est de faire la lumière sur les différents gestes interventionnels réalisés dans le cadre du cancer colorectal chez les patients âgés. Ces gestes peuvent être divisés en deux groupes : le premier est diagnostique avec l'intérêt de la biopsie des lésions secondaires notamment au niveau hépatique ; le second est thérapeutique avec les drainages, les différents types d'embolisations (chimio-embolisation, radio-embolisation, embolisation d'hémostase) et les destructions locales ou locorégionales des lésions

secondaires par des procédés physiques, comme la radiofréquence ou la cryothérapie.

- **Procédures en imagerie interventionnelle**

La radiologie interventionnelle permet de prendre en charge certaines pathologies dont le seul recours était auparavant chirurgical. Elle élargit les perspectives diagnostiques et thérapeutiques en oncogériatrie, notamment dans le cancer colorectal. Néanmoins, il existe très peu d'études sur les applications et les indications de l'imagerie interventionnelle chez le sujet âgé.

L'hôpital Ambroise-Paré est un des centres où l'âge des patients hospitalisés figure parmi les plus élevés de France. En 2017, les personnes âgées de 75 ans et plus représentaient 36 % des hospitalisations adultes. La moitié des gestes interventionnels réalisés dans l'unité d'imagerie interventionnelle de cet établissement s'effectue sur des sujets âgés de plus de 70 ans et ce taux ne cesse d'augmenter au fil des années.

Les gestes sont réalisés par voie percutanée ou par les orifices naturels, le plus souvent sous anesthésie locale ou neuroleptanalgie. Il est rare d'avoir recours à une anesthésie générale avec intubation. Grâce au guidage par les différents moyens d'imagerie utilisant les ultrasons et les rayons X, le radiologue peut effectuer des ponctions, des biopsies, mettre en place du matériel (coils, colle, prothèse, drain...), ou injecter des traitements spécifiques dans un site tumoral particulier.

- **La biopsie** sous guidage échographique ou tomodesitométrique est le geste le plus fréquemment réalisé, aux niveaux hépatique ou pulmonaire. Lorsque les métastases hépatiques sont présentes, elles sont souvent plus faciles d'accès que la tumeur colique primitive. Un bilan d'hémostase normal est un prérequis indispensable car le risque hémorragique est potentialisé par l'âge (Figure 1). Dans une étude, incluant 9 212 biopsies hépatiques⁵, la mortalité par hémorragie était de 0,11 %, essentiellement en cas de pathologie tumorale (0,4 % en cas de pathologie tumorale contre 0,04 % en l'absence de tumeur).

Les facteurs favorisant le risque hémorragique étaient :

- l'âge avancé ;
- le nombre de prélèvements (>3), pratique devenue indispensable car la multiplication des prélèvements est utile pour tout type d'analyse (histologie standard, immunohistochimie, biologie moléculaire, cryoconservation...);
- la présence d'une cirrhose, d'un foie cardiaque ou vasculaire.

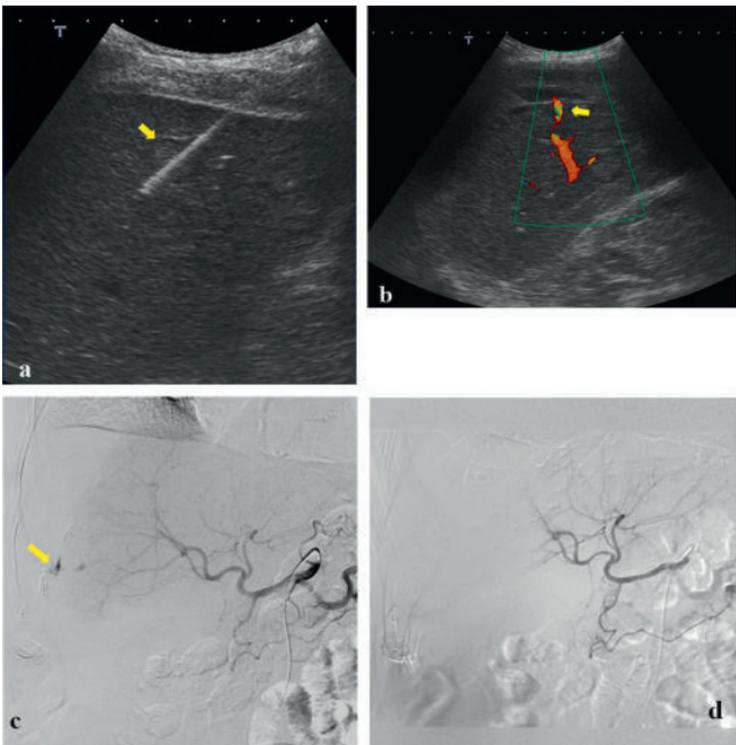


Figure 1 : Homme de 91 ans ayant des métastases hépatiques. Bilan d'hémostase normal. Indication à une biopsie sous échographie. a : Aiguille de biopsie en place dans le nodule hépatique (flèche). b : Contrôle écho-doppler 5 minutes après la fin de la biopsie devant des douleurs brutales, montrant une hémorragie active sur le trajet de la biopsie, alimentant un hémopéritoine péri-hépatique (flèche). Le patient est conduit en salle d'angiographie pour une embolisation d'hémostase en urgence. c : Artériographie hépatique montrant une rupture d'une artériole sous capsulaire alimentant l'hémopéritoine (flèche). d : Contrôle angiographique après embolisation montrant l'arrêt du saignement.

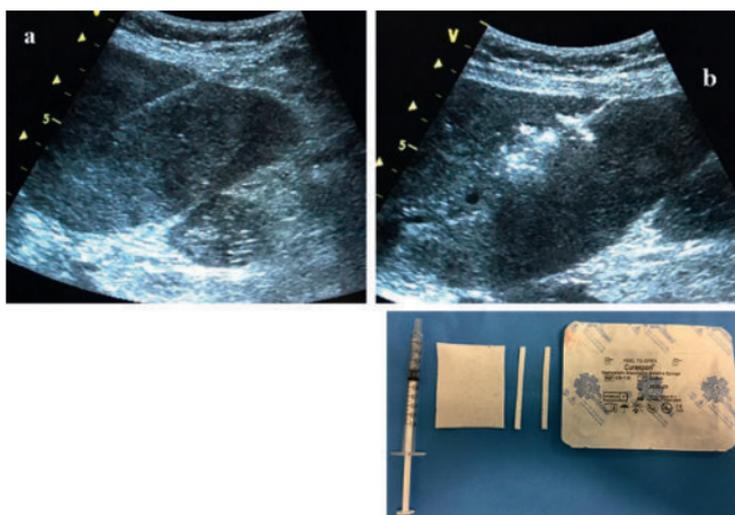


Figure 2 : Embolisation du trajet de biopsie. a : Biopsie d'un nodule hépatique sous échographie. b,c : Embolisation en fin de biopsie à l'aide de fragments de gélatine pour oblitérer le trajet et se prémunir du risque hémorragique.

Dans notre pratique, le taux de complications hémorragiques graves est extrêmement rare. Un décès a été relevé en 23 ans de réalisation quotidienne de la biopsie hépatique. Les hémorragies péri-hépatiques minimales surviennent dans 5 % des cas et nous conduisent à proposer une embolisation préventive systématique du trajet de ponction après toute biopsie hépatique chez les patients âgés de plus de 70 ans. Elle est réalisée à l'aide de fragments de gélatine biologique pour se prémunir du risque hémorragique (Figure 2).

- **Les drainages**, guidés par l'échographie ou le scanner, de collections abcédées, bilieuses ou hémorragiques en particulier en postopératoire sont de pratique courante, réduisant ainsi la morbi-mortalité des reprises chirurgicales (Figure 3). À titre d'exemple, le taux de fistules anastomotiques post-opératoires secondaires à la chirurgie du cancer du rectum est de 2 à 3 % après l'âge de 75 ans, un peu plus faible que chez le sujet plus jeune (5 %), mais le taux de décès est plus élevé (3 à 4 %), versus 0 à 1 % chez le sujet plus jeune. Cela justifie la place du drainage des collections pelviennes par voie trans-glutéale sous scanner pour éviter la reprise chirurgicale et le démontage anastomotique.

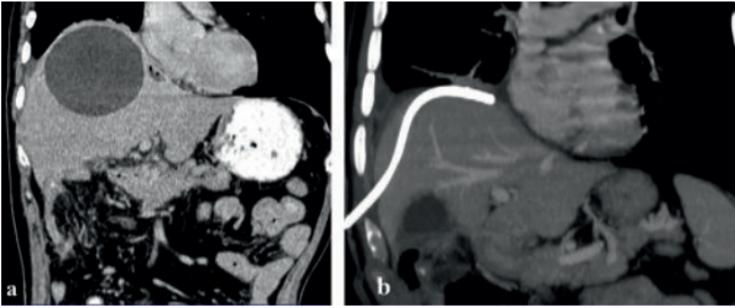


Figure 3 : Homme de 76 ans ayant un sepsis et des douleurs dus à un abcès sous phrénique compliquant une colectomie droite. Indication à un drainage percutané sous échographie. a : Image scanographique frontale montrant un volumineux abcès sus-hépatique. b : Scanner de contrôle montrant le drain en place et l'évacuation complète de l'abcès.

- **La chimio-embolisation** est une technique consistant à cathétériser l'artère hépatique propre et y injecter une émulsion ou des particules contenant un agent cytotoxique (Figure 4). Elle permet une double action consistant en une ischémie tumorale associée à une forte concentration intra-tumorale de l'agent anti-tumoral, réduisant ainsi les conséquences systémiques⁶.

Les contre-indications sont nombreuses, notamment les dilatations des voies biliaires, la thrombose porte, une anastomose bilio-digestive, une cirrhose avancée, une altération profonde de l'état général avec dénutrition et une dissémination tumorale extra-hépatique importante.

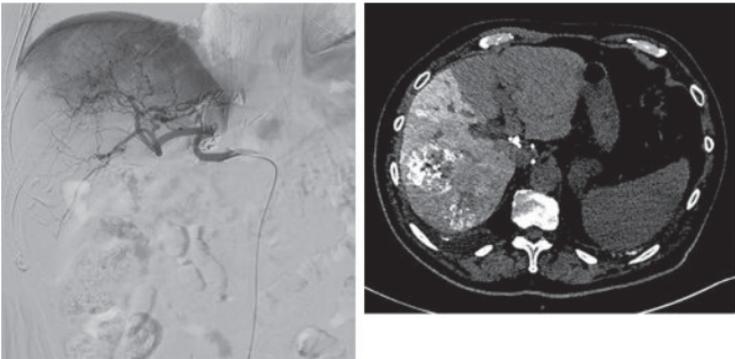


Figure 4 : Patient de 75 ans avec cancer colorectal multi-métastatique au foie. Artériographie hépatique propre avant chimio-embolisation des branches droites. Scanner non injecté réalisé le lendemain montrant une fixation du traitement sur tout le foie droit en particulier au niveau des lésions secondaires.

- **La radio-embolisation** consiste en l'administration intra-artérielle hépatique de microsphères contenant de l'Yttrium 90. Une fois injectées, ces particules vont suivre l'hémo-détournement tumoral du flux sanguin artériel pour aller se loger dans la néo-vascularisation tumorale. Le rayonnement β - de l'Yttrium 90 des microsphères est alors délivré directement au cœur de la tumeur et provoque sa destruction en préservant les tissus sains. Cette technique nécessite de réaliser préalablement une artériographie hépatique pour évaluer l'état de la vascularisation hépatique et tumorale. Une scintigraphie par injection intra-hépatique d'albumine marquée au Technétium 99 est pratiquée pour évaluer les shunts hépato-pulmonaires afin de moduler la dose d'irradiation et une IRM ou un scanner pour réaliser les calculs de dose à délivrer en évaluant le foie sain et le foie pathologique.

- **L'embolisation portale** consiste à occlure une partie du réseau veineux portal dans le but d'hypertrophier les segments hépatiques non embolisés (Figure 5). Elle est utilisée en préopératoire d'une chirurgie de résection hépatique élargie lorsque le volume du futur foie restant est considéré insuffisant, exposant à un risque de défaillance hépatique postopératoire, principale cause de décès après hépatectomie majeure⁷. Cette méthode consiste en une ponction trans-hépatique d'un canal portal et une embolisation à l'aide d'une émulsion de colle cyanoacrylate et de Lipiodol®, de particules, de coils, de plugs ou d'association de ces différents procédés.

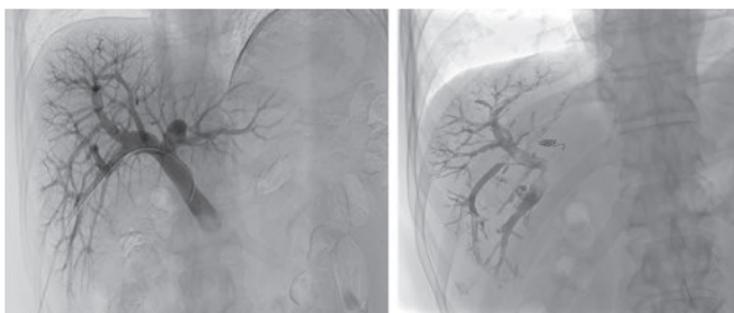


Figure 5 : Patient ayant de multiples lésions secondaires hépatiques candidates à hépatectomie droite moyennant une embolisation portale préalable. Angiographie avant et après embolisation.

- **L'ablathermie** est une technique de plus en plus pratiquée permettant la destruction tumorale et l'amélioration de la survie⁸. Il existe trois types d'ablathermie :

la radiofréquence, la cryothérapie et les micro-ondes. À l'heure actuelle, la radiofréquence est de loin la technique la plus utilisée pour la thermo-coagulation percutanée ou per-opératoire des tumeurs malignes d'un organe solide avec un taux de succès très élevé et des complications maîtrisables. Schullian *et al.*⁹ rapportent une série de 36 patients âgés de 80 à 90 ans ayant été traités par radiofréquence pour des tumeurs hépatiques primitives ou secondaires. La comparaison avec un groupe témoin constitué de 36 patients plus jeunes n'a pas montré de différence significative en matière d'efficacité technique, de récurrence locale, de complications majeures, de survie globale et de survie sans récurrence.

Dans notre service, en 2016, sur les 38 patients ayant bénéficié d'une radiofréquence hépatique, 14 patients (37 %) avaient plus de 70 ans et aucune complication n'a été relevée chez ces patients.

L'ablathermie peut avoir comme indications à cet âge :

- les patients ayant une à trois métastases hépatiques accessibles au traitement percutané, non éligibles à une chirurgie complexe ou une chimiothérapie classique peu tolérable ;
- l'obtention d'une clairance hépatique, permettant ainsi une chimiothérapie moins agressive (Figure 6).

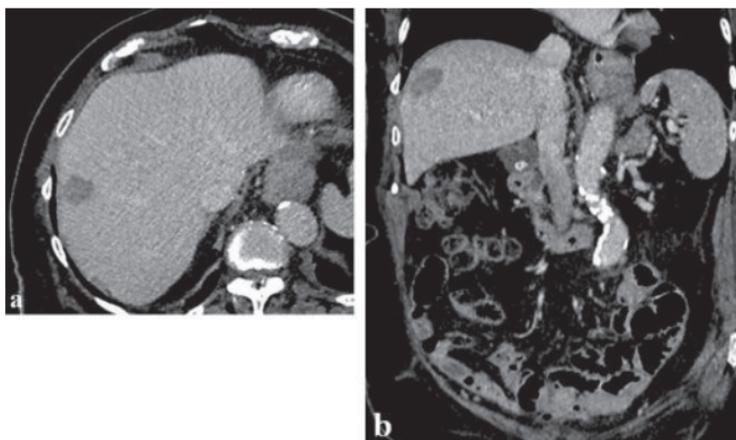


Figure 6 : *Patiente de 93 ans ayant une métastase hépatique métachrone d'un cancer colique. Le scanner (a,b) montre une lésion de 2,5 cm de diamètre du segment VIII qui sera traitée par radiofréquence percutanée sous guidage échographique vu l'impossibilité de mettre en route une chimiothérapie classique jugée trop lourde pour la patiente. L'obtention d'une clairance hépatique sur l'imagerie de contrôle peut faire surseoir à tout traitement complémentaire.*

Problématiques en imagerie interventionnelle

Les indications de la radiologie interventionnelle restent à définir, sa réalisation technique chez le sujet âgé étant plus difficile que chez un sujet plus jeune. L'état d'agitation et de confusion potentielle des patients complique le déroulement des procédures notamment en urgence. Le positionnement des patients sur les tables d'examen radiologique (moins confortables qu'un lit) potentialise les douleurs. Le risque de décharge bactériémique voire de septicémie, engendré par exemple par le drainage d'une collection purulente est non négligeable et peut conduire au décès du patient. La compréhension par les patients des consignes d'immobilisation et d'apnée est altérée du fait de l'hypoacousie et de l'existence potentielle de troubles neurocognitifs, ce qui artéfacte l'acquisition des images et complique leur analyse.

Nous manquons de recul concernant les nouveaux moyens thérapeutiques oncologiques comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Mais tout porte à croire que le radiologue interventionnel sera de plus en plus sollicité pour des biopsies itératives afin de rechercher les différentes mutations s'opérant au cours du traitement, pour des embolisations et des plasties vasculaires afin d'améliorer les conditions d'administration des traitements. Le recours au radiologue se fera aussi de plus en plus fréquemment pour des injections de particules chargées en molécules thérapeutiques nouvelles, directement dans les tumeurs par voie percutanée ou endovasculaire afin de concentrer leur action anti-tumorale et en réduire les complications systémiques.

Il faut garder à l'esprit la fragilité de la personne âgée et ne pas banaliser ces gestes interventionnels. Il ne faut pas les considérer comme anodins, au risque de les pénaliser s'ils sont mal vécus par les patients, leur entourage familial et les médecins traitants.

La nécessité d'une prise en charge anesthésique et d'un environnement quasi-chirurgical s'avère nécessaire, ce qui est loin d'être la norme dans tous les centres. Les sociétés savantes (Société Française de Radiologie et Société Française de Gériatrie et Gérontologie) ont adapté le guide du bon usage en radiologie diagnostique à la prise en charge des personnes âgées. Des procédures spécifiques à la radiologie interventionnelle

gériatrique voient de plus en plus le jour grâce au travail collaboratif entre les oncologues, les gériatres, les radiologues et les anesthésistes.

En pratique, l'âge physiologique doit être la base du raisonnement dans les propositions de prise en charge en imagerie interventionnelle où le gériatre et le radiologue interventionnel jouent un rôle prépondérant (schéma 1).

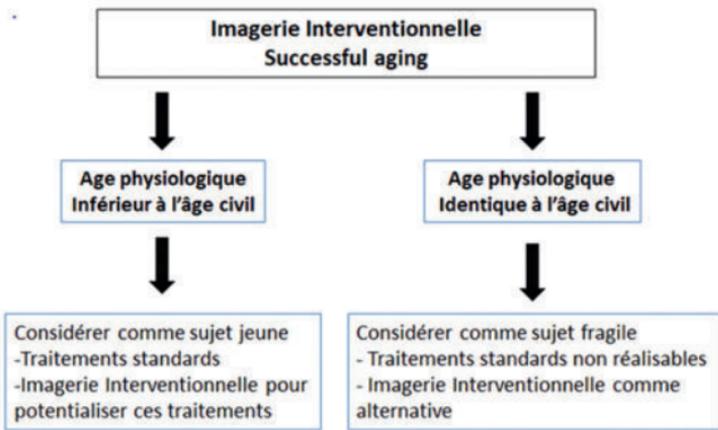


Schéma 1 : *Prise en charge des patients âgés en imagerie interventionnelle.*

Conclusion

Le cancer colorectal est un problème de santé publique auprès duquel l'imagerie interventionnelle trouve toute sa place notamment chez les sujets âgés, à tous les niveaux de la prise en charge. Elle s'intègre de façon synergique avec les autres modalités diagnostiques et thérapeutiques dans le parcours de soins et contribue à l'amélioration du pronostic de la maladie. Son atout mini-invasif ne doit pas occulter la nécessité d'un environnement anesthésique et une vigilance pour éviter le sous ou le sur-traitement.

RÉFÉRENCES

¹ INCA - Les cancers en France. https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/

² Cancer du colon rectum. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum>

³ Katsanos K, Ahmad F, Dourado R, Sabharwal T, Adam A. Interventional radiology in the elderly. *Clin Interv Aging* 2009 ; 4 : 1-15.

⁴ Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : iii1-9.

⁵ McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990 ; 99 : 1396-400.

⁶ Pellerin O, Geschwind J-F. Traitement intra-artériel des métastases hépatiques de cancer colorectal. *J Radiol* 2011 ; 92 : 835-41.

⁷ Piron L, Deshayes E, Escal L, Souche R, Herrero A, Pierredon-Foulongne M-A, et al. Embolisation portale préopératoire : présent et futur. *Bull Cancer* 2017 ; 104 : 407-16.

⁸ Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection - Evrard - 2012 - BJS (British Journal of Surgery) - Wiley Online Library <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.8665>

⁹ Schullian P, Putzer D, Silva MA, Laimer G, Kolbitsch C, Bale R. Stereotactic Radiofrequency Ablation of Liver Tumors in Octogenarians. *Front Oncol* 2019 ; 9 : 929.



INTERVENTION GÉRIATRIQUE PÉRI-OPÉRATOIRE

*Tristan Cudennec,
Stephanie Benyahia, Aglae Demange,
Camille Lobey*

10

La prise en charge péri-opératoire des patients âgés ayant un cancer peut se diviser en 3 temps : la phase préopératoire au cours de laquelle doivent être recherchés les facteurs de risque de complications au cours de l'hospitalisation et pendant laquelle l'état du patient doit être optimisé via une préhabilitation, la phase opératoire qui sera traitée dans le chapitre *ad hoc*, et la phase postopératoire au cours de laquelle il va falloir favoriser une réhabilitation précoce et envisager la suite de la prise en charge.

La phase préopératoire

L'amélioration de la qualité de la prise en charge en oncologie des patients âgés repose sur le rapprochement nécessaire des spécialités : chirurgie, anesthésie et gériatrie. L'évaluation gériatrique doit faire partie du processus décisionnel en oncogériatrie, y compris en contexte chirurgical, si l'on souhaite identifier les patients les plus à risque de complications postopératoires et évaluer au mieux la balance bénéfice/risque du traitement. L'anticipation des soins de prévention est indispensable si l'on souhaite réduire la morbidité et la mortalité post-opératoire des sujets âgés fragiles. Les facteurs de risque de survenue du syndrome

confusionnel, principale complication observée dans la période postopératoire, doivent être connus de tous. D'autres paramètres de l'évaluation gériatrique, comme par exemple le statut nutritionnel du patient, son autonomie fonctionnelle, ou encore l'existence de troubles thymiques ou cognitifs doivent être documentés si on souhaite limiter la morbidité et la mortalité favorisées par cette prise en charge¹.

• *Évaluation gériatrique*

L'évaluation gériatrique doit rechercher les signes de fragilité², qu'ils soient médicaux, psychologiques ou sociaux. L'évaluation gériatrique standardisée permet de réduire la mortalité à 1 an et le nombre de réhospitalisations non programmées. Elle impacte également favorablement l'humeur, l'état nutritionnel et l'autonomie des patients qui en bénéficient. Dans un contexte oncologique, il a été démontré que l'évaluation gériatrique permettait d'augmenter la survie des patients qui en avaient bénéficié, quelle que soit la nature des soins ultérieurs, comme un traitement oncologique spécifique ou une prise en charge palliative³.

Le but de cette évaluation est de maintenir l'autonomie et la meilleure qualité de vie possible. La connaissance de l'autonomie fonctionnelle et des comorbidités représente l'enjeu principal de cette évaluation en contexte carcinologique. L'autonomie pour les activités de la vie quotidienne sera estimée au mieux par l'*Activities of Daily Living* de Katz (ADL) et l'*Instrumental Activities of Daily Living* de Lawton (IADL)^{4,5}. La connaissance de cette autonomie n'est pas suffisante pour optimiser le choix thérapeutique.

• *Comorbidités*

Pour leur évaluation, plusieurs échelles peuvent être employées. Le score de Charlson présente l'avantage d'être facile à utiliser⁶. Il a déjà été employé pour estimer le risque de survenue de complications postopératoires, la durée de séjour hospitalier ou encore le risque d'entrée en institution. Le score obtenu à l'aide de cette échelle permet d'estimer le risque de mortalité à 1 an et celui de décès liés aux comorbidités (Annexe 1).

Annexe 1 : Risque de mortalité à 1 an et risque de décès liés aux comorbidités à l'aide de l'échelle de Charlson.

Score de Charlson	Mortalité à 1 an (%)
0	12
1-2	26
3-4	52
≥ 5	85
	Décès liés aux comorbidités (%)
0	8
1-2	25
3-4	48
≥ 5	59

Le score de l'*American Society of Anesthesiology* (ASA) n'est pas à strictement parler un score d'évaluation des comorbidités⁷. Il est réalisé par les anesthésistes avant tout acte opératoire pour estimer le risque de mortalité péri-opératoire. Une étude française s'est intéressée au taux de mortalité imputable directement ou partiellement à un acte anesthésique. Ce risque est de 5,20/100 000 anesthésies lorsque la personne est âgée de 40 à 74 ans. Il est multiplié par 4 (risque de 21,0) si le sujet est âgé de 75 ans ou plus. De plus, ce travail avait également montré que lorsque le score ASA était de 2, le risque de mortalité pour 100 000 anesthésies était de 5, contre 27 et 55 lorsque le score ASA était de 3 ou de 4⁸.

Une étude prospective monocentrique américaine s'est fixée deux objectifs : évaluer la corrélation entre la classification ASA et les données de l'évaluation gériatrique ; déterminer l'association éventuelle entre ces deux déterminants et la survie à 6 mois⁹. Entre janvier 2015 à avril 2018, 980 personnes âgées de plus de 75 ans, ayant bénéficié d'une EGA et d'une prise en charge chirurgicale pour cancer ont été incluses. Elles ont bénéficié en postopératoire d'un co-management chirurgical et gériatre. 81 patients (8,3 %) inclus dans la cohorte à l'étude sont décédés dans les 6 mois suivant la chirurgie. Dans 85,4 % des cas, ils avaient un score ASA 3. Le nombre moyen de paramètres de l'évaluation gériatrique (13 paramètres au total) altérés chez les patients était de 4

pour les ASA 2, 5 pour les ASA 3 et 7 pour les ASA 4. Les résultats montrent que le score ASA n'est pas efficace pour identifier les patients qui font des chutes, ceux qui perdent du poids et ceux qui ont des troubles neurocognitifs. De plus, s'agissant de la mortalité à 6 mois, les facteurs associés en analyse multivariée sont les syndromes gériatriques (OR 1,14 pour chaque domaine altéré), une admission en USI dans les 30 jours, la durée moyenne de séjour et le taux d'albumine avant opération. Le score ASA n'était pas associé à une mortalité à 6 mois.

La *Task Force Chirurgie* de la Société internationale d'oncogériatrie (SIOG) s'est intéressée aux attitudes des chirurgiens concernant l'évaluation et la prise en charge des patients âgés ayant un cancer⁸. Les résultats de cette enquête, à laquelle 251 chirurgiens ont répondu, montrent qu'il n'existait aucune limite d'âge pour proposer une chirurgie élective pour un cancer dans 80,9 % des cas. Pour respectivement 4,4 % et 13,1 % d'entre eux, les âges de 80 ans et plus ou de 90 ans et plus étaient des critères associés à une abstention chirurgicale. Dans seulement 48 % des cas, les chirurgiens considéraient comme obligatoire le fait de pouvoir évaluer la fragilité du patient au cours de la période préopératoire. Les outils les plus régulièrement utilisés étaient par ordre décroissant le score ASA (76 %), le *Performance Status* (50 %), l'état nutritionnel (42 %) ou le score POSSUM (*Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of mortality and Morbidity*)¹⁰ (14 %).

Le fardeau des événements gériatriques chez les adultes âgés qui bénéficient d'une chirurgie majeure pour la prise en charge d'un cancer a été étudié. Une étude rétrospective menée au cours de la période 2009-2011 auprès de plus de 900 000 patients âgés de plus de 65 ans a apporté des éléments de réponse¹¹. Les complications les plus fréquemment observées étaient la survenue d'un syndrome confusionnel, une déshydratation, des chutes, des fractures ou des escarres. Au moins une de ces complications était observée dans 9,2 % des cas. Elles étaient plus fréquentes après l'âge de 75 ans, lorsque le score de Charlson était supérieur ou égal à deux et pour certaines localisations tumorales (vessie, ovaire, côlon-rectum, pancréas et estomac). Lorsqu'un patient avait une complication, son risque d'en présenter d'autres était multiplié par 3,73.

La réalisation d'une évaluation gériatrique est rarement possible dans le contexte de l'urgence. Il est cependant souhaitable, pour le chirurgien et l'anesthésiste qui ont en charge le patient, de connaître certains marqueurs de fragilité et d'identifier les facteurs de risque de survenue de syndrome confusionnel compliquant souvent la période péri-opératoire.

• *Syndrome confusionnel*

Ce syndrome associe :

- des troubles de la conscience avec capacité réduite pour fixer, soutenir ou déplacer l'attention ;
- une altération cognitive non provoquée par une démence préexistante - établie - ou en progression ;
- et une évolution sur une courte durée avec apparition des symptômes en peu de temps et fluctuation de ces derniers au cours de la journée.

Son incidence, son mode d'évolution (près de 20 % des états confusionnels persistent plus de 6 mois après sa mise en évidence), et sa gravité potentielle (surmortalité, allongement de la DMS, réhospitalisations précoces non programmées, admission précoce en institution), justifient que l'on s'intéresse particulièrement à cette problématique^{12,13}. Sa prévalence à l'admission est de 10 à 20 % chez les patients âgés admis à l'hôpital. Elle peut atteindre 65 % en période post-opératoire¹⁴.

Le syndrome confusionnel a été défini comme un facteur prédictif de mortalité dans les 12 mois qui suivent l'hospitalisation¹⁵. Il a été montré une corrélation entre l'avancée en âge et l'incidence du syndrome confusionnel en postopératoire lors de chirurgie majeure¹⁶.

Certains facteurs prédictifs de survenue de ce syndrome sont connus^{17,18} :

- à l'admission du patient à l'hôpital :
 - une acuité visuelle altérée (RR 3,5) ;
 - une pathologie sévère (infarctus du myocarde, septicémie, insuffisance respiratoire aiguë, acidocétose diabétique...) (RR 3,5) ;
 - une altération préalable des fonctions supérieures (RR 2,8) ;
 - une déshydratation (RR 2,0) ;
 - une altération de l'état fonctionnel (RR 1,7).
- durant l'hospitalisation :
 - le recours à la contention ;

- l'existence d'une dénutrition (albuminémie < 30 g/l) ;
 - l'adjonction de plus de 3 nouveaux médicaments en moins de 24 heures ;
 - la pose d'une sonde urinaire.
- autres facteurs reconnus en oncologie chirurgicale :
- la douleur et ses modalités de prise en charge en post-opératoire (opioïdes injectables plus délétères que par voie orale)¹⁹ ;
 - les scores préopératoires ADL et IADL^{20,21} ;
 - la polymédication²² ;
 - le score ASA²³.

En 2016, une équipe coréenne a proposé un score de prédiction permettant d'identifier les personnes fortement à risque de présenter un syndrome confusionnel en contexte chirurgical²⁴. Ce score, appelé score DELPHI, comporte 9 items simples à renseigner : l'âge du patient, son autonomie fonctionnelle, sa consommation d'alcool, l'existence d'une surdité, un antécédent de syndrome confusionnel, une chirurgie en urgence, une chirurgie ouverte, une admission nécessaire en soins intensifs et le taux de CRP. Ces éléments permettent d'obtenir un score en 15 points. Lorsque le score obtenu est de 7/15 ou plus, le risque pour le patient d'être confus est de 81 %. La sensibilité et la spécificité de ce score sont respectivement de 80,8 % et 92,5 %.

• Nutrition

La dénutrition est une complication fréquente de l'évolution des cancers, liée à un déséquilibre entre des besoins parfois augmentés et des apports souvent diminu s²⁵. La dénutrition représente un facteur de risque indépendant de mortalité lors d'une prise en charge spécifique pour un cancer²⁶. Une autre étude, ayant inclus 317 patients présentant un carcinome de primitif inconnu, a montré que les deux principaux facteurs de risque de décès étaient l'existence d'une hypo-albuminémie (RR 2,7) et de métastases hépatiques (RR 2,27). De nombreuses équipes s'intéressant à la prise en charge des cancers du sujet âgé ont inclus le statut nutritionnel dans les critères de vulnérabilité devant être pris en compte avant d'envisager toute décision de traitement oncologique sp cifique^{27,28}. Quel que soit l'outil utilisé pour dépister une situation de malnutrition, il est clair que l'identification de celle-ci doit faire partie intégrante du bilan initial lors de la découverte d'un

cancer chez un patient, *a fortiori* lorsqu'il est âgé de plus de 75 ans. Les objectifs de sa prise en charge sont de tenter de corriger un statut nutritionnel souvent altéré avant de débiter un traitement oncologique et de lutter contre les effets indésirables potentiels de ces traitements spécifiques. Le recours à une alimentation entérale doit être envisagé. De plus, chez le sujet âgé, il est toujours utile de supprimer les régimes inutiles (sans sucre, sans sel, sans graisse...), et de faire le tri dans les médicaments qu'il reçoit (antalgiques, psychotropes, anorexigènes...). Enfin, lorsqu'une renutrition est débütée, il est nécessaire d'en évaluer son efficacité afin de pouvoir l'adapter.

• *Calculateur du risque chirurgical*

Dans toutes les situations, il doit être discuté la balance entre les bénéfices et les risques à la réalisation d'une intervention chirurgicale :

- bénéfices attendus ;
- risque de surmortalité ;
- risque de complications postopératoires.

Un outil proposé par le collège américain de chirurgie est disponible en ligne, il s'agit du *Surgical Risk Calculator* (www.riskcalculator.facs.org). Son objectif est de fournir aux praticiens des informations sur les risques spécifiques à chaque patient pour un geste chirurgical donné. Il permet ainsi au patient de fournir un consentement éclairé. Cette base de données a été élaborée à partir de 5 millions d'actes chirurgicaux dispensés au cours de la période 2016-2020 dans les 874 hôpitaux participant à l'ACS NSQIP. Une fois renseignées, certaines informations concernant l'acte chirurgical programmé et des données propres au patient (âge, sexe, statut fonctionnel, situation d'urgence, score ASA, prise de corticostéroïdes, diabète, HTA, insuffisance respiratoire, poids et taille), le calculateur propose une estimation des risques suivants :

- complication sévère ;
- complication ;
- pneumopathie ;
- complication cardiaque ;
- infection du site opératoire ;
- infection des voies urinaires ;
- thrombose veineuse profonde ;
- insuffisance rénale ;

- décès ;
- recours prévisible à une prise en charge en soins de suite et de réadaptation ;
- durée moyenne de séjour en chirurgie.

Les informations sont données pour le patient et comparées aux données moyennes de la population renseignée dans la base. De plus, l'ensemble des comorbidités du patient ne pouvant pas toujours être renseigné initialement, il est possible pour le praticien de majorer le risque.

Depuis peu, lorsque l'âge du patient est supérieur à 65 ans, il est possible de renseigner 6 items supplémentaires :

- la nécessité pour le patient d'une aide pour se déplacer ;
- le lieu où vit le patient ;
- un antécédent de chute(s) ;
- l'existence de troubles neurocognitifs ;
- une situation clinique palliative ;
- la capacité du patient à donner son consentement.

Ainsi, à l'aide du calculateur de risque, les données sont disponibles sur 4 autres risques :

- la survenue d'un syndrome confusionnel post-opératoire ;
- le risque de déclin fonctionnel ;
- le risque de perte de mobilité ;
- le risque de survenue d'escarre.

La question de la pertinence de ces prédictions pour notre population française peut se poser (profils de patients différents notamment en termes de comorbidités). L'équipe chirurgicale de l'hôpital Ambroise Paré à Boulogne-Billancourt a tenté de savoir si on peut prédire la morbidité et la mortalité postopératoires en situation d'urgence dans le cancer du côlon en occlusion à l'aide de ce calculateur de risque numérique. Les résultats valident sa fiabilité dans ce contexte pour prédire la morbidité globale, la morbidité sévère et la mortalité (M. Collard, 12^e Congrès Francophone de Chirurgie Digestive et Hépatobilio-pancréatique, décembre 2016).

Période postopératoire

La prise en charge per-opératoire des patients âgés ayant un cancer comporte des spécificités qui seront

décrites dans le chapitre *ad hoc*. Cependant, il est utile d'insister sur la gestion de l'hypotension au cours de l'intervention, la mise en place d'une analgésie anticipée, le recours aux transfusions ou encore la surveillance de l'oxygénation, de la température et de la glycémie. Le choix du mode d'anesthésie et la durée de cette dernière sont également à prendre en considération.

Au cours de la phase postopératoire, plusieurs aspects sont à prendre en considération comme :

- la gestion des dysfonctions cognitives ;
- la nécessité d'une réhabilitation précoce ;
- l'antalgie ;
- ou encore la prise en charge du patient au sein de la filière gériatrique.

Une étude a montré que l'évaluation préopératoire du cancer chez un sujet âgé était un facteur prédictif de la morbidité et de la mortalité à 30 jours. Elle est également prédictive de la durée d'hospitalisation. À l'aide de l'outil PACE, l'autonomie fonctionnelle altérée, l'état de fatigue et le score obtenu au *Performance Status* étaient des facteurs prédictifs de complications postopératoires²⁹.

Une étude a montré que les deux facteurs corrélés à une mortalité plus élevée en post-opératoire sont l'âge de plus de 85 ans (RR 2,65) et la réalisation d'une chirurgie en urgence (RR 3,42)³⁰.

• Les dysfonctions cognitives

Comme précisé pour la période préopératoire, la recherche de l'existence de troubles cognitifs ou de facteurs favorisant la survenue d'un syndrome confusionnel doivent être recherchés au cours de cette période. Une étude prospective française (118 patients d'un âge moyen de 81 ans ayant bénéficié d'une chirurgie digestive « lourde » en dehors d'un contexte d'urgence) a montré que 24 % des patients ont présenté un syndrome confusionnel. Pour 43 % des patients, le score ASA était de 3 ou de 4. En analyse multivariée, 3 facteurs étaient corrélés à l'observation d'un syndrome confusionnel postopératoire : l'existence d'un risque de chute identifié par le *Timed Get up and go test* ($p = 0,009$) (OR 4,8 ; IC 95 % : 1,5-15,6), un score ASA de 3 ou 4 ($p = 0,02$) (OR 3,3 ; IC 95 % : 1,2-9,0) et l'utilisation de

dérivés du tramadol dans la période postopératoire ($p = 0,0009$) (RR 7,1 ; IC 95 % : 2,2-22,5). Le taux de mortalité était de 14 % chez les confus contre 3,3 % chez les patients indemnes de confusion ($p = 0,051$). De plus, la durée moyenne de séjour était de 19 ± 11 jours chez les patients ayant présenté un syndrome confusionnel contre 14 ± 8 chez les autres patients ($p = 0,01$). Enfin, la survenue de cette complication n'était pas associée à la survenue d'une complication liée au geste chirurgical³¹. Ces résultats soulignent l'importance de l'évaluation gériatrique et la nécessité de disposer d'outils simples à utiliser afin d'identifier le plus grand nombre de patients à risque. Des actions de prévention sont possibles.

La prise en charge du syndrome confusionnel repose sur :

- la recherche et la prise en charge du ou des facteurs étiologiques (examen clinique répété, bilan biologique de débrouillage) ;
- les étiologies à rechercher en priorité du fait de leur fréquence chez le sujet âgé :
 - globe vésical, fécalome ;
 - sepsis ;
 - trouble métabolique ;
 - sevrage (benzodiazépines au long cours) ou mauvaise tolérance médicamenteuse (se méfier tout particulièrement du néfopam, du tramadol et de l'hydroxyzine)³² ;
 - souffrance myocardique ou cérébrale ;
 - embolie pulmonaire.
- toujours évoquer la iatrogénie (sédatifs, psychotropes, médicaments à forte activité anticholinergique) ;
- interventions non pharmacologiques :
 - recadrer dans le temps et dans l'espace ;
 - attitude calme et rassurante ;
 - favoriser le port des appareillages corrigeant les déficits sensoriels (prothèses auditives, verres correcteurs) ;
 - éviter au maximum le recours à la contention physique qui renforce les symptômes ;
 - récupération de l'autonomie fonctionnelle par une mobilisation aussi précoce que possible et soins de kinésithérapie souhaitables.
- interventions médicamenteuses :
 - ponctuellement rendues nécessaires lors de certains symptômes (anxiété, agitation) ;

- recours à une benzodiazépine de demi-vie courte et d'élimination rapide comme l'oxazepam ou l'alprazolam ;
- recours aux neuroleptiques parfois utilisé lors de confusion aiguë associée à des troubles productifs (hallucinations, délires), cependant la littérature n'apporte que peu de preuves de leur efficacité dans cette indication et ces molécules sont associées à la survenue de nombreux effets indésirables ;
- selon les recommandations de la HAS, faire bénéficier le patient le plus vite possible d'un avis gériatrique³³.

• *Préhabilitation et réhabilitation améliorée après chirurgie*

La préhabilitation repose sur la réalisation d'un conditionnement préopératoire³⁴. Elle associe une prise en charge nutritionnelle (régime hyper-protéiné), de l'activité physique (renforcement musculaire) et un soutien psychologique. Elle est particulièrement justifiée en oncogériatrie du fait des complications postopératoires, qu'elles soient spécifiques au geste ou en rapport avec les comorbidités gériatriques (chutes, dénutrition, déshydratation, confusion, escarres, fractures...). La préhabilitation repose sur une personnalisation du parcours de soin individuel répondant à des problématiques spécifiques (comorbidités, causes compétitives de décès, dénutrition, troubles psycho-cognitifs, sarcopénie...), une demande thérapeutique, et nécessite une adhésion au projet de soins. Son objectif est de ne pas atteindre la décompensation fonctionnelle du fait du stress chirurgical !

La réhabilitation repose sur la motivation d'une équipe soignante pluriprofessionnelle (chirurgien, anesthésiste, infirmières, aides-soignants, kinésithérapeute) pour améliorer la qualité et la vitesse de la récupération postopératoire. Cette collaboration débute dès l'admission du patient, et son objectif est de réduire la morbidité postopératoire et la durée d'hospitalisation^{35,36}. Elle comprend le choix de la technique chirurgicale, les modalités de l'anesthésie et du monitoring per-opératoire, la gestion péri-opératoire de la douleur, ainsi que la réalimentation orale et la mobilisation précoce.

La Réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC) a pour objectif de réduire l'ampleur du déconditionnement physique et nutritionnel après la chirurgie. Elle

repose sur une réduction de l'ampleur et de la durée du stress péri-opératoire en limitant la période de jeûne, en installant de façon précoce le patient au fauteuil, en limitant les soins invasifs (drains, sondes...) et en améliorant le contrôle de la douleur.

• *Filière de soins*

La collaboration oncogériatrique permet également au patient concerné de se trouver dans la bonne structure de soins au bon moment. Il est important d'anticiper en amont la place du patient dans le parcours de soins et au sein de la filière gériatrique. Ainsi, les patients identifiés comme les plus fragiles et les plus à risque de complications postopératoires vont tirer un bénéfice clair à l'évaluation gériatrique péri-opératoire et pourront bénéficier par la suite d'une prise en charge adaptée (réanimation, soins de suite et de réadaptation gériatriques, domicile, hospitalisation à domicile).

Conclusion

Les bonnes pratiques de prise en charge en chirurgie oncologique d'un patient âgé reposent sur :

- la réalisation d'une évaluation gériatrique adaptée ;
- l'amélioration du processus décisionnel et de la qualité de la prise en charge ;
- l'identification des facteurs de fragilité et des patients les plus à risque de complications postopératoires ;
- le choix de la technique opératoire et des modalités d'anesthésie ;
- l'optimisation de la préhabilitation et réhabilitation ;
- le rapprochement indispensable entre chirurgien, anesthésiste et gériatre.

RÉFÉRENCES

¹ Cudennec T, Moulias S, Lagrandeur J, Moussous W, Denis B, Teillet L. La prise en charge du syndrome confusionnel comme exemple de coopération médico-chirurgicale chez la personne âgée présentant un cancer. *Cah année gerontol* 2011 ; 3 : 14-9.

² Ellis G, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older hospital patients. *Br Med Bull* 2005 ; 71 : 45-59.

³ McCorkle R, Strumpf NE, Nuamah IF, Adler DC, Cooley ME, Jepson C, et al. A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients. *J Am Geriatr Soc* 2000 ; 48 : 1707-13.

⁴ Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of the illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963 ; 21 : 914-9.

⁵ Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969 ; 9 : 179-86.

⁶ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987 ; 40 : 373-83.

⁷ Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941 ; 2 : 281-4.

⁸ Ghignone F, van Leeuwen BL, Montroni I, Huisman MG, Somasundar P, Cheung KL, et al. The assessment and management of older cancer patients: A SIOG surgical task force survey on surgeons' attitudes. *Eur J Surg Oncol* 2016 ; 42 : 297-302.

⁹ Shahrokni A, Vishnevsky BM, Jang B, Sarraf S, Alexander K, Kim SJ, et al. Geriatric Assessment, Not ASA Physical Status, Is Associated With 6-Month Postoperative Survival in Patients With Cancer Aged ≥ 75 Years. *J Natl Compr Canc Netw* 2019 ; 17 : 687-94.

¹⁰ Shuhaiber JH, Hank Robless P, Whitehead SM. POSSUM for the prediction of mortality and morbidity in infra-renal abdominal aortic aneurysm repair: the Hastings experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001 ; 22 : 180-2.

¹¹ Tan HJ, Saliba D, Kwan L, Moore AA, Litwin MS. Burden of geriatric events among older adults undergoing major cancer surgery. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 1231-8.

¹² Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 1087-97.

¹³ Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ* 2007 ; 334 : 842-6.

¹⁴ McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Han L, Belzile E. The course of delirium in older medical inpatients: a prospective study. *J Gen Intern Med* 2003 ; 18 : 696-704.

¹⁵ Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1157-65.

¹⁶ Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998 ; 351 : 857-61.

¹⁷ Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 474-81.

- ¹⁸ Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER. Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1406-13.
- ¹⁹ Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006 ; 103 : 1267-73.
- ²⁰ Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. *The Oncologist* 2005 ; 10 : 262-8.
- ²¹ Fukuse T, Satoda N, Hijjiya K, Fujinaga T. Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients. *Chest* 2005 ; 127 : 886-91.
- ²² McAlpine JN, Hodgson EJ, Abramowitz S, Richman SM, Su Y, Kelly MG, et al. The incidence and risk factors associated with postoperative delirium in geriatric patients undergoing surgery for suspected gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 296-302.
- ²³ Tei M, Ikeda M, Haraguchi N, Takemasa I, Mizushima T, Ishii H, et al. Risk factors for postoperative delirium in elderly patients with colorectal cancer. *Surg Endosc* 2010 ; 24 : 2135-9.
- ²⁴ Kim MY, Park UJ, Kim HT, Cho WH. DELirium Prediction Based on Hospital Information (Delphi) in General Surgery Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016 ; 95 : e3072.
- ²⁵ Raynard B, Chaubet M. Conséquences nutritionnelles et métaboliques au cours des cancers. *Oncologie* 2009 ; 11 : 200-3.
- ²⁶ Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. Mini nutritional assessment: a practical assessment for grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999 ; 15 : 116-22.
- ²⁷ Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006 ; 295 : 801-8.
- ²⁸ Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use a comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 ; 55 : 241-52.
- ²⁹ PACE participants, Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help - A SIOG surgical task force postoperative study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 ; 65 : 156-63.
- ³⁰ Duron JJ, Duron E, Dugue T, Pujol J, Muscari F, Collet D, et al. Risk factors for mortality in major digestive surgery in the elderly: a multicenter prospective study. *Ann Surg* 2011 ; 254 : 375-82.

³¹ Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, *et al.* Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg* 2010 ; 251 : 759-65.

³² Tavassoli N, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Montastruc JL & the French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. Rapport sur le taux d'effets indésirables dans le Système de pharmacovigilance français avec trois médicaments antalgiques de palier 2 : dextropropoxyphène, tramadol et codéine (en association avec le paracétamol). *Br J Clin Pharmacol* 2009 ; 68 : 422-6.

³³ HAS. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation. Recommandations, mai 2009. www.has-sante.fr.

³⁴ Falandry C, Ravot C, Collange V. Prehabilitation, therapeutic innovation. *Soins Gerontol* 2019 ; 24 : 25-8.

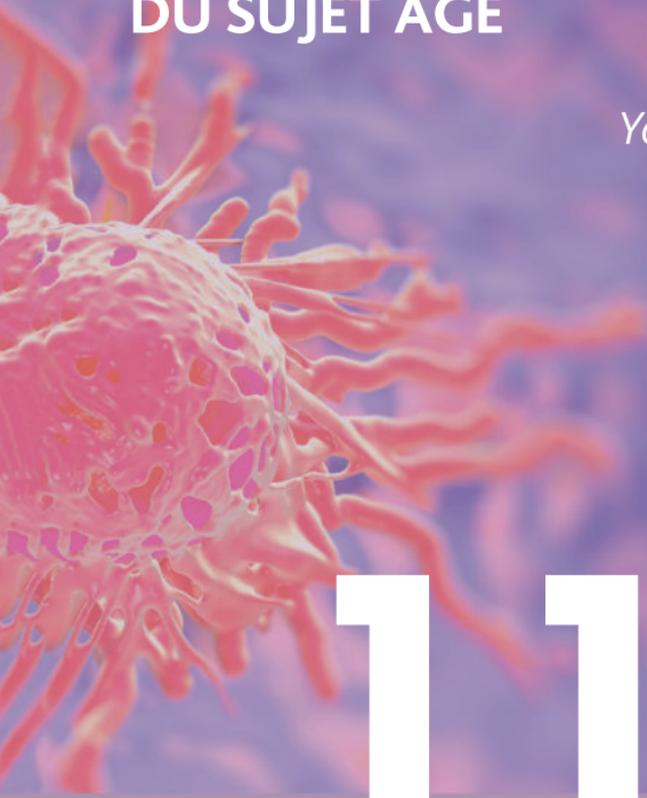
³⁵ Wang Q, Suo J, Jiang J, Wang C, Zhao YQ, Cao X. Effectiveness of fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic resection for elderly patients: a randomized trial. *Colorectal Dis* 2012 ; 14 : 1009-13.

³⁶ Scharfenberg M, Raue W, Junghans T, Schwenk W. "Fast-track" rehabilitation after colonic surgery in elderly patients - is it feasible? *Int J Colorectal Dis* 2007 ; 22 : 1469-74.



PRINCIPES DE LA RADIOTHÉRAPIE DU SUJET ÂGÉ

Youlia Kirova



117

L'histoire de la radiothérapie commence avec la découverte des rayons X par le physicien allemand Röntgen en 1895. Les premières tentatives d'applications médicales réalisées en juillet 1896 dans le domaine de la radioscopie et de la radiographie ouvrent alors de nouvelles perspectives dans le domaine du diagnostic.

Puis les propriétés destructrices des rayons sont exploitées à des fins thérapeutiques : la radiothérapie est née. Son application principale porte sur les tumeurs cancéreuses. Entre le 4 et le 23 juillet 1896, Victor Despeignes effectue la première radiothérapie anticancéreuse validée par des publications et des faits pratiques incontestables.

A. Béclère déclare en 1904 : « Les rayons de Röntgen sont comme la lance d'Achille, ils blessent et ils guérissent ».

Les travaux sur la radioactivité de Henri Becquerel et Pierre et Marie Curie vont élargir les connaissances et apporter de nouvelles armes thérapeutiques. Les trois recevront un premier Prix Nobel de physique en 1903 pour leurs travaux sur la radioactivité. Pierre et Marie Curie annoncent la découverte de deux éléments radioactifs : le radium (Ra) et le polonium (en hommage

à la terre natale de Marie Curie). Madame Curie recevra un deuxième Prix Nobel de chimie en 1911 pour son travail sur le radium. La radioactivité est la propriété que possèdent certains éléments de se transformer spontanément en un autre élément par désintégration du noyau atomique avec émission de particules alpha ou bêta ou rayonnements électromagnétiques appelés rayons X et rayons gamma¹.

Dès 1896, Henri Becquerel décrivait les effets sur sa peau d'un tube contenant de la matière radioactive, oublié dans une poche de veste. Il venait de découvrir une arme puissante mais aussi dangereuse : c'est la naissance de la radiobiologie.

En mars 1887, Bécclère met sur pied l'enseignement de la radiologie thérapeutique au plan national et crée, en 1897, le premier laboratoire de radiologie à Tenon dont il vient d'être nommé chef de service.

Faute d'installations satisfaisantes, il quitte Tenon pour rejoindre l'hôpital Saint-Antoine en 1898 et y crée le premier centre français de radiologie ; il le dirigera jusqu'à sa retraite. Il y allie l'exercice clinique et la recherche en laboratoire, notamment pour mesurer les nouvelles radiations, leur intensité et leur pénétration dans le corps.

On dit qu'un individu est irradié lorsqu'il est exposé à un rayonnement radioactif. L'irradiation peut être interne ou externe selon la situation de la source radioactive.

Les rayonnements radioactifs libèrent de l'énergie quand ils traversent les tissus de notre corps. Ils provoquent une ionisation des cellules, altérant leurs différents composants, notamment l'ADN, support d'information génétique, par deux mécanismes d'action :

- effet direct : interaction de la molécule d'ADN et d'un électron mis en mouvement à la suite de l'absorption d'un photon ;
- effet indirect : interaction d'un électron avec une molécule d'eau. Production d'un radical libre qui à son tour provoque une lésion au niveau de l'ADN. Les cassures d'ADN simples ou doubles vont provoquer la mort de certaines cellules, d'autres peuvent se transformer et d'autres vont survivre car elles possèdent des facultés de réparation.

La dose en radiothérapie est donnée en gray = unité dénommée d'après le physicien anglais Stephen Gray (1670-1736) pour mesurer l'énergie apportée par un rayonnement ionisant et absorbée par la matière, dans une tumeur ou un tissu. Un gray (Gy) correspond à une énergie de 1 joule par 1 kg de matière irradiée. Le gray a remplacé le rad (1 Gy = 100 rads).

La dose nécessaire pour contrôler chaque type de tumeur est calculée grâce au modèle linéaire - quadratique selon la formule : $S = e^{-(aD + bD^2)}$.

Il existe une variabilité selon le système biologique et la nature du rayonnement dont il faut tenir compte pour calculer les doses à ne pas dépasser sur les organes à risque (OAR).

La prescription d'une radiothérapie « sur mesure » pour chaque patient en fonction de son type de cancer, son âge et ses comorbidités, passe par le choix de plusieurs paramètres tels que la définition des volumes et doses totales :

- volumes cibles/dose totale ;
- structures à risque/contraintes de dose.

- **Le fractionnement (nombre de séances) et l'étalement (durée de la RT)**

- fractionnement/étalement classique : 1,8-2 Gy/fraction et par jour, 5 fois par semaine (9-10 Gy/semaine) ;
- hyper-fractionnement : augmenter la protection des tissus sains 1 Gy/fr, 2 fractions/j, 5 jours par semaine. Impose d'augmenter la dose totale, étalement similaire au classique ;
- radiothérapie accélérée : pour les tumeurs de cinétique rapide. En augmentant le nombre de fractions/jour, de taille proche des fractions classiques : raccourcit beaucoup l'étalement ;
- hypo-fractionnement : souvent utilisé chez la personne âgée car on diminue le nombre de fractions par semaine, on augmente la dose par fraction et on réduit la dose totale pour éviter les déplacements difficiles et permettre une bonne tolérance avec un effet thérapeutique optimal.

- **La nature du rayonnement et l'énergie**

Plusieurs types de rayonnements : photons X, électrons, protons. On choisit en fonction de la lésion tumorale ou la région traitée en utilisant des courbes de rendement en profondeur.

• *Les principaux types de RT sont :*

- la radiothérapie externe : (source d'irradiation placée à l'extérieur du malade). On utilise essentiellement des rayons X et électrons, faciles à produire, meilleure radioprotection (accélérateur linéaire de particules) ;
- la curiethérapie : des sources radioactives scellées sont placées dans la tumeur ou une cavité naturelle (exemple : tumeurs gynécologiques, cancer de la prostate, etc.) ;
- la radiothérapie métabolique : sources non scellées, souvent injectables (comme le traitement par Iode 131 pour le cancer de la thyroïde).

Actuellement, avec la chirurgie, la radiothérapie est le traitement le plus répandu pour les cancers. Elle améliore la survie globale dans plusieurs pathologies grâce aux avancées thérapeutiques et permet de prévenir les complications tardives. Le développement des nouvelles techniques d'irradiation, et des machines permet de réaliser une irradiation ciblée sur la région tumorale et/ou le drainage lymphatique et de proposer ce traitement à tous les patients porteurs de cancer, y compris les personnes âgées avec plusieurs comorbidités et fragilités².

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte (Figure 1) :

- choisir le volume ;
- choisir le fractionnement ;
- les nouvelles molécules de traitement avec un profil de toxicité pas toujours connu, leur association avec la RT ;
- préserver la qualité de vie de la personne âgée.

Un exemple d'un traitement adapté à l'âge de la patiente et le risque de toxicités est montré en figure 1.

En conclusion, la radiothérapie proposée à chaque personne âgée doit être adaptée à l'âge physiologique, l'état général et le type de la tumeur.

Durant les crises à répétition dues au COVID, des protocoles spécifiques ont été mis en place par plusieurs sociétés savantes afin de réduire la durée de la radiothérapie^{2,4}.

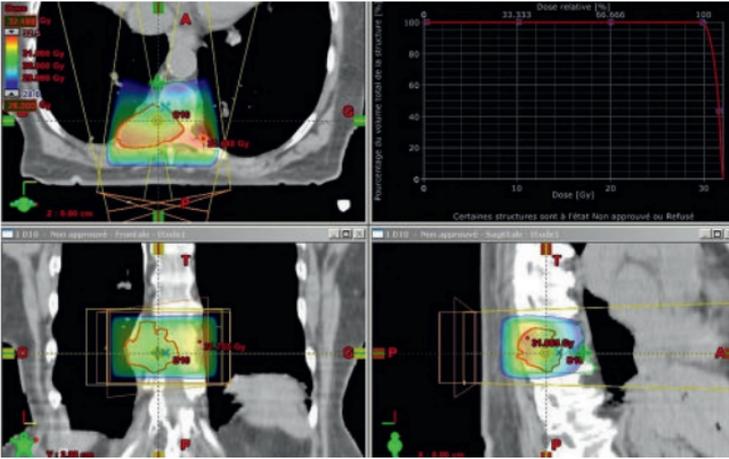


Figure 1 : Patiente de 80 ans présentant un carcinome thyroïdien métastatique au niveau pulmonaire et osseux, métastatique depuis 2006, et plusieurs comorbidités. Lésion située en face du cœur et des poumons, infiltrant la moelle épinière. Radiothérapie localisée par une RTMI (RT avec modulation d'intensité = sculptant les isodoses autour de la masse tumorale en évitant les OAR) hypo-fractionnée (30 Gy/10 fractions et 2 semaines). Cette irradiation sur mesure a permis d'obtenir un contrôle de la maladie avec une parfaite tolérance, sans aucune toxicité et une qualité de vie améliorée car les signes de compression et la douleur ont disparu suite à l'irradiation.

Plusieurs protocoles de radiothérapie avec fractionnement extrême ont été adoptés très rapidement chez la personne âgée aussi bien dans le cancer du sein (traitement sur une seule semaine en 5 séances)⁵, cancer de la prostate, hémopathies malignes^{2,3}.

RÉFÉRENCES

- ¹ Loap P, Huynh R, Kirova Y. The Centenary of the Foundation Curie. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021 ; 111 : 331-6.
- ² Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, Betz M, Gore E, Hoffe S, et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 2134-46.
- ³ Yahalom J, Dabaja BS, Ricardi U, Ng A, Mikhaeel NG, Vogelius IR, et al. ILROG Recommendations for Administering Radiotherapy for Hematological Malignancies During Emergency Conditions of the COVID-19 Pandemic. *Blood* 2020 ; 135 : 1829-32.
- ⁴ Kirova Y. Practical guidelines for the radiotherapy for patients presented with haematological malignancies in the epidemic COVID-19 situation: International Lymphoma Radiation Oncology Group recommendations]. *Cancer Radiother* 2020 ; 24 : 194-5.
- ⁵ Loap P, Kirova Y, Takanen S, Créhange G, Fourquet A. Breast radiation therapy during COVID-19 outbreak: Practical advice. *Cancer Radiother* 2020 ; 24 : 196-8.
- ⁶ Chaffai I, Cao K, Kissel M, El Ayachy R, Aboudaram A, Fourquet A, et al. Patient selection and early tolerance of whole breast irradiation according to the "Fast Forward" protocol: Preliminary results. *Cancer Radiother* 2022 ; 26 : 542-6.

PRINCIPES DE PRÉCAUTION DANS L'UTILISATION DES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

*Nabil Baba-Hamed,
Leïla Bengrine-Lefevre,
Soraya Mebarki, Thierry Landré,
Carole Helissey, Capucine Baldini*

12

■ **Hormonothérapie**

Nabil Baba-Hamed

L'hormonothérapie (HT) occupe une place incontournable dans la prise en charge des cancers dits hormonodépendants/hormonosensibles, tout au long de leur évolution et à tous les stades. Ces tumeurs, représentées essentiellement par les cancers de la prostate, les cancers du sein et à un moindre degré ceux de l'endomètre, ont une incidence et une prévalence élevées chez le sujet âgé, d'où l'intérêt de consacrer ce chapitre aux principes d'utilisation de l'hormonothérapie.

Cancer de la prostate (CP)

Environ 40 % des patients avec un CP reçoivent une HT dans les 6 mois suivant le diagnostic¹. Son usage peut durer plusieurs années. Le but est de bloquer la synthèse ou l'action des androgènes. Ceci s'effectue grâce, essentiellement, aux agonistes LH-RH (triptoréline, leuproréline) ou antagonistes LH-RH comme le dégarelix acétate, les anti-androgènes comme le bicalutamide ou plus récemment l'enzalutamide, l'apalutamide et le darolutamide ou d'autres molécules comme

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

l'acétate d'abiratérone qui inhibent la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, surrénales et le tissu tumoral prostatique. Ces molécules sont prescrites en monothérapie ou associées entre elles ou à d'autres molécules de chimiothérapie comme le docétaxel. Bien qu'indispensables, elles ne sont pas dénuées d'effets indésirables, qu'il convient de prévenir et traiter.

• *Les agonistes/antagonistes LH-RH : utilisés à différents stades de la maladie, ils peuvent être responsables de :*

- **bouffées de chaleur** dues à un dérèglement des thermorégulateurs hypothalamiques². Certains médicaments ont montré un effet bénéfique comme le médroxyprogestérone³, certains antidépresseurs comme la venlafaxine à 37,5 mg/j, la paroxétine à 10 mg/j^{4,5} et certains anticonvulsivants, comme la gabapentine⁶ ;
- **troubles sexuels** : baisse de la libido et troubles érectiles sont en rapport direct avec la baisse d'androgènes ; il en résulte une baisse de l'estime et un repli sur soi, poussant les patients à interrompre le traitement. Deux facteurs prédictifs sont l'âge > 70 ans et le diabète⁷. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase peuvent améliorer ces troubles comme le sildénafil et tadalafil en tenant compte des précautions d'usage chez le sujet âgé. Une alternative est l'autoinjection intra-caverneuse de prostaglandine ;
- **effets musculo-squelettiques** : fatigue, sarcopénie, ostéopénie et ostéoporose. Le risque de fracture pathologique est multiplié par 6^{8,9}, et les facteurs de risque sont une durée de blocage androgénique > 3 ans, l'âge avancé, le tabagisme, le type caucasien, une diminution pré existante de la densité osseuse et une corticothérapie^{10,11}. La prévention passe par la pratique d'exercice physique en évitant le surpoids, le sevrage tabagique, la supplémentation en calcium et vitamine D. Une ostéodensitométrie doit être réalisée avant toute initiation de traitement, et contrôlée par la suite, pratique malheureusement encore peu répandue^{12,13}. Un T-score < -2,5 doit déclencher un traitement anti-ostéoporotique. En l'absence de métastases osseuses et de résistance à la castration, ce traitement repose sur les biphosphonates classiques I.V. comme l'acide zolédronique ou oraux, ou plus récemment le denosumab, un inhibiteur RANK ligand, inhibant

l'activité destructrice des ostéoclastes. Ce dernier améliore le temps jusqu'à apparition des métastases osseuses, il a fait l'objet d'une étude de phase III randomisée contre placebo^{14,15}. Dans les CPRC (CP résistant à la castration) avec métastases osseuses, son effet est supérieur à l'acide zolédronique ;

- **une toxicité cardiaque** à l'origine d'une augmentation du taux d'infarctus du myocarde parfois fatals chez les patients > 65 ans a été notée, sous blocage androgénique complet (BAC)¹⁷. Cette toxicité peut être expliquée par une modification du métabolisme des lipoprotéines, la rigidité vasculaire ou un allongement du QT¹⁸. L'exercice physique est conseillé ainsi qu'une correction des facteurs de risque comme le diabète ;
- **troubles cognitifs et dépression** avec baisse de la mémoire, troubles de l'attention, anxiété et troubles du sommeil¹⁹. Les études sur ce point sont parfois contradictoires, mais là encore l'activité physique semble avoir un effet positif²⁰ ;
- **gynécomastie** observée plus souvent avec les antiandrogènes et les œstrogéniques, de moins en moins utilisés. Une méta-analyse a montré que le tamoxifène à visée préventive à 20 mg/j et la radiothérapie à visée thérapeutique pourraient atténuer la gynécomastie induite par les anti-androgènes²¹.

• Les antiandrogènes

Ils peuvent être classiques (acétate de cyprotérone, bicalutamide) ou de nouvelle génération (enzalutamide, apalutamide, darolutamide). Ces derniers agissent en inhibant la fixation de l'androgène sur son récepteur, la translocation nucléaire du récepteur activé et sa fixation sur l'ADN. Ils sont associés aux analogues LH-RH. L'enzalutamide est utilisé dans les CPRC métastatiques chimio naïfs²² ou après échec d'une chimiothérapie²³, et plus récemment dans les CP métastatiques sensibles à la castration (mCPSC)²⁴. L'apalutamide et le darolutamide étant indiqués dans les CPRC non métastatiques^{25,26}, des données récentes ont démontré son action dans les mCPSC²⁷. Les effets indésirables sont dominés par les bouffées de chaleur, les céphalées, la gynécomastie et certains troubles cognitifs. Les antiandrogènes étant de puissants inducteurs du CYP3A4, prudence en cas d'association avec des substrats de ce cytochrome comme le midazolam, la warfarine ou l'oméprazole.

• Acétate d'abiratérone

Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes surrénaliens et testiculaires, en inhibant le complexe enzymatique CYP17, il est indiqué dans le mCPRC²⁸ et depuis peu dans le mCPSC²⁹. Les effets indésirables comportent une hypertension artérielle, des troubles digestifs et moins fréquemment une hémato-toxicité. La prise à jeun est à respecter, afin d'éviter une augmentation de la biodisponibilité par un repas hypercalorique³⁰. Cette notion est difficilement reproductible chez les patients âgés, du fait de troubles cognitifs et d'un pilulier déjà bien rempli, source de confusion.

Cancer du sein

La grande majorité des cancers du sein après 70 ans surexprime les récepteurs hormonaux (RO+ et/ou RP+), motivant une hormonothérapie quel que soit le stade de la maladie. Les inhibiteurs de l'aromatase sont les plus utilisés chez les patientes âgées pour leur supériorité au tamoxifène en situation adjuvante^{31,32}. Leurs effets indésirables ne sont pas négligeables, et il est nécessaire de les prévenir, les rechercher et les traiter.

• Les inhibiteurs de l'aromatase (IA)

Les œstrogènes en situation post-ménopausique proviennent essentiellement de la transformation surrénalienne des androgènes - grâce à une enzyme dite aromatase - en œstrone et œstradiol. Les IA peuvent être stéroïdiens comme l'exemestane ou non stéroïdiens comme le létrozole ou l'anastrozole.

Les plus importants effets secondaires induits par les IA sont :

- **les bouffées de chaleur**, moins fréquentes qu'avec le tamoxifène, mais surviennent dans 33 à 36 % des cas selon les études^{33,34}. Les antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont montré un certain bénéfice, comme la venlafaxine³⁵, mais également l'acupuncture, l'hypnose et l'exercice physique ;
- **les effets ostéoarticulaires**, en effet la suppression œstrogénique favorise l'activité ostéoclastique et la déminéralisation osseuse, ce qui augmente le risque de fracture, préexistant chez la femme ménopausée. L'effet des IA stéroïdiens serait moins défavorable sur

la densité osseuse, en raison probablement d'une activité androgénique plus importante que leurs homologues non stéroïdiens³⁶. Une ostéodensitométrie avec calcul du risque de fracture : score FRAX^{®37} et un dosage de la vitamine D sont recommandés avant chaque initiation d'IA, la majorité des sociétés savantes recommandent un traitement par biphosphonates en cas de T-score $\leq -2,5$, ou en cas d'ostéopénie, avec un risque de fracture important³⁸. L'ostéodensitométrie doit être répétée tous les 1 à 2 ans. La supplémentation en vitamine D et calcium, l'activité physique et la prévention des chutes sont nécessaires³⁹. Les arthralgies et raideurs articulaires répondent classiquement aux antalgiques simples voire les AINS, mais également à l'acupuncture⁴⁰. En cas de persistance des symptômes, un relais par un autre IA, stéroïdien par exemple, ou par le tamoxifène est recommandé. L'hypnose, de plus en plus pratiquée, peut également améliorer le confort des patients, en atténuant l'intensité des douleurs et des bouffées de chaleur⁴¹ ;

- **la toxicité cardiaque** : les IA augmentent le risque de toxicité cardiovasculaire (insuffisance cardiaque chronique, cardiopathie ischémique) en comparaison avec le tamoxifène, mais elle reste rare. Cet effet a été associé à une hypercholestérolémie, notée avec les IA non stéroïdiens dans les études ATAC et BIG^{41,33}. Il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant la surveillance de la fonction cardiaque ni de la cholestérolémie, mais prudence chez les patientes avec antécédents cardiaques et en cas d'association avec les anti-HER2 ;
- **les effets génito-urinaires** sont rares, la suppression œstrogénique entraîne une modification de l'épithélium vaginal, et peut exacerber des troubles urinaires comme la pollakiurie, l'incontinence voire les infections urinaires⁴² ;
- **les effets cognitifs** sont souvent rapportés à la chimiothérapie, mais des récepteurs œstrogéniques ont été identifiés dans plusieurs zones du cerveau et doivent jouer un rôle dans la cognition⁴³. La littérature médicale, à ce sujet, n'est pas abondante, seule une petite étude a montré une accentuation des troubles mnésiques en faveur d'anastrozole comparé au tamoxifène⁴⁴.
- **l'alopecie** est un effet méconnu avec cette classe thérapeutique, sa survenue reste rare et son intensité

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

minime. Une des hypothèses serait une stimulation de la 5 α -réductase, ce qui augmente la testostéronémie, mimant une alopecie androgénique masculine⁴⁵. Effet réversible, mais qui compromet l'observance.

• Les anti-œstrogènes

Deux grandes familles :

- SERM (*Selective estrogen receptor modulator*) **tamoxifène** : modulateur spécifique oral du récepteur œstrogénique, utilisé aux stades précoces ou avancés. Outre les bouffées de chaleurs et l'alopecie, il augmente le risque d'accidents thrombo-emboliques⁴⁶. Pas de recommandations préventives spécifiques, en dehors probablement d'une activité physique régulière. Il favorise aussi la survenue de myomes utérins voire plus rarement des cancers de l'endomètre, ceci est en étroite relation avec la durée d'exposition⁴⁷. Une échographie pelvienne et/ou endovaginale tous les 6 à 12 mois est utile avec examen gynécologique plus approfondi en cas de métrorragie. Enfin l'association avec certains antidépresseurs de type ISRS/IRSNa comme la paroxétine ou la fluoxétine est à proscrire en raison de leur effet inhibiteur puissant du CYP2D6, enzyme qui intervient dans la transformation du tamoxifène en son métabolite actif, l'endoxifène^{48,49}.
- SERD (*Selective estrogen receptor degradation*) **fulvestrant** : antagoniste pur des récepteurs œstrogéniques, administré par injection intra-musculaire mensuelle, à la dose de 500 mg. Utilisé à un stade avancé ou métastatique après échec d'un IA⁵⁰ ou en première intention⁵¹. Profil de toxicité acceptable avec quelques bouffées de chaleur et une douleur aux sites d'injection. Une prudence particulière chez les patients sous anticoagulants ou antiagrégants est recommandée.
- Elacestrant : premier SERD oral ayant montré une efficacité dans le cancer du sein avancé en 2^e ou 3^e ligne en comparaison avec une hormonothérapie standard⁵², en cour d'approbation aux États-Unis, encore indisponible en France.

RÉFÉRENCES

- ¹ Shahinian VB, Kuo YF, Gilbert SM. Reimbursement policy and androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1822-32.
- ² Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2007 : 1207-18.
- ³ Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 147-54.
- ⁴ Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, Novotny P, Perez EA, Burch PA, et al. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999 ; 162 : 98-102.
- ⁵ Baum NH, Torti DC. Managing hot flashes in men being treated for prostate cancer. *Geriatrics* 2007 ; 62 : 18-21.
- ⁶ Moraska AR, Atherton PJ, Szydlo DW, Barton DL, Stella PJ, Rowland KM Jr, et al. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation study-NCCTG trial N00CB. *J Support Oncol* 2010 ; 8 : 128-32.
- ⁷ DiBlasio CJ, Malcolm JB, Derweesh IH, Womack JH, Kincade MC, Mancini JG, et al. Patterns of sexual and erectile dysfunction and response to treatment in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2008 ; 102 : 39-43.
- ⁸ Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002 ; 167 : 1952-6.
- ⁹ Alibhai SM, Yun L, Cheung AM, Paszat L. Screening for osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy. *JAMA* 2012 ; 307 : 255-6.
- ¹⁰ Conde FA, Aronson WJ. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol* 2003 ; 21 : 380-3.
- ¹¹ Krupski TL, Smith MR, Lee WC, Pashos CL, Brandman J, Wang Q, et al. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer* 2004 ; 101 : 541-9.
- ¹² Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 154-64.
- ¹³ Dickman PW, Adolfsson J, Aström K, Steineck G. Hip fractures in men with prostate cancer treated with orchiectomy. *J Urol* 2004 ; 172 : 2208-12.
- ¹⁴ Saylor PJ, Michaelson MD. Should the denosumab metastasis prevention trial change practice for men with non-metastatic prostate cancer? *Oncologist* 2012 ; 17 : 288-90.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

¹⁵ Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, *et al.* Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2012 ; 379 : 39-46.

¹⁶ Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011 ; 377 : 813-22.

¹⁷ D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, *et al.* Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2420-5.

¹⁸ Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4448-56.

¹⁹ Saini A, Berruti A, Cracco C, Sguazzotti E, Porpiglia F, Russo L, *et al.* Psychological distress in men with prostate cancer receiving adjuvant androgen-deprivation therapy. *Urol Oncol* 2013 ; 31 : 352-8.

²⁰ Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int* 2013 ; 111 : 543-8.

²¹ Tunio MA, Al-Asiri M, Al-Amro A, Bayoumi Y, Fareed M. Optimal prophylactic and definitive therapy for bicalutamide-induced gynecomastia: results of a meta-analysis. *Curr Oncol* 2012 ; 19 : 280-8.

²² Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, *et al.* Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 424-33.

²³ Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, *et al.* Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 1187-97.

²⁴ Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, *et al.* ARCHES: A Randomised, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 2974-86.

²⁵ Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, *et al.* Apalutamide Treatment and Metastasis-Free survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1408-18.

²⁶ Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, *et al.* Non metastatic, Castration-Resistant Prostate cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1040-9.

²⁷ Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, *et al.* Apalutamide for Metastatic, Sensitive-Castration Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 13-24.

- ²⁸ Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, *et al.* Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 138-48.
- ²⁹ Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, *et al.* Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 352-60.
- ³⁰ Ratain M. J. Flushing Oral Oncology Drugs Down the Toilet. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3958-9.
- ³¹ Ingle JN, Dowsett M, Cuzick J, Davies C. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *Cancer Res* 2009 ; 69 : Abstract n° 12.
- ³² Forbes J.F., Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet oncol* 2008 ; 9 : 45-53.
- ³³ Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, *et al.* Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 486-92.
- ³⁴ Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, Novotny PJ, Dakhil SR, Verdirame J, *et al.* Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 2008 ; 15 : 655-60.
- ³⁵ Ponzzone R, Mininanni P, Cassina E, Pastorino F, Sismondi P. Aromatase inhibitors for breast cancer: different structures, same effects? *Endoc Relat Cancer* 2008 ; 15 : 27-36.
- ³⁶ Silverman SL, Komm BS, Mirkin S. Use of FRAX®-based fracture risk assessments to identify patients who will benefit from osteoporosis therapy. *Maturitas* 2014 ; 79 : 241-7.
- ³⁷ Taxel P, Choksi P, Van Poznak C. The management of osteoporosis in breast cancer survivors. *Maturitas* 2012 ; 73 : 275-9.
- ³⁸ Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, *et al.* Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 1407-16.
- ³⁹ Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, Brafman L, Fuentes D, Awad D, *et al.* Randomized, blinded, shamcontrolled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1154-60.
- ⁴⁰ Barbier E. Hypnose et prise en charge de la douleur. *Soins* 2008 ; 722 : 23-5.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

- ⁴¹ Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005 ; 365 : 60-2.
- ⁴² Lester JL, Bernhard LA. Urogenital atrophy in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2009 ; 36 : 693-8.
- ⁴³ Gibbs RB. Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis. *Endoc Rev* 2010 ; 31 : 224-53.
- ⁴⁴ Bender CM, Sereika SM, Brufsky AM, Ryan CM, Vogel VG, Rastogi P, et al. Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. *Menopause* 2007 ; 14 : 995-8.
- ⁴⁵ Rossi A, Iorio A, Scali E, Fortuna MC, Mari E, Maxia C, et al. Aromatase inhibitors induce "male pattern hair loss" in women? *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 1710-1.
- ⁴⁶ Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer* 2009 ; 115 : 4442-9.
- ⁴⁷ Chen JY, Kuo SJ, Liaw YP, Avital I, Stojadinovic A, Man YG, et al. Endometrial Cancer Incidence in Breast Cancer Patients Correlating with Age and Duration of Tamoxifen Use: a Population Based Study. *J Cancer* 2014 ; 5 : 151-5.
- ⁴⁸ Binkhorst L, Mathijssen RH, van Herk-Sukel MP, Bannink M, Jager A, Wiemer EA, et al. Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2013 ; 139 : 923-9.
- ⁴⁹ Sideras K, Ingle JN, Ames MM, Loprinzi CL, Mrazek DP, Black JL, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2768-76.
- ⁵⁰ Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4594-600.
- ⁵¹ Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016 ; 388 : 2997-3005.
- ⁵² Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy For Estrogen Receptor-Positive, Epidermal Growth Factor Receptor 2 negative Advanced Breast Cancer: Results From The Randomised Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 2022 ; 40 : 3246-56.

■ Chimiothérapie

Leïla Bengrine-Lefevre, Soraya Mebarki

La chimiothérapie est tout à fait applicable sous réserve de précautions liées aux modifications physiologiques de l'âge (perte de réserve fonctionnelle).

Elle nécessite une recherche active des facteurs prédictifs de toxicités¹.

Il existe quelques spécificités de classe.

Modifications pharmacocinétiques

Plusieurs modifications sont observées au cours du vieillissement :

- l'absorption peut être diminuée, notamment en cas de gastrite atrophique ;
- les volumes de distribution sont également modifiés par les changements de composition corporelle : augmentation de la masse grasseuse et diminution de l'eau intracellulaire² ;
- la sarcopénie physiologique et l'hypoprotidémie liée à la dénutrition sont source de majoration des toxicités par augmentation de la fraction libre active des thérapeutiques ;
- la modification du métabolisme hépatique ; modification des cytochromes, phénomènes fibrotiques et diminution de vascularisation hépatique ;
- la réduction de l'épuration rénale du fait de la perte néphronique réalisant une diminution de réserve fonctionnelle : possibilité d'insuffisance rénale aiguë sur rein « sain » en situation de stress par opposition à une insuffisance rénale secondaire à une pathologie donnée ;
- le rôle de la polymédication ;
- attention à la rétention hydrosodée liée aux corticothérapies répétées ;
- la recherche systématique d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par le biais de l'uracilémie avant la mise en route d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines (5-fluorouracile ou capécitabine) est désormais obligatoire en France ; bien que ce déficit soit rare, sa présence peut être à l'origine de toxicités sévères^{3,4}.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

Toxicités hématologiques

Il existe une majoration de la toxicité, quel que soit le médicament. Ceci nécessite de suivre les recommandations de l'ASCO : EPO si anémie⁵ après correction des carences vitaminiques associées et G-CSF systématique⁶. Une adaptation de dose est nécessaire⁷ le plus souvent ainsi qu'une modification des schémas d'administration pour une meilleure tolérance (par exemple : schéma hebdomadaire pour le paclitaxel).

Toxicités cardiaques

De multiples molécules sont impliquées :

- molécules « historiques » : anthracyclines (insuffisance cardiaque systolique dose-dépendante, ischémie myocardique, troubles du rythme), 5FU - capécitabine (spasmes coronariens), taxanes rétention hydrosoluble) ;
- thérapies anti-HER2 : trastuzumab, pertuzumab, TDM1 ;
- thérapies anti-VEGF ou VEGF-R : insuffisance cardiaque (bevacizumab, trastuzumab) ;
- anticorps anti CD20 et CD52 : hypotension orthostatique.

Il existe une majoration très nette de tous les événements péjoratifs potentiels, et surtout en cas d'association de médicaments cardiotoxiques (par exemple : herceptin et anthracyclines).

En cas de proposition d'agents cardiotoxiques, réaliser un bilan cardiologique systématique (ETT pour évaluation de la fonction systolique et recherche d'éléments évocateurs d'atteinte diastolique (allongement du temps de relaxation, modifications E/A, majoration des pressions de remplissage, raccourcissement FR), voire épreuve d'effort, scintigraphie myocardique).

Équilibrer le traitement spécifique avant administration⁸.

Programmer une surveillance rapprochée : clinique (majoration tensionnelle), ECG (modifications aspécifiques mais prédictives) et biologique (troponine, BNP).

Il faut penser aux anthracyclines liposomales, disponibles y compris en adjuvants du cancer du sein⁹.

Une surveillance cardiovasculaire rapprochée en cas de corticothérapie est à envisager.

Toxicités neurologiques

Elles sont favorisées par le recours aux molécules suivantes : paclitaxel, vincristine, vinorelbine, cisplatine, oxaliplatine, docétaxel, bortézomib.

Il existe une plus grande sensibilité du fait des antécédents et une majoration du risque de perte d'autonomie.

Il faut tenir compte des antécédents, notamment diabétiques, ou toutes pathologies à l'origine de neuropathie périphérique. Monitoring des symptômes à chaque séance pour arrêt précoce : interrogatoire, ROT, diapason.

Il n'y a pas d'élément protecteur démontré quel que soit l'âge¹⁰.

Toxicité rénale

Il existe des problèmes d'évaluation de la fonction rénale.

La clairance de la créatinine selon MDRD est probablement plus proche de la réalité clinique, mais les médicaments sont évalués selon la formule de Cockcroft.

Actuellement, le rendu des résultats est évalué selon la formule CKD-EPI.

Il faut penser au risque accru de toxicité cumulée en cas de polychimiothérapie.

Le cisplatine est contre-indiqué pour une clairance inférieure à 60 ml/min. Il ne doit être utilisé que dans une population très sélectionnée, sans insuffisance rénale ni cardiopathie sévère du fait de l'hyperhydratation. Il faut pondérer le bénéfice attendu aux risques, notamment dans les associations radio-chimiothérapie des maladies localement avancées (cancer du col, cancer du poumon).

La capécitabine, le méthotrexate, le raltitrexed (alternative au 5FU) nécessitent une adaptation de posologie. Seul le carboplatine est d'emblée à une posologie adaptée à la fonction rénale (AUC).

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

Il faut surveiller l'aggravation rénale sur toxicité cumulative de certains médicaments peu connus (pémétréxed)¹¹.

En cas de doute : siteGPR (www.sitegpr.com).

Toxicité hépatique

Une adaptation de posologie est nécessaire lors du recours à la doxorubicine, à l'épirubicine, aux taxanes¹² et à l'irinotécan.

Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs chimio-induits sont souvent sous-estimés.

Ils sont réversibles mais peuvent démasquer une fragilité sous-jacente : intérêt de l'évaluation gériatrique++++¹³.

L'hormonothérapie peut majorer les troubles. Intérêt du suivi+++.

• *Protocoles d'administration courante*

- folfox « sujets âgés »¹⁴ : acide folinique 400 mg/m², 5FU continu 2 400 mg/m², oxaliplatine 85 mg/m² ;
- folfiri¹⁵ : acide folinique 400 mg/m², irinotécan 180 mg/m², 5FU continue 2 400 mg/m² ;
- paclitaxel hebdomadaire sein¹² : 80 mg/m² ;
- paclitaxel 60 mg/m² ;
- carboplatine (AUC 2)¹⁶ 3 semaines sur 4 +/- paclitaxel 60 mg/m² ;
- LV5FU2 simplifié J1 = J14 ;
- R mini CHOP ;
- carboplatine AUC4, J1, J21 (J28), paclitaxel 80 mg/m² hebdo J1 = J21 ou J1 = J28 ;
- gemzar 1 000 mg/m² hebdo J1, J8, J15, J1 = J28.

RÉFÉRENCES

- ¹ Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3457-65.
- ² Tumer N, Scarpace PJ, Lowenthal DT. Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992 ; 32 : 271-302.
- ³ Lunenburg CATC, Henricks LM, Guchelaar HJ, Swen JJ, Deenen MJ, Schellens JHM, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity : Ready for prime time. *Eur J Cancer* 2016 ; 54 : 40-8.
- ⁴ Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmgenomics Pers Med* 2017 ; 10 : 61-8.
- ⁵ Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Somerfield MR, Temin S. American society of clinical oncology/american society of hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Oncol Pract* 2010 ; 6 : 317-20.
- ⁶ Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 3199-212.
- ⁷ Tranchand B, Falandry C, You B, Girard P, Ribba B, Tod M, et al. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly: tools for dose-adjustment. *Bull Cancer* 2008 ; 95 : 21-7.
- ⁸ Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003 ; 97 : 2869-79.
- ⁹ Crivellari D, Gray KP, Dellapasqua S, Puglisi F, Ribi K, Price KN, et al. Adjuvant pegylated liposomal doxorubicin for older women with endocrine nonresponsive breast cancer who are NOT suitable for a "standard chemotherapy regimen": the CASA randomized trial. *Breast* 2013 ; 22 : 130-7.
- ¹⁰ Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Database Syst Rev* 2011 ; CD005228.
- ¹¹ Latz JE1, Chaudhary A, Ghosh A, Johnson RD. Population pharmacokinetic analysis of ten phase II clinical trials of pemetrexed in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 ; 57 : 401-11.
- ¹² Lichtman SM, Hurria A, Cirrincione CT, Seidman AD, Winer E, Hudis C, et al. Paclitaxel efficacy and toxicity in older women with metastatic breast cancer: combined analysis of CALGB 9342 and 9840. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 632-8.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

¹³ Vega JN, Dumas J, Newhouse PA. Cognitive Effects of Chemotherapy and Cancer-Related Treatments in Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017 ; 25 : 1415-26.

¹⁴ Figer A, Perez-Staub N, Carola E, Tournigand C, Lledo G, Flesch M, *et al.* FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer* 2007 ; 110 : 2666-71.

¹⁵ Fonck M, Brunet R, Becouarn Y, Legoux JL, Dauba J, Cany L, *et al.* Evaluation of efficacy and safety of FOLFIRI for elderly patients with gastric cancer: a first-line phase II study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011 ; 35 : 823-30.

¹⁶ Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, *et al.* Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 396-40.

■ Thérapies ciblées

*Leïla Bengrine-Lefevre, Nabil Baba-Hamed,
Thierry Landré*

Disponibles dans de nombreuses pathologies, voici quelques données spécifiques. Ce chapitre s'intéresse prioritairement aux thérapeutiques en oncologie médicale hors champ de l'hématologie, sans avoir la prétention d'être complètement exhaustif au vu du développement actuel. Il est nécessaire pour les praticiens de suivre l'actualité des accès précoces régulièrement et au vu des bénéfices de proposer des recherches moléculaires, y compris aux sujets âgés, même si les données spécifiques n'existent pas encore pour la majorité des molécules.

Anticorps monoclonaux

Peu d'interactions médicamenteuses, prescrits souvent en association avec la chimiothérapie conventionnelle.

- **Anticorps anti HER2** : trastuzumab, pertuzumab, T-DM1

AMM trastuzumab : cancer du sein des femmes âgées¹, cancer de l'estomac métastatique surexprimant HER2. Peu de toxicités cardiaques en adjuvant², majorées chez les patientes âgées avec comme facteurs de risque l'âge, les antécédents cardiaques^{3,4} et l'association à une chimiothérapie⁵. Une forme sous-cutanée est disponible en situation adjuvante.

AMM pertuzumab : 1^{re} ligne de cancer du sein, en association avec trastuzumab et docétaxel mais limité dans le sous-groupe de + de 75 ans, en raison du petit effectif probablement⁶.

Autorisation également dans les cancers du sein localement avancés, inflammatoires ou à risque de récurrence élevé, en néoadjuvant et en adjuvant dans les cancers du sein à risque élevé, de récurrence.

En situation métastatique, une nouvelle formulation sous-cutanée combinant trastuzumab et pertuzumab est disponible.

AMM trastuzumab-emtansine (T-DM1) : après échec de trastuzumab et de taxanes en situation métastatique, pas de données spécifiques. Nouvelle autorisation dans

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

le traitement adjuvant des cancers du sein à haut risque de récurrence.

Monitoring cardiaque nécessaire par scintigraphie ou mieux échographie cardiaque+++.

- **Anticorps anti-VEGF/VEGF-R** : bevacizumab, aflibercept, ramucirumab

AMM bevacizumab : cancer colorectal métastatique⁷, adénocarcinome bronchique métastatique en association avec un sel de platine, cancer du sein triple négatif. Pas de différence en termes de toxicités ni en termes d'efficacité^{8,9} dans les tumeurs colorectales. Surtoxicité, risque d'accidents thromboemboliques multiplié par 7,5 en cas d'antécédent de thrombose et âge ≥ 65 ans¹⁰. Non recommandé chez les sujets âgés atteints de cancer bronchique en raison de la surtoxicité.

AMM dans le cancer de l'ovaire stade FIGO IIIc et IV en situation « adjuvante ». Les données d'efficacité chez les patientes âgées sont disponibles sans majoration des effets secondaires¹¹.

AMM aflibercept : cancer du côlon métastatique en 2^e ligne en association avec FOLFIRI. Efficacité et tolérance similaires par rapport aux patients plus jeunes¹².

AMM ramucirumab : cancer gastrique en deuxième ligne en association avec le paclitaxel¹³. Pas de remboursement en France. Pas de données pour les sujets âgés.

Monitoring de la tension artérielle +++ : investissement dans un tensiomètre à domicile. Les antihypertenseurs utilisés en 1^{re} intention sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les inhibiteurs de l'angiotensine 2 (AA2) et les inhibiteurs calciques.

Protéinurie à dépister avant chaque cure. Recommandation de prise en charge publiée non spécifique à la population âgée. L'arrêt définitif est préconisé en cas d'aggravation rapide de la fonction rénale, syndrome néphrotique sévère ou de microangiopathie thrombotique¹⁴. Les thromboses artérielles sont une contre-indication.

Nouvelle molécule : le sacituzumab govitecan. Anticorps conjugué visant TROP2 et associant un inhibiteur de la topoisomérase. Indication dans le cancer du sein triple négatif après échec de 2 lignes de traitements.

Enfortumab védotine accès pour les cancers de vessie après progression sous immunothérapie. Attention aux toxicités cutanées.

- **Anti EGFR** : cétuximab et panitumumab

AMM : cancer du côlon ou rectum métastatique Ras sauvage.

Efficacité et toxicité du cétuximab identiques chez les sujets âgés et les jeunes^{15,16}.

L'efficacité du panitumumab est comparable à celle du cétuximab¹⁷. L'étude PANDA a démontré un intérêt en première ligne chez les patients âgés Ras sauvages en association à la chimiothérapie de type FOLFOX¹⁸.

Leur toxicité commune est essentiellement cutanée (rash, folliculite, xérose, paronychie) qu'il convient de prévenir¹⁹. Attention à la diarrhée et à l'hypomagnésémie+++.

Le cetuximab a également une autorisation en association avec la radiothérapie dans les cancers ORL en cas de maladie localement avancée ou en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique²⁰.

Inhibiteurs de checkpoint (se référer au chapitre sur l'immunothérapie)

- **Anticorps anti-CTLA4** : ipilimumab
- **Anticorps anti-PD-1** : nivolumab, pembrolizumab
- **Anticorps anti-PDL-1** : avelumab, atezolizumab, durvalumab

Inhibiteurs de protéines kinases

Petites molécules administrées par voie orale, métabolisées pour la plupart par le cytochrome CYP3A4. Problème d'interaction et d'observance.

- **Inhibiteurs du VEGFR** : sunitinib, pazopanib, axitinib

Ils sont indiqués dans le cancer du rein avancé ou métastatique (pour le pazopanib également dans les sarcomes des tissus mous). Le sunitinib garde une efficacité identique chez les sujets âgés porteurs de cancer du rein métastatique, mais une toxicité supérieure²¹.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

Une dose optimale à 37,5 mg/j en continu semble être mieux tolérée et donc plus adaptée²².

Le sorafénib est indiqué dans le cancer du rein et le carcinome hépatocellulaire avancés. Même efficacité et tolérance dans le carcinome hépatocellulaire au-delà et en-deçà de 80 ans²³.

Le régorafénib, indiqué dans le cancer colorectal métastatique avancé, après échec des autres lignes²⁴. Étude Regold montrant une surtoxicité pour les tranches d'âge les plus élevées. Attention à la posologie qui peut être réduite sans diminuer l'efficacité. AMM également dans le carcinome hépatocellulaire en deuxième ligne. AMM dans les tumeurs gastrointestinales ayant progressé après une première ligne.

Pas de données spécifiques disponibles pour le pazopanib et l'axitinib. Cependant, le pazopanib, aussi efficace que le sunitinib dans le cancer du rein, a un meilleur profil de tolérance²⁵, avec une préférence par les patients par rapport au sunitinib²⁶.

Le vandétanib est indiqué dans le cancer médullaire avancé de la thyroïde. Pas de données spécifiques pour le sujet âgé. Risque d'allongement du QT.

Le lenvatinib est indiqué dans le carcinome hépatocellulaire en première ligne (pas de remboursement) ou dans le cancer de la thyroïde différencié localement avancé ou métastatique réfractaire à l'iode et progressif dans les études SELECT²⁷ et REFLECT²⁸. La population de patients de 75 ans tolérait moins bien le traitement, notamment en raison du risque d'hypertension et d'allongement du QT.

Nouvel accès précoce autorisé depuis mars 2022 en combinaison avec le pembrolizumab dans le cancer de l'endomètre ayant progressé après une ligne de platine.

Inhibiteurs de RET

Le **selpercatinib** (AMM conditionnelle) est un inhibiteur spécifique de RET. Ses toxicités les plus fréquentes sont l'HTA (14 %), l'augmentation des transaminases (10 %) et l'hyponatrémie (6 %).

Le **pralsétinib** (accès précoce) est utilisé également en monothérapie chez les patients CBNPC avec fusion positive RET, en deuxième ligne. Sa tolérance est

relativement correcte avec des toxicités hématologiques (18 % neutropénie) et vasculaires (11 % HTA).

Mutation Ras

Le sotorasib est le premier inhibiteur G12C ayant un accès dans le cancer bronchique porteur de cette mutation.

Toxicité marquée par : HTA et protéinurie, hémorragies, asthénie, syndrome mains-pieds et diarrhée.

- **Inhibiteurs de l'EGFR** : erlotinib, gefitinib, afatinib et osimertinib, inhibiteur de 3^e génération (étude FLAURA²⁹) dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, avec mutation activatrice de l'EGFR. Erlotinib peut être prescrit en 2^e ligne indépendamment du statut mutationnel. Toxicité dominée par les rashes cutanés, l'asthénie et la diarrhée. Tolérance et efficacité identiques aux jeunes pour l'erlotinib dans le CBNPC³⁰. Il a été noté dans une étude rétrospective de 55 patients mutés EGFR, d'âge médian de 81 ans, traités par gefitinib en première ligne, une bonne tolérance avec un taux de contrôle de 92,7 %³¹. L'osimertinib est utilisé chez les patients ayant la mutation EGFR T790M.

- **Insertion de l'exon 20 de l'EGFR**

Le mobocertinib bénéficie d'un accès compassionnel depuis août 2021. Il est proposé après progression d'une première ligne de chimiothérapie chez les patients avec mutation par insertion sur l'exon 20 du gène de l'EGFR. Les principaux effets indésirables sont les diarrhées (85 %), les nausées (43 %) et l'éruption cutanée (36 %).

Le poziotinib (accès compassionnel) est également un TKI ciblant les insertions de l'exon 20 de l'EGFR. Les principaux effets secondaires sont les rashes cutanés (90 %), les diarrhées (82 %) et les mucites (70 %).

L'amivantamab est également en accès précoce chez les patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules porteur de mutation activatrice de l'EGFR par insertion dans l'exon 20.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

- *Mutation (saut) de l'exon 14 de c-MET*

Le **capmatinib** (accès précoce 2021) est utilisé en monothérapie à la dose de 400 mg x 2/jour per os, chez les patients CBNPC métastatiques prétraités présentant une mutation de l'exon 14 de c-MET. Les principales toxicités sont des œdèmes périphériques ainsi que des nausées et vomissements de faible grade.

Le **tepotinib** (accès compassionnel 2020) est également indiqué pour cette mutation de c-MET. Les œdèmes périphériques sont les principaux effets secondaires.

- *Inhibiteur de Her2 : lapatinib*

Dans une petite série, en association avec la capécitabine, dans le cancer du sein HER2+, après échec d'un traitement par trastuzumab, il a été montré une efficacité et un profil de tolérance similaires aux plus jeunes³².

La toxicité comporte asthénie, éruption cutanée, diarrhée et rarement une atteinte cardiaque.

Le tucatinib vient d'obtenir une autorisation pour les patientes porteuses d'un cancer du sein Her 2+ en échec après 2 lignes de traitement anti Her2. Pas de données.

- *Inhibiteur de mTOR : évérolimus, temsirolimus*

L'évérolimus est indiqué dans les carcinomes du rein avancés, du sein hormonosensibles en association avec l'exémestane après échec d'une première ligne d'hormonothérapie et les carcinomes neuroendocrines du pancréas avancés. Le profil de tolérance de ce dernier est identique aux plus jeunes avec une efficacité identique voire supérieure³³.

Le temsirolimus est indiqué dans les carcinomes du rein de mauvais pronostic avancés et les lymphomes du manteau. Pas de données spécifiques.

La toxicité de cette classe thérapeutique est dominée cliniquement par les mucites et les pneumopathies interstitielles, biologiquement par l'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie.

- *Inhibiteur kit/PDGF : imatinib*

Pas de données spécifiques dans les tumeurs stromales. Une étude dans la leucémie myéloïde chronique chez le sujet âgé a montré un contrôle tumoral satisfaisant, mais avec une interruption prématurée du traitement

chez 36,6 % des patients³⁴. Des cas de décompensation cardiaque chez le sujet âgé ont été rapportés³⁵.

- **Inhibiteur de la translocation EML4-Alk** : crizotinib, brigatinib, alectinib (nouveau standard en première ligne suite à l'étude ALEX)³⁶, ceritinib

Indiqué dans les CBNPC avancés avec réarrangement du gène de fusion ALK, ce qui représente environ 5 % des CBNPC, mais les patients sont souvent jeunes et peu ou non-fumeurs³⁷, donc pas de données pour le sujet âgé. Alectinib semble associé à un meilleur profil de tolérance³⁸.

- **Inhibiteur de BRAf** : vemurafenib, dabrafenib, encorafenib

Indiqués dans le mélanome malin avancé avec mutation BRAF V600E, pas de données disponibles concernant la tolérance et l'efficacité chez le sujet âgé, mais l'étude pivotale avec le vemurafenib a inclus des patients allant jusqu'à 86 ans³⁹. Un cas clinique rapporté avec le dabrafenib chez un patient de 80 ans⁴⁰.

Les données en sous-groupes sont en faveur de l'utilisation, avec les bémols concernant l'absence de données spécifiques d'évaluation gériatriques⁴¹.

Autorisation également de l'association encorafenib cetuximab en 2^e ligne du cancer colorectal BRAf muté.

Le dabrafenib bénéficie également d'un accès précoce pour les gliomes de bas grade présentant une mutation BRAfV600E en rechute ou réfractaire.

L'enfortumab vedotin bénéficie d'un accès précoce pour les patients porteurs de cancers urothéliaux ayant reçu un inhibiteur de PDL1 ou PD1.

- **Inhibiteur de MEK** : cobimetinib, trametinib binimetinib

En association avec les anti-BRaf. Peu de données spécifiques.

- **Inhibiteur de CD4-6 kinase** : palbociclib, abemaciclib, ribociclib

Indiqué dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. L'efficacité semble identique quel que soit l'âge^{42,43}. La toxicité

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

principale est la neutropénie conduisant rarement à des neutropénies fébriles, une alerte a été donnée concernant le risque de pneumopathie interstitielle (www.Fda.gov)⁴⁴. Attention à la fatigue commune avec toutes les molécules. L'étude PALOMAGE a étudié spécifiquement la tolérance du palbociclib chez les patientes âgées. Autorisation imminente pour l'abemaciclib en adjuvant. Attention à la fatigue commune à toutes les molécules et la diarrhée avec l'abemaciclib. Les toxicités semblent un peu plus marquées chez les patientes âgées avec le ribociclib⁴⁵. Attention : le ribociclib peut entraîner un allongement du QT.

- **Inhibiteur de PARP** : olaparib, niraparib, talazoparib, rucaparib

AMM de l'olaparib : indiqué dans le cancer de l'ovaire BRCA 1/2 muté en rechute platine sensible. Indication en situation adjuvante dans le cancer de l'ovaire BRCA muté. Indication en association avec le bevacizumab chez les patientes présentant un profil HRD. Indication dans le cancer du sein BRCA muté préalablement traité par anthracycline et taxane⁴⁶. Nouvel accès dans le cancer du sein BRCA muté. Prise deux fois par jour.

AMM pour le niraparib à la rechute platine sensible avec efficacité similaire⁴⁷. AMM en situation adjuvante chez les patientes répondeuses au traitement de première intention. Prise une fois par jour.

AMM pour le rucaparib à la rechute du cancer de l'ovaire platine sensible. Toxicité biologique hépatique. Prise deux fois par jour avec adaptation posologique par palier différent car plusieurs dosages disponibles.

Étude spécifique montrant des profils d'efficacité similaires⁴⁶ (SIOG) et pour l'olaparib^{48,49}.

Fin d'ATU pour le talazoparib dans le cancer du sein. Pas de données spécifiques pour les sujets âgés.

- **Inhibiteur de NTRK** : larotrectinib, selitrectinib à échec d'une première thérapie ciblant NTRK. Pas de données spécifiques. Mutations rares (moins de 1 % des cancers)
- **Inhibiteur *idh1*** : ivosidenib

Nouvel accès précoce dans le cancer des voies biliaires en échec de première ligne.

- **Inhibiteur de FGFR** : erdafitinib : cancers urothéliaux de stade IV en progression après chimiothérapie et immunothérapie

Lurbinectinib après échec d'une chimio à base de platine pour les cancers bronchiques à petites cellules.

La radiothérapie interne vectorisée

Le Lutathera est le premier traitement ayant une autorisation en première ligne des tumeurs neuroendocrines bien différenciées.

Nous voyons arriver la radiothérapie PMSA pour les patients porteurs de cancer de prostate métastatique osseux en échec des hormonothérapies. Technique en cours d'implémentation en France.

RÉFÉRENCES

¹ Mazzucco W, Rossi M, Cusimano R, Franchi M, Bonifazi M, Mistretta A, et al. Use of Trastuzumab for Breast Cancer: the Role of Age. *Curr Pharm Des* 2014 ; 20 : 5957-62.

² Vaz-Luis I, Keating NL, Lin NU, Lii H, Winer EP, Freedman RA. Duration and toxicity of adjuvant trastuzumab in older patients with early-stage breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 927-34.

³ Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, Zhang Y, Niu J, Elting L, et al. Trastuzumab-Related Cardiotoxicity Among Older Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 4222-8.

⁴ Tsai HT, Isaacs C, Fu AZ, Warren JL, Freedman AN, Barac A, et al. Risk of cardiovascular adverse events from trastuzumab (Herceptin®) in elderly persons with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2014 ; 144 : 163-70.

⁵ Adamo V, Ricciardi GR, Adamo B, Ferraro G, Franchina T, Rossello R, et al. The risk of toxicities from trastuzumab, alone or in combination, in an elderly breast cancer population. *Oncology* 2014 ; 86 : 16-21.

⁶ Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat* 2013 ; 142 : 89-99.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

⁷ Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 1077-85.

⁸ Vamvakas L, Matikas A, Karampeazis A, Hatzidaki D, Kakolyris S, Christophylakis C, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin and bevacizumab (AXELOX) as 1st line treatment for fit and vulnerable elderly patients (aged > 70 years) with metastatic colorectal cancer (mCRC): a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *BMC Cancer* 2014 ; 14 : 277.

⁹ Naeim A, Ward PR, Wang HJ, Dichmann R, Liem AK, Chan DA, et al. Phase II trial of frontline capecitabine and bevacizumab in poor performance status and/or elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J Geriatr Oncol* 2013 ; 4 : 302-9.

¹⁰ Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinnavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 1232-9.

¹¹ Selle F, Colombo N, Korach J, Mendiola C, Cardona A, Ghazi Y, et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (≥ 70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018 ; 28 : 729-37.

¹² Ruff P, Ferry D, Papamichael D, Lakomy R, Prausova J, van Hazel G, et al. Observed Benefit of aflibercept in mCRC patients ≥ 65 Years Old : Results of a prespecified age-based analysis of the VELOUR Study. *Ann Oncol* 2013 ; 4s : abstract O-0017.

¹³ Wilke H, Van Cutsem E, Sang Cheul Oh, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE). *J Clin Oncol* 2014 ; 3s : abstract LBA7.

¹⁴ Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouche O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique. *Sang Thromb Vaiss* 2009 ; 21 : 151-66.

¹⁵ Jehn CF, Böning L, Kröning H, Possinger K, Lüftner D. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012 ; 106 : 274-8.

¹⁶ Jehn CF, Böning L, Kröning H, Pezzutto A, Lüftner D. Influence of comorbidity, age and performance status on treatment efficacy and safety of cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014 ; 50 : 1269-75.

- ¹⁷ Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, *et al.* Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 569-79.
- ¹⁸ Battaglin F, Schirripa M, Buggin F, Pietrantonio F, Morano F, Boscolo G, *et al.* The PANDA study: a randomized phase II study of first-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS and BRAF wild-type elderly metastatic colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2018 ; 18 : 98.
- ¹⁹ Terazawa T, Kato T, Goto M, Sakai D, Kurokawa Y, Shimokawa T, *et al.* First-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type RAS unresectable colorectal cancer: a phase II study protocol OGSF 1602. *BMC Cancer* 2019 ; 19 : 623.
- ²⁰ Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008 ; 359 (11) : 1116-27.
- ²¹ Hutson TE, Bukowski RM, Rini BI, Gore ME, Larkin JM, Figlin RA, *et al.* Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2014 ; 110 : 1125-32.
- ²² De Giorgi U, Scarpi E, Sacco C, Aieta M, Lo Re G, Sava T, *et al.* Standard vs Adapted Sunitinib Regimen in Elderly Patients With Metastatic Renal Cell Cancer: Results From a Large Retrospective Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014 ; 12 : 182-9.
- ²³ Jo M, Yasui K, Kirishima T, Shima T, Niimi T, Katayama T, *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in very elderly patients aged 80 years and older with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2014 ; 44 : 1329-38.
- ²⁴ Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. CORRECT Study Group. *Lancet* 2013 ; 381 : 303-12.
- ²⁵ Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, *et al.* Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 722-31.
- ²⁶ Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, *et al.* Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma : PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1412-8.
- ²⁷ Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, *et al.* Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 621-30.
- ²⁸ Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, *et al.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018 ; 391 : 1163-73.

²⁹ Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, *et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 113-25.

³⁰ Kurishima K, Satoh H, Kaburagi T, Nishimura Y, Shinohara Y, Inagaki M, *et al.* Erlotinib for elderly patients with non-small-cell lung cancer: Subset analysis from a population-based observational study by the Ibaraki Thoracic Integrative (POSITIVE) Research Group. *Mol Clin Oncol* 2013 ; 1 : 828-32.

³¹ Tateishi K, Ichiyama T, Hirai K, Agatsuma T, Koyama S, Hachiya T, *et al.* Clinical outcomes in elderly patients administered gefitinib as first-line treatment in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: retrospective analysis in a Nagano Lung Cancer Research Group study. *Med Oncol* 2013 ; 30 : 450.

³² Cetin B, Benekli M, Dane F, Boruban C, Gumus M, Oksuzoglu B, *et al.* Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced-Stage Breast Cancer in Elderly Women : Review of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO) Experience. *Breast Care (Basel)* 2013 ; 8 : 67-70.

³³ Inamoto T, Azuma H, Nonomura N, Nakatani T, Matsuda T, Nozawa M, *et al.* Favorable outcome in elderly asian patients with metastatic renal cell carcinoma treated with everolimus: the osaka urologic oncology group. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014 ; 15 : 1811-5.

³⁴ Rousselot P, Cony-Makhoul P, Nicolini F, Mahon FX, Berthou C, Réa D, *et al.* Long-term safety and efficacy of imatinib mesylate (Gleevec[®]) in elderly patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia: results of the AFR04 study. *Am J Hematol* 2013 ; 88 : 1-4.

³⁵ Ran HH, Zhang R, Lu XC, Yang B, Fan H, Zhu HL. Imatinib-induced decompensated heart failure in an elderly patient with chronic myeloid leukemia: case report and literature review. *J Geriatr Cardiol* 2012 ; 9 : 411-41.

³⁶ Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, *et al.* Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol* 2019 ; 14 : 1233-43.

³⁷ Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, *et al.* Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009 ; 6 : 4247-53.

³⁸ Bedas A, Peled N, Maimon Rabinovich N, Mishaeli M, Shochat T, Zer A, *et al.* Efficacy and Safety of ALK Tyrosine Kinase Inhibitors in Elderly Patients with Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Findings from the Real-Life Cohort. *Oncol Res Treat* 2019 ; 42 : 275-82.

- ³⁹ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2507-16.
- ⁴⁰ Casadevall D, Vidal J, Gallardo F, Zuccarino F, Arumí-Uría M, Dalmases A, et al. Dabrafenib in an elderly patient with metastatic melanoma and BRAF V600R mutation : a case report. *J Med Case Rep* 2016 ; 10 : 158.
- ⁴¹ Du-Thanh A, Lesage C, Ferreira E, Dereure O, Guillot B. Innovative therapies for metastatic melanoma in elderly patients. *Ann Dermatol Venereol* 2015 ; 142 : 549-56.
- ⁴² Rugo HS, Turner NC, Finn RS, Joy AA, Verma S, Harbeck N, et al. Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2-advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. *Eur J Cancer* 2018 ; 101 : 123-33.
- ⁴³ Freedman RA, Tolaney SM. Efficacy and safety in older patient subsets in studies of endocrine monotherapy versus combination therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2018 ; 167 : 607-14.
- ⁴⁴ www.fda.gov : lbrance (palbociclib), Kisqali (ribociclib), and Verzenio (abemaciclib): Drug Safety Communication - Due to Rare but Severe Lung Inflammation (13 septembre 2019).
- ⁴⁵ Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018 ; 167 : 659-69.
- ⁴⁶ Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1382-92.
- ⁴⁷ Fabbro M, Moore KN, Dørum A, Tinker AV, Mahner S, Bover I, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol* 2019 ; 152 : 560-7.
- ⁴⁸ Liposits G, Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Dumas L, Battisti NML, Kadambi S, et al. PARP inhibitors in older patients with ovarian and breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *J Geriatr Oncol* 2019 ; 10 : 337-45.
- ⁴⁹ Dockery LE, Tew WP, Ding K, Moore KN. Tolerance and toxicity of the PARP inhibitor olaparib in older women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017 ; 147 : 509-13.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

■ Immunothérapie

Carole Helissey, Capucine Baldini

Introduction

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (IPCI) sont une révolution de la prise en charge de nombreux cancers. Différentes molécules de cette classe ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché en monothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules, le mélanome, les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou et le cancer du rein¹⁻⁶. Et leur bénéfice en survie globale a aussi été démontré en association avec la chimiothérapie, des thérapies ciblées, ou de la radiothérapie⁴⁻⁸.

Cependant, leur efficacité et leur tolérance chez les sujets âgés sont moins bien évaluées car cette population est peu représentée au sein des essais cliniques.

Les patients âgés présentent pourtant certaines caractéristiques propres comme la présence de comorbidités, de fragilités et leur système immunitaire peut être altéré, ce qui pourrait impacter l'efficacité et la tolérance de ces thérapeutiques innovantes. Et l'émergence des combinaisons entraîne d'autres profils de tolérance selon les mécanismes associés.

Au sein de ce chapitre, nous présenterons tout d'abord le rationnel de l'inhibition des points de contrôles immunitaires, puis le concept d'immunosénescence et son implication dans la réponse antitumorale. Puis nous présenterons les données d'efficacité des IPCI. Enfin, nous insisterons sur les toxicités spécifiques des ICPI et leur prise en charge chez le sujet âgé.

Rationnel de l'inhibition des points de contrôle immunitaire (PCI)

Les PCI sont des récepteurs et des ligands impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire. La reconnaissance de l'antigène par le récepteur présent sur le lymphocyte T entraîne l'activation de ce dernier. Mais cette étape est régulée par la balance entre les signaux de co-activation ou d'inhibition, représentés par le PCI. Ceci permettant la tolérance du soi et la modulation de l'intensité de la réponse immunitaire⁹.

Une des propriétés de la cellule tumorale est d'échapper à cette veille immunitaire via le PCI. Ainsi, le développement des IPCI a permis de rétablir cette veille immunitaire et d'induire une réponse antitumorale prolongée¹⁰.

Différents CI ont été identifiés et sont la cible de différents anticorps. Les anti-CTLA-4 ou les anti-PD-1 ou PD-L1 sont les premiers à avoir eu un développement clinique.

- **Cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)^{10,11}**

CTLA-4 est le premier co-inhibiteur à avoir été étudié.

Il est exprimé par les lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés, et est exprimé de façon permanente par les lymphocytes T régulateurs (LTreg).

Il contrebalance l'activité du CD28, récepteur co-activateur présent sur les lymphocytes T.

CD28 et CTAL-4 présentent les mêmes ligands CD80 (ou B7.1) et CD86 (ou B7.2). CTLA-4 a une plus forte affinité pour ces ligands.

Son activation augmente la fonction suppressive des LTreg et inhibe la production IL2 et l'expression des récepteurs de l'IL2.

L'effet antitumoral des inhibiteurs du CTLA-4 est médié par une inhibition de LTreg et l'augmentation de l'activité des lymphocytes cytotoxiques.

- **La voie signalisation PD1/PDL1¹⁰⁻¹²**

Le programme de mort cellulaire 1 (PD-1) est un autre point clé de contrôle du système immunitaire. Il s'agit d'un récepteur cellulaire co-inhibiteur des cellules T activées au niveau des tissus périphériques.

Les ligands du PD-1 sont le PD-L1 (B7-H1) et le PD-L2 (B7-DC) qui sont exprimés au niveau des cellules présentatrices d'antigènes, de la cellule tumorale mais aussi dans le microenvironnement tumoral.

PD-L1 entraîne une immunosuppression dans le microenvironnement tumoral.

L'expression du PD-L1 est retrouvée au niveau de nombreux modèles tumoraux. Le blocage de l'interaction

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

PD-1/PD-L1 rétablit la veille immunitaire et entraîne un effet antitumoral prolongé.

Immunosénescence et son implication dans la tumorigenèse¹³⁻¹⁸

La sénescence est un processus physiologique qui entraîne une altération lente des fonctions organiques en raison de l'âge. La sénescence cellulaire est associée à des modifications de la structure de la chromatine, à la perte de capacité de réponse du facteur de croissance, à l'accumulation de dommages à l'ADN, à l'activation du cerveau, à la modification métabolique et aux dysfonctionnements des mitochondries.

Contrairement aux cellules dormantes, les cellules sénescentes conservent une certaine activité et sécrètent des facteurs dans leur environnement qui modulent les voies de signalisation dans les cellules voisines, ce qui est associé à une inflammation et à des tumeurs malignes.

La sénescence induit également une inflammation chronique de faible teneur due à la sécrétion, par les cellules immunitaires, de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1b [IL-1b], IL-18 et facteur de nécrose tumorale-a [TNF-a]¹³. Cette inflammation chronique incontrôlée est responsable des dommages causés par des maladies liées à l'âge (maladies cardiovasculaires, cancer et démence), elle est définie comme « vieillissement inflammatoire ».

L'immunosénescence se réfère au remodelage continu des organes lymphoïdes, entraînant une réduction de la fonction immunitaire chez les personnes âgées.

Ainsi, on assiste à un vieillissement du compartiment des cellules souches hématopoïétiques, à une réduction de la libération d'antigène tumoral, à une altération des cellules présentatrices d'antigène, à une diminution de l'activation des cellules T avec des cellules T sénescents, et avec une capacité réduite à éliminer les cellules tumorales.

Cette détérioration progressive de l'immunité protectrice entraîne une réduction de l'immunosurveillance globale qui augmente l'incidence des infections et des cancers.

Efficacité des IPCI chez le sujet âgé

• *Anti-CTLA-4 Ipilimumab*

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre le CTLA-4. Il est le premier inhibiteur d'un point de contrôle immunitaire à être approuvé par la FDA pour le traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique.

Hodi *et al.* ont rapporté une étude de phase III, évaluant l'ipilimumab, associé ou non à la glycoprotéine 100 (gp100), par rapport à gp100 seule chez les patients atteints d'un mélanome métastatique traité antérieurement¹⁹. Six cent soixante-seize patients ont été inclus dans cette étude ; 403 ont reçu l'association gp100 et ipilimumab à une dose de 3 mg/kg, 137 patients ont reçu l'ipilimumab seul et 136 patients ont reçu le gp100 seul. L'ipilimumab a été administré une fois toutes les 3 semaines. La survie globale médiane était de 10,0 mois chez les patients recevant ipilimumab plus gp100, comparativement à 6,4 mois parmi les patients recevant gp 100 seul (HR = 0,68 ; $p < 0,001$). La survie globale médiane (SG) avec ipilimumab seul était de 10,1 mois (HR = 0,66 ; $p = 0,003$). Aucune différence de survie globale n'a été détectée entre les groupes ipilimumab (HR = 1,04 ; $p = 0,76$). Parmi ces 676 patients, 196 (29 %) étaient âgés de plus de 65 ans. Cent douze patients ont été randomisés dans le groupe avec ipilimumab et gp 100, 42 dans le groupe avec gp100 seul et 42 dans le groupe avec ipilimumab seul. Les analyses de SG dans ces sous-groupes ont montré que l'effet de l'ipilimumab était indépendant de l'âge. Dans la population âgée, une réduction de 31 % du risque de décès a été observée avec ipilimumab plus gp100, par rapport à la gp100 seule (HR = 0,69 (0,47-1,01)), et une réduction de 39 % du risque de décès a été observée avec ipilimumab seul par rapport à la gp100 seule (HR = 0,61 (0,38-0,99)).

Sileni *et al.* ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ipilimumab à sa dose approuvée de 3 mg/kg chez les patients âgés dans le cadre d'un programme d'accès élargi²⁰. Cent quatre-vingt-treize patients âgés de plus de 70 ans ont été inclus et parmi ces patients, 27 étaient âgés de plus de 80 ans. Le taux de contrôle de la maladie liée à l'immunité était de 38 %, avec 2 % de réponse complète, 13 % de réponse partielle et 23 % avec

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

une maladie stable. La durée médiane de contrôle de la maladie était de 11,5 mois (IC 95 % 9,3-13,7). Il n'y avait aucune différence entre les patients > 70 ans (8,9 mois (IC 95 % 7,2-10,6)) et < 70 ans (7,0 mois (IC 95 % 6,1-7,9)) $p = 0,17$.

Robert *et al.* ont rapporté, dans une étude de phase III, un bénéfice en survie globale chez les patients présentant un mélanome métastatique en 1^{re} ligne de l'association ipilimumab + dacarbazine par rapport à la dacarbazine seule, 11,2 mois vs 9,1 mois (HR = 0,72 ; $p < 0,001$)²¹. Mais ce bénéfice clinique n'est pas démontré statistiquement chez les patients âgés de plus de 65 ans (160 patients ont été inclus).

Dans une méta-analyse incluant des patients traités pour un mélanome, un cancer bronchique non à petites cellules ou un cancer rénal, le bénéfice des anti-CTLA-4 était identique quel que soit l'âge par rapport au bras contrôle (HR = 0,73 ; IC 95 % 0,62-0,87 ; $p < 0,001$)²².

Tremelimumab

Le tremelimumab est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humanisé dirigé contre le CTLA-4.

Ribas *et al.* ont évalué l'efficacité du tremelimumab (15 mg/kg une fois tous les 90 jours) par rapport à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un mélanome non résecable au stade IIIc ou IV, en 1^{re} ligne, dans une étude de phase III²³. Six cent cinquante-cinq patients ont été inclus, 328 dans le groupe de tremelimumab et 327 dans le groupe de chimiothérapie. Malheureusement, il n'y avait aucune différence en survie globale entre les deux groupes : 12,6 mois (IC 95 %, 10,8 à 14,3) pour le groupe tremelimumab et 10,7 mois (IC 95 %, 9,36 à 11,96) pour le groupe chimiothérapie (HR = 0,88 ; $p = 0,127$). Dans cette étude, 200 patients (31 %) étaient âgés de plus de 65 ans, 110 dans le groupe tremelimumab et 90 dans le groupe chimiothérapie. Il n'y avait aucune différence dans la survie globale entre ces groupes dans la population âgée (HR = 0,87 ; $p = 0,384$).

• **Anti-PD1 Nivolumab**

Le nivolumab (BMS 936558, MDX 1106, ONO-4538) est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humanisé contre le récepteur PD-1, bloquant sa liaison avec ses ligands (PD-L1 et PD-L2).

Dans une étude de phase III, Borghaei *et al.* ont évalué l'efficacité et la tolérance du nivolumab chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), en deuxième ligne de traitement après la chimiothérapie à doublet à base de platine²⁴. Cinq cent quatre-vingt-deux patients ont été inclus, 287 dans le bras nivolumab (3 mg/kg toutes les 2 semaines) et 268 dans le bras docétaxel (50 mg/m² toutes les 3 semaines). Le nivolumab a montré une amélioration de la SG comparativement au docétaxel avec une médiane de la SG à 12,2 mois (IC 95 %, 9,7 à 15,0) dans le groupe nivolumab *versus* 9,4 mois (IC 95 %, 8,1 à 10,7) dans le groupe du docétaxel (HR = 0,73 ; IC à 96 %, 0,59 à 0,89 ; $p = 0,002$). Dans cette étude, 200 patients (34 %) étaient âgés de 65 à 75 ans et 43 patients (7 %) étaient âgés de plus de 75 ans. Une réduction de 37 % du risque de décès a été observée dans le groupe de nivolumab par rapport à celui du docétaxel (HR = 0,63 (0,45-0,89)) dans le groupe > 65 à < 75 ans. Une réduction de 10 % du risque de décès a été notée avec le nivolumab par rapport au docétaxel (HR = 0,90 (0,43-1,87)) dans le groupe ≥ 75 ans.

Motzer *et al.* dans un essai randomisé de phase III, dans le carcinome de cellules rénales avancé (RCC), ont rapporté une réduction du risque de décès de 27 % avec nivolumab par rapport à évérolimus²⁵. Dans cette étude, 324 patients (39 %) avaient plus de 65 ans. Cet avantage a été démontré chez les patients âgés de 65 à 75 ans avec une réduction du risque de décès de 36 % dans le groupe nivolumab par rapport au groupe évérolimus (HR = 0,64 (0,45-0,91)). Cependant, cet avantage n'a pas été observé chez le groupe de plus de 75 ans (HR = 1,23 (0,66-2,31)), en raison du faible nombre de patients dans ce sous-groupe.

Le nivolumab a montré un bénéfice en survie globale en deuxième ligne chez les patients présentant une récurrence métastatique d'une tumeur de la tête et du cou dans les 6 mois suivant une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à une chimiothérapie seule (méthotrexate, docétaxel, cétuximab) (HR = 0,70 ; IC 97,73 %, 0,51-0,96 ; $p = 0,01$)²⁶. Mais ce bénéfice n'est pas retrouvé au sein du sous-groupe entre 65 et 75 ans (HR = 0,93 (0,56-1,54)). À noter que seulement 113 patients étaient âgés de plus de 65 ans.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

Pembrolizumab

Le pembrolizumab est un anticorps IgG4 humanisé contre PD-1.

Dans une étude de phase III, Robert *et al.* ont comparé le pembrolizumab (10 mg/kg, toutes les 2 semaines ou toutes les 3 semaines) à 4 doses d'ipilimumab (à 3 mg/kg toutes les 3 semaines) chez des patients atteints de mélanome avancé²⁷. Huit cent trente-quatre patients ont été inclus, 279 dans le bras pembrolizumab toutes les 2 semaines, 277 dans le bras pembrolizumab toutes les 3 semaines et 278 dans le bras ipilimumab. La survie globale à 1 an était de 74,1 % pour les patients recevant du pembrolizumab toutes les 2 semaines (HR = 0,63 ; IC 95 %, 0,47-0,83 ; $p < 0,0005$) par rapport au groupe ipilimumab, 68,4 % pour le groupe pembrolizumab toutes les 3 semaines (HR = 0,69 ; IC 95 %, 0,52-0,90 ; $p = 0,004$) et 58,2 % pour le groupe ipilimumab. Dans cette étude, 238 patients (29 %) étaient âgés de plus de 65 ans, avec le même bénéfice clinique (HR = 0,56, IC 95 % (0,36-0,87)) dans le groupe pembrolizumab toutes les 2 semaines.

Reck *et al.* ont évalué l'efficacité du pembrolizumab en 1^{re} ligne chez les patients présentant un CBNPC métastatique avec une expression de plus 50 % du PD-L1 au niveau des cellules tumorales par rapport à la chimiothérapie²⁸. La survie sans progression était de 10,3 mois dans le groupe pembrolizumab *versus* 6,0 mois dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,50 ; IC 95 % (0,37-0,68) ; $p < 0,001$). La survie globale à 6 mois était de 80,2 % dans le groupe pembrolizumab *versus* 72,4 % dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,60 ; IC 95 % (0,41-0,89) ; $p = 0,005$). Cent soixante-quatre patients âgés de plus de 65 ans ont été inclus avec une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale dans le groupe pembrolizumab (HR = 0,45 (0,29-0,70)), dans ce sous-groupe.

• *Anti-PDL1 Atezolizumab*

L'atezolizumab (MPDL3280A, IgG4 humanisée) est un anticorps IgG4 humanisé ciblant le PD-L1.

Rittmeyer *et al.* ont évalué l'efficacité de l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie chez les patients présentant un CBNPC métastatique en 2^e ou 3^e ligne²⁹. La

survie globale a été améliorée dans le groupe atezolizumab vs docétaxel (13,8 mois vs 9,6 mois) (HR = 0,73 ; IC 95 % [0,62-0,87], $p = 0,0003$). Le sous-groupe des patients âgés de plus de 65 ans représentait 47 % des patients inclus ($n = 397$). Dans ce sous-groupe, la médiane de la survie globale était de 14,1 mois dans le groupe atezolizumab vs 9,2 mois dans le groupe docétaxel (HR = 0,66 ; IC 95 % [0,52-0,83], $p = 0,0003$).

Durvalumab

Le durvalumab (MEDI 4736, IgG1 totalement humaine) est un anticorps IgG1 humanisé ciblant le PD-L1.

Le durvalumab en maintenance a montré un gain en survie sans progression chez les patients présentant un CBNPC stade III après radio-chimiothérapie par rapport au placebo (la médiane de survie sans progression était de 16,8 mois dans le bras durvalumab *versus* 5,6 mois dans le bras placebo (HR = 0,52 ; IC 95 % [0,42-0,65] ; $p < 0,001$)³⁰. Trois cent vingt-deux patients âgés de plus de 65 ans ont été inclus. Ce bénéfice est retrouvé mais pas de façon significative (HR = 0,74 (0,54-1,01).

Quel profil de tolérance des ICPI ?

Les inhibiteurs immunologiques ont montré une meilleure tolérance que la chimiothérapie cytotoxique. Cependant, la particularité de ces médicaments était d'induire des effets indésirables liés à l'immunité (irAE) et chaque organe pourrait développer un AE.

Les effets indésirables liés à l'immunité peuvent être plus graves chez les patients plus âgés en raison de la réduction de la réserve fonctionnelle et des comorbidités associées à l'âge^{31,32}. En outre, le phénomène de « l'immunosénescence »¹⁴ pourrait affecter aussi bien l'efficacité que la tolérance de ces nouvelles molécules. Avec, comme souligné auparavant, les modèles d'expression des protéines co-stimulatrices ou co-inhibitrices des cellules T qui changent considérablement l'expression des récepteurs inhibiteurs tels que la PD-1 ou LAG-3 qui sont améliorées et associées à une diminution des molécules co-stimulatrices. Paradoxalement, l'immunosénescence est également associée à des concentrations plus élevées de cytokines inflammatoires. Enfin, les patients plus âgés sont connus pour avoir une prévalence plus élevée d'auto anticorps, ce qui peut

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

entraîner une majoration de pathologies auto-immunes avec l'utilisation des ICPI chez cette population.

Sileni *et al.* ont décrit la toxicité de l'ipilimumab chez les patients âgés de plus de 70 ans par rapport aux patients plus jeunes²⁰. Les AE spécifiques étaient respectivement de 36 % et 33 % pour les personnes âgées et les jeunes. Le prurit, l'éruption cutanée, la diarrhée, la nausée et la toxicité hépatique étaient les AE les plus spécifiques dans la population âgée. La fréquence de ces toxicités était similaire entre les deux groupes d'âge, avec une légère augmentation de la toxicité cutanée chez les personnes âgées (10 % contre 7 %). Les AE graves (6 %) et le temps médian pour la résolution des AE signalés étaient similaires entre les deux groupes.

Un surcroît de toxicité peut être observé entre les patients plus jeunes et plus âgés recevant un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1, et ce non de façon immédiate comme vu avec les chimiothérapies, mais de façon plus tardive, après plusieurs injections.

Singh *et al.* ont rapporté les AE selon l'âge pour les patients traités par nivolumab quel que soit le type tumoral³³. Aucune différence en termes d'incidence d'AE de grade III-V entre les patients âgés de moins de 65 ans et les patients âgés de plus de 65 ans. Cependant, les patients âgés de plus de 70 ans ont présenté plus d'AE grade III-V que les moins de 65 ans avec 71,7 % contre 58,4 %. De plus, on note que les AE ayant conduit à l'arrêt du traitement ou nécessitant l'introduction de traitement concomitant modulant l'immunité, ont été plus fréquents pour les patients de plus de 70 ans par rapport à ceux âgés de moins de 65 ans (avec 19,8 % et 51,9 % pour les personnes âgées contre 14,4 % et 41,5 % pour les patients plus jeunes).

Dans l'analyse poolée des essais KEYNOTE avec le pembrolizumab à travers différents types tumoraux chez 3 991 patients dont 46 % avaient 65 ans et plus et 16 % avaient 75 ans et plus, il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'âge. Ces données ont été mises à jour en 2019 et ont confirmé une tolérance similaire avec un seuil de 75 ans³⁴.

Des études de cohorte ont rapporté un surcroît de toxicité de grade ≥ 2 chez 191 patients âgés de 70 ans et plus avec un traitement par anti PD-(L)1 (33 % contre 25 % ; $p = 0,035$)³⁵. Les toxicités cutanées étaient plus

fréquentes chez les patients âgés (49 % contre 28 %, $p = 0,007$).

D'autres études de cohortes n'ont pas révélé de différence en termes d'incidence ou de sévérité, mais les effectifs étaient plus réduits^{36,37}.

Ces résultats doivent être traités avec prudence en raison de la petite taille d'échantillon des groupes âgés. Les AE nécessitant des médicaments modulant l'immunité étaient similaires selon les différents organes de chaque groupe d'âge, à l'exception de la diarrhée/colite et de l'éruption cutanée, plus présents chez les personnes âgées avec 5,2 % et 10,4 % contre 2,4 % et 7,6 %. En raison de l'augmentation de la diarrhée, une surveillance particulière était nécessaire pour les personnes âgées ayant un risque de déshydratation et d'insuffisance rénale.

Une attention particulière devra être portée pour les combinaisons au sein de cette population de sujets âgés. Les premières données montrent une efficacité similaire par rapport aux sujets jeunes⁵⁻⁸, le *cut-off* étant dans la plupart des études à 65 ans. Mais nous disposons de peu de données en termes de tolérance au sein de cette population.

Management AE immunologiques chez les sujets âgés³⁸

Bien que les AE immunologiques ne semblent pas être majorés chez les sujets âgés, une surveillance particulière est importante. D'autant plus que la plupart des données disponibles sont issues d'essais où les sujets âgés sont peu représentés.

Nous donnons ici quelques recommandations pour le management de ces traitements innovants mais changeant nos pratiques.

• Prévention

Avant l'initiation de l'immunothérapie, il est recommandé de détecter tous les antécédents personnels ou familiaux de maladie auto-immune ou une infection virale chronique dont la pathogenèse pourrait être potentialisée par le traitement IPCI. Néanmoins, une maladie auto-immune contrôlée n'est pas considérée comme une contre-indication pour les IPCI actuellement

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

approuvés. Mais dans cette situation, le rapport bénéfice-risque doit être évalué.

Pour faciliter l'identification précoce des symptômes liés aux AE immunologiques, il est essentiel d'informer le patient, sa famille et ses soignants sur la nature et la spécificité des AE immunologiques. Il est important de demander au patient de signaler rapidement tout nouveau symptôme ou une aggravation des symptômes préexistants pour permettre une évaluation correcte sans délai. Les patients doivent également être informés que des réactions immunitaires peuvent se produire à tout moment : au début, pendant ou après l'interruption du traitement.

• *Anticiper*

Nos patients peuvent garder des toxicités des traitements antérieurs. L'examen physique, les tests de laboratoire et l'imagerie effectués à l'introduction de l'immunothérapie doivent être utilisés comme référence pour toute nouvelle anomalie qui survient durant le traitement. Toute comorbidité de base devrait être correctement évaluée avant l'initiation et pendant le traitement IPCI. L'intervention du gériatre est recommandée en cas de fragilité dépistée par le G8. Les tests minimaux devraient inclure la NFS, la fonction rénale, les électrolytes sériques, la fonction hépatique et l'évaluation régulière de la thyroïde (TSH). L'imagerie thoracique devrait être systématiquement effectuée à l'introduction de l'immunothérapie dans le cas où une toxicité pulmonaire se produirait.

• *Détecter*

De nouveaux symptômes ou une augmentation des symptômes préexistants devraient être systématiquement soupçonnés d'être un AE immunologique. Cependant, la fréquence AE immunologique est relativement faible par rapport à d'autres étiologies telles que la progression de la maladie ou l'infection intercurrente, et cela doit d'abord être exclu.

Néanmoins, les toxicités immunologiques devraient toujours être considérées et conduire à des enquêtes appropriées. L'évaluation de base est alors essentielle car elle servira de référence.

Dans la pratique clinique, il faut accorder une attention particulière à l'apparition de symptômes respiratoires (toux, dyspnée), gastro-intestinaux (diarrhée) ou cutanés (éruption cutanée). Les signes généraux non spécifiques doivent suggérer une toxicité endocrine (en particulier un dysfonctionnement de la thyroïde). Chez les patients âgés, les symptômes frustes tels que la confusion doivent être explorés, car potentiellement en lien avec le traitement.

Les tests de laboratoire porteront particulièrement sur les toxicités hématologiques (anémie, thrombocytopenie), la toxicité hépatique (élévation des transaminases) et rénale (augmentation de la créatinine). La TSH doit être contrôlée régulièrement (tous les 2 à 3 mois). Étant donné que les AE immunologiques peuvent être retardés, la surveillance clinique et biologique des patients doit être maintenue après l'interruption du traitement (tous les 3-6 mois).

• *Traiter*

Face au diagnostic d'un AE immunologique, plusieurs éléments doivent être discutés :

- l'information du patient sur les éléments d'autosurveillance ;
- le traitement symptomatique ;
- la suspension ou cessation de l'agent d'immunothérapie ; la corticothérapie (rester plus vigilant chez le patient âgé car le risque d'effets secondaires est accru) ;
- les conseils spécialisés sur l'organe concerné pour évaluer l'intérêt d'autres agents immunosuppresseurs (tel que l'anti-TNF pour la colite sévère), en particulier pour les toxicités graves, persistantes ou récurrentes.

Il est important de noter que la corticothérapie n'est pas systématique dans le traitement des AE immunologiques : la plupart des AE immunologiques de grade I peuvent être gérés avec un traitement symptomatique seulement. En outre, la réduction de dose IPCI n'est actuellement pas recommandée pour les 3 IPCI agréés.

• *Surveillance*

La résolution AE immunologique peut varier considérablement selon les différents types de toxicités : les toxicités gastro-intestinales, hépatiques et rénales s'améliorent généralement rapidement lorsque les immunosuppresseurs sont démarrés, de l'autre côté, les

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

toxicités cutanées et endocriniennes sont plus chroniques.

Les insuffisances endocrines nécessitent souvent une substitution hormonale à long terme.

En cas de début de la corticothérapie, une décroissance progressive devra être effectuée (habituellement sur une période ≥ 1 mois) pour éviter une récurrence ou une aggravation de l'AE immunologique.

Enfin, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs prolongés nécessite une surveillance et un traitement prophylactique appropriés pour éviter les infections opportunistes potentiellement mortelles.

Chez les personnes âgées, la tolérance des AE immunologiques doit être soigneusement surveillée car les comorbidités associées peuvent se décompenser plus facilement. En outre, l'utilisation de certains traitements symptomatiques (tels que l'antihistaminique pour le prurit) ou de corticostéroïdes peut exposer les patients plus âgés à des événements iatrogènes tels que l'aggravation du diabète, le trouble du statut mental, l'hypertension, etc.

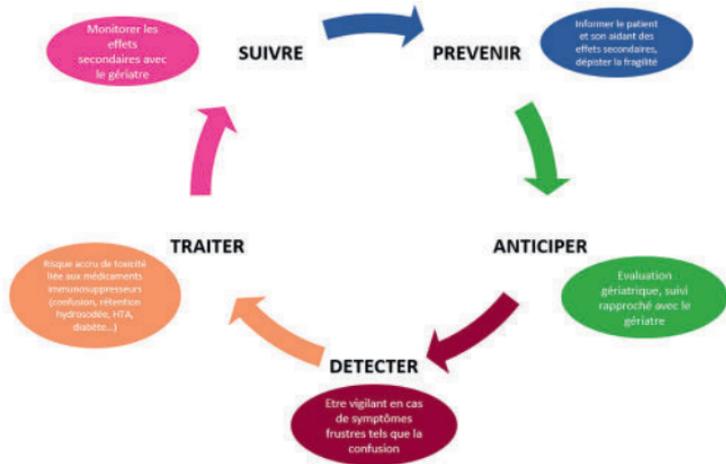


Figure 1 : Grands principes de prise en charge - adapté de "O'Donovan, A., Baldini, C., Battisti, N.M.L. (2022). Radiotherapy and Systemic Anti-Cancer Treatment in Older Adults with Cancer and Frailty. In: Gomes, F. (eds) Frailty in Older Adults with Cancer. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-89162-6_14".

Conclusion

Les IPCI sont des thérapeutiques innovantes et prometteuses, et ce d'autant plus avec l'essor des combinaisons, mais leur profil de tolérance diffère de celui des chimiothérapies ou des autres thérapies ciblées, nécessitant une surveillance particulière.

Comme la plupart des études évaluant les IPCI et impliquant un faible nombre de patients plus âgés, il reste difficile de confirmer l'impact de ces nouveaux traitements sur les personnes âgées. On pourrait s'attendre à ce que la spécificité clinique des patients plus âgés (comorbidités, les traitements concomitants, réduction de la réserve fonctionnelle, fragilités) et l'immunosénescence puissent affecter l'efficacité et la tolérance de l'ICPI dans cette population. Cependant, les données suggèrent que les personnes âgées bénéficient de la révolution de l'ICPI en oncologie, mais que les patients âgés doivent être suivis de façon plus rapprochée en collaboration avec le gériatre. Des études prospectives dédiées sont en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance des ICPI dans cette population.

De nouveaux challenges arrivent avec les combinaisons. Identifier quels patients âgés seraient susceptibles de bénéficier au mieux de ces associations sans surcroît de toxicité sera d'une importance capitale dans les années à venir.

RÉFÉRENCES

¹ Yervoy. European Medicines Agency. 2018 [cité 20 oct. 2019].

Disponible sur :

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>.

² Keytruda. European Medicines Agency. 2018 [cité 20 oct. 2019].

Disponible sur :

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.

³ Opdivo. European Medicines Agency. 2018 [cité 20 oct. 2019].

Disponible sur :

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.

⁴ Ascierto PA, Ferrucci PF, Stephens R, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, et al. KEYNOTE-022 Part 3: Phase II randomized study of 1L dabrafenib (D) and trametinib (T) plus pembrolizumab (Pembro) or placebo (PBO) for BRAF-mutant advanced melanoma. *Ann Oncol* 2018 ; 29 (Suppl 8) : viii442-viii466.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

⁵ Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 2078-92.

⁶ Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, *et al.* Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 1116-27.

⁷ Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, *et al.* First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2220-9.

⁸ Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, *et al.* Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2108-21.

⁹ Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012 ; 12 : 252-64.

¹⁰ Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, *et al.* Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 1889-94.

¹¹ Helissey C, Vicier C, Champiat S. The development of immunotherapy in older adults: New treatments, new toxicities? *J Geriatr Oncol* 2016 ; 7 : 325-33.

¹² Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 6580-7.

¹³ Elias R, Hartshorn K, Rahma O, Lin N, Snyder-Cappione JE. Aging, immune senescence, and immunotherapy: A comprehensive review. *Semin Oncol* 2018 ; 45 : 187-200.

¹⁴ Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer* 2017 ; 82 : 155-66.

¹⁵ Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961 ; 25 : 585-621.

¹⁶ Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, Fülöp T, Sauce D, *et al.* Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol* 2016 ; 46 : 2286-301.

¹⁷ Coppé J-P, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, *et al.* Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol* 2008 ; 6 : 2853-68.

¹⁸ Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, *et al.* Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007 ; 128 : 92-105.

¹⁹ Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 711-23.

²⁰ Chiarion Sileni V, Pigozzo J, Ascierto PA, Grimaldi AM, Maio M, Di Guardo L, *et al.* Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. *J Exp Clin Cancer Res* 2014 ; 33 : 30.

²¹ Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2517-26.

²² Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2016 ; 45 : 30-7.

²³ Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJA, Haanen JB, Marmol M, *et al.* Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 616-22.

²⁴ Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1627-39.

²⁵ Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1803-13.

²⁶ Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1856-67.

²⁷ Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2521-32.

²⁸ Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1823-33.

²⁹ Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 255-65.

³⁰ Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, *et al.* Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1919-29.

³¹ Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control* 2007 ; 14 : 13-22.

Principes de précaution dans l'utilisation des traitements systémiques

³² Kendal WS. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer* 2008 ; 112 : 1354-62.

³³ Singh H, Kim G, Maher VE, Beaver JA, Pai-Scherf LH, Balasubramaniam S, *et al.* FDA subset analysis of the safety of nivolumab in elderly patients with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 10010.

³⁴ Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G, Reck M, *et al.* Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer* 2019 ; 135 : 188-95.

³⁵ Baldini C, Martin-Romano P, Voisin A, Danlos FX, Champiat S, Laghouati S, *et al.* Incidence of Immune Related Adverse Events in patients 70 years old treated with anti-PD-(L)1 therapy. *Ann Oncol* 2018 ; 29 (Suppl 8) : viii400-viii441.

³⁶ Minniti G, Anzellini D, Reverberi C, Cappellini GCA, Marchetti L, Bianciardi F, *et al.* Subset analysis of the safety and efficacy of nivolumab in elderly patients with metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2015 ; 3 : P133.

³⁷ Betof AS, Nipp RD, Giobbie-Hurder A, Johnpulle RAN, Rubin K, Rubinstein SM, *et al.* Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy for Patients with Melanoma. *Oncologist* 2017 ; 22 : 963-71.

³⁸ Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 559-74.

SOINS DE SUPPORT

Thierry Landré, Coralie Prebet

13

Les soins de support sont définis comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie cancéreuse, conjointement aux traitements spécifiques onco-hématologiques, lorsqu'il y en a¹.

Cette démarche est parfaitement cohérente et même complémentaire avec celle d'oncogériatrie, qui pourrait se définir 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 sa maladie »².

Les soins de support supposent une approche pluriprofessionnelle et pluridisciplinaire dans le but d'une approche globale du patient et de son entourage. Ils nécessitent une évaluation des besoins du patient et de ses proches, puis d'une coordination entre les différents acteurs de la prise en charge oncologique et symptomatique.

■ Les complications de la chimiothérapie

Toxicités digestives^{3,4}

Les nausées et les vomissements sont parmi les effets secondaires les plus fréquents des chimiothérapies (NPCI). Leur prise en charge chez la personne âgée ne

fait pas l'objet d'une spécificité particulière et leur traitement est identique à celui de l'adulte jeune. En revanche, leurs conséquences, comme celles des diarrhées, peuvent être plus rapidement graves et entraîner une perte de poids et/ou une déshydratation rendant potentiellement nécessaire l'hospitalisation. La prévention est donc primordiale dans cette population de patients.

Les recommandations de l'AFSOS mises à jour en 2017 classent les NVCI en quatre groupes : anticipés (survenant avant l'administration du traitement), aigus (apparaissant dans les 24 premières heures après le traitement) et retardés (survenant après 24 h post-traitement), enfin les nausées réfractaires qui résistent à un traitement médical de première intention, bien conduit.

La prise en charge des NVCI fait intervenir plusieurs classes thérapeutiques, pour lesquelles il n'y a pas d'adaptation de dose ni de précaution particulière selon l'âge du patient.

Les chimiothérapies sont classées en 4 classes, selon leur pouvoir émétisant (Annexe 1).

Annexe 1¹¹ :

Très faible	Faible	Moyen	Haut
Risque de NVCI < 10 %	Risque de NVCI entre 10 et 30 %	Risque de NVCI entre 31 et 90 %	Risque de NVCI > 90 %
Bevacizumab		ACVBP	5-FU-streptozotocine
Cétuximab	Pémétréxed	AI standard & intensifié	ABVD
Bléomycine	CYTA-BOM	Pémétréxed-éloxatine	API-AI
Melphalan-prednisone	Topotécan	Irinotécan	BEACOPP
Vinorelbine i.v.	Fotémustine	Irinotécan-éloxatine	BEAM
Sorafénib	Mitoxantrone	CAPOX-Cétuximab	BEP
Sunitinib	Paclitaxel	Carboplatine AUC 6 & 7	BEP-paclitaxel

Temsirolimus	Paclitaxel - Bevacizumab	Carboplatine-étoposide	CBV
Panitumumab	Docétaxel	Carboplatine-gemcitabine	Schémas de cisplatine
	Docétaxel - Vinorelbine	Carboplatine-LV5FU2	Cisplatine-étoposide
	Tous les 7 ou 14 jours	Carboplatine-Vinorelbine	Carboplatine-gemcitabine
	Schémas de 5-FU	Carboplatine-paclitaxel	Cisplatine-LV5FU2
	5-FU-Vinorelbine	Carboplatine-Docétaxel	Cisplatine-5-FU-Docétaxel
	Trastuzumab	CHOP ou R-CHOP	Cisplatine-Vinorelbine
	Gemcitabine	CMF	Cisplatine-pémétréxed
	Gemcitabine - Vinorelbine	COP	Cisplatine-paclitaxel
	Gemcitabine - Docétaxel	COPADEM	Cisplatine-Docétaxel
	LV5FU2	EC ou AC	Cisplatine-Capécitabine
	LV5FU2-Vinorelbine	Oxaliplatine-Cyclophosphamide	Dacarbazine
	Méthotrexate	Oxaliplatine-paclitaxel	DHAP

	Vinorelbine - Capécitabine	EOX	Doxorubicine hautes doses
	Paclitaxel hebdo	Étoposide- Ifosfamide	Doxorubicine- streptozotocine
	Docétaxel hebdo	FEC ou FAC	ECF
	Capécitabine	FOLFIRI	ECX
	Capécitabine- Bévacizumab	FOLFIRI- NOX	EP
		FOLFOX	Ifosfamide hautes doses
		GEMOX	ICE
		Ifosfamide	IVAP-IVA
		Méthotrexate	Méthotrexate hautes doses
		Vinorelbine- doxorubicine	VIP
		NAVOX	
		Docétaxel- doxorubicine	
		TEC ou TAC	
		TOPOX	
		VAD	
		XELOX	

Les recommandations thérapeutiques sont les suivantes :

- *chimiothérapie hautement émétisante* : 3 schémas possibles :
 - aprépitant 125 mg + sétron (granisétron ou ondansétron ou palonosétron) + corticoïdes au J1 puis poursuivre l'aprépitant 80 mg et les corticoïdes les 3 jours suivants ;
 - rolapitant 180 mg + sétron (granisétron ou ondansétron ou palonosétron) + corticoïdes au J1 puis poursuivre les corticoïdes les 3 jours suivants ;
 - NEPA (nétupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg) + corticoïdes au J1 puis poursuivre les corticoïdes les 3 jours suivants. Si ce traitement est insuffisant, ajouter une benzodiazépine ou un anti-D2 pendant la chimiothérapie puis les 3 jours suivants lors de la cure suivante ;
- *chimiothérapie moyennement émétisante* : associer l'aprépitant 125 mg à un sétron et aux corticoïdes au J1, puis poursuivre l'aprépitant 80 mg seul aux J2 et J3. Autre schéma possible avec rolapitant 180 mg + sétron + corticoïdes à J1 uniquement. Si ce traitement est insuffisant, ajouter une benzodiazépine 1 h avant la chimiothérapie ou un anti-D2 à la phase aiguë, et poursuivre la corticothérapie les 3 jours suivants la chimiothérapie lors des cures suivantes ;
- *chimiothérapie faiblement émétisante* : corticothérapie seule ou anti-D2 le jour de la chimiothérapie. Ajout d'un sétron au corticoïde ou d'un corticoïde à l'anti-D2 si besoin en prophylaxie secondaire ;
- *chimiothérapie très faiblement émétisante* : pas de prémédication recommandée ; ajout d'un anti-D2 en cas de vomissements ;
- *les NVCI anticipés peuvent être traités par Alprazolam* ;
- *les NVCI réfractaires* : on peut depuis un peu plus d'un an proposer de l'Olanzapine à dose minimale (5 mg) qui a montré une très bonne efficacité. Il faudra néanmoins s'assurer de la bonne tolérance chez le sujet âgé puisqu'il s'agit d'un antipsychotique.

La mucite peut être induite par certaines chimiothérapies et par la radiothérapie. C'est une complication fréquente souvent sous-estimée lorsqu'elle est de bas grade. Elle peut avoir des conséquences importantes en favorisant les surinfections, et en accentuant la

dénutrition et la déshydratation, notamment chez le sujet âgé.

Il n'existe pas de traitement curatif de la mucite ayant démontré une réelle efficacité. Les mesures préventives sont donc essentielles. Elles reposent sur une bonne hygiène buccale et l'utilisation de bains de bouche à base de bicarbonate (+/- un antiseptique). Les traitements antifongiques ne doivent pas être utilisés à titre préventif, sauf situation particulière. Les douleurs liées aux mucites de grade III/IV sont sévères et nécessitent le recours aux opiacés par voie générale.

De nouvelles techniques par le traitement local par laser en basse intensité semblent néanmoins prometteuses en préventif et curatif des mucites. Il s'agit de techniques encore peu disponibles et restant le plus souvent en milieu hospitalier.

Les diarrhées sont un effet secondaire fréquent de certaines chimiothérapies cytotoxiques (irinotécan, capécitabine) et de thérapies ciblées (cétuximab, évérolimus), ainsi que de la radiothérapie externe des organes dont le champ d'irradiation englobe le tube digestif (rectum, anus, prostate, vessie) ; un traitement symptomatique est la règle après avoir éliminé une diarrhée d'origine infectieuse, notamment en cas de fièvre, ou au décours d'une antibiothérapie (recherche de diarrhée à *Clostridium* difficile). Il n'y a pas de particularité dans la prise en charge des diarrhées du sujet âgé, hormis la nécessité d'une plus grande précaution à l'égard d'une déshydratation rapide, potentiellement sévère (difficulté à s'hydrater par voie orale, sensation de soif moins marquée, vomissements associés...). Le traitement repose sur l'usage de diosmectite, racécadotril, +/- loperamide, associé à un régime anti-diarrhéique et une hydratation suffisante.

Le sujet âgé est plus enclin à la constipation, parfois secondaire aux traitements (sétrons, antalgiques de palier II et III), pouvant être aggravée par la diminution de l'activité physique, une mauvaise hydratation ou une alimentation peu variée. Le traitement repose en premier lieu sur les conseils hygiéno-diététiques ; les laxatifs osmotiques sont préconisés en première intention, mais chez les sujets âgés les laxatifs stimulants peuvent être utiles. En cas de constipation distale, les laxatifs par voie rectale sont recommandés.

Anémie⁵

Chez le sujet âgé, les causes d'anémie sont nombreuses et souvent intriquées : carences, syndrome inflammatoire, saignement, insuffisance rénale. Le cancer en lui-même, et surtout les chimiothérapies, viennent aggraver l'anémie des patients avec un impact important sur leur qualité de vie. Les conséquences de l'anémie dans la population âgée sont un enjeu de santé publique puisque sa survenue est associée à une augmentation des risques de complications cardiaques, de troubles cognitifs, mais aussi de chutes, d'hospitalisations, d'accidents iatrogéniques et d'un doublement du risque de mortalité. Il apparaît indispensable de corriger les causes d'anémie autres que le cancer et les chimiothérapies (en cas de carence en fer, la supplémentation doit être réalisée par voie intraveineuse). Pour les patients traités par chimiothérapie avec une Hb < 10 g/dL, un traitement par EPO doit être envisagé. Il n'y a pas de distinction entre les différentes EPO en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi. La posologie utilisée en cancérologie est plus forte que celle utilisée dans l'insuffisance rénale, il n'existe pas de recommandation particulière au sujet âgé. Le taux d'Hb cible en cancérologie est de 12 g/dL et l'EPO doit être arrêtée lorsqu'il est atteint. L'objectif principal du traitement chez le sujet âgé est d'améliorer la qualité de vie et de prévenir, réduire ou éliminer les besoins transfusionnels.

Neutropénie fébrile⁶

Les conséquences des neutropénies fébriles (NF) sont considérables puisque la survenue d'infections dans un contexte de sévère immunodépression entraîne un surcroît de mortalité. L'âge > 65 ans est le facteur le plus souvent associé à une augmentation du risque de NF. La dénutrition, le sexe féminin, un taux d'hémoglobine < 12 g/dL, une pathologie rénale hépatique ou cardiovasculaire sont également des facteurs de risque de NF. L'utilisation des GCS-F doit être systématique si le risque de NF lié à la chimiothérapie est > à 20 % ou compris entre 10 et 20 % chez les patients présentant des facteurs de risque individuels (notamment l'âge et les antécédents de NF).

Les posologies usuelles pour la prévention des NF chimio-induites sont de 500 UI/kg/j soit 5 µg/kg/j pour le filgrastim et le lénograstim ou de 6 mg pour le

pegfilgrastim. La première injection doit se faire au plus tôt 24 heures et au plus tard 72 heures après la fin de la chimiothérapie. Les effets indésirables les plus fréquents du G-CSF sont les douleurs osseuses, qui sont maîtrisées en général par des antalgiques de palier 1.

Toxicités cutanées des chimiothérapies et thérapies ciblées⁷

La folliculite aseptique (rash cutané), la xérodermie et les paronychies représentent des effets secondaires très fréquents des anti-EGFR (cétuximab, panitumumab, et inhibiteurs des tyrosine kinase type erlotinib et géfitinib). Le traitement du rash cutané repose sur l'utilisation d'émollients, d'antibiotiques locaux et de dermocorticoïdes en cas de toxicité de grade I ; le recours aux antibiotiques systémiques (cyclines) est préconisé en cas de toxicités de grade II ; la diminution de dose ou l'arrêt temporaire de l'anti-EGFR est la règle en cas de toxicité de grade III. Cet effet secondaire est transitoire, et s'amendera à l'arrêt du traitement spécifique ; la reprise de ce traitement n'entraînera pas toujours la récurrence de la toxicité cutanée.

176

Le syndrome mains-pieds se rencontre sous sunitinib, sorafénib et docétaxel. Les symptômes cliniques sont un érythème, une hyperkératose, des vésicules, bulles et phlyctènes, des dysesthésies ; la présence de douleurs classe le syndrome mains-pieds en grade II ou III en fonction de l'atteinte fonctionnelle. Le traitement repose sur l'administration d'émollients, de pommades cicatrisantes, le port de chaussures souples avec semelles pour homogénéiser les zones de pressions. Une toxicité de grade II nécessite souvent la diminution des doses de médicaments ; une toxicité de grade III conduit à un arrêt (temporaire ou définitif) de la molécule impliquée.

L'alopecie s'observe fréquemment lors de l'administration des chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles. Elle ne fait en revanche pas partie des effets secondaires des thérapies ciblées. Le port d'un casque réfrigérant n'a pas fait la preuve de son efficacité, et est très mal toléré par les patients. La prescription précoce d'une prothèse capillaire pour les femmes avant même le début de la chute des cheveux est souvent nécessaire, et gage de meilleure tolérance.

À noter que chez les personnes âgées qui ont au préalable une fragilisation du cuir chevelu et une chute naturelle de cheveux, l'ensemble des traitements anti-cancéreux pourra majorer ce phénomène avec une alopécie de grade I fréquente.

■ La prise en charge nutritionnelle⁸

Le risque de dénutrition du sujet âgé atteint de cancer est accru par rapport à celui du sujet plus jeune. 30 à 50 % des patients porteurs de maladie cancéreuse sont dénutris. Le risque de dénutrition est majoré dans la population âgée par le contexte social (isolement, solitude), la perte d'autonomie (courses, préparation des repas), les troubles de la dentition, les modifications du goût et de l'odorat, les troubles de l'appétit et la satiété, si bien que 4 à 10 % des personnes âgées à domicile sont dénutries, et presque une personne âgée sur deux l'est à son entrée à l'hôpital. Cette dénutrition risque de s'aggraver tout au long des traitements spécifiques par les effets secondaires de ces traitements (asthénie, mucite, troubles digestifs, anorexie...).

De nouvelles recommandations de la SFNCM de 2021 proposent une nouvelle définition de la dénutrition chez le patient âgé de plus de 70 ans (réf. SFNCM).

La dénutrition chez l'adulte de plus de 70 ans se définit par :

- 1 critère étiologique parmi :
 - la réduction de la prise alimentaire, 50 % pendant plus d'1 semaine, ou toute réduction pendant plus de 2 semaines ;
 - la diminution de l'absorption digestive ;
 - les situations d'agression (pathologies aiguë, chronique évolutive ou maligne évolutive).

Associé à au moins un critère phénotypique pour la sévérité parmi :

- Dénutrition modérée :
 - perte de poids $\geq 5\%$ et $< 10\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ et $< 15\%$ en 6 mois ou $\geq 10\%$ et $< 15\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie ;
 - $20 \leq \text{IMC} < 22 \text{ kg/m}^2$;
 - albuminémie $\geq 30 \text{ g/L}$.

- Dénutrition sévère :

- perte de poids $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois ou $\geq 15\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie ;
- IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$;
- albuminémie $< 30 \text{ g/L}$.

Le dépistage de la dénutrition doit être réalisé de façon systématique lors de la première consultation et lors de chaque consultation. Il implique une pesée, le calcul de l'IMC et le chiffrage de la perte de poids, l'évaluation des ingestats et le MNA (*mini nutritional assessment*) (Annexe 2). Il doit être associé à une évaluation gériatrique standardisée (fonctions supérieures, comorbidités, mobilité et autonomie, douleur, contexte social).

Une perte de poids de plus de 5 % augmente le risque de survenue de complications post-opératoires, la toxicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie, altère la qualité de vie et diminue la survie.

La prise en charge nutritionnelle comprend une consultation de conseil diététique personnalisé qui doit être systématique en cas de dénutrition, ou lorsqu'un traitement pouvant favoriser la perte de poids est envisagé (radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante sur la sphère ORL ou digestive haute). Elle doit avoir lieu au début de la prise en charge, puis de manière régulière tout au long du suivi. Cette consultation peut aboutir à la prescription de compléments alimentaires et/ou de conseils d'enrichissement de la nourriture dont les goûts et la texture sont à adapter aux goûts des patients et à ses possibilités de prise alimentaire. Les conseils diététiques doivent être expliqués à la personne préparant les repas (patient ou aidant).

Dans certains cas, une nutrition artificielle est nécessaire. Celle-ci peut être administrée par voie entérale, sur sonde naso-gastrique ou sonde de gastrostomie, ou par voie parentérale, sur voie centrale ou périphérique. La voie entérale doit toujours être préférée à la voie parentérale car elle est plus efficace, mieux tolérée et pourvoyeuse de moins d'effets secondaires. En cas d'alimentation parentérale, celle-ci doit être administrée préférentiellement sur une voie centrale dédédiée.

Les recommandations de la SFNEP préconisent qu'en cas de radiothérapie ou radio-chimiothérapie curative sur la sphère ORL ou buccale, une alimentation entérale sur sonde de gastrostomie doit être systématiquement instaurée en début de traitement, quel que soit l'état nutritionnel du patient. Si la sphère oro-pharyngée n'est pas incluse dans le champ d'irradiation, une sonde de gastrostomie pour alimentation entérale ne sera posée qu'en cas de dénutrition. En cas d'absence de dénutrition en début de traitement et d'une diminution des apports caloriques oraux en cours de traitement, une alimentation entérale par sonde naso-gastrique est recommandée.

En cas de chimiothérapie curative, la nutrition artificielle a été peu étudiée. Si le patient n'est pas dénutri et que les apports oraux restent corrects, elle n'est pas préconisée. En revanche, dans le cas contraire, la nutrition entérale doit être privilégiée. La nutrition parentérale n'est indiquée que si le tube digestif n'est pas utilisable ou non accessible.

En situation palliative, un support nutritionnel est recommandé lorsque le facteur limitant n'est pas l'évolution tumorale mais l'absence d'apport nutritif. La mise en route d'une alimentation artificielle n'est pas recommandée si l'espérance de vie du patient est inférieure à 3 mois et que l'atteinte fonctionnelle est permanente et sévère ($PS \geq 3$).

Annexe 2 : Mini Nutritional Assessment Status

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de cette partie.

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 = 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

D/ Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois ?

0 = Oui

2 = Non

E/ Problèmes neuropsychologiques

0 = démence ou dépression sévère

1 = démence ou dépression 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

Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Évaluation globale

G/ Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ?

0 = Non 1 = Oui

H/ Prend-il plus de 3 médicaments

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 œufs ou des légumineuses ? Oui/Non

• Chaque jour de la viande, du poisson ou de la 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 verres de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière...)

0,0 = Moins de 3 verres

0,5 = De 3 à 5 verres

1,0 = Plus de 5 verres,

N/ Manière de se nourrir

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 santé que 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 CB ≤ 22

1,0 = CB > 22

R/ Circonférence du mollet (CM en cm)

0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31

Évaluation globale (max. 16 points)

+ Score de dépistage = Score total (max. 30 points)

Appréciation de l'état nutritionnel

De 17 à 23,5 points risque de malnutrition

Moins de 17 points mauvais état nutritionnel

■ Traitement de la maladie thromboembolique

Héparines Non Fractionnées (HNF) à doses curatives

- IVSE : Héparine sodique ou en SC en 2 ou 3 inj^o/j : Calciparine 0,1 ml = 2 500 U.
- L'héparine sodique IVSE doit être préférée en première intention à l'héparine calcique SC.
 - Dose initiale : 500 UI/kg/j, dose plus faible si risque hémorragique élevé (300 à 400 UI/kg/j)
 - Surveillance biologique systématique par activité anti-FXa (aFXa) HNF

- IVSE : 4-6 h après début de la perfusion ou modification de dose
- SC : à mi-chemin entre 2 injections (après au moins 2 injections)
- Surveillance plaquettaire systématique : 2x/sem pendant 1 mois puis 1x/sem jusqu'à arrêt traitement
- Objectif : $0,3 < \text{aFXa HNF} < 0,7 \text{ UI/ml}$
 - Si $\text{aFXa} < 0,3 \text{ UI/ml}$: + 2 000 UI/j
 - Si $\text{aFXa} > 0,7 \text{ UI/ml}$: vérifier l'absence d'hémorragie arrêt au moins 1 h (voire + selon la situation clinique), reprise en diminuant d'au moins 2 000 UI/j

Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) à doses curatives

- Tinzaparine : 175 UI/kg 1x/j SC
- Enoxaparine : 100 UI/kg 2x/j SC
- Dalteparine : 100 UI/kg 2x/j SC
- *Surveillance biologique systématique* (sujet âgé) par activité aFXa HBPM :
 - 4-5 h après inj° (HBPM en 1 inj°/j) ou 3-4 h après inj° (HBPM en 2 inj°/j), après au moins 3 inj° ;
 - zone thérapeutique variable avec l'HBPM ;
 - modification de +/- 2 000 UI/j (HBPM en 1 inj°/j) ou 1 000 UI/j (HBPM en 2 inj°/j).
- Contre-indiquées si $\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min}$. Utilisation de tinzaparine ou dalteparine possible avec précaution si $20 < \text{ClCr} < 50 \text{ ml/min}$.
- *MTEV et cancer évolutif* : HBPM 6 mois minimum pour les TVP puis discuter la balance bénéfice-risque et acceptabilité, traitement de 3 mois pour les TVS.
- *Surveillance plaquettaire non systématique* : 2x/sem pdt 3 sem puis 1x/sem jusqu'à arrêt du traitement ; recommandée en cas de : chirurgie ou traumatisme < 3 mois, administration HBPM/HNF < 6 mois, comorbidités à risque en cas de survenue de TIH.

De nouvelles recommandations (2021) autorisent à présent l'utilisation d'anticoagulant oraux dès le diagnostic :

- traitement par apixaban1 (Grade 1 +) ;

- en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par edoxaban² (Grade 2 +) ;
- en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par rivaroxaban (Grade 2 +).

En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG 15 à 30 mL/mn), il est suggéré d'avoir recours à une HBPM, en raison d'une moindre efficacité des AVK, (Grade 2 +).

■ La prise en charge de la douleur^{9,10}

La douleur est le symptôme le plus redouté par les patients et leurs proches. C'est plus qu'un symptôme lorsque douleur physique et souffrance morale sont liées. En dépit des diverses recommandations émises depuis celles de l'OMS en 1986, la douleur cancéreuse reste sous-évaluée et sous-traitée. L'auto-évaluation de la douleur est prioritaire chez le patient âgé qui doit rester un acteur de soins. En cas d'impossibilité d'utilisation de l'auto-évaluation, des outils d'hétéro-évaluation (par exemple l'échelle Algoplus[®] pour les douleurs aiguës) seront employés.

Concernant la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du sujet âgé :

Le palier 1 : Les antalgiques non opioïdes. La préférence doit aller au paracétamol plutôt qu'aux AINS ou à l'aspirine, à la fois à cause du risque d'hémorragie digestive et du risque d'insuffisance rénale aiguë.

Le palier 2 : associe des antalgiques non opioïdes et des antalgiques opioïdes faibles. L'intérêt de la potentialisation des effets de ces molécules est important en gériatrie.

Le palier 3 : les antalgiques opioïdes forts. Les opioïdes forts ne sont pas contre-indiqués chez le sujet âgé mais il convient de débiter avec des posologies plus basses. Il s'agit de réaliser une titration attentive pour arriver à une analgésie optimale avec le moins d'effets secondaires possible. Les problèmes de constipation doivent être prévenus (un laxatif doit être systématiquement prescrit notamment le Naloxéol indiqué spécifiquement dans les constipations sous opiacés), ou traités dès leur apparition pour éviter un arrêt intempestif du traitement. Il est à présent disponible sur le marché français une forme

combinant l'Oxycodone longue durée d'action à la Naloxone antagoniste sur les récepteurs de la morphine et permettant de limiter notamment l'effet de constipation.

Les autres traitements

La combinaison de différentes approches (pharmacologique et non pharmacologique) semble plus efficace que l'une ou l'autre isolée. Les approches non pharmacologiques incluent un programme d'activité physique, de physiothérapie (compresses chaud/froid, TENS, ultrasons, massages), d'ergothérapie. L'acupuncture, la chiropractie, la musicothérapie, l'ostéopathie et le toucher thérapeutique peuvent être également utiles chez certains patients âgés et sont sécuritaires s'ils sont utilisés de façon appropriée.

■ La prise en charge psycho-sociale

La prise en charge psycho-oncologique

Le syndrome dépressif est plus fréquent mais plus difficile à détecter chez les personnes âgées que chez l'adulte jeune. Le cancer, comme d'autres maladies somatiques qui altèrent l'autonomie du patient, notamment les démences (de type Alzheimer ou autres) ou la maladie de Parkinson, sont un facteur surajouté de risque de dépression.

La prévalence d'un syndrome dépressif majeur est de 5 à 9 % chez les plus de 75 ans. Cinq à 30 % de cette population présentent une symptomatologie infraclinique. Dans la population institutionnalisée, la prévalence du syndrome dépressif est de 15 à 20 %. Il existe un grand risque de passage à l'acte suicidaire chez les personnes âgées dépressives.

Le syndrome dépressif a un impact péjoratif sur la qualité de vie, augmente le risque de perte d'autonomie, favorise une moins bonne récupération d'une atteinte organique et majore le risque de mortalité. La coexistence d'un syndrome dépressif et d'une maladie somatique comme le cancer est un signe de mauvais pronostic en termes de durée de soins et de récupération fonctionnelle.

Les symptômes spécifiques de dépression liés à la personne âgée sont l'irritabilité, la colère, l'agressivité, les somatisations fréquentes, la démotivation, l'ennui,

l'impression d'inutilité, le repli sur soi, l'isolement, l'angoisse, la confusion, la dépendance, les troubles mnésiques...

Le tableau de syndrome dépressif est souvent trompeur, évoluant de manière torpide et souvent masqué par d'autres symptômes. Parfois les symptômes peuvent être attribués au vieillissement ou aux comorbidités, ce qui aboutit à un sous-diagnostic et donc à un usage moins fréquent des traitements appropriés que chez des adultes jeunes.

Plusieurs outils diagnostiques ont été validés pour établir un diagnostic de dépression chez la personne âgée, comme l'échelle DSM IV ou l'échelle de dépression gériatrique (Annexe 3). Cette dernière appelée *Geriatric Depression Scale* (GDS) comprend 30, 15 ou 4 items, et a été spécifiquement développée et validée pour le grand âge. Sa sensibilité est de 80 %, avec une spécificité de 93 %.

Les médicaments les plus actifs sont les tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou mixtes. Concernant la prise en charge thérapeutique, prudence ne veut pas dire sous-traitement, et il faut savoir atteindre prudemment la dose efficace qui est *a priori* identique à celle de l'adulte jeune.

Annexe 3 : *Geriatric Depression Scale*

Valeur des réponses	1	0
1. Êtes-vous satisfait(e) de votre vie ?	Oui	Non
2. Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités ?	Oui	Non
3. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	Oui	Non
4. Vous ennuyez-vous souvent ?	Oui	Non
5. Êtes-vous de bonne humeur la plupart du temps ?	Non	Oui
6. Avez-vous peur que quelque chose de mauvais vous arrive ?	Oui	Non
7. Êtes-vous heureux (se) la plupart du temps ?	Non	Oui

8. Avez-vous le sentiment d'être désormais faible ?	Oui	Non
9. Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que de sortir ?	Oui	Non
10. Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens ?	Oui	Non
11. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque ?	Non	Oui
12. Vous sentez-vous une personne sans valeur actuellement ?	Oui	Non
13. Avez-vous beaucoup d'énergie ?	Non	Oui
14. Pensez-vous que votre situation actuelle est désespérée ?	Oui	Non
15. Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre ?	Oui	Non
Calculez le score : _____ /15 Résultats : Le score normal est inférieur à 5. À partir de 5 il y a un risque de dépression. Un total supérieur à 12 est en faveur d'une dépression sévère.		

La prise en charge sociale

Elle est primordiale chez le sujet âgé, et repose sur l'évaluation des besoins médicaux, financiers, et de l'autonomie du patient. Elle doit également inclure l'évaluation des besoins des aidants qui sont très souvent eux-mêmes âgés et malades.

Conclusion

L'évaluation oncogériatrique est indispensable pour la mise en place des meilleurs soins de support. Ceux-ci assurent la tolérance physique, psychique et le maintien des ressources sociales chez les malades âgés atteints de cancer. Durant le traitement, il est important de préserver l'indépendance fonctionnelle du patient, en prévenant les complications aiguës qui pourraient altérer sa qualité de vie. La mise en place des soins de support doit être multidisciplinaire et s'effectuer dans une filière

identifiée avec un personnel dédié formé à l'oncogériatrie. Elle permet d'assurer l'information, le soutien aux aidants ainsi que le maintien et la socialisation de la personne âgée. Enfin, elle permet de préparer puis d'accompagner la réinsertion familiale ou sociale.

RÉFÉRENCES

- ¹ Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille. Circulaire N° DHOS/SDO/2005/101 relative à l'organisation des soins en cancérologie. 22 Février 2005.
- ² Droz JP, Courpron P. Réflexions sur l'organisation de l'oncogériatrie et le rôle des réseaux. *Oncologie* 2006 ; 8 : HS62-6.
- ³ Durand JP, Madelaine I, Scotte F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : 951-60.
- ⁴ Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 : CD000978.
- ⁵ Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F ; ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients; ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : v244-7.
- ⁶ Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, 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 : 8-32.
- ⁷ Robert C. Cutaneous side effects of antiangiogenic agents. *Bull Cancer* 2007 ; 94 : S260-4.
- ⁸ Recommandations Professionnelles de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolique (SFNEP). Novembre 2012.
- ⁹ Ferrel BA. Pain management in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 39 : 64-73.
- ¹⁰ The Management of chronic pain in older persons: AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. *J Am Geriatr Soc* 1998 ; 46 : 635-51.



REIN ET ONCOGÉRIATRIE

Hélène Lazareth

14

Introduction

L'oncogériatrie permet la prise en charge de patients de plus en plus âgés et présentant de plus en plus de comorbidités^{1,2}. Le vieillissement se caractérise par un déclin physiologique de la fonction rénale³ et l'insuffisance rénale chronique est une comorbidité fréquemment retrouvée chez le sujet âgé. On estime que près d'un patient âgé sur cinq, pris en charge en oncologie, présente un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/m² ⁴.

De plus, les chimiothérapies conventionnelles ainsi que les nouvelles thérapeutiques (thérapies ciblées, immunothérapie) peuvent s'associer à des néphrotoxicités multiples⁵. Parmi les principaux effets secondaires rénaux rencontrés, on peut citer : l'hypertension artérielle, la protéinurie, les épisodes d'insuffisance rénale aiguë, la microangiopathie thrombotique, les atteintes immunologiques ou le développement d'une insuffisance rénale chronique. La survenue d'une toxicité rénale peut forcer à suspendre voire à contre-indiquer un traitement ou à en réduire la posologie, malgré son efficacité oncologique.

L'évaluation de la fonction rénale est essentielle tout au long de la prise en charge thérapeutique du patient afin de dépister précocement une toxicité rénale et permettre d'adresser le patient au néphrologue afin de lui offrir une prise en charge multidisciplinaire adaptée.

Évaluation de la fonction rénale

Évaluer la fonction rénale est primordiale à chaque moment de la prise en charge du patient en oncogériatrie : avant l'instauration de tout traitement et avant chaque cycle de traitement.

Le niveau de fonction rénale est un élément important dans la décision thérapeutique et pour les ajustements posologiques. En effet, les traitements utilisés ont fréquemment une élimination rénale et un index thérapeutique étroit⁶. Ainsi, surestimer la fonction rénale expose à des risques de toxicité tandis que sous-estimer la fonction rénale expose à une inefficacité thérapeutique.

La méthode de référence permettant d'évaluer la fonction rénale est la mesure précise du débit de filtration glomérulaire par la clairance urinaire ou plasmatique d'un traceur exogène radiomarqué (^{99m}Tc]-DTPA, ^{125}I]-iothalamate ou ^{51}Cr]-EDTA). L'indication d'une mesure du DFG est posée au cas par cas lorsqu'une valeur très précise du DFG est nécessaire ou que la précision attendue des estimateurs est jugée insuffisante pour la prise en charge du patient⁷.

L'estimation de la fonction rénale chez le sujet âgé pose souvent problème, ces patients étant sous-représentés dans les études visant au développement d'équations d'estimation du DFG⁸. De plus, les formules d'estimation du DFG utilisent la créatinine, qui varie selon plusieurs facteurs comme la masse musculaire dont on sait qu'elle varie avec l'âge. La formule de Cockcroft et Gault, première équation proposée et développée historiquement en 1976⁹, reste très utilisée pour l'estimation de la fonction rénale chez le patient d'oncologie et ce malgré son imprécision. Celle-ci ne devrait plus être privilégiée pour l'estimation de la fonction rénale. En effet, cette formule établie sur un effectif faible, quasi exclusivement masculin, utilise un dosage de la créatininémie selon la méthode colorimétrique de Jaffé, méthode désormais abandonnée au profit d'une standardisation spectrométrique. La formule de Cockcroft n'a

pas été réévaluée depuis l'évolution de la technique de dosage⁷.

La formule d'estimation du DFG selon MDRD (*modification of diet in renal disease*), développée en 1999^{10,11} a été validée chez le sujet de plus de 65 ans^{12,13} et est largement utilisée en oncologie^{6,14}.

Plus récemment, la formule d'estimation du DFG selon CKD-EPI (*chronic kidney disease epidemiology*) a été développée¹⁵. Celle-ci est également validée chez le sujet de plus de 65 ans¹⁶. Elle est utilisée en oncologie, où la formule non indexée sur la surface corporelle semble être la plus fiable¹⁷. Il a récemment été proposé de retirer l'ethnie du calcul de la formule CKD-EPI¹⁸. Dans une étude de 2021, Casal *et al.* ont montré qu'omettre l'ethnie du calcul du DFG par CKD-EPI réduisait les valeurs de DFG chez les Afro-américains. Ces patients étaient ainsi exposés à un risque de sous-traitement pouvant affecter leur pronostic¹⁹. Il a récemment été proposé d'ajouter de la cystatine C à la créatinine dans la formule de CKD-EPI pour l'évaluation du DFG chez le sujet âgé¹³.

Il importe de surveiller étroitement la fonction rénale des patients en oncogériatrie, de manière répétée, afin de dépister précocement toute dysfonction rénale pour permettre leur prise en charge et adapter les thérapies anti-cancéreuses.

Chimiothérapies conventionnelles

Un certain nombre de chimiothérapies dites « classiques » sont associées à une toxicité rénale. Celles-ci sont toujours utilisées notamment en association avec d'autres drogues, elles aussi potentiellement néphrotoxiques.

• Sels de platine

Parmi les sels de platine, le cisplatine est le principal pourvoyeur de néphrotoxicité. Il est encore largement utilisé pour le traitement des néoplasies ORL, vésicales, testiculaires, ovariennes ou pulmonaires²⁰. La toxicité rénale est dose-dépendante et représente la principale limitation à l'utilisation du cisplatine. Chez le sujet âgé en particulier, la toxicité rénale est l'une des principales causes d'arrêt du cisplatine et représente 25 à 30 % de

toutes les interruptions de traitement dues à des effets secondaires rapportés²¹. On estime que l'incidence globale de la néphrotoxicité au cisplatine est supérieure chez les patients âgés (10,06 % versus 6,51 % chez le sujet jeune)²². Les principaux facteurs pouvant expliquer ce risque accru de néphrotoxicité chez le sujet âgé sont : l'existence d'une insuffisance rénale chronique, la présence de comorbidités notamment cardio-vasculaires, l'association de médicaments néphrotoxiques (comme les AINS ou les IEC/ARA2) ou l'augmentation de la fraction libre de cisplatine (non lié à l'albumine). Les patients présentent le plus souvent une insuffisance rénale nue, parfois méconnue. Cette toxicité, dose-dépendante, occasionne des nécroses tubulaires aiguës ou des néphrites interstitielles. La diminution du débit de filtration glomérulaire persiste à distance et on estime que près de 30 % des patients présentent une altération de la fonction rénale à 2 ans de traitement²³. Une hypomagnésémie en rapport avec une perte rénale de magnésium est fréquemment associée (42 à 100 % des malades, selon la durée d'exposition et la dose totale cumulée de cisplatine) et peut persister à distance²⁴.

• Ifosfamide

L'ifosfamide est un agent alkylant de la famille des oxazaphosphorines. Cette molécule est utilisée dans le traitement des sarcomes, de certains lymphomes et des cancers ovariens. Sa néphrotoxicité est bien connue chez l'enfant, dont environ 30 % développeront une maladie rénale chronique. Les principales manifestations rénales de l'ifosfamide sont : une insuffisance rénale aiguë, un syndrome de Fanconi ou dans de rares cas une acidose tubulaire distale ou un diabète insipide néphrogénique. Chez l'adulte, l'utilisation de l'ifosfamide s'accompagne d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë (IRA) associés ou non à un syndrome de Fanconi. Chez ces malades présentant une IRA, dans une cohorte française rétrospective, le recours à la dialyse était nécessaire chez 17,6 % d'entre eux²⁵. Aucune étude spécifique n'a été menée à ce jour chez le sujet âgé.

• Antifolates

Le méthotrexate est le chef de file de cette famille. La toxicité rénale survient uniquement en cas d'utilisation à fortes doses (> 1 g/m²) notamment au cours du

traitement des hémopathies. Une cristallisation tubulaire du méthotrexate peut survenir, en particulier si le pH urinaire est acide. L'alcalinisation préventive des urines associée à l'utilisation d'acide folique permet de s'affranchir de cette toxicité. Dans de rares cas, l'utilisation de la glucarpidase et le recours transitoire à l'hémodialyse est nécessaire. Pour la plupart des patients, l'utilisation de l'acide folique est suffisant et permet une récupération rénale, sans contre-indication à une réadministration du méthotrexate²⁰.

Le pémétrexed est un nouvel anti-folate utilisé pour le traitement des mésothéliomes et de certains cancers bronchiques. Il est contre-indiqué en dessous d'une clairance de la créatininémie < 45 ml/min. Des cas de nécrose tubulaire aiguë, de néphrite interstitielle avec fibrose et de diabète insipide ont été décrits avec l'utilisation de cette molécule. La fonction rénale est durablement altérée²⁶.

• Gemcitabine

La gemcitabine est un analogue nucléosidique pyrimidique utilisé pour le traitement des cancers du poumon, du pancréas, de la vessie et du sein. La gemcitabine est responsable d'une toxicité rénale dose-dépendante. Dans une série regroupant 29 patients présentant une néphrotoxicité à la gemcitabine, tous présentaient une insuffisance rénale aiguë et 90 % une hypertension artérielle²⁷. La gemcitabine peut également occasionner une microangiopathie thrombotique²⁸.

Anti-angiogéniques

Le développement des anti-angiogéniques a marqué une révolution thérapeutique dans la prise en charge des cancers et a amélioré le pronostic des patients. Depuis l'avènement du trastuzumab, un anticorps humanisé ciblant HER2, autorisé en 1998 pour le traitement du cancer du sein, puis de l'imatinib, un inhibiteur multiple de tyrosine-kinases dans la leucémie myéloïde chronique, autorisé en 2001, de nombreuses molécules ciblant une ou plusieurs voies de l'angiogenèse ont été commercialisées.

Les anti-angiogéniques ciblant la voie du VEGF/VEGFR sont dirigés soit contre le VEGF circulant (bevacizumab, aflibercept) soit contre son récepteur (sunitinib,

sorafénib, pazopanib, axitinib...). Il s'agit, dans ce dernier cas, d'inhibiteurs de tyrosine kinase, qui sont le plus souvent multiples : on parle alors d'inhibiteurs multikinases.

Les manifestations rénales les plus fréquentes des anti-angiogéniques sont la protéinurie (parfois de rang néphrotique) et l'hypertension artérielle. La fréquence de survenue varie en fonction du type de cancer : entre 12,9 et 20 % des patients présentaient une hypertension artérielle et 15 à 72 % des patients développaient une protéinurie dans l'étude MARS¹⁴. Dans l'étude internationale ROSiA comparant les patients de plus de 70 ans aux sujets plus jeunes recevant du bevacizumab, il a été montré que la survenue d'une hypertension artérielle de grade 3 était plus fréquente chez le sujet âgé (41 % *versus* 22 %) ²⁹. La survenue d'une protéinurie est plus fréquente en cas de néoplasie rénale, en particulier après une uninephrectomie (21 à 63 % des patients). Sous bevacizumab, le niveau de protéinurie apparaît dose-dépendant et son risque de survenue est accru en cas d'association à d'autres chimiothérapies²⁸. La tolérance rénale du bevacizumab (hypertension, protéinurie) semble similaire chez les sujets âgés en comparaison de sujets plus jeunes (inférieur à 65 ans)³⁰. Des cas de microangiopathies thrombotiques peuvent survenir en particulier sous bevacizumab et aflibercept³¹. L'évolution rénale est favorable dans 50 % des cas après l'arrêt du traitement³². Des atteintes glomérulaires spécifiques, à type de hyalinose segmentaire et focale et de néphropathie à lésions glomérulaires minimales, ont été décrites sous inhibiteurs de tyrosine kinase, sous-entendant que les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'atteinte rénale diffèrent entre les inhibiteurs directs du VEGF et les inhibiteurs de tyrosine kinase³³.

Autres thérapies ciblées

Parmi les multiples autres thérapies ciblées développées, qui occasionnent des toxicités rénales, on peut citer les inhibiteurs de la voie de l'EGFR. Le cétuximab comme le panitumumab, des anticorps monoclonaux ciblant l'EGFR induisent une hypomagnésémie chez près d'un tiers des patients³⁴.

Des inhibiteurs de BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib), un oncogène de la voie des MAP kinases, ont été développés pour le traitement du mélanome

métastatique notamment. Leur utilisation s'associe à la survenue d'insuffisances rénales aiguës réversibles à type de néphropathies tubulo-interstitielles immunoallergiques, de nécrose tubulaire aiguë ou encore de syndrome de Fanconi^{35,36}. Les inhibiteurs de PARP (olaparib, niraparib, rucaparib) sont associés à une élévation de la créatininémie, réversible à l'arrêt. Celle-ci est secondaire soit à une interaction avec les transporteurs tubulaires de la créatinine, soit à des phénomènes d'hémodynamique intrarénale³⁷.

Immunothérapie

L'immunothérapie occupe désormais une place centrale dans la prise en charge des cancers. Elle repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de checkpoint immunologique (ICI). Ces traitements ont révolutionné le pronostic de nombreuses tumeurs, notamment à un stade métastatique et leur indication est de plus en plus large. L'objectif de l'immunothérapie est de restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale de l'hôte. Les ICI ciblent les molécules CTLA4 à la surface lymphocytaire et PD1/PDL1 au sein du microenvironnement tumoral.

En inhibant CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab), PD1 (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, cemiplimab) ou PDL1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab), les ICI permettent la destruction de la cellule tumorale par le lymphocyte T. Les principaux effets secondaires des ICI sont des manifestations d'auto-immunité, qui peuvent toucher tous les organes, avec une sévérité variable. Celles-ci sont fréquentes, de l'ordre de 60 à 85 % avec des incidences variables³⁸. Si les manifestations cutanées (vitiligo), digestives (colite) ou hépatiques (hépatite) sont de loin les plus fréquentes, l'atteinte rénale reste rare, de l'ordre de 3%. De récentes études ont avancé une incidence plus élevée de néphrotoxicité (de l'ordre de 9,9 à 29 %)³⁹. Les principaux facteurs de risque de développer une atteinte rénale sous immunothérapie sont :

- l'existence d'une insuffisance rénale chronique sous-jacente ;
- l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons ;
- l'association de deux immunothérapies.

L'atteinte rénale la plus fréquente est une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (supérieur à 90 % des cas), survenant dans une médiane de 14 semaines après introduction du traitement. La protéinurie est de faible débit

(< 1 g/g) associée à une leucocyturie dans 50 % des cas. La réponse à la corticothérapie est bonne chez 85 % des patients avec un risque de récurrence à la reprise du traitement de l'ordre de 25 %. L'absence de récupération rénale après arrêt du traitement était associée à une mortalité supérieure⁴⁰. Il semble que les sujets âgés ne présentent pas plus de toxicité de grade 3 liée à l'utilisation des ICI en comparaison aux sujets plus jeunes⁴¹. Certains auteurs ont même avancé que les ICI étaient mieux tolérés chez le sujet âgé⁴².

Conclusion

La prise en charge néphrologique des patients âgés en oncologie s'avère de plus en plus fréquente et complexe, par l'utilisation de thérapeutiques innovantes aux toxicités nouvelles, qui remettent en question leur utilisation et peuvent mettre en jeu la survie oncologique des patients. Savoir évaluer la fonction rénale de manière répétée et dépister une atteinte rénale, adresser le patient au néphrologue, tout en veillant à assurer une néphroprotection de tous les jours est un des enjeux de la prise en charge oncologique optimale des patients.

RÉFÉRENCES

¹ Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of Cancer Incidence in the United States: Burdens Upon an Aging, Changing Nation. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2758-65.

² White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley SJ. Age and Cancer Risk. *Am J Prev Med* 2014 ; 46 : S7-15.

³ López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013 ; 153 : 1194-217.

⁴ Pontes L de B, Antunes YPPV, Bugano DDG, Karnakis T, Giglio AD, Kaliks RA. Prevalence of renal insufficiency in elderly cancer patients in a tertiary cancer center. *Einstein* 2014 ; 12 : 300-3.

⁵ Perazella MA. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 ; 7 : 1713-21.

⁶ Casal MA, Nolin TD, Beumer JH. Estimation of Kidney Function in Oncology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 ; 14 : 587-95.

- ⁷ Vidal-Petiot E, Flamant M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie Thérapeutique* 2017 ; 13 : 560-8.
- ⁸ Bevc S, Hojs N, Hojs R, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Estimation of Glomerular Filtration Rate in Elderly Chronic Kidney Disease Patients: Comparison of Three Novel Sophisticated Equations and Simple Cystatin C Equation. *Ther Apher Dial* 2017 ; 21 : 126-32.
- ⁹ Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41.
- ¹⁰ Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 461-70.
- ¹¹ Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007 ; 53 : 766-72.
- ¹² Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2749-57.
- ¹³ Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol* 2017 ; 49 : 1979-88.
- ¹⁴ Launay-Vacher V, Zimmer-Rapuch S, Moranne O. Évaluation de la fonction rénale chez le patient atteint de cancer. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 277-83.
- ¹⁵ Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 604-12.
- ¹⁶ Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 486-95.
- ¹⁷ Chanchaoenthana W, Wattanatorn S, Vadcharavivad S, Eiam-Ong S, Leelahavanichkul A. Agreement and Precision Analyses of Various Estimated Glomerular Filtration Rate Formulae in Cancer Patients. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 19356.
- ¹⁸ Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 1737-49.
- ¹⁹ Casal MA, Ivy SP, Beumer JH, Nolin TD. Effect of removing race from glomerular filtration rate-estimating equations on anticancer drug dosing and eligibility: a retrospective analysis of National Cancer Institute phase 1 clinical trial participants. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 1333-40.

- ²⁰ Glezerman IG, Jaimes EA. Chapter 11. Chemotherapy and Kidney Injury. *ASN* 2016 ; 10.
- ²¹ Gridelli C, de Marinis F, Thomas M, Prabhaskar K, El Kouri C, Blackhall F, et al. Final efficacy and safety results of pemetrexed continuation maintenance therapy in the elderly from the PARAMOUNT phase III study. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 991-7.
- ²² Duan Z, Cai G, Li J, Chen X. Cisplatin-induced renal toxicity in elderly people. *Ther Adv Med Oncol* 2020 ; 12 : 1758835920923430.
- ²³ Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-Term Renal Outcomes after Cisplatin Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11 : 1173-9.
- ²⁴ Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999 ; 25 : 47-58.
- ²⁵ Ensergueix G, Pallet N, Joly D, Levi C, Chauvet S, Trivin C, et al. Ifosfamide nephrotoxicity in adult patients. *Clin Kidney J* 2019 ; 13 : 660-665.
- ²⁶ Chauvet S, Courbebaisse M, Ronco P, Plaisier E. Pemetrexed-induced acute kidney injury leading to chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2014 ; 82 : 402-6.
- ²⁷ Glezerman I, Kris MG, Miller V, Seshan S, Flombaum CD. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome : report of 29 cases from a single institution. *Clin Nephrol* 2009 ; 71 : 130-9.
- ²⁸ Małyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Małyszko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2017 ; 32 : 924-36.
- ²⁹ Selle F, Colombo N, Korach J, Mendiola C, Cardona A, Ghazi Y, et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (≥ 70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018 ; 28 : 729-37.
- ³⁰ Launay-Vacher V, Janus N, Ray-Coquard IL, Gligorov J, Selle F, Beuzeboc P, et al. Hypertension, proteinuria, and overall survival in elderly cancer patients treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 186.
- ³¹ Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, Pautier P, Rouvier P, Gueutin V, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center. *Medicine* 2014 ; 93 : 333-9.
- ³² Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1129-36.
- ³³ Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities. *J Am Soc Nephrol* 2019 ; 30 : 187-200.

- ³⁴ Hsieh MC, Wu CF, Chen CW, Shi CS, Huang WS, Kuan FC. Hypomagnesemia and clinical benefits of anti-EGFR monoclonal antibodies in wild-type KRAS metastatic colorectal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 2047.
- ³⁵ Regnier-Rosencher E, Lazareth H, Gressier L, Avril MF, Thervet E, Dupin N. Acute kidney injury in patients with severe rash on vemurafenib treatment for metastatic melanomas. *Br J Dermatol* 2013 ; 169 : 934-8.
- ³⁶ Teuma C, Perier-Muzet M, Pelletier S, Nouvier M, Amini-Adl M, Dijoud F, et al. New insights into renal toxicity of the B-RAF inhibitor, vemurafenib, in patients with metastatic melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016 ; 78 : 419-26.
- ³⁷ Lazareth H, Delanoy N, Cohen R, Boissier E, Ayari H, Combe P, et al. Nephrotoxicity Associated With Niraparib. *Am J Kidney Dis* 2020 ; 76 : 898-900.
- ³⁸ Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 158-68.
- ³⁹ Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors : A Narrative Review. *Am J Nephrol* 2017 ; 45 : 160-9.
- ⁴⁰ Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI : A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2020 ; 31 : 435-46.
- ⁴¹ Samani A, Zhang S, Spiers L, Mohamed AA, Merrick S, Tippu Z, et al. Impact of age on the toxicity of immune checkpoint inhibition. *J Immunother Cancer* 2020 ; 8 : e000871.
- ⁴² Paderi A, Fancelli S, Caliman E, Pillozzi S, Gambale E, Mela MM, et al. Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Elderly Patients : An Observational Study. *Curr Oncol* 2021 ; 28 : 3259-67.



15

Introduction

Les anthracyclines (ATC), thérapies moléculaires ciblées (TMC), et les immunothérapies (IMT) ont modifié la prise en charge et le pronostic des patients atteints de cancer. Leur administration peut cependant se compliquer d'une toxicité cardiaque dont le spectre dépend de la molécule administrée¹. Les 2 principales complications secondaires à l'administration des ATC sont la dysfonction systolique du ventricule gauche (DSVG) et l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA). Les thérapies ciblées peuvent entraîner une majoration du risque d'insuffisance cardiaque, de DSVG, d'ICA, de syndrome coronaire aigu (SCA), d'hypertension artérielle (HTA) et l'allongement de l'intervalle QT¹. Les immunothérapies sont à l'origine de myocardites aiguës parfois fulminantes dont l'incidence est faible (< 1 %) mais dont la létalité reste importante, estimée entre 40 et 50 %. L'évaluation cardiovasculaire en amont de la prescription dépend d'une part de la molécule administrée et du risque de complications cardiaques suspectées. La stratégie la plus aboutie actuellement est représentée par la prévention du risque d'insuffisance cardiaque liée à l'administration des ATC et du trastuzumab¹.

Évaluation cardiovasculaire pré-chimiothérapie

L'initiation d'un traitement potentiellement cardiotoxique doit être précédée d'une évaluation cardiovasculaire comportant un relevé des traitements en cours, des facteurs de risque cardiovasculaire, un interrogatoire à la recherche de signes fonctionnels évocateurs d'une atteinte cardiovasculaire (dyspnée, angor, palpitations, syncope), un examen physique avec mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. La réalisation d'un électrocardiogramme, notamment pour les traitements susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT, doit être encouragée¹.

Le dosage de la troponine et des peptides natriurétiques (BNP ou NT pro BNP) est encouragé par les recommandations ESC de cardio-oncologie 2022 et peut être proposé aux patients traités par ATC, ATC et TZM, afin d'identifier ceux à risque de développer une DSVG ou ceux traités par immunothérapie dans le cadre du dépistage précoce des myocardites¹.

La mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et l'évaluation de paramètres de déformation myocardique (*strain longitudinal global*) sont proposées pour dépister précocement la toxicité cardiaque des projets oncologiques contenant des ATC ou l'association ATC + TZM¹.

Cette évaluation initiale réalisée par l'oncologue en charge du patient devrait être obtenue chez tous les patients devant bénéficier de l'administration d'anthracyclines ou de thérapies moléculaires ciblées¹.

Anthracyclines

La cardiotoxicité secondaire à l'administration des anthracyclines se manifeste le plus souvent par une DSVG, symptomatique ou non. Elle survient de façon précoce, dans l'année qui suit l'administration chez 1,6 à 2,1 % et peut compliquer la prise en charge chez 5 % des patients au-delà de la 1^{re} année. Cette toxicité est en règle générale dépendante de la dose administrée, considérée comme irréversible en dehors de toute stratégie de prévention.

La prévention de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines a pour objectif de limiter le risque de survenue d'une DSVG, sans pour autant compromettre l'efficacité

du traitement au plan carcinologique. Celle-ci passe en premier lieu par un dépistage précoce de la toxicité cardiaque par les outils d'imagerie (SLG), et/ou biomarqueurs (troponine, peptides natriurétiques), avant l'installation de dommages myocardiques irréversibles^{2,3}.

Le dosage de la troponine a prouvé son utilité dans la détection précoce de la cardiotoxicité induite par les ATC². Les mesures de la FEVG par échographie cardiaque (2D ou 3D lorsque celle-ci est disponible) et du SLG sont proposées pour dépister précocement la toxicité cardiaque aux anthracyclines². Lorsque l'un de ces paramètres est anormal, une consultation cardiologique spécialisée est nécessaire pour évaluer, en collaboration avec l'oncologue, le rapport bénéfice/risque de l'administration du traitement.

Thérapies ciblées : trastuzumab

La cardiotoxicité induite par le trastuzumab ne semble pas dépendre de la dose administrée et est, en règle générale, réversible à l'arrêt du traitement ou après instauration d'un traitement cardioprotecteur adapté par IEC ou beta bloquant⁴. Elle peut potentiellement se manifester par une DSVG dont l'incidence peut varier de 8 % en cas de prescription du trastuzumab en monothérapie, à plus de 30 % en cas d'administration concomitante d'anthracyclines⁴.

Le dosage de la troponine a également été étudié dans ce cadre et a prouvé son utilité dans la détection précoce de lésions myocardiques, chez des patients ayant bénéficié de l'administration de trastuzumab³. La surveillance des patients traités par TZM repose sur une évaluation clinique régulière en association à une mesure de la FEVG, du SLG et du dosage de la troponine et des peptides natriurétiques². L'évaluation de ces paramètres devra être répétée tous les trois mois, pendant toute la durée du traitement. Une consultation cardiologique est requise lorsqu'une anomalie est constatée, pour décider en concertation avec l'oncologue après analyse de la balance bénéfice/risque, de l'arrêt ou de la poursuite du traitement, sous couvert d'un traitement cardioprotecteur adapté.

Antiangiogéniques (sunitinib, sorafénib)

Les thérapies moléculaires ciblées antiangiogéniques, telles que le sunitinib ou le sorafénib (inhibiteurs du VEGF/récepteur du VEGF), peuvent être à l'origine d'une toxicité cardiaque, moins bien identifiée et caractérisée¹.

Le sunitinib peut induire une DSVG dont l'évolution est en général favorable après interruption temporaire ou définitive du traitement, et/ou diminution de la posologie de la TMC, et instauration d'un traitement approprié de l'insuffisance cardiaque¹. La prévalence de la DSVG induite par ce traitement varie de façon importante dans la littérature allant de 2,7 % à plus de 10 %¹.

Une élévation de troponine a été constatée au cours de l'administration de ces thérapies dans plusieurs études récentes³. Mais aucun lien statistiquement significatif n'a pu être clairement établi entre celle-ci et la survenue ultérieure d'une dysfonction ventriculaire gauche ou d'événements cardiovasculaires. Ainsi, en l'absence de données validées robustes de la littérature concernant son dosage, et par extension aux recommandations appliquées dans le cadre de l'administration de trastuzumab, seule une évaluation échocardiographique initiale, puis répétée tous les trois mois pendant toute la durée de la thérapie (mesure de la FEVG et du SLG), est requise dans le cadre de traitement par inhibiteur du VEGF/récepteurs du VEGF¹. Des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser la place du dosage de la troponine dans ce contexte précis.

Toxicité cardiaque des immunothérapies

Les principales complications et manifestations d'ordre cardiologique associées à la prescription des immunothérapies (IMT) regroupent les myocardites aiguës/fulminantes, les BAV complets et les péricardites. Les myocardites secondaires aux immunothérapies sont liées à un infiltrat lymphocytaire du muscle cardiaque par des lymphocytes CD8 activés⁵.

La principale complication cardiaque des immunothérapies est représentée par les myocardites dont l'incidence est faible, estimée à 0,19 % dans une revue de la littérature de l'ensemble des phases III, et de 0,27 % dans les bases de pharmacovigilance de l'industrie

pharmaceutique. Les cas de myocardites aiguës sont en général observés dans les 3 premiers mois de l'administration de l'immunothérapie, entraînent des manifestations cardiologiques atypiques et peu spécifiques, peuvent évoluer rapidement vers le choc cardiogénique et le décès dans 25 à 50 % des cas⁵.

Le diagnostic repose sur une identification précoce des patients, la réalisation rapide d'une échographie cardiaque et d'une IRM cardiaque permettant de mettre en évidence un aspect évocateur d'une myocardite sous la forme d'un rehaussement tardif sous-épicaudique. La biopsie endomyocardique garde un rôle important pour diagnostiquer cette complication, notamment lorsque le diagnostic de certitude n'a pu être établi par l'IRM cardiaque ainsi que dans les formes graves ou cortico-résistantes⁵.

L'administration rapide et en urgence, dès la suspicion clinique de bolus de corticoïdes et parfois dans les formes fulminantes avec choc cardiogénique sur la mise en place d'une assistance circulatoire, constituent les éléments essentiels de la prise en charge⁵.

La suspicion de myocardite sous IMT doit alors être évoquée de manière assez large devant des signes cliniques peu spécifiques (dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations, lipothymie, syncope), devant des signes et symptômes faisant évoquer une insuffisance cardiaque *de novo* d'emblée compliquée (œdème aigu du poumon, état de choc cardiogénique, instabilité hémodynamique, trouble de la conduction auriculo-ventriculaire, troubles du rythme ventriculaire)⁶.

Pour les patients bénéficiant d'un suivi systématique (examen clinique, troponine I ou T) et ECG) avant et pendant l'administration d'une IMT, le diagnostic de myocardite aiguë doit être évoqué chez des patients symptomatiques mais aussi chez des patients asymptomatiques au plan cardiologique et présentant une élévation de troponine I ou T) et/ou des modifications de l'ECG⁶.

Quelle que soit la situation ayant fait évoquer ou suspecter le diagnostic, la démarche diagnostique devant un patient suspect de présenter une myocardite doit conduire à réaliser sans délai un ECG et un dosage de la troponine I ou T⁶.

Toute suspicion clinique de myocardite sous IMT et/ou élévation de la troponine I ou T et/ou modifications de l'ECG doit conduire à une hospitalisation rapide en milieu cardiologique. Les patients présentant une suspicion de myocardite aiguë sur la base des données cliniques et/ou biologiques (troponine I ou T) et/ou ECG doivent être admis initialement en soins intensifs de cardiologie permettant une surveillance rapprochée notamment de l'état hémodynamique, de monitorer les troubles de rythme ventriculaire et d'agir au plus vite en cas de dégradation hémodynamique et/ou rythmique⁶.

Le diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'une coronarographie, d'une échographie transthoracique qui aura pour objectif de mesurer la fraction d'éjection du VG, d'analyser la cinétique segmentaire, d'évoquer un diagnostic différentiel (CPA, métastase cardiaque) sur la réalisation d'une IRM cardiaque (signal T1, T2, rehaussement tardif) et/ou dans certains cas d'une biopsie endomyocardique. La biopsie myocardique ou musculaire squelettique périphérique est souvent nécessaire pour établir le diagnostic, compte tenu de la sensibilité et spécificité imparfaite de l'IRM cardiaque dans ces formes de myocardites ou de syndrome de Takotsubo¹.

Stratégie d'évaluation des patients à risque avant introduction d'une chimiothérapie (Figure 1)

L'objectif initial est donc de pouvoir différencier, sur des paramètres simples et très rapidement, les patients pouvant recevoir sans avis cardiologique préalable une chimiothérapie potentiellement cardiotoxique de la faible majorité de patients devant être *in fine* évalués par le cardiologue.

Il convient dès lors de distinguer 3 grandes situations cliniques : le patient asymptomatique à haut risque cardiovasculaire défini par l'existence de deux facteurs de risques cardiovasculaires ou présentant des antécédents cardiovasculaires, le patient ayant présenté un événement cardiovasculaire récent dans les 3 à 6 mois précédant l'administration de la chimiothérapie, et enfin le patient symptomatique.

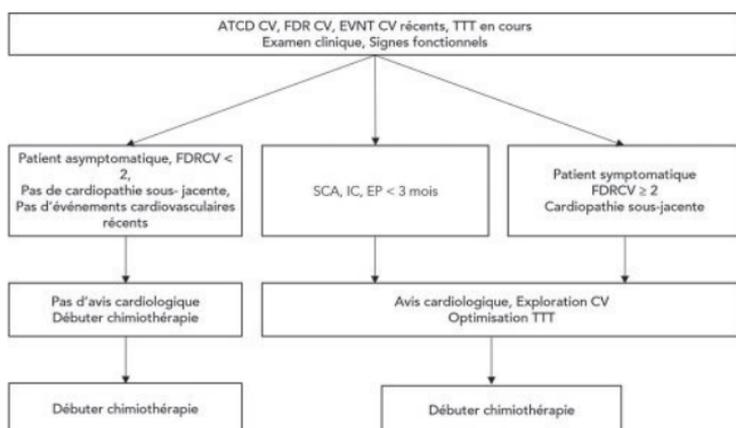


Figure 1 : Évaluation cardiovasculaire avant chimiothérapie.

Le patient symptomatique avant l'instauration d'une chimiothérapie

Lorsqu'un patient présente avant l'administration d'une chimiothérapie (anthracycline ou thérapies ciblées) des symptômes évocateurs d'une atteinte cardiaque, tels qu'une douleur thoracique, une dyspnée, des palpitations, la survenue de malaise/syncope, ou une modification de son électrocardiogramme (trouble de conduction ou de repolarisation), la chimiothérapie considérée ne peut être administrée d'emblée et un avis cardiologique doit être envisagé.

Il s'agit là d'une situation où le cardiologue doit réaliser dans un délai raisonnable une exploration complète qui, en fonction du symptôme initial, comportera toujours un ECG, une échographie cardiaque et parfois une coronarographie. En fonction des résultats de ce bilan, après optimisation du traitement médical et contrôle des symptômes, la chimiothérapie pourra être en général débutée.

Le patient ayant présenté un événement cardiovasculaire récent

Il n'existe pas de recommandations précises quant aux patients devant être contre-indiqués avant l'administration d'une thérapie ciblée ou définissant les explorations à réaliser avant l'administration d'une thérapie ciblée.

Une partie de la réponse à cette difficile question est en partie donnée, d'une part par les critères d'inclusion

ou d'exclusion des études de phase III ayant évalué les thérapies ciblées, et par le registre publié par Schmidinger⁷ évaluant les complications cardiovasculaires dans une population de sujets à risque non sélectionnés devant recevoir du sunitinib ou du sorafénib. Cette étude a montré que le taux d'événements cardiovasculaires dans une population non sélectionnée de patients pouvait atteindre 33 %, événements en général réversibles à l'arrêt de la thérapie ciblée et sensibles au traitement médical cardioprotecteur.

Schématiquement, l'on peut retenir que les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu, un épisode d'insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire récente ont été exclus de la plupart des essais de phase III évaluant les thérapies ciblées. Par extension, il paraît prudent de se conformer à cette proposition et d'attendre d'être à distance de tels événements avant d'introduire une thérapie ciblée, en ayant pris soin de vérifier que les patients sont redevenus asymptomatiques et qu'un traitement cardioprotecteur a été instauré après avis cardiologique.

Le patient à haut risque cardiovasculaire

Les patients considérés « à risque », sont définis de manière arbitraire par la présence d'au moins 2 facteurs de risque authentifiés, d'une cardiopathie sous-jacente, ou ayant déjà présenté des symptômes évocateurs ou des événements cardiovasculaires objectivés¹. Il n'existe aucune contre-indication formelle à la prescription d'une molécule cardiotoxique. Cependant, celle-ci doit avoir lieu après consultation cardiologique spécialisée, réalisation d'explorations complémentaires (ECG, dosage de troponine, ETT avec mesure de FEVG et de *strain longitudinal global*), et instauration d'une thérapie cardioprotectrice dans certains cas.

Conclusion

Les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies moléculaires ciblées peuvent être à l'origine d'une cardiotoxicité, dont la manifestation principale est la dysfonction systolique ventriculaire gauche, symptomatique ou non. Cette toxicité cardiaque a un impact certain sur la morbidité et la mortalité des patients devant recevoir ces traitements. Il est donc nécessaire de

l'identifier précocement, de façon à débiter rapidement un traitement cardioprotecteur pour prévenir son évolution. Le dosage de la troponine, la mesure de la FEVG et l'évaluation du *strain longitudinal global* sont les trois paramètres actuellement recommandés pour la détection précoce de cette toxicité. Un avis cardiologique est nécessaire avant instauration d'une chimiothérapie cardiotoxique pour les patients symptomatiques, à haut risque cardiovasculaire ou ayant présenté un événement cardiovasculaire récent. Après avis cardiologique, instauration ou optimisation d'un traitement cardioprotecteur, il est en général possible de débiter la chimiothérapie sous couvert d'une surveillance rapprochée.

RÉFÉRENCES

- ¹ Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, *et al.* 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022 ; 23 : e333-e465.
- ² Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, *et al.* Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020 ; 22 : 1945-60.
- ³ Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, *et al.* Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies : a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020 ; 22 : 1966-83.
- ⁴ Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, *et al.* Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc* 2020 ; 9 : e018403.
- ⁵ Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, *et al.* Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation* 2019 2 ; 140 : 80-91.
- ⁶ Thuny F, Alexandre J, Salem JE, Mirabel M, Dolladille C, Cohen-Solal A, *et al.* Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis: The French Working Group's Plea for a Pragmatic Approach. *JACC CardioOncol* 2021 ; 3 : 157-61.
- ⁷ Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, *et al.* Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5204-12.

PRISE EN CHARGE DE LA THROMBOSE

Grigorios Gerotziafas, Ismail Elalamy

16

Introduction

Les antithrombotiques jouent un rôle essentiel dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses et artérielles, qui sont des pathologies fréquentes en oncologie. Parmi les pathologies cardiovasculaires, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) reste un problème de santé majeur, en particulier lorsqu'elle survient chez des patients atteints de cancer. Le cancer lui-même est un facteur de risque thrombotique majeur¹. La thrombose chez les patients atteints d'un cancer est décrite par le terme « thrombose associée au cancer » (TAC) et représente la deuxième cause de mortalité après le cancer lui-même. L'incidence de la MTEV symptomatique chez les patients avec un cancer actif est aux alentours de 10 %, avec environ 544 000 décès liés à la MTEV chaque année en Europe²⁻⁵. Le risque de récurrence de la MTEV, y compris sous traitement anticoagulant bien conduit, est 3 à 5 fois plus élevé chez les patients avec un cancer actif par comparaison aux patients sans cancer^{6,7}.

D'autre part la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) est une comorbidité fréquente chez les patients atteints de cancer. La présence de la FANV peut être

associée à un cancer occulte et une FANV nouvellement apparue en même temps que le cancer peut être un indice d'un stade avancé du cancer⁸⁻¹⁰. Une étude danoise a analysé l'incidence des FANV sur une cohorte de 316 040 patients avec un cancer identifié dans un registre de la population générale de 4 324 545 individus. L'incidence de la FANV était accrue dans tous les sous-types de cancer. Pour l'ensemble des cancers, l'incidence de la FANV était de 17,4 pour 1 000 personnes-années (PA) contre 3,7 pour 1 000 PA dans la population générale, et la différence augmentait avec l'âge. L'IRR ajusté en fonction des covariables pour la FANV dans l'ensemble des cancers était de 1,46 (intervalle de confiance à 95 % ; 1,44-1,48). La force de l'association diminuait avec le temps depuis le diagnostic du cancer¹¹.

Une anticoagulation adéquate est la pierre angulaire du traitement de la TAC. Les antithrombotiques recommandés dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse et la prévention d'un accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de fibrillation auriculaire sont : les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et l'héparine non fractionnée (HNF), les antagonistes de la vitamine K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD).

Cependant, l'optimisation du traitement anticoagulant pour les patients atteints de TAC est un challenge en raison d'un risque hémorragique élevé, notamment chez les patients atteints de cancers gastro-intestinaux (GI) et génito-urinaires (GU) dont les tumeurs primaires sont intactes. La présence fréquente d'une thrombocytopenie sévère induite par la chimiothérapie, l'altération de l'absorption GI des anticoagulants oraux en raison de vomissements, de diarrhée ou de mucosité et les interactions potentielles multiples entre les AOD avec plusieurs médicaments, la chimiothérapie et les autres traitements forment une problématique d'ensemble à prendre en considération.

La TAC comporte un risque élevé de récurrence malgré un traitement anticoagulant. Les patients atteints d'une tumeur maligne ont un risque de récurrence de la MTEV 3 fois plus élevé que les patients sans cancer sous traitement anticoagulant¹²⁻¹⁴. La fréquence des complications hémorragiques majeures chez les patients ayant un cancer et bénéficiant d'un traitement anticoagulant est de

l'ordre de 10 %, soit environ 5 fois plus que chez les patients sans cancer¹⁵. L'insuffisance rénale et l'âge supérieur à 65 ans figurent parmi les facteurs de risque hémorragique les plus importants au cours du traitement anticoagulant¹⁶. L'insuffisance rénale est très fréquente en particulier chez les patients présentant des tumeurs solides.

La connaissance des propriétés pharmacologique et pharmacocinétiques des agents antithrombotiques et leur juste prescription sont des étapes fondamentales pour la maîtrise du risque hémorragique lié à leur utilisation en oncologie.

Définitions sur l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG) et pour son diagnostic de première intention. On recourt à la mesure de la créatininémie (SCR) et aux formules d'estimation de la fonction rénale telles que celle de Cockcroft-Gault, qui tient compte de l'âge, du sexe et du poids du malade, ou la formule MDRD abrégée (aMDRD – *abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula*). Un DFG inférieur à 60 mL/mn/1,73 m² signe une insuffisance rénale, que la réduction du DFG soit ou non accompagnée d'autres signes biologiques ou cliniques. L'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois et est irréversible. L'insuffisance rénale sévère ou terminale est caractérisée par un DFG inférieur à 15 mL/mn/1,73 m². Le tableau 1 présente la classification de l'insuffisance rénale selon le stade de sévérité.

• **Bref rappel de la fréquence de l'insuffisance rénale en oncologie**

Les études IRMA-1 et IRMA-2 (*Insuffisance Rénale et Médicaments Anticancéreux - Renal Insufficiency and Anticancer Medications*) ont démontré la forte prévalence de l'insuffisance rénale chronique dans 2 populations de près de 5 000 patients adultes, non dialysés et atteints de tumeurs solides^{17,18}. Peu de patients avaient une créatininémie élevée (7,2 % dans les 2 cohortes). En revanche, une évaluation appropriée de la fonction rénale de ces patients à l'aide de la formule MDRD a rapporté une prévalence élevée de l'insuffisance rénale

chronique ; environ 50 % des patients présentaient un DFG inférieur à 90 mL/mn/1,73 m² et 12 % un DFG inférieur à 60 mL/mn/1,73 m²¹⁹.

Tableau 1 : Définition et stratification de la maladie rénale chronique d'après Launay-Vacher V³⁶.

Stade	Description	DFG (mL/mn/1,73 m ²)
À risque élevé	Existence de facteurs de risque de maladie rénale (diabète, hypertension, antécédents familiaux, sujet âgé, etc.)	≥ 90
1	Signes d'atteinte rénale (protéinurie, taille des reins, etc.) et DFG normal	≥ 90
2	Atteinte rénale et réduction « légère » du DFG	60 à 89
3	Réduction « modérée » du DFG	30 à 59
4	Réduction sévère du DFG	15 à 29
5	Insuffisance rénale terminale (dialyse ou transplantation nécessaire)	< 15

L'étude BIRMA (*Belgian Renal Insufficiency and Anticancer Medications*) a analysé la prévalence de l'insuffisance rénale chez 1 218 patients atteints de cancer ainsi que le profil et le dosage des médicaments anticancéreux prescrit. Selon la formule MDRD, 29,4 % présentaient un DFG supérieur à 90 mL/min, 48 % un DFG de 89-60 mL/min, 15 % un DFG de 59-30 mL par minute, 0,9 % un DFG de 29-15 mL/et 0,3 % en dessous de 15 mL/min²⁰.

Cette étude a montré que la chimiothérapie est le facteur principal qui induit une détérioration de la fonction rénale ; 40 % des patients naïfs de chimiothérapie avaient une fonction rénale normale (DFG > 90 mL/min) contre seulement 25 % après la chimiothérapie. L'âge a été révélé comme deuxième facteur important qui

impacte la fonction rénale ; environ 30 % des patients avec un âge supérieur à 60 ans ont une DFG < 30 mL/min²¹.

La prévalence de l'insuffisance rénale est également élevée chez les patients atteints d'hémopathies malignes et plus particulièrement de myélome multiple avec un niveau de 20 % lors du diagnostic et qui atteint 40 % à 50 % pendant l'évolution de la maladie²².

Les agents antithrombotiques et la fonction rénale

• Les antagonistes de la vitamine K

Les AVK inhibent la γ -carboxylation des facteurs vitamine-K dépendants de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) ainsi que des inhibiteurs naturels de la coagulation : protéines C et S, conduisant à la production de facteurs inactifs appelés PIVKA (*Protein induced by vitamin K antagonist*). À l'initiation du traitement, les AVK exercent un discret effet pro-coagulant dû notamment à la diminution très rapide de la protéine C, qui est un inhibiteur naturel de la coagulation avec une demi-vie très courte.

Les AVK sont la première cause d'effets indésirables graves et la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables documentée avec environ 17 000 hospitalisations et 5 000 décès par an²³. Les trois principaux facteurs de risque hémorragique chez les patients sous AVK sont :

- l'abus d'alcool ;
- des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ;
- l'insuffisance rénale²⁴.

La gestion du traitement par AVK est rendue difficile par une fenêtre thérapeutique étroite, une sensibilité individuelle variable, de nombreuses interactions médicamenteuses et métaboliques (apport extrinsèque en vitamine K dans l'alimentation, modification de la production endogène de vitamine K par les bactéries intestinales, prise d'alcool). Pour toutes ces raisons, un suivi régulier de l'INR est indispensable. Dans un contexte oncologique, la variabilité individuelle de l'effet anticoagulant associée à de possibles interactions entre l'AVK et la chimiothérapie impose une surveillance étroite de l'INR. Les AVK présentent une forte liaison avec les protéines plasmatiques, principalement à

l'albumine, sont métabolisés au niveau hépatique et excrétés sous forme inactive au niveau des selles et des urines. Une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale n'est pas nécessaire. Toutefois, l'hypoalbuminémie au cours de l'IRC entraîne une élévation de la fraction libre et donc un effet anticoagulant plus marqué chez ces patients. Bien que les AVK soient catabolisés au niveau hépatique, l'insuffisance rénale peut altérer leur métabolisme en induisant une diminution de l'activité des enzymes hépatiques²⁵. Ainsi, les patients sous AVK atteints d'insuffisance rénale peuvent nécessiter une surveillance de l'INR plus fréquente pour le maintien d'une anticoagulation stable dans la zone thérapeutique (INR = 2-3)²⁶. Effectivement, chez les patients sous AVK atteints d'une insuffisance rénale, la fréquence de l'ajustement de la dose est deux fois plus élevée par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale. Le risque de surdosage (INR > 4) et par conséquent le risque d'hémorragie majeure est 4 fois plus élevé chez les patients avec une insuffisance rénale et ce risque est particulièrement important chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL / min) par rapport aux patients avec une insuffisance rénale modérée (GFR 30-59 mL/min)²⁷.

• Les héparines

Héparine non fractionnée

L'HNF est un mélange de chaînes de polysaccharides sulfatés très hétérogènes avec une grande variété de poids moléculaires, extraites de l'intestin de porc. Elle exerce son activité anticoagulante en se liant à l'antithrombine (AT) via le domaine du pentasaccharide, ce qui multiplie environ 10 000 fois l'effet inhibiteur de l'AT sur thrombine (FIIa) et le facteur X activé (FXa). L'HNF a des liaisons non spécifiques avec les protéines plasmatiques dont certaines neutralisent son effet anticoagulant (i.e. le facteur 4 plaquettaire). Ces liaisons sont à l'origine d'une mauvaise prédictibilité de l'effet anticoagulant et par conséquence, de la nécessité d'un suivi biologique étroit du niveau de la concentration anti-Xa dans le plasma et d'une fréquente adaptation de la dose. Ces procédures sont particulièrement importantes chez les patients avec une insuffisance rénale ainsi que chez les patients oncologiques.

L'HNF est essentiellement métabolisée par le système réticulo-endothélial et les métabolites inactifs sont éliminés par voie rénale. L'endothélium a une forte affinité pour les longues chaînes qu'il fixe, internalise et dégrade. Le métabolisme se fait selon un mécanisme saturable, impliquant des liaisons aux protéines plasmatiques (vitronectine, glycoprotéine riche en histidine) ou aux cellules endothéliales, avec une élimination par le système réticulo-endothélial puis, selon un mécanisme non saturable, par la clairance rénale, mécanisme particulièrement prépondérant avec les chaînes hépariniques d'un poids moléculaire inférieur à 5 000 Da.

Outre le risque hémorragique lié à son utilisation, l'HNF peut induire une ostéopénie et une thrombopénie immuno-allergique (thrombopénie induite par l'héparine ou TIH) due à la présence d'anticorps qui reconnaissent le facteur plaquettaire 4 lié à l'héparine, entraînant une activation des plaquettes et de la coagulation et pouvant conduire à des thromboses veineuses et/ou artérielles. Une TIH peut survenir chez 1 à 3 % des patients sous HNF, et nécessite alors l'arrêt de l'héparine et l'introduction d'un autre antithrombotique d'action immédiate²⁸.

Héparines de bas poids moléculaire

Les HBPM sont obtenues par dépolymérisation chimique ou enzymatique de l'HNF et sont également des mélanges de chaînes de polysaccharides sulfatés très hétérogènes. Les HBPM sont caractérisées par un poids moléculaire moyen inférieur à 8 000 Da (2 000 à 8 000). Chaque HBPM peut ainsi sembler unique, compte tenu des variations dans sa composition oligosaccharidique et ses propriétés pharmacologiques différentes qui sont à la base des débats sur l'interchangeabilité HBPM et la résistance au développement potentiel de génériques ou de biosimilaires.

La biodisponibilité des HBPM après injection sous-cutanée est supérieure à 90 %. Les HBPM présentent un degré de liaison non spécifique avec les protéines plasmatiques significativement inférieur par rapport à l'HNF et possèdent ainsi une activité anticoagulante prédictible et stable pendant le cycle thérapeutique journalier ainsi qu'un risque diminué de thrombopénie induite par l'héparine. D'où l'absence de nécessité d'une surveillance biologique et d'une adaptation de la

dose, chez la majorité des patients, dans le contexte de prévention et le traitement de la MTEV et dans le contexte d'une fibrillation auriculaire. Les propriétés pharmacologiques des HBPM les rendent plus maniables que l'HNF ou les AVK chez les malades oncologiques qui doivent bénéficier d'un traitement anticoagulant.

L'activité anticoagulante des HBPM est déterminée comme à l'HNF, par la présence de la structure pentasaccharidique chez environ 30 % des chaînes hépariniques. Les chaînes avec un poids moléculaire supérieur ou égal à 5 400 Da peuvent inhiber à la fois la thrombine et le FXa tandis que les chaînes avec un poids moléculaire inférieur à 5 400 Da inhibent le FXa.

La demi-vie des chaînes qui possèdent exclusivement une activité anti-Xa est environ de 4 h à 8 h tandis que l'élimination des chaînes avec un poids moléculaire supérieur à 5 400 Da (qui ont donc une activité anti-Xa et anti-IIa) est significativement plus rapide. Ces dernières chaînes ont alors un profil pharmacocinétique similaire à l'HNF et sont éliminées par le système réticuloendothélial tandis que les chaînes avec un poids moléculaire inférieur à 5 400 Da sont éliminées par la voie rénale.

Les HBPM sont caractérisées par un ratio activité anti-Xa/anti-IIa toujours supérieur à 1. Un ratio plus faible reflète une capacité supérieure d'inhiber la thrombine et témoigne d'une plus grande proportion de matériel d'un poids moléculaire supérieur à 5 400 Da.

Les HBPM telles que la dalteparine et la tinzaparine avec un ratio d'activité anti-Xa/anti-IIa proche de 2, peuvent être utilisées chez les patients avec une insuffisance rénale. L'étude multicentrique IRIS (*Innohep in Renal Insufficiency Study*) menée chez 87 patients âgés avec une insuffisance rénale modérée ou sévère traités par tinzaparine à doses curatives (175 IU anti-Xa/kg par jour par voie sous-cutanée pendant 8 jours) a montré l'absence d'une accumulation significative de l'activité anti-Xa²⁹. Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère qui reçoivent des doses curatives de tinzaparine, une réduction empirique de la dose conduit à une diminution importante de la concentration de l'activité anti-Xa dans le plasma et par conséquent une anticoagulation sous-optimale³⁰. En revanche, chez les patients

avec une insuffisance rénale, l'utilisation de l'énoxaparine, qui présente un ratio activité anti-Xa/anti-IIa à 3,6 est associée à une tendance d'accumulation de l'activité anti-Xa ; ce qui impose la contre-indication de ce traitement chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, une surveillance étroite de l'activité anti-Xa plasmatique et une adaptation de la dose chez les patients avec une insuffisance rénale mineure ou modérée³¹⁻³³.

• *Le fondaparinux*

Le fondaparinux sodique (poids moléculaire 1 728 daltons) est le premier inhibiteur indirect et sélectif du facteur Xa obtenu par synthèse chimique et dénué ainsi de tout risque de contamination biologique. L'absence de liaison non spécifique avec les protéines plasmatiques et notamment avec le F4P est à l'origine de la prédictibilité de l'effet anticoagulant et de l'absence de risque de TIH au cours du traitement par fondaparinux.

Après injection sous-cutanée, la biodisponibilité est de 100 % et l'élimination se fait exclusivement par voie rénale. La demi-vie du pentasaccharide est plus longue (17 heures) augmentant avec l'âge et l'altération de la fonction rénale. Le fondaparinux ne devrait pas être utilisé chez les patients avec IRC sévère. Dans le cas d'une insuffisance rénale modérée ou mineure, le fondaparinux doit être utilisé très prudemment avec une surveillance étroite de sa concentration plasmatique et une adaptation de la dose afin que sa concentration plasmatique reste à un niveau inférieur à 1 µg/mL³⁴.

• *Les anticoagulants oraux directs*

Les AOD sont des molécules synthétiques d'un poids moléculaire voisin de 500 daltons qui ciblent d'une manière directe et spécifique le site actif des sérines protéases de la coagulation (i.e. le facteur Xa ou la thrombine). Leur absorption, distribution plasmatique et activité anticoagulante sont indépendantes du régime alimentaire alors que les interférences médicamenteuses sont limitées. Ainsi, le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs spécifiques du facteur Xa, tandis que le dabigatran inhibe la thrombine. Ces trois agents anti-thrombotiques ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients adultes opérés pour

une prothèse totale de hanche ou de genou. La thromboprophylaxie est prescrite pour une période de 20 à 35 jours selon les cas. De plus, le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran ont une indication supplémentaire, dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux chez les patients atteints d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. Enfin, le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran sont recommandés dans le traitement de la phase aiguë et la prévention secondaire de la MTEV.

• *Inhibiteurs directs du facteur Xa*

Rivaroxaban

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct et spécifique du FXa libre et lié dans le prothrombinase et à la fibrine. Le rivaroxaban a une large fenêtré thérapeutique, des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques prédictibles et peut être administré une fois par jour par voie orale sans adaptation de la dose. Le rivaroxaban est disponible sous la forme de comprimés de 10 mg, 15 mg et 20 mg.

Après l'administration par voie orale, la biodisponibilité du rivaroxaban est de 80 à 100 % qu'il soit pris ou non avec des aliments. La concentration maximale du rivaroxaban dans le plasma est dose-dépendante et est atteinte environ 2 heures après l'administration par voie orale. Après son absorption au niveau intestinal, le rivaroxaban se lie d'une manière réversible aux protéines plasmatiques et notamment à l'albumine.

Le rivaroxaban et ses métabolites ont une double voie d'élimination : la voie urinaire (66 % du total) et la voie biliaire/fécale. 36 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée par les reins, par filtration glomérulaire et sécrétion active.

La clairance et l'élimination du rivaroxaban se font comme suit : 30 % du médicament actif est éliminé sous forme inchangée par les reins et 30 % est transformé en métabolites inactifs puis éliminé par les reins ; 30 % du médicament actif est transformé en métabolites inactifs puis éliminé par voie fécale. L'excrétion du rivaroxaban est retardée chez les patients avec un âge supérieur à 75 ans. Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban ne sont pas influencées

par la clairance rénale (à condition qu'elle soit supérieure à 30 mL/minute).

Apixaban

L'apixaban est un inhibiteur direct et spécifique, du FXa actif par voie orale. L'apixaban est disponible sous la forme de comprimés 2,5 mg et 5 mg. Sa biodisponibilité est de 60 %. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 4 heures après l'administration par voie orale. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques varie de 87 % à 93 %. L'apixaban ne présente pas d'interactions alimentaires et sa demi-vie est de 10 à 14 heures. Environ 25 % de la dose administrée chez l'humain est excrétée sous forme de métabolites, la majeure partie étant récupérée dans les fèces. L'excrétion rénale de l'apixaban compte pour environ 27 % de la clairance totale. Une excrétion biliaire ainsi qu'une excrétion intestinale directe ont également été observées, respectivement, dans le cadre d'études cliniques et d'études non cliniques.

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des substrats de la glycoprotéine-P, responsable du transport actif, et de la protéine de résistance au cancer du sein, responsable du transport de plusieurs médicaments. Les deux sont métabolisés par les isoenzymes 3A4/A5, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2 du cytochrome P450. Ces isoenzymes sont responsables de l'élimination de 20 % de ces médicaments. La coadministration du rivaroxaban avec les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de rivaroxaban. Les recommandations pour la modification de la dose du rivaroxaban et de l'apixaban en fonction de la clairance de la créatinine sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Adaptation de la dose des HBPM utilisées en oncologie selon la fonction rénale.

	Daltéparine		Enoxaparine		Tinzaparine	
	Dose curative	Dose préventive	Dose curative	Dose préventive	Dose curative	Dose préventive
DFG (mL/mn/1,73 m ²)	(150 - 200 UI anti-Xa/kg s.c. o.d.)	(5 000 UI anti-Xa s.c. o.d.)	(100 UI anti-Xa/Kg x 2 s.c. ou 150 UI anti-Xa/kg o.d. s.c.)	(4 000 UI anti-Xa o.d. s.c.)	(175 UI anti-Xa s.c. o.d.)	(4 500 UI anti-Xa s.c. o.d.)
30 à 59	pas d'ajustement de la dose	pas d'ajustement de la dose	pas d'ajustement de la dose	pas d'ajustement de la dose	pas d'ajustement de la dose	pas d'ajustement de la dose
15 à 29	surveillance de l'activité anti-Xa 4 h après l'injection s.c.	surveillance de l'activité anti-Xa	surveillance de l'activité anti-Xa	surveillance de l'activité anti-Xa	surveillance de l'activité anti-Xa	pas d'ajustement de la dose
< 15	contre-indication	contre-indication	contre-indication	contre-indication	surveillance de l'activité anti-Xa	surveillance de l'activité anti-Xa

- *Inhibiteurs spécifiques de la thrombine*

Dabigatran

Le dabigatran etexilate est la prodrogue du dabigatran. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la thrombine avec une faible biodisponibilité après l'administration par voie orale (environ 7 %). L'alimentation ne modifie pas l'activité anticoagulante du médicament. Le dabigatran etexilate est présenté sous la forme de gélules de 75 mg, 110 mg et 150 mg. Environ 35 % du dabigatran est lié aux protéines plasmatiques. La concentration maximale dans le plasma est atteinte 2 à 4 heures après la prise. L'élimination par la voie rénale représente 80 % de la clairance du médicament. Sa demi-vie est de 6 à 10 h pour la 1^{re} dose et de 12 à 17 h après prise de plusieurs doses. Les propriétés pharmacocinétiques du dabigatran permettent l'administration du médicament deux fois par jour.

Une réduction de la posologie est recommandée en cas de prise d'amiodarone. Le médicament est contre-indiqué en cas de prise de quinidine. L'effet indésirable le plus fréquent de dabigatran est l'indigestion et des symptômes comme la gastrite.

Les AOD semblent sans danger particulier chez les patients avec une insuffisance rénale de stade I-II sans ajustement de dose nécessaire. La surveillance de la fonction rénale est recommandée au moins une fois par an ou plus tôt en présence de facteurs qui pourraient la détériorer (i.e. infections, hypovolémie, déshydratation, décompensation ou insuffisance cardiaque aiguë, etc.). Une réduction de dose (110 ou 75 mg BID pour le dabigatran ; 15 mg de QD pour le rivaroxaban et 2,5 mg de BID pour l'apixaban) est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (CrCl 30-50 mL/min). Dans ce cas, la surveillance de la fonction rénale est recommandée tous les six mois ou chaque fois qu'une aggravation de la fonction rénale est alléguée. Les patients âgés à faible poids corporel sont particulièrement exposés à un risque hémorragique lié au traitement par AOD et notamment par dabigatran. Les AOD sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min (Tableau 3).

Tableau 3 : Adaptation de la posologie des AOD utilisés chez les patients avec un FANV et selon la fonction rénale.

DFG (mL/mn/1,73 m ²)	Apixaban (5 mg x 2/j p.o.)	Rivaroxaban (20 mg x 1/J p.o.)	Dabigatran (150 mg x 2/j p.o. ou 110 x 2/j p.o. 150 mg per os 2 fois/jour)
> 50	pas d'ajustement de la dose	pas d'ajustement de la dose	pas d'ajustement de la dose
15 - 50	2,5 mg x 2/j p.o.	diminution de la dose à 15 mg/j p.o.	75 mg x 2/j p.o.
< 15	contre-indication	contre-indication	contre-indication

Nouvelles données sur la place des AOD chez les patients avec une insuffisance rénale

Dans une méta-analyse récente, qui comprenait cinq essais contrôlés randomisés comparant les AOD aux AVK (ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, RELY, ROCKET AF, J-ROCKET AF), l'analyse du sous-groupe des patients atteints d'une IRC a été effectuée. Cette analyse a porté sur 12 155 patients atteints d'une IRC de stade 3 (ClCr 30 à 50 mL/min) et 390 patients atteints d'IRC de stade 4 (ClCr 15 à 30 mL/min). Il a été observé que le traitement par AOD a légèrement réduit le taux de tous les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques par rapport à la warfarine, à la fois chez les patients avec une IRC de stade 3 (risque relatif (RR) 0,82, intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,66-1,02) et avec une IRC de stade 4 (RR 0,68, IC 95 % : 0,23 à 2,00). Les AOD ont réduit le nombre d'événements hémorragiques majeurs par rapport à la warfarine chez les patients atteints d'IRC de stade 4 (RR 0,30, IC 95 % : 0,11-0,80). En outre, les AOD ont semblé réduire le taux d'hémorragie intracrânienne par rapport à la warfarine dans la population totale des patients atteints d'IRC (RR 0,43, IC 95 % : 0,27 à 0,69). Cependant, ils ont entraîné un nombre légèrement plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales (RR 1,40, IC 95 % : 0,97 à 2,01)³⁵. Chez les patients traités par apixaban, le risque d'une hémorragie majeure a montré une tendance à des taux plus faibles d'hémorragie majeure par rapport à ceux dont la ClCr > 30 mL/min ($p = 0,08$) et d'hémorragie majeure ou non majeure cliniquement pertinente (interaction $p = 0,05$)³⁶. L'analyse d'une *mega-database* de données électroniques qui couvraient 221 millions de personnes en France, en Allemagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis a montré que chez 527 226 nouveaux patients traités par apixaban, dabigatran, edoxaban ou rivaroxaban l'efficacité des 4 AOD a été similaire. En revanche, l'administration de l'apixaban a été associée à un risque hémorragique au niveau gastro-intestinal significativement inférieur par rapport au traitement par dabigatran (RR, 0,81 ; IC 95 % : 0,70 à 0,94), ou edoxaban (RR, 0,77 ; IC 95 % : 0,66-0,91), ou rivaroxaban (RR, 0,72 ; CI : 0,66-0,79). Les résultats étaient similaires pour les patients âgés (> 80 ans) ainsi que pour les patients avec une insuffisance rénale chronique³⁷.

Une « méta-analyse de network » réalisée sur l'ensemble des essais de phase III a étudié l'efficacité et la tolérance de l'administration des AVK, des AOD (apixaban, betrixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban), des HBPM ou de l'aspirine dans la prévention primaire de la MTEV, le traitement de la phase aiguë et le traitement prolongé de la MTEV chez les patients avec une insuffisance rénale chronique a montré que le traitement par AVK paraît être le choix le plus efficace et mieux toléré pendant la phase aiguë de la MTEV. L'aspirine a montré le meilleur rapport bénéfice/risque dans le traitement prolongé de la MTEV, suivie par l'apixaban, et le betrixaban dans la prophylaxie de la MTEV, suivi de l'énoxaparine³⁸.

Dans une étude rétrospective financée par l'industrie, les chercheurs ont utilisé une base de données nationale (années 2014-2018) et une analyse ajustée par score de propension pour comparer les résultats parmi 11 500 patients atteints d'IRC et de MTEV nouvellement diagnostiquée qui ont reçu soit de l'apixaban, soit de la warfarine. Seulement 2 % des patients ont reçu de l'apixaban en 2014, mais 47 % ont reçu de l'apixaban en 2018. Au cours des 6 mois après l'initiation du traitement, l'apixaban - par rapport à la warfarine - a été associé à une incidence significativement plus faible de saignements majeurs (10 % contre 14 %), notamment de saignements intracrâniens (1,8 % contre 2,5 %) et de saignements gastro-intestinaux (8,6 % contre 10,4 %). La TEV récurrente et la mortalité toutes causes confondues étaient similaires dans les deux groupes³⁹.

La place des anticoagulants oraux directs chez les patients avec une insuffisance rénale dialysés

Actuellement il n'y a pas d'essais cliniques randomisés sur l'efficacité et la tolérance du traitement anticoagulant et plus particulièrement des AOD dans la prévention des épisodes thromboemboliques chez les patients sous traitement par hémodialyse. En l'absence de données cliniques solides, des registres et des études observationnelles ont été analysés dans une récente revue de la littérature⁴⁰. Cette analyse conclut que l'efficacité globale et la tolérance du traitement par les AVK dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteint par FANV sous traitement par hémodialyse ne sont pas confirmées.

Le traitement par les AOD pourrait être une alternative efficace et bien tolérée dans ce groupe de patients. Les grandes études de phase III qui ont établi les AOD comme première ligne thérapeutique dans la prévention des épisodes thromboemboliques ont exclu les patients avec une insuffisance rénale sous dialyse. Néanmoins, la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis a approuvé l'utilisation de l'apixaban chez les patients dont le DFGe est inférieur à 15 mL/min/1,73 m². Dans une analyse rétrospective menée sur 25 523 patients atteints d'insuffisance rénale sévère et de FANV sous dialyse, dont 2 351 patients sous apixaban et 23 172 patients sous warfarine, Siontis *et al.* n'ont pas trouvé de différence significative au niveau du risque d'accident vasculaire cérébral entre les deux groupes. De plus cette étude a montré une réduction du risque de saignement majeur ainsi qu'une diminution de la mortalité chez les patients ayant bénéficié d'un traitement par apixaban. Bien entendu le caractère rétrospectif de cette étude est une limitation majeure qui ne permet pas la généralisation de ses résultats. Toutefois, une analyse rétrospective des dossiers des patients avec FANV sous traitement par rivaroxaban ou dabigatran qui bénéficient d'une hémodialyse pour une insuffisance rénale montre également des résultats encourageants pour l'efficacité des AOD sans négliger le risque hémorragique⁴¹.

Conclusion

En oncologie comme en oncogériatrie, le traitement anticoagulant est un véritable défi comme le délicat équilibre entre le risque thrombotique et le risque hémorragique est sous l'influence de l'évolution du cancer et des effets secondaires liés aux traitements anticancéreux. Dans ce contexte la présence d'une IRC est un facteur de risque hémorragique majeur.

La fonction rénale a un effet direct sur la clairance des agents antithrombotiques et notamment des AOD et peut influencer de manière indirecte les propriétés pharmacodynamiques des AVK. En revanche elle n'induit pas d'altérations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques significatives sur les chaînes polysaccharidiques présentes dans l'HNF ainsi que sur les chaînes d'un poids moléculaire plus élevé présentes dans les HBPM.

Les HBPM avec un ratio anti-Xa/anti-IIa faible sont les agents antithrombotiques les moins influencés par la fonction rénale et ont l'avantage d'offrir une anticoagulation stable et prédictible.

Bien que la plupart des anticoagulants oraux à action directe (AOD) ne puissent être utilisés chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/minute, l'apixaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour est autorisé même chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) en raison de sa clairance essentiellement hépatique. Néanmoins, les données cliniques sont à l'heure actuelle insuffisantes pour une utilisation généralisée de l'apixaban dans ce contexte.

Une adaptation de la posologie de l'apixaban, du rivaroxaban ou du dabigatran quand ils sont prescrits pour une FANV est nécessaire si la DFG est inférieure à 50 mL/mn/1,73 m² alors que ces agents antithrombotiques sont contre-indiqués si la DFG est inférieure à 15 mL/mn/1,73 m². Au cours d'un traitement par AOD, la vigilance doit être particulièrement élevée en cas d'utilisation de médicaments susceptibles de réduire leur élimination rénale comme les chimiothérapies, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, fréquemment associés aux AOD en pratique clinique.

Pour les patients oncologiques avec une IRC, l'utilisation du traitement antithrombotique doit être prudente et justifiée alors que le choix du médicament et sa posologie doivent être adaptés à l'échelle individuelle en prenant en compte le profil hémorragique global du patient.

Les AOD semblent être aussi efficaces que la warfarine pour prévenir l'accident vasculaire cérébral et l'embolie systémique, sans augmenter ni même diminuer le risque d'événements hémorragiques majeurs chez les patients souffrant de FANV et d'IRC⁴².

Dans le contexte particulier des patients avec une IRC sous hémodialyse, le traitement anticoagulant est un défi. Dans ce groupe de patients, les AOD n'ont pas été testés dans des essais randomisés et ne sont pas recommandés comme stratégie antithrombotique. Les propriétés pharmacocinétiques spécifiques des AOD peuvent en faire des alternatives thérapeutiques

potentiellement applicables chez les patients qui ne présentent pas de facteurs de risque hémorragique supplémentaires. Les essais randomisés en cours chez des patients hémodialysés atteints de FANV pourraient fournir de nouvelles preuves dans cette population de patients.

RÉFÉRENCES

- ¹ Ahern TP, Horváth-Puhó E, Spindler KL, Sørensen HT, Ording AG, Erichsen R. Colorectal Cancer, Comorbidity, and Risk of Venous Thromboembolism: Assessment of Biological Interactions in a Danish Nationwide Cohort. *British Journal of Cancer* 2016 ; 114 : 96-102.
- ² Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous Thromboembolism in Cancer Patients: A Population-Based Cohort Study. *Blood* 2021 ; 137 : 1959-69.
- ³ Gary T, Belaj K, Steidl K, Pichler M, Eisner F, Stöger H, et al. Asymptomatic Deep Vein Thrombosis and Superficial Vein Thrombosis in Ambulatory Cancer Patients: Impact on Short-Term Survival. *British Journal of Cancer* 2012 ; 107 : 1244-8.
- ⁴ Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, Risk Factors, and Trends for Venous Thromboembolism among Hospitalized Cancer Patients. *Cancer* 2007 ; 110 : 2339-46.
- ⁵ Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and the Impact on Survival in Breast Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology* 2006 ; 25 : 70-6.
- ⁶ Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberté F, et al. Duration of Anticoagulant Therapy and VTE Recurrence in Patients with Cancer. *Support Care Cancer* 2019 ; 27 : 3833-40.
- ⁷ Noumegni SR, Tromeur C, Hoffmann C, Mao RL, Moigne EL, Moreuil C, et al. Predictors of Recurrent Venous Thromboembolism or Arterial Thrombotic Events during and after Anticoagulation for a First Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2022 : Epub ahead of print.
- ⁸ Chu G, Versteeg HH, Verschoor AJ, Trines SA, Hemels MEW, Ay C, et al. Atrial Fibrillation and Cancer - An Unexplored Field in Cardiovascular Oncology. *Blood Reviews* 2019 ; 35 : 59-67.
- ⁹ Yun JP, Choi EK, Han KD, Park SH, Jung JH, Park SH, et al. Risk of Atrial Fibrillation According to Cancer Type: A Nationwide Population-Based Study JACC. *CardioOncol* 2021 ; 3 : 221-32.

- ¹⁰ Vinter N, Christesen AMS, Fenger-Grøn M, Tjønneland A, Frost L, et al. Atrial Fibrillation and Risk of Cancer: A Danish Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2018 ; 7 : e009543.
- ¹¹ Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, Lock-Hansen M, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Incidence of Atrial Fibrillation in Different Major Cancer Subtypes: A Nationwide Population-Based 12-Year Follow up Study. *BMC Cancer* 2019 ; 19 : 1105.
- ¹² Noémie Kraaijpoel and Marc Carrier. How I Treat Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Blood* 2019 ; 133 : 291-8.
- ¹³ John A. Heit. Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015 ; 12 : 464-74.
- ¹⁴ Lee LH, Danchaivijitr P, Uaprasert N, Gill H, Sacdalan DL, Ho GF, et al. Safe and Effective Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer: Focus on Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients. *Exp Hematol Oncol* 2022 ; 11 : 79.
- ¹⁵ Lee AY. Thrombosis in Cancer: An Update on Prevention, Treatment, and Survival Benefits of Anticoagulants. *Hematology. Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010 ; 2010 : 144-9.
- ¹⁶ Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical Classification Schemes for Predicting Hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006 ; 151 : 713-9.
- ¹⁷ Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in Cancer Patients and Implications for Anticancer Drug Management: The Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study. *Cancer* 2007 ; 110 : 1376-84.
- ¹⁸ Janus N, Oudard S, Beuzeboc P, Gligorov J, Ray-Coquard I, Morere J, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in Cancer Patients: Data from the IRMA-2 Study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 9559.
- ¹⁹ Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. Renal Insufficiency and Cancer Treatments. *ESMO Open* 2016 ; 1 : e000091.
- ²⁰ Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, et al. Cancer and Renal Insufficiency Results of the BIRMA Study. *Br J Cancer* 2010 ; 103 : 1815-21.
- ²¹ Bauersachs RM. LMWH in Cancer Patients with Renal Impairment - Better than Warfarin? *Thromb Res* 2016 ; 140 : S160-4.
- ²² Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Current Treatments for Renal Failure Due to Multiple Myeloma. *Expert Opin Pharmacother* ; 17 : 2165-77.
- ²³ Les Anticoagulants En France En 2012. État Des Lieux et Surveillance. Rapport Thématique. ANSM 2012. www.ansm.sante.fr.

- ²⁴ McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. *J Gen Intern Med* 1998 ; 13 : 311-6.
- ²⁵ Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice: Implications for Safer Anticoagulation in the Elderly Population. *Chest* 2005 ; 127 : 2049-56.
- ²⁶ Kooiman J, den Exter PL, Cannegieter SC, le Cessie S, del Toro J, Sahuquillo JC, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on the Risk of Clinical Outcomes in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism during Anticoagulant Treatment. *J Thromb Haemost* 2013 ; 11 : 1968-76.
- ²⁷ Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd, et al. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 585-93.
- ²⁸ Arepally GM. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood* ; 129 : 2864-72.
- ²⁹ Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E, Leizorovicz A. No Accumulation of the Peak Anti-Factor Xa Activity of Tinzaparin in Elderly Patients with Moderate-to-Severe Renal Impairment: The IRIS Substudy. *J Thromb Haemost* 2011 ; 9 : 1966-72.
- ³⁰ Olie RH, Meertens NEL, Henskens YMC, Ten Cate H. Empirically Reduced Dosages of Tinzaparin in Patients with Moderate-to-Severe Renal Insufficiency Lead to Inadequate Anti-Xa Levels. *Nephron* 2017 ; 137 : 113-23.
- ³¹ Scotté F, Rey JB, Launay-Vacher V. Thrombosis, Cancer and Renal Insufficiency: Low Molecular Weight Heparin at the Crossroads. *Care in Cancer* 2012 ; 20 : 3033-42.
- ³² Johansen KB, Balchen T. Tinzaparin and Other Low-Molecular-Weight Heparins: What Is the Evidence for Differential Dependence on Renal Clearance? *Exp Hematol Oncol* 2013 ; 2 : 21.
- ³³ Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T, Versmissen J. A Systematic Review on the Accumulation of Prophylactic Dosages of Low-Molecular-Weight Heparins (LMWHs) in Patients with Renal Insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 2015 ; 71 : 921-9.
- ³⁴ Cope J, Bushwitz J, An G, Antigua A, Patel A, Zumberg M. Clinical Experience with Prophylactic Fondaparinux in Critically Ill Patients with Moderate to Severe Renal Impairment or Renal Failure Requiring Renal Replacement Therapy. *Ann Pharmacother* 2015 ; 49 : 270-7.
- ³⁵ Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin for Preventing Stroke and Systemic Embolic Events among Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 11 : CD011373.

³⁶ Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, *et al.* Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2020 ; 141 : 1384-92.

³⁷ Lau WCY, Torre CO, Man KKC, Stewart HM, Seager S, Van Zandt, *et al.* Comparative Effectiveness and Safety Between Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban Among Patients With Atrial Fibrillation: A Multinational Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2022 ; 175 : 1515-24.

³⁸ Fan G, Wang D, Zhang M, Luo X, Zhai Z, Wu S. Anticoagulant for Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism Patients with Renal Dysfunction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Med* 2022 ; 9 : 979911.

³⁹ Ellenbogen MI, Ardeshirrouhanifard S, Segal JB, Streiff MB, Deitelzweig SB, Brotman DJ. Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin for Acute Venous Thromboembolism in Patients with End-Stage Kidney Disease: A National Cohort Study. *J Hosp Med* 2022 ; 17 : 809-18.

⁴⁰ Königsbrügge O, Ay C. Atrial Fibrillation in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis: Magnitude of the Problem and New Approach to Oral Anticoagulation. *Res Pract Thromb Haemost* 2019 ; 3 : 578-88.

⁴¹ Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, *et al.* Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018 ; 138 : 1519-29.

⁴² Batra G, Modica A, Renlund H, Larsson A, Christersson C, Held C. Oral Anticoagulants, Time in Therapeutic Range and Renal Function over Time in Real-Life Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Open Heart* 2022 ; 9 : e002043.

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DU SUJET ÂGÉ ATTEINT DE CANCER

Virginie Fossey-Diaz

17

Définition et contexte

Tout patient, quel que soit son âge, entre dans un parcours difficile suite à l'annonce du diagnostic de cancer et de la prise en charge proposée.

Cette annonce a une incidence majeure et nécessite une prise en charge (PEC) multidisciplinaire précoce et coordonnée, tant elle interagit sur la vie du patient âgé et de son entourage.

Objectifs

La PEC pluridisciplinaire permet d'améliorer la qualité de vie des patients, l'observance aux traitements, de recenser les besoins du patient et des aidants (famille, amis, aides professionnelles). Cette PEC débute dès l'annonce diagnostique et se prolonge jusqu'au décès.

Méthode

- annonce diagnostique claire, parcours patient fléché au maximum, rôle des IDE d'annonce et de coordination ;
- proposition thérapeutique expliquée avec le soutien de soignants ;

- évaluation oncogériatrique pour démasquer les facteurs de fragilité des patients et mettre en place avec le médecin référent les aides nécessaires à une prise en charge optimisée et proposer le traitement le plus adapté au patient ;
- déclinaison des besoins et organisation de la PEC suite à l'évaluation du patient ;
- communication claire avec tous les partenaires ;
- sollicitation rapide des équipes de soins palliatifs et de soins de support, équipe de la douleur si nécessaire ;
- accompagnement durant toute la PEC.

Partenaires

• *Le patient*

Il doit :

- connaître son diagnostic ;
- rester le plus longtemps possible décisionnaire dans sa prise en charge (rôle de la personne de confiance en gériatrie, attention au patient sous protection juridique, l'aval du représentant légal peut être nécessaire) ;
- comprendre la prise en charge proposée ;
- accepter son traitement ;
- nommer une personne de confiance ;
- donner ses directives anticipées.

• *Famille et aidants*

Les bonnes pratiques justifient qu'ils :

- aient pris connaissance du diagnostic ;
- aient connaissance des traitements et de la PEC proposée ;
- doivent connaître leurs limites ;
- doivent avoir des personnes recours autour d'eux (médecin traitant, oncologue, SSIAD, autre membre de la famille...) ;
- ne doivent pas se substituer au patient dans ses choix.

• *Aides professionnelles (médecins, paramédicaux) : de l'annonce diagnostique au décès*

- rôle fort des IDE d'annonce et de coordination ;
- tout dossier de patient doit être étudié et discuté en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) pour

- une décision collégiale, selon les recommandations et l'état général du patient ;
- dépister les fragilités sociales avec interventions rapides des services sociaux hospitaliers, liens avec la ville (CLIC, MAIA...);
- accompagnement par les équipes de soins palliatifs et de soins de support ;
- il est important d'introduire des aides appropriées suite à l'évaluation oncogériatrique : recours aux SSIAD, HAD, réseaux de santé, réseaux de soins palliatifs... afin de répondre aux besoins, d'aménager le domicile (ergothérapeute), de maintenir une autonomie (kinésithérapie, psychomotricienne...), d'éviter la dénutrition (réseaux de nutrition, diététicien...), soutien psychologique ;
- rôle majeur du suivi en consultation par l'oncogérialtre ou IDE de coordination/IPA ;
- possibilité d'avoir recours à des spécialistes d'organes en cas de complications/défaillance de comorbidités.

Conclusion

La PEC repose sur la communication, la transmission des informations. Elle est le résultat d'un travail de groupe et non d'une collection d'individus, avec un but commun autour d'un projet de soins.



18

Le dépistage du cancer et la démarche thérapeutique auprès d'un sujet âgé atteint de cancer appellent plusieurs réflexions éthiques. Certaines concernent l'accès aux soins : soin oncologique, parfois refusé au nom de l'âge du patient, soin gériatrique, parfois absent de la filière locale, de même que les soins palliatifs. L'estimation de la balance bénéfice-risque est aussi un des piliers du choix du traitement, qui ne peut se faire en dehors d'une RCP, comme pour tout patient. En parallèle, se posent les questions concernant les droits du patient.

Le patient doit être informé de son état et du traitement dont il va bénéficier. Il a le droit de refuser cette information (droit de ne pas savoir), mais c'est le devoir des professionnels de l'informer, quel que soit son âge, son état cognitif et son statut juridique. Pour que des soins puissent lui être administrés, le patient doit donner son consentement, même sous tutelle. En cas de rupture de son état de vigilance ou d'apparition d'un état de faiblesse somatique ou psychologique, il faut que le patient puisse être représenté par les « renforceurs » d'autonomie, que sont la personne de confiance et les directives anticipées.

Cependant, aujourd'hui, dans les services prenant en charge des patients âgés atteints de cancer, encore peu

de patients bénéficient de leurs droits, ce qui est en défaveur des patients mais aussi des professionnels, qui n'ont pas accès à la volonté du patient dans des moments cruciaux.

La volonté du patient

Savoir ce que souhaite le patient n'est pas toujours aisé. Lui-même a bien souvent du mal à le savoir et à l'exprimer. Même quand le sujet atteint d'un cancer a toute son autonomie, c'est-à-dire sa capacité à décider pour lui-même, il lui est parfois difficile d'avoir accès à ses propres projections, tant le lien d'espoir envers ceux qui le soignent est fort. Le patient mettra alors volontiers les propositions du médecin au-dessus de toutes ses envies (« c'est vous qui savez, Docteur »).

Certains patients expriment sans problème leurs valeurs. Chez d'autres, il est beaucoup plus complexe d'y avoir accès, en particulier quand le patient présente des troubles cognitifs. Les troubles de la mémoire font que parfois le patient consent à un traitement, une chirurgie ou une série de séances de chimiothérapie, par exemple ; mais quand arrive le jour du traitement, il ne se souvient plus et refuse. Le plus souvent, ce refus cède à une réinformation avec, au mieux, un référent connu du patient.

La personne de confiance

Un des soutiens qui peut aider le patient et le praticien au cours de la prise en charge est la personne de confiance. La notion légale de personne de confiance date de la loi du 4 mars 2002, relative aux droits des patients et à la qualité du système de soins. Elle permet aux patients pris en charge dans les institutions de soins (hôpitaux, cliniques, soins à domicile, établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes : EHPAD) de désigner une personne de leur choix, nommée personne de confiance. Cette personne pourra accompagner le patient devant le médecin ou les soignants et recevoir l'information médicale avec lui. Il y a rupture du secret médical envers la personne de confiance ; en fait rupture partielle, le médecin n'étant pas obligé de raconter toute la vie du patient ! Par ailleurs, si le patient n'est plus communicant, du fait d'un coma ou d'une maladie neurologique par exemple, la

première personne que le médecin doit consulter pour avoir l'avis du patient est la personne de confiance. Les institutions ont l'obligation de proposer la désignation aux patients. Le concept légal de personne de confiance permet au patient de faire valoir ses droits, même au-delà d'une absence de communication. Il permet aussi au patient d'être moins vulnérable par rapport à la décision médicale. Il permet au praticien d'avoir un interlocuteur malgré l'absence de communication avec le patient. La personne de confiance ne peut bien sûr assurer pleinement son rôle que si elle est informée de sa nomination et de son rôle.

Le rôle de la personne de confiance est particulièrement intéressant dans les maladies chroniques et en particulier en oncologie. Elle est clairement un atout pour le patient, mais aussi pour le médecin. Les patients peuvent aussi désigner une personne de confiance en ville et informer l'hôpital de cette désignation. Le patient peut changer de personne de confiance aussi souvent qu'il le souhaite.

Depuis la loi du 2 février 2016, créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie, la désignation de la personne de confiance doit être cosignée par la personne de confiance désignée, dans la mesure du possible.

Les directives anticipées

Une autre possibilité, pour nos patients, de faire valoir leur parole par-delà le coma ou les troubles neurologiques, est la rédaction de directives anticipées. Il y a aujourd'hui de fortes recommandations pour inciter les patients à rédiger les leurs. Toute personne majeure peut rédiger des directives anticipées, pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces directives anticipées expriment la volonté de la personne relative à sa fin de vie, en ce qui concerne les conditions de la poursuite, de la limitation, de l'arrêt ou du refus de traitement ou d'actes médicaux.

Ces directives sont rédigées par écrit, datées et signées, valides jusqu'à nouvel ordre. À tout moment et par tout moyen, elles sont révisables et révocables. Elles peuvent être rédigées conformément à un modèle dont le contenu est fixé par décret en Conseil d'État, après avis de la Haute Autorité de santé. Ce modèle prévoit la

situation de la personne selon qu'elle se sait ou non atteinte d'une affection grave au moment où elle rédige les directives. La rédaction se fait seul ou avec 2 témoins dont possiblement la personne de confiance, si le patient ne peut pas écrire.

Le médecin est tenu de s'informer de leur existence, de les consulter et de s'y tenir. Les directives anticipées s'imposent ainsi au médecin pour toute décision d'investigation, d'intervention ou de traitement, sauf en cas d'urgence vitale, pendant le temps nécessaire à une évaluation complète de la situation. Lorsque les directives anticipées apparaissent manifestement inappropriées ou non conformes à la situation médicale, le médecin peut décider de ne pas les suivre. Cette décision est prise à l'issue d'une procédure collégiale définie par voie réglementaire. Elle est inscrite au dossier médical. Elle est portée à la connaissance de la personne de confiance désignée par le patient ou, à défaut, de la famille ou des proches.

Le médecin traitant se doit d'informer ses patients de la possibilité et des conditions de rédaction de directives anticipées.

Lorsqu'une personne fait l'objet d'une mesure de tutelle, au sens du chapitre II du titre XI du livre I^{er} du code civil, elle peut rédiger des directives anticipées avec l'autorisation du juge ou du conseil de famille s'il a été constitué. Le tuteur ne peut ni l'assister ni la représenter à cette occasion. Elle peut aussi désigner sa personne de confiance, qui sera confirmée par le Juge des tutelles dans sa mission.

Ces directives peuvent être gardées au domicile du patient, chez son médecin, un notaire ou un avocat. L'idéal reste qu'elles soient rapidement accessibles si le patient nécessite une hospitalisation. Un registre national est envisagé mais non actif.

Si le patient est conscient, il reste le premier interlocuteur du praticien, avant sa personne de confiance, ses directives anticipées et ses proches.

La possibilité pour un patient de désigner sa personne de confiance et de rédiger ses directives anticipées est une des rares chances pour lui de faire valoir ses droits. Restent que peu de soignants et encore moins de patients en sont informés.

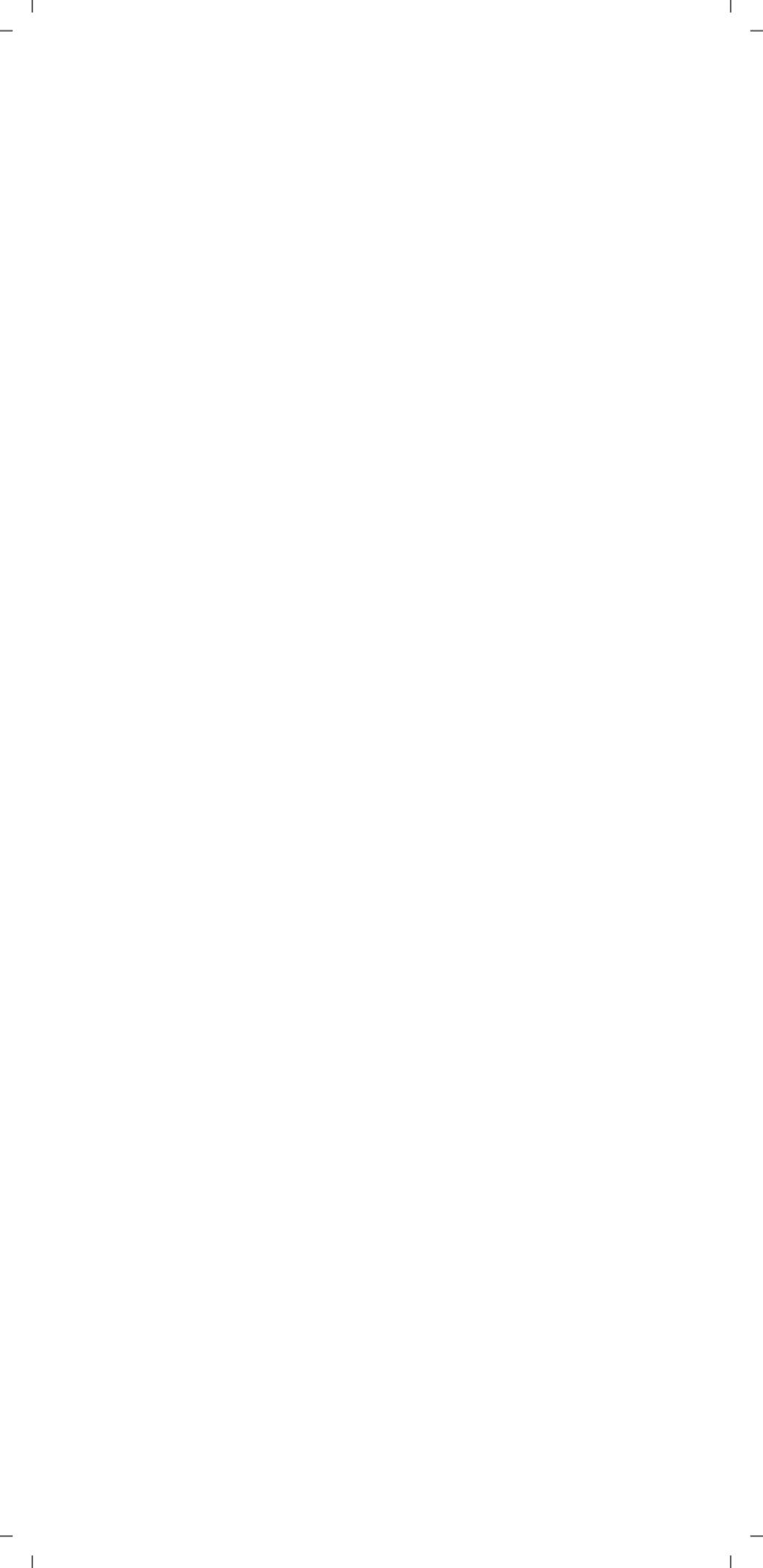
RÉFÉRENCES

Loi n° 2002-303, du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie.

Moulias S, Cudennec T, Teillet L. Jusqu'ou aller dans la prise en charge du patient âgé atteint de cancer de l'estomac ? *J Oncogériatr* 2012 ; 3 : 304-10.

Moulias S. Autour de la personne de confiance. *Gérontologie et Société* 2013 ; 144 : 133-45.



RECHERCHE CLINIQUE

Étienne Brain, Michaël Bringuier

19

Ce chapitre reprend les recommandations spécifiques pour le sujet âgé de l'intergroupe de recherche clinique en oncogériatrie DIALOG [associant le groupe coopérateur GERICO/Unicancer et le réseau des Unités de Coordination en Oncogériatrie (UCOG) hébergé par la SoFOG] labellisé par l'INCa depuis 2014, de la Société Internationale d'Oncogériatrie (*International Society of Geriatric Oncology* ou SIOG) et de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).

La recherche clinique standard (essais cliniques) conduite en oncologie chez le sujet adulte comporte souvent une population âgée, mais limitée ou sélectionnée, alors que la recherche clinique spécifique à la population âgée est rare. En effet les programmes évaluant les différentes stratégies diagnostiques et thérapeutiques anti-cancéreuses innovantes restent prioritairement conduits dans les populations de patients plus jeunes avant d'appliquer leurs conclusions à ceux plus âgés par extrapolation, et généralement sans adaptations fondées. Selon une capture raccourcie sur ClinicalTrials.gov, sur près de 9 000 essais thérapeutiques ouverts mondialement en cancérologie actuellement, à peine 3 % sont orientés spécifiquement sur la population des patients âgés.

Plusieurs types de programmes de recherche couvrant la population âgée sont identifiés dans la littérature :

- des essais spécifiques conduits sur des sujets âgés, souvent rares, parfois difficiles à mener jusqu'au bout ;
- des essais conduits chez l'adulte sans limite d'âge, mais où la population âgée incluse est généralement très sélectionnée et rarement représentative de la population âgée standard ;
- la recherche épidémiologique conduite à partir de bases de données, cohortes et registres.

Ce constat de relative carence de données est accentué par un taux de sujets âgés inclus dans les essais cliniques beaucoup plus faible que dans la population adulte plus jeune, sans aucune mesure avec leur représentation dans la population générale. Ceci souligne l'importance et le besoin d'une recherche clinique spécifique à cette population âgée croissante, afin de pouvoir répondre au défi démographique universel. Les Plans Cancer successifs en ont donc fait un de leurs objectifs, même si la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 est plus recentrée sur une certaine équité d'accès aux soins sans insister sur l'âge.

Les enjeux de vie pouvant différer en fonction de l'âge (population âgée plus souvent centrée sur « quantité de vie de qualité » et maintien d'une autonomie fonctionnelle satisfaisante que sur « quantité de vie »), ils justifient d'une méthodologie spécifique de recherche clinique « au-delà d'un certain âge » avec plusieurs orientations, questions et thématiques.

1. Recensement systématique de **paramètres gériatriques** dans les différents programmes de recherche intéressant la population âgée, puis intégration de ces paramètres dans les modèles multifactoriels : prédictifs de toxicité par exemple comme les scores CARG et CRASH pour la chimiothérapie, ou pronostiques avec plusieurs échelles approchant l'espérance de vie en contexte adjuvant (espérance de vie à 4 ans) ou métastatique (espérance de vie à 1 an).
2. Repositionnement des stratégies innovantes en oncologie en fonction de l'**espérance de vie** : de nombreuses échelles sont disponibles et peuvent correspondre à des questions en contexte adjuvant (espérance de vie à 4 ans) ou métastatique (espérance de vie à

- 1 an). Ceci permet de démontrer la valeur de ces informations sur une gestion clinique à risque.
- 3. Critères de jugement :** choix d'un critère gériatrique pour critère principal de jugement d'un essai clinique comme le statut fonctionnel (ADL, IADL par exemple) à la place des critères standards oncologiques que sont le taux de réponse, la survie sans récurrence ou la survie sans progression ; ou utilisation de co-critères ou de critères composites de jugement (survie sans progression + faisabilité sur ADL, réponse tumorale + faisabilité minimale du traitement, qualité de vie/préférence + survie sans récurrence, taux d'arrêt du traitement étudié reflétant efficacité et tolérance, etc.). Les travaux du groupe GERICO illustrent très bien cette stratégie.
 - 4. Études d'interventions gériatriques,** évaluant l'utilité d'interventions ciblées (kinésithérapie, soutien nutritionnel, etc.) sur le pronostic carcinologique, la faisabilité des traitements, la morbidité/mortalité, etc. Plusieurs grandes études de phase III récentes ont démontré ainsi la supériorité d'une stratégie guidée par l'évaluation gériatrique vs l'approche standard sur les effets secondaires sévères, la qualité de vie, la fonctionnalité et les chances d'aboutir à un traitement complet. La démonstration de l'impact positif général de l'évaluation gériatrique sur le pronostic du cancer demeure encore à démontrer, comme dans l'essai de phase III PREPARE en cours, mais une réponse indirecte encourageante est déjà apportée par l'absence d'impact défavorable sur le pronostic d'une intensité de traitement souvent moindre en cas de guidage gériatrique, avec meilleures tolérance et qualité de vie.
 - 5. Démembrement de la population âgée en différents groupes** (miroir du démembrement moléculaire des pathologies tumorales) pour ajuster les stratégies testées, avec des **essais stratifiés sur l'évaluation gériatrique** : intégration des sujets « fit » aux programmes des sujets adultes sans limite d'âge, conception d'essais centrés sur les populations vulnérables (situation à risque réversible) ou fragiles (situation à risque non réversible) comme les programmes ELAN/ONCOVAL développés par le GORTEC et le groupe GERICO en cancérologie ORL.

6. Stratégies de **désescalade** ou d'escalade prudente progressive : en exploitant au mieux les thérapies ciblées ou en débutant à des doses plus faibles que celles approuvées chez les sujets plus jeunes ou « *fit* », en s'aidant respectivement des données pharmacocinétiques et de l'approche des réserves fonctionnelles.
7. Développement d'outils de **dépistage** de problèmes gériatriques pour permettre une rationalisation de la prise en charge de l'évaluation gériatrique standardisée et/ou approfondie et de son accès : le programme Oncodage et l'outil G8 sont la meilleure illustration de ce volet de recherche.
8. Angle **éthique** : domaines d'acceptabilité et de préférence ; situations avec troubles cognitifs avancés (maladie d'Alzheimer).
9. Recherche sur registres/cohortes ou *real world data* (RWD) (« données de vraie vie ») : conduite sur des effectifs de plusieurs milliers de dossiers, elle peut parfois donner un reflet plus proche de la réalité que les essais cliniques, soulignant sur- et sous-traitement. Le programme *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) aux États-Unis est ainsi une source importante de données épidémiologiques sur cette population, comme la base de données Épidémiologie-Stratégie Médico-Économique (ESME) d'Unicancer. Des initiatives de cohortes plus focalisées sur la population âgée, avec recueil prospectif d'items gériatriques existent comme la cohorte francilienne EL-CAPA. Il est cependant indispensable que cette recherche sur les données de vie réelle ne se substitue pas aux essais cliniques prospectifs, avec randomisation le cas échéant, car la sélection des traitements en données de vraie vie est très influencée par les caractéristiques des patients, avec impact important sur les résultats. Les analyses de régression multifactorielles ou les score de propension n'éliminent pas totalement ce risque de biais.
10. Recherche translationnelle explorant les liens entre cancérogenèse et vieillissement, entre traitements anti-cancéreux et vieillissement, avec 5 grandes thématiques : variations de la biologie tumorale selon l'âge, sénescence et épigénétique (dont télomères

et méthylome), cognition, inflammaging et métabolisme (métabolites polaires et lipidiques).

11. Dimension pharmaco-économique : elle est indispensable dans le contexte de l'innovation coûteuse pour en prouver l'utilité : désescalade organisée de certains traitements inutiles et redressement de certains pronostics sévères.

Enfin, si le développement de la recherche clinique est une des 4 missions clés des UCOG, la collaboration internationale est indispensable lorsque les questions stratégiques posées nécessitent des effectifs importants et/ou une action de soutien au niveau des instances réglementaires européennes, comme l'European Medicines Agency (EMA). Les groupes coopérateurs comme le *Older Adults Council* de l'EORTC ainsi que la SIOG sont donc essentiels pour soutenir et conduire cette action.

RÉFÉRENCES

DIALOG <https://dialog-oncogeriatric.fr/>

Guigay J, Auperin A, Mertens C, Even C, Geoffrois L, Cupissol D, *et al.* Personalized treatment according to geriatric assessment in first-line recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell cancer (HNSCC) patients aged 70 or over: ELAN (ELderly heAd and Neck cancer) FIT and UNFIT trials. *Ann Oncol* 2019 ; 30 (Suppl 5) : Abstract 1110O.

Li D, Sun CL, Kim H, Soto-Perez-de-Celis E, Chung V, Koczywas M, *et al.* Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021 ; 7 : e214158.

Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A, *et al.* Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet* 2021 ; 398 : 1894-904.

Paillaud E, Soubeyran P, Caillet P, Cudennec T, Brain E, Terret C, *et al.* Multidisciplinary development of the Geriatric Core Dataset for clinical research in older patients with cancer: A French initiative with international survey. *Eur J Cancer* 2018 ; 103 : 61-8.

Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer Elderly Task Force. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1922-6.

UNICANCER <http://www.unicancer.fr>

Wildiers H, Mauer M, Pallis A, Hurria A, Mohile SG, Luciani A, *et al.* End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer-Alliance for Clinical Trials in Oncology-International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3711-8.

LE GERIATRIC CORE DATA SET (G-CODE)

Elena Paillaud

20

Introduction

Le G-CODE est un set minimal de données gériatriques à utiliser en recherche clinique permettant de décrire la population âgée atteinte d'un cancer et d'uniformiser le recueil de données gériatriques dans les essais thérapeutiques. Ce set minimal a été construit par des experts gériatres et oncologues français issus de l'intergroupe DIALOG selon une méthode de consensus de type DELPHI adaptée puis validée au niveau national puis international par deux groupes successifs comprenant des cancérologues, des gériatres, des techniciens de recherche clinique et des infirmières selon une méthode d'appropriation RAND adaptée. Le G-CODE comprend 2 questions évaluant l'environnement social, les activités de base de la vie quotidienne (6-ADL) et instrumentales 4-IADL pour l'autonomie, le *Timed Get Up and Go test* ou vitesse de marche pour la mobilité, la perte de poids non intentionnelle en 6 mois et l'indice de masse corporelle pour la nutrition, le rappel des 3 mots et le test de l'horloge pour la cognition, le *Mini Geriatric Depression Scale* (Mini-GDS) pour la dépression, l'*updated Charlson index score* pour la comorbidité.

Construction du G-CODE

Ce G-CODE est une évaluation gériatrique minimale conçue pour être courte et facilement réalisable par les oncérologues, les attachés de recherche clinique ou les infirmières lors de l'inclusion des malades âgés de 70 ans et plus atteints d'un cancer dans les essais thérapeutiques¹.

Cette évaluation repose sur des outils de mesure validés et reproductibles et explore les 7 domaines gériatriques de l'évaluation gériatrique approfondie comprenant l'environnement social, le statut fonctionnel, la mobilité, le statut nutritionnel, le statut cognitif, le statut thymique et les comorbidités.

La méthode utilisée pour aboutir à la définition du G-CODE est une méthode de consensus de type DELPHI. Cette méthode de consensus formalise le degré d'accord entre experts par une cotation itérative, individuelle et anonyme avec retour d'information.

Un groupe de pilotage issu du groupe DIALOG, constitué de 4 oncologues, 3 gériatres, 1 épidémiologiste a défini le rationnel scientifique et la procédure, a désigné les experts et organisé le consensus.

Un groupe de cotation de 14 experts gériatres français, formés à l'oncogériatrie, a défini la liste initiale des items à partir de la littérature et des recommandations faites par les sociétés savantes : SIOG, EORTC et NCCN et a coté les outils selon une méthode DELPHI adaptée.

Le processus de consensus s'est déroulé en 6 étapes :

- recherche bibliographique ;
- constitution de la liste initiale des outils de mesure à utiliser pour chacun des 7 domaines lors d'une réunion plénière ;
- cotation individuelle et anonyme par les 14 gériatres experts de la pertinence des outils sélectionnés avec 3 tours ;
- restitution entre chaque tour aux gériatres experts des résultats obtenus ;
- présentation finale au groupe de pilotage des résultats des 3 tours de cotation et détermination de la liste finale des 10 outils gériatriques de mesure constituant le G-CODE.

- la dernière étape de ce processus de création de cette mini-évaluation gériatrique pour la recherche clinique a été la validation du G-CODE par appropriation par successivement un jury national de 42 professionnels de 20 villes différentes puis un jury international de 31 professionnels de 13 pays différents selon une méthodologie RAND (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II Instrument*).

Les jury national et international étaient constitués d'oncologues, de radiothérapeutes, de chirurgiens, d'infirmières, de gériatres et de techniciens de recherche.

Composition du G-CODE

Ce G-CODE est constitué des outils suivants par domaine exploré² (Tableau 1) :

- **Social** : 2 questions
- **Autonomie** : activités de base et instrumentales de la vie quotidienne (ADL-6 ; 4-IAD)^{3,4}
- **Mobilité** : *Timed Get Up and Go test* (TGUG)⁵
- **Nutrition** : perte de poids non intentionnelle en 6 mois et IMC
- **Cognition** : rappel des 3 mots et test de l'horloge^{6,7}
- **État thymique** : *Mini-Geriatric Depression Scale* (Mini-GDS)⁸
- **Comorbidité** : *updated Charlson index score*⁹

Tableau 1 : *Questionnaire G-CODE Geriatric-Core Dataset*

<p>Statut Social : 2 questions</p> <p>« Vivez-vous seul ? » O/N, * Pour les patients vivant en EHPAD/maison de retraite, la réponse est non. « Avez-vous une personne ou un soignant capable de vous aider ? », O/N * Répondre oui à la question veut dire que le patient a un aidant principal ou un cercle familial, d'amis ou de voisins capables de l'aider.</p>
<p>Autonomie : ADL, 4-IADL</p> <p>Autonomie au domicile : ADL Score :/6 Coter 1 : autonome ; 1/2 : aide partielle ; 0 : aide totale Hygiène corporelle : Habillage : Aller aux toilettes : Marche : Continence : Repas :</p> <p>Autonomie au domicile : IADL Score :/4 Coter 1 : apte ; 0 : non apte Aptitude à utiliser le téléphone : Moyens de transport : Responsabilité à l'égard de son traitement : Aptitude à manipuler l'argent :</p>
<p>Mobilité : <i>Timed Get Up and Go test</i></p> <p>Lors de l'évaluation, la personne évaluée doit être assise, le dos bien appuyé au dossier de la chaise. L'évaluateur doit donner les directives suivantes : « À la commande GO, vous devrez vous lever, marcher trois mètres à une vitesse habituelle, vous retourner et revenir vous asseoir sur la chaise le dos appuyé. Il doit démarrer le chronomètre à « Go » et l'arrêter quand le dos de la personne touche au dossier de la chaise. L'évaluateur doit ensuite inscrire le temps que la personne évaluée a mis à effectuer l'activité.</p> <p>Inviter la personne à :</p> <ul style="list-style-type: none">• Se lever d'un fauteuil avec accoudoirs :• Traverser la pièce - distance de 3 mètres :• Faire demi-tour :• Revenir s'asseoir : <p>Fait : 1 ; Ne fait pas : 0 ; Non réalisable Score : ____/4 Temps nécessaire : ____ secondes.</p>

Nutrition : perte de poids non intentionnelle en 6 mois et Indice de masse corporelle

Perte de poids non intentionnelle en 6 mois
Indice de masse corporelle (poids en kg/ (taille en m)²)

Cognition : Rappel des 3 mots et test de l'horloge

a. Rappel des 3 mots : l'examinateur demande à mémoriser les trois mots suivants :

- Clé
- Citron
- Ballon

b. Test de l'horloge

L'examinateur dessine une horloge et demande au patient de placer les chiffres indiquant les heures dans le cadran (de 1 à 12), puis d'indiquer 11 h 10 avec les aiguilles.

Horloge correct : Oui/Non ; Score = 2 ou 0

c. Rappel des 3 mots : Score = 0-3 (1 point par mot correct)

État thymique : Mini-GDS

L'examinateur pose les 4 questions suivantes :

- Vous sentez-vous souvent découragé(e) et triste ?

Oui = 1 Non = 0

- Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?

Oui = 1 Non = 0

- Êtes-vous heureux(se) la plupart du temps ?

Oui = 0 Non = 1

- Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ? Oui = 1 Non = 0

Score ____ / 4

Comorbidité : Index de morbidité de Charlson ajusté (max = 24)

Cocher les cases des pathologies présentes et compter les points (le cancer doit être coté) :

Tumeur solide métastatique : 6 pts

- SIDA : 4 pts

- Maladie hépatique modérée à sévère : 4 pts

- N'importe quelle tumeur incluant leucémie et lymphome : 2 pts

- Maladie hépatique légère : 2 pts

- Hémiparésie : 2 pts

- Insuffisance cardiaque congestive : 2 pts

- Démence : 2 pts

- Maladie chronique pulmonaire : 1 pt

- Maladie rhumatologique : 1 pt

- Maladie rénale : 1 pt

- Diabète avec complications chroniques : 1 pt

Score maximum : .../24

RÉFÉRENCES

- ¹ Paillaud E, Soubeyran P, Caillet P, Cudennec T, Brain E, Terret C, et al. Multidisciplinary development of the Geriatric Core Dataset for clinical research in older patients with cancer: A French initiative with international survey. *Eur J Cancer* 2018 ; 103 : 61-8.
- ² Paillaud E, Caillet P, Cudennec T, Fossey-Diaz V, Liuu E, Boulahssass R, et al. Le Geriatric COre Data sEt (G-CODE) : un nouvel outil pour la recherche clinique en oncogériatrie. *JOG J Oncogériatr* 2018 ; 9 : 1-6.
- ³ Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged: The index of ADL - A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963 ; 185 : 914-9.
- ⁴ Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Letenneur L. Four Instrumental Activities of Daily Living Score as a predictor of one-year incident dementia. *Age Ageing* 1993 ; 22 : 457-63.
- ⁵ Podsiadlo D, Richardson S. The Timed "Up & Go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 39 : 142-8.
- ⁶ Borson S, Brush M, Gil E, Scanlan J, Vitaliano P, Chen J, et al. The Clock Drawing Test: utility for dementia detection in multiethnic elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999 ; 54 : M534-40.
- ⁷ Borson S, Scanlan JM, Watanabe J, Tu SP, Lessig M. Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample. *J Am Geriatr Soc* 2005 ; 53 : 871-4.
- ⁸ Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. Development and contribution of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale. *Encephale* 1997 ; 23 : 91-9.
- ⁹ Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011 ; 173 : 676-8.

SOINS PALLIATIFS

Michel Denis

21

Introduction

La SFAP (Société française d'accompagnement et de soins palliatifs) définit les soins palliatifs comme des soins actifs et continus pratiqués par une équipe pluridisciplinaire en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité du patient et à soutenir son entourage.

L'OMS (Organisation mondiale de la santé) propose la définition suivante des soins palliatifs : les soins palliatifs sont une approche pour améliorer la qualité de vie des patients (adultes et enfants) et de leur famille, confrontés aux problèmes liés à des maladies potentiellement mortelles. Ils préviennent et soulagent les souffrances grâce à la reconnaissance précoce, l'évaluation correcte et le traitement de la douleur et des autres problèmes qu'ils soient d'ordre physique, psychosocial ou spirituel.

Les patients pris en charge en gériatrie sont pour leur grande majorité dans des situations complexes qui associent une multiplicité des pathologies, une évolution progressive des symptômes avec des allers-retours entre aggravations et phase de stabilité, et des troubles

cognitifs. Leurs prises en charge par les équipes de gériatrie intègrent très tôt une expertise multidimensionnelle clinique, psychologique et sociale.

Lorsqu'une personne âgée est atteinte d'une pathologie cancéreuse, elle demeure dans sa spécificité gériatrique et ne rejoint pas la situation du sujet jeune cancéreux.

Du fait du profil des patients gériatriques, le champ commun entre la démarche gériatrique et palliative est très étendu.

Dans le contexte spécifique de l'oncogériatrie, l'un des enjeux sera de cibler, d'identifier le juste moment où les soins palliatifs vont s'inviter dans la prise en charge du patient.

Par ailleurs, en France, la loi du droit des personnes en fin de vie a évolué depuis une vingtaine d'années, elle valorise l'autonomie du patient, interdit l'obstination thérapeutique déraisonnable, et permet de mettre en œuvre une sédation profonde maintenue jusqu'au décès sous certaines conditions. Il est impératif d'en avoir une bonne connaissance, et de connaître les modalités de son application en gériatrie où les personnes n'ont souvent plus la possibilité d'exprimer leurs souhaits quant à leur prise en charge.

Tout patient cancéreux en phase palliative est susceptible d'être exposé à divers symptômes parmi lesquels la douleur figure au premier plan. Cependant d'autres sources de souffrances physiques et psychiques devront être prises en charge. Chez la personne âgée aux nombreuses comorbidités, l'évaluation et le traitement de ces symptômes est un défi. Ce chapitre propose des repères pour se confronter à cette complexité.

Appréhender et initier la dimension palliative dans le parcours du patient

Il ne s'agit pas d'opposer une approche gériatrique qui serait orientée vers des objectifs curatifs, à une approche palliative, qui tournerait résolument le dos aux thérapeutiques visant à prolonger la vie. Une telle démarche exposerait le patient au double risque d'acharnement thérapeutique ou d'abandon thérapeutique prématuré.

Il faut trouver, définir des repères qui nous permettent de mettre en œuvre une prise en charge à la croisée des cultures gériatriques et palliatives.

Sur quoi appuyer son argumentation en faveur d'une prise en charge palliative lorsque l'on s'interroge sur la dimension prioritaire des soins, au moment où les traitements anticancéreux montrent leurs limites en termes d'efficacité et que le patient s'altère ?

Bien souvent le patient aura fait l'objet d'une évaluation spécifique complète, comportant une évaluation gériatrique standardisée, une évaluation de la fragilité et l'identification de la présence d'un ou plusieurs syndromes gériatriques.

Ces échelles ont bien sûr une valeur indicative reconnue sur l'autonomie, la qualité de vie et la mortalité. Elles mettent en évidence le caractère irréversible ou non de l'état pathologique et la possibilité d'une compensation d'un handicap. Ces éléments participent à identifier les soins prioritaires et les objectifs de la prise en charge. Par conséquent ils constituent une aide à l'identification du moment où les soins palliatifs peuvent intervenir.

Cependant ils comportent des limites. L'évaluation standardisée est lourde à mettre en place. D'autre part ces trois outils ne prennent pas en compte de façon ciblée la dynamique évolutive de la maladie, ni le positionnement du patient sur sa prise en charge.

De leur côté les soins palliatifs ont développé des échelles qui aident à repérer le moment où une démarche palliative doit être engagée en gériatrie.

En 1995, le Dr Sebag Lanoë¹ a proposé une liste de dix questions qui intègre la gravité du processus pathologique et les perceptions du malade, de son entourage, et des soignants.

En 2016, un groupe de la SFAP élabore l'échelle Pallia 10 géronto dont le but est d'aider les équipes de gériatrie à repérer le moment où une démarche palliative doit être envisagée. C'est un outil simple qui a pour objectif l'introduction précoce des équipes de soins palliatifs dans le parcours du patient.

En 2017, le Dr S Taurand² propose un modèle de réflexion plus précis qui vise à réduire l'incertitude décisionnelle. La dénomination de ce modèle est FRAG,

chaque lettre correspondant à un domaine d'évaluation :

- F : Fragilité appréciée au travers de l'existence d'un ou plusieurs syndromes gériatriques.
- R : Renoncement, cet item s'inscrit dans la loi Leonetti Clayes de 2016 favorisant l'autonomie du patient dans les décisions qui le concernent en fin de vie. Cet item prend en compte ce qu'exprime le patient ou ce qu'il nous montre dans sa vie quotidienne.
- A : Autonomie, appréhendée par l'utilisation des échelles d'autonomie.
- G : Gravité évolutive, illustrée par les épisodes successifs de décompensation.

Les outils pour aider à insérer les soins palliatifs dans le parcours d'un patient gériatrique cancéreux ne manquent pas et leur multiplication risque d'embrouiller la compréhension d'une situation. Il est donc important de hiérarchiser les moyens mis à notre disposition.

Ainsi il semble pour ce qui concerne l'évaluation gériatrique que les critères de fragilité et de syndromes gériatriques priment. Dans le champ des soins palliatifs, c'est l'échelle pallia 10 géronto qui est l'outil de référence.

Le modèle FRAG est une proposition réflexive intéressante en terme de raisonnement et d'analyse plus précise.

Le cadre légal

Les patients au stade palliatif d'une maladie cancéreuse exposent les équipes médico-soignantes, quel que soit leur lieu d'exercice, à des questionnements d'ordre éthique. La limitation des thérapeutiques curatives ou vitales telles que l'alimentation et l'hydratation, la prise en charge des symptômes réfractaires nécessitant parfois le recours à des traitements au risque de double effet, sont les deux principales situations concernées par ces questionnements.

À cela s'ajoute la nécessité de conduire l'accompagnement des patients au plus proche de leur volonté.

En France, le cadre législatif constitue une aide, un repère, qui guide les décisions et précise les conditions dans lesquelles ces dernières doivent être prises.

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des patients et à la qualité du système de santé, donne la possibilité à toute personne hospitalisée de nommer **une personne de confiance** (désignation faite par écrit et cosignée). Cette dernière assiste le patient dans les différentes démarches médicales, et elle témoigne de sa volonté auprès des équipes médico-soignantes dans l'hypothèse où le patient ne serait plus en état de s'exprimer. La désignation d'une personne de confiance n'est pas obligatoire. Elle vaut pour la durée de l'hospitalisation ou un temps plus long. La personne de confiance peut être révoquée par le patient à tout moment.

La loi du 2 février 2016³ créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie (Loi Leonetti Clayes) renforce l'accès aux volontés du patient ainsi que leur poids sur les décisions de prise en charge. Elle précise la notion d'obstination thérapeutique déraisonnable et l'interdit, elle autorise le risque de double effet de thérapeutiques sous certaines conditions, et elle donne le droit au patient à ce qu'une sédation profonde maintenue jusqu'au décès soit mise en œuvre sous 3 conditions.

L'accès aux volontés du patient est objectivé par la rédaction des **directives anticipées**. Elles permettent au patient d'exprimer ses souhaits relatifs à sa fin de vie en ce qui concerne les conditions de la poursuite, de la limitation, de l'arrêt ou du refus de traitement ou d'actes médicaux.

Elles sont révisables et révocables à tout moment. Elles s'imposent aux médecins sauf en cas d'urgence vitale, le temps de faire une évaluation complète.

Leur rédaction peut être aidée par un modèle proposé par l'HAS. Elles doivent être faciles d'accès, pour cela il est conseillé au patient d'informer son médecin et ses proches de leur existence et du lieu de leur conservation. Elles peuvent figurer sur le dossier médical partagé. Toute personne majeure peut rédiger ses directives anticipées⁴.

Lorsqu'une personne fait l'objet d'une mesure de tutelle, elle peut rédiger des directives anticipées et désigner une personne de confiance avec l'autorisation du juge ou du conseil de famille s'il a été constitué.

Il existe une hiérarchisation dans l'accès aux volontés du patient. Lorsque le patient est en aptitude d'exprimer sa volonté, c'est ce qu'il dit qui prime sur les directives anticipées, et les informations rapportées par la personne de confiance ou les proches. Lorsque le patient n'est plus en aptitude d'exprimer ses volontés, les directives anticipées priment sur le témoignage de la personne de confiance, qui lui-même prime sur tout autre témoignage de la famille ou des proches.

Toujours dans le cadre du respect de la volonté des patients en fin de vie, la loi précise que toute personne a le droit de refuser un traitement. Dans ces conditions, le médecin a l'obligation de respecter la volonté du patient. S'il y a un risque de décès, le patient doit réitérer sa décision dans un délai raisonnable non défini par la loi.

L'obstination thérapeutique déraisonnable (ou acharnement thérapeutique) est définie par la loi de la façon suivante : tous les actes de soins, d'investigations ou thérapeutiques ne doivent pas être mis en œuvre ou poursuivis lorsqu'ils apparaissent inutiles et disproportionnés, ou lorsqu'ils n'ont d'autre effet que le maintien artificiel de la vie. Ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris conformément à la volonté du patient. Si ce dernier n'est pas en mesure de s'exprimer, leur arrêt ou leur non mise en œuvre se fera à l'issue d'une procédure collégiale définie par le décret du 3 août 2016⁵.

La loi précise que la nutrition et l'hydratation artificielles constituent des traitements, et peuvent être soumis au questionnement de l'obstination thérapeutique déraisonnable.

Le double effet : lorsque le patient en phase avancée ou terminale d'une maladie présente une souffrance réfractaire, le médecin met en place l'ensemble des traitements antalgiques et sédatifs même s'ils peuvent avoir comme effet d'abréger la vie. La loi précise qu'il doit en informer le patient, la personne de confiance et la famille ou un des proches.

Le droit pour un patient en fin de vie à bénéficier d'une sédation profonde et continue, maintenue jusqu'au décès : la loi autorise un patient atteint d'une affection grave et incurable qui souhaite éviter toute souffrance et ne pas subir d'obstination déraisonnable, à demander une sédation profonde maintenue jusqu'au décès sous deux conditions :

1. son pronostic de vie est engagé à court terme et il présente une souffrance réfractaire aux traitements ;
2. le patient décide d'arrêter un traitement, décision qui engage son pronostic vital à court terme, et est susceptible d'entraîner une souffrance insupportable.

Par ailleurs, lorsque le patient ne peut pas exprimer sa volonté, au titre du refus d'obstination déraisonnable le médecin peut arrêter un traitement de maintien en vie. Dans ces conditions il applique une sédation profonde et continue jusqu'au décès.

Quel que soit le contexte, cette sédation profonde maintenue jusqu'au décès est mise en œuvre à l'issue d'une procédure collégiale faisant intervenir une équipe de soins palliatifs, afin de vérifier que les conditions d'application prévues par la loi sont remplies.

La loi précise que la sédation profonde maintenue jusqu'au décès peut être mise en œuvre au domicile du patient.

La loi n'a pas pour prétention de répondre à toutes les situations délicates de fin de vie. Cependant, elle constitue un renforcement du droit des patients, et un référentiel pour les professionnels de santé très utiles dans le processus réflexif décisionnel.

Symptômes et prise en charge

La majorité des études menées auprès des patients cancéreux en prise en charge palliative montre que les symptômes inconfortables les plus souvent rencontrés sont la douleur, les troubles respiratoires, les troubles digestifs et les troubles neuropsychiques.

Souvent ils coexistent chez un même patient, leur évaluation et leur prise en charge est une nécessité car ils affectent considérablement la qualité de vie.

Chez la personne âgée, des problématiques spécifiques se posent du fait de la fragilité des patients et de la présence fréquente de troubles cognitifs et neurosensoriels. L'évaluation de la douleur qui repose en grande partie sur l'interrogatoire risque d'être limitée, surtout pour dépister une douleur neuropathique. La prise en charge thérapeutique devra prendre en compte la fragilité des patients, et une considération du rapport bénéfice risque guidera la main du prescripteur.

Quels que soient les symptômes, quelques grands principes régissent leur prise en charge. Il faut choisir la voie d'administration la plus simple et durable. Il est impératif d'éliminer des étiologies réversibles tel qu'un fécalome ou une rétention d'urine à l'origine de douleurs et de troubles neuropsychiques. Enfin l'adage « *Start low - go slow* » est fondamental lors de la prescription des traitements médicamenteux⁶.

La douleur

• *L'évaluation quantitative et qualitative*

La douleur doit être systématiquement recherchée dans ce contexte d'oncogériatrie. Ce temps d'évaluation comporte deux phases, une évaluation quantitative qui permet de détecter la douleur, et une évaluation qualitative qui permet entre autre de démasquer une douleur neuropathique dont l'incidence est plus importante en gériatrie et en oncologie.

L'autoévaluation doit être utilisée si elle est possible à l'aide d'échelles simples telles que l'échelle numérique (EN), l'échelle d'évaluation analogique (EVA) qui nécessite une capacité d'abstraction et l'échelle verbale simple (EVS).

En présence de troubles neuropsychiques, les échelles d'hétéro-évaluation seront utilisées (DOLOPLUS, ECPA, ALGOPLUS), rappelons ici la simplicité de l'échelle ALGOPLUS.

La limite de toutes ces échelles est leur impossibilité à dépister la douleur neuropathique. Le DN 4 est la seule échelle validée qui permet de détecter une douleur neuropathique.

Elle est très sensible (80 %) et très spécifique (90 %). Elle nécessite une participation du patient car sur les 10 items abordés, 7 sont recueillis à l'interrogatoire. En gériatrie, son utilisation est limitée du fait de la fréquence des troubles cognitifs des patients.

Mais alors comment repérer une douleur neuropathique chez les patients dyscommunicants ?

Un process en 2 étapes peut être proposé :

Dans un premier temps, il est intéressant de se poser 4 questions :

1. Y a-t-il des moments où l'utilisation du DN 4 est possible ?
2. Certains items du DN 4 sont repérables chez ces patients. Il s'agit des démangeaisons, de l'hypoesthésie à la piqûre et des allodynies provoquées par le toucher, le frottement, le chaud ou le froid.
3. L'hétéro-évaluation permet-elle de préciser une zone douloureuse ?
4. Y a-t-il des éléments historiques de lésions ou de maladie affectant le système neurologique ?

Cette première étape permet de répondre à un ensemble de 4 autres questions correspondant à un système gradué de diagnostic des douleurs neuropathiques, proposé par l'équipe de R-D Treede⁷.

1. La douleur a une distribution neuroanatomique possible : oui/non ;
2. Histoire clinique de lésion ou de maladie affectant le système neurosensoriel périphérique ou central : oui/non ;
3. Démonstration d'une distribution neuroanatomique plausible par au moins un test à l'examen clinique (recherche des troubles de la sensibilité) : oui/non ;
4. Démonstration de la lésion ou de la maladie en cause par au moins un test : oui/non ;

Le diagnostic de douleur neuropathique peut alors être posé avec plus ou moins de certitude en fonction de la réponse aux questions :

- Une réponse positive à la première et la seconde question indique une douleur neuropathique hypothétique.
- Une réponse positive à la première, la seconde et la troisième ou la quatrième question indique une douleur neuropathique probable.
- Une réponse positive à l'ensemble des questions indique une douleur neuropathique définie.

• ***L'évaluation du profil évolutif***

Conjointement à l'évaluation quantitative et qualitative de la douleur, il est important de détecter son profil évolutif. Y a-t-il une douleur de fond ? Si oui, un traitement quotidien sera à envisager. Y a-t-il des incidents douloureux transitoires spontanés ou provoqués ? Les premiers seront traités par des antalgiques à la demande, les seconds nécessiteront la mise en place d'avant soins.

Au sujet des incidents douloureux transitoires spontanés, il est important de repérer les ADP (Accidents douloureux paroxystiques), au cours desquels la douleur maximale s'installe en moins de 3 mn et sa durée est d'environ 1 h 30. Ces épisodes relèvent d'un traitement spécifique.

• *Traitement de la douleur par excès de nociception*

Il est recommandé de respecter les paliers de l'OMS.

Le palier 1 est représenté par le paracétamol qui peut être utilisé en première intention jusqu'à la posologie de 4 g/jour en respectant un intervalle d'au minimum quatre heures entre deux prises.

Le palier 2 regroupe les opioïdes faibles représentés par les associations de paracétamol et codéine, de paracétamol et poudre d'opium, et le tramadol seul ou en association avec du paracétamol. Il n'est pas conseillé chez les personnes âgées d'utiliser des antalgiques contenant du tramadol qui très souvent sont mal supportés. Certaines équipes conseillent chez les personnes âgées en oncologie d'éviter le palier 2, et de passer directement au palier 3 lorsque la douleur n'est pas contrôlée par le paracétamol.

Le palier 3 regroupe les opioïdes forts, à savoir la morphine, l'oxycodone, le fentanyl. Ils constituent le traitement de choix des douleurs cancéreuses résistantes au palier 1. Ils peuvent être administrés par voie orale, sous-cutanée, intraveineuse ou transcutanée sous forme de patch.

Afin d'optimiser leur tolérance il est impératif d'appliquer la règle du « *start low - go slow* ».

En ce qui concerne la prise en charge d'un fond douloureux, la prescription de sirop de sulfate de morphine (ORAMORPH) à la posologie de 2 ou 3 mg par voie orale toutes les 8 heures est recommandée chez le patient âgé et fragile. La possibilité d'interdoses de 2 mg en cas de douleur intercurrente sera donnée avec un maximum de quatre prises d'interdoses par jour et un intervalle entre deux prises d'une heure. Le relais pourra être pris par une forme orale à libération prolongée administrée en deux prises par jour à douze heures d'intervalle, dont la posologie sera établie selon la dose totale de sirop de morphine donnée sur les 24 heures.

Le même raisonnement peut être retenu avec l'oxycodone.

Si la voie orale est impossible, la voie sous-cutanée peut être utilisée avec le chlorhydrate de morphine et en réduisant les posologies de 2 mg à 1,5 mg.

Cette méthode permet un réajustement rapide des posologies en fonction des douleurs et de la tolérance.

De son côté, le fentanyl est réservé aux douleurs équilibrées, en relais d'un morphinique oral ou sous-cutané. Il faut avoir en tête que le patch de fentanyl de 12 µg heure correspond à une prise orale de 20 mg de morphine par 24 heures.

Une application téléchargeable nommée OPIOconvert, éditée par les 3 sociétés savantes (SFAP, ASSOS, SFETD) permet de passer d'un morphinique à un autre dans le respect des règles d'équianalgésie.

Une fois le traitement de fond établi, les incidents douloureux transitoires, qu'ils soient spontanés ou provoqués par les soins, seront traités par des interdoses par voie orale ou sous-cutanée dont la posologie sera d'1/10^e à 1/6^e de la dose journalière. Une limite de 6 interdoses par jour avec une période d'interdiction d'une heure entre deux interdoses est la règle.

Dans l'organisation des soins et l'évaluation du soulagement des incidents douloureux, il est important de connaître le délai d'action de ces interdoses. Il est de 30 à 60 minutes pour les voies orale et sous-cutanée.

Les ADP (Accidents douloureux paroxystiques) sont gérés par des interdoses de fentanyl transmuqueux (abstral, instanyl, etc.) qui nécessitent l'aide d'une équipe expérimentée pour leur mise en place.

Tout traitement morphinique sera obligatoirement accompagné de la prescription d'un laxatif dès l'instauration du traitement.

Au commencement d'un traitement morphinique et tout au long de celui-ci, il est nécessaire de rester vigilant à l'apparition de signes de surdosage. Ces derniers sont objectivés par une somnolence, premier signe de surdosage, associée à une fréquence respiratoire inférieure ou égale à 10/mn. Lorsqu'un surdosage intervient, un traitement par naloxone peut être nécessaire.

Les soins douloureux peuvent être aussi pris en charge par le MEOPA, mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène. Il est intéressant pour les actes douloureux de courte durée (moins d'une heure), car il a un effet antalgique en quelques minutes. Il nécessite la coopération du patient. Les contre-indications sont l'hypertension intracrânienne, le syndrome occlusif et les troubles de la vigilance.

• *Traitement des douleurs neuropathiques*

Le soulagement des douleurs neuropathiques est difficile à obtenir. Il relève de traitements médicamenteux spécifiques qui ont une action sur le système nerveux central, et sont pourvoyeurs d'effets indésirables neuropsychiques et cardiaques pour certains d'entre eux. Leur utilisation doit être prudente chez la personne âgée de plus de 75 ans.

Les propositions thérapeutiques qui suivent sont inspirées des recommandations françaises éditées en 2020⁸.

266

En cas de douleurs neuropathiques périphériques avec une zone douloureuse peu étendue, et une sensibilité résiduelle conservée aux stimulations mécaniques ou thermiques, les emplâtres de lidocaïne (1 à 3 emplâtres/j) et/ou la neurostimulation transcutanée (TENS) sont préconisés en première intention. En France, la TENS n'est malheureusement remboursée que si elle est prescrite par une structure douleurs chroniques.

En cas de douleurs neuropathiques périphériques ou centrales, lorsque la zone douloureuse est étendue, le recours aux traitements médicamenteux peut s'avérer nécessaire. En première intention, il est recommandé d'utiliser la duloxétine à la posologie de 60 à 120 mg/jour, ou la gabapentine à la posologie de 900 à 3 600 mg/jour, ou un antidépresseur tricyclique en commençant par 5 mg/jour, sans dépasser 75 mg/j chez le sujet de plus de 70 ans.

En cas d'échec ou d'intolérance, la prégabaline peut être utilisée aux posologies allant de 150 à 600 mg/jour. Une autre alternative consiste en une association d'un antidépresseur à un gabapentinoïde aux posologies suivantes : 60 mg de duloxétine ou 25 à 75 mg de tricycliques + 1 200 à 1 800 mg de gabapentine ou 150 à 300 mg de prégabaline.

Les posologies indiquées sont bien sûr à adapter au métabolisme et à la fragilité du sujet âgé.

Il est conseillé de maintenir ces traitements à dose bien tolérée six semaines à chaque étape avant de prendre la décision de passer à l'étape suivante.

- **Les coantalgiques**

Les corticoïdes dans le contexte de l'oncogériatrie semblent être les coantalgiques les plus intéressants de par leur action anti-inflammatoire péritumorale.

La méthadone en sirop à faible posologie (2 mg 2 à 3 fois par jour) constitue une possibilité thérapeutique intéressante en cas de douleurs neuropathiques ou de phénomènes d'hyperalgésie⁹.

- **Les douleurs réfractaires**

Toutes tumeurs qui se développent à proximité de plexus ou de troncs nerveux (tumeurs pelviennes, tumeur de l'apex pulmonaire) sont susceptibles d'entraîner des douleurs qui résistent à un traitement antalgique bien conduit. Elles seront alors considérées comme des douleurs réfractaires relevant d'une prise en charge médicamenteuse particulière (kétamine, fentanyl injectable, méphénon...) ou invasive (analgésie intrathécale, bloc nerveux...) nécessitant l'expertise d'une équipe de soins palliatifs ou de la douleur¹⁰.

Symptômes respiratoires

Les deux symptômes respiratoires les plus fréquents à la phase palliative d'une maladie cancéreuse sont la dyspnée et l'encombrement.

Il faut, avant d'envisager un traitement symptomatique à visée uniquement de confort, évoquer les étiologies curables possibles, et discuter au vu du rapport bénéfice-risque la réalisation d'examens complémentaires et la prescription de traitements spécifiques.

- **La dyspnée**

Elle touche selon les études de 32 à 79 % des patients atteints d'un cancer avancé. Elle est définie comme une expérience subjective d'inconfort respiratoire, qui se traduit dans le discours du patient selon des sensations

qualitatives à type d'oppression thoracique, de serrement, de sensation d'effort respiratoire et au maximum de sensations d'étouffement ou de suffocation. Seule la personne qui l'éprouve peut en rendre compte.

Il n'existe pas d'échelle spécifique d'auto-évaluation d'une dyspnée. Cependant les échelles numériques, visuelles analogiques ou verbales simples utilisées pour l'évaluation de la douleur peuvent l'être en cas de dyspnée.

Il existe une échelle, la *Respiratory Distress Observation Scale*, qui permet d'évaluer l'intensité d'une dyspnée chez un patient non communicant¹¹.

Un score supérieur à 3 sur 16 permet de détecter une dyspnée modérée à sévère.

Le traitement symptomatique d'une dyspnée repose dans un premier temps sur des mesures générales de bon sens. Bonne ventilation de la chambre, atmosphère calme, limitation des dépenses énergétiques (toilettes, visites, déplacements, etc.), positionnement dans le lit, port de vêtements amples, sont autant de détails qui doivent être pris en compte.

Il est important en cas d'encombrement de se poser la question du bienfait d'une physiothérapie qui privilégiera les massages et vibrations pariétales.

L'oxygénothérapie est souvent sans effet sur la saturation en oxygène mais apporte un soulagement car elle rassure le patient et ses proches.

Les traitements médicamenteux reposent sur les opioïdes et les anxiolytiques. Chez les patients naïfs en morphiniques, les posologies de sulfate de morphine de 2 à 2,5 mg *per os* ou de chlorhydrate de morphine d'1,5 mg en SC toutes les quatre heures sont préconisées.

Pour des patients sous morphiniques, il est conseillé une majoration d'au maximum 25 % du traitement de fond ; une autre solution est de traiter la dyspnée uniquement par des interdoses de morphinique dont la posologie sera d'un dixième de la dose journalière.

En ce qui concerne les anxiolytiques, il faudra préférer les benzodiazépines à demi-vie courte tel que l'oxazépam 10 mg prescrit par demi-comprimé. Lorsque la voie

orale n'est pas possible, le midazolam peut alors être prescrit par voie I.V. ou SC à des doses allant de 0,5 à 1 mg toutes les 30 minutes.

Les techniques d'hypnose de relaxation ou de musicothérapie ont toute leur place car elles permettent au patient de détourner son attention.

• *L'encombrement de fin de vie*

Nous aborderons ici les encombrements présents à la phase terminale lorsque le pronostic de vie est engagé à court terme (quelques heures à quelques jours).

En 2012, une étude montrait une prévalence moyenne des râles de fin de vie à 35 % chez les patients en soins palliatifs. Ce symptôme a un impact négatif sur les soignants et l'entourage des patients. Une étude menée en 2004, s'intéressant aux perceptions des proches, montre que 46 % d'entre eux se trouvent en détresse face à ce symptôme.

Il n'existe pas d'échelle validée pour évaluer l'encombrement de fin de vie. Cependant la littérature fait état d'une échelle très simple d'utilisation, la *Victoria Respiratory Congestion Scale* qui permet une classification des râles en fonction de leur niveau sonore.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été identifiés. En 2008, Vinay¹² propose une classification des râles de fin de vie en fonction de leur mécanisme étiologique :

- Le type 1 est représenté par des râles consécutifs à une stimulation cholinergique due à une augmentation du tonus du système parasympathique (vasodilatation locale) qui entraîne une production de mucus. Cette catégorie répond bien aux antisécrétoires ;
- Le type 2 est représenté par des râles consécutifs à un mécanisme local (évolution locale de la maladie cancéreuse, lymphangite carcinomateuse, infection, etc.). Cette catégorie répond moins bien aux antisécrétoires, les corticoïdes peuvent être un bon recours ainsi que parfois une antibiothérapie ;
- Le type 3 regroupe les râles consécutifs à un mécanisme d'expansion intrapulmonaire avec rétention d'eau. Ces derniers répondent bien aux diurétiques.

La prise en charge symptomatique des encombrements de fin de vie conduit inévitablement à se poser la

question du volume des apports liquidiens. Il faudra les diminuer voire les arrêter.

Les aspirations seront à mener avec prudence pour être le moins traumatiques possible.

Comme nous venons de le noter, une surcharge liquidienne intrapulmonaire pourra être soulagée par la prescription d'un diurétique.

Les antisécrétoires constituent le traitement de référence des râles de fin de vie. En France, deux spécialités sont à disposition des médecins :

- La scopolamine en patch ou en ampoules (0,5 mg en SC). Elle a l'AMM dans les râles agoniques. Les patchs sont réservés aux situations de râles modérés car ils ne permettent pas un réajustement rapide des posologies. Ils doivent être changés toutes les 72 heures. La forme injectable est adaptée aux râles qui sont évolutifs, la dose maximale est de 8 amp./jour. La scopolamine passe la barrière hémato-encéphalique et est responsable de troubles neuropsychiques et d'une mydriase.
- Le butylbromure (en ampoules de 20 mg). Il n'a pas d'AMM pour l'encombrement de fin de vie. La voie d'administration est sous-cutanée ou I.V. La dose maximale par 24 heures est de huit ampoules. Le butylbromure ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

Toute prescription d'antisécrétoires est systématiquement accompagnée de soins de bouche et d'une prescription de larmes artificielles en raison de leur effet asséchant.

Une information claire et compréhensible devra être donnée aux proches avec comme objectif de les rassurer, tant en ce qui concerne le ressenti des patients, que l'arrêt d'une hydratation souvent ressentie comme un abandon ou une euthanasie qui ne se nommerait pas.

Les symptômes digestifs

Nous aborderons les sujets suivants : la constipation, les nausées et vomissements, le hoquet, les syndromes occlusifs.

• *La constipation*

Elle est un souci constant en oncogériatrie et en soins palliatifs du fait du terrain, et des traitements prescrits,

qui pour bon nombre d'entre eux entraînent un ralentissement du transit¹³.

Selon les études, 33 à 95 % des patients hospitalisés en USP et sous opioïdes se plaignent d'une constipation.

Des conseils hygiéno-diététiques doivent être donnés aux patients et à leurs proches. Il faut encourager l'exercice physique même s'il est réduit.

Les laxatifs osmotiques sont donnés en première intention. En cas d'inefficacité au bout de 4 jours, il est possible d'associer un laxatif stimulant. Il faudra s'assurer de l'absence de contre-indications que sont la présence d'une colopathie inflammatoire et d'un syndrome occlusif. Par ailleurs, ils peuvent induire des douleurs abdominales et des diarrhées. Les laxatifs lubrifiants peuvent être une alternative aux laxatifs stimulants, cependant ils sont à éviter en cas de trouble de la déglutition.

Chez les patients sous morphine qui présentent une constipation rebelle malgré un traitement laxatif bien mené, se pose la question de l'intérêt des antagonistes morphiniques périphériques tels que le naloxéol (cp à 12,5 et 25 mg). Ils sont contre-indiqués en cas de cancer ou d'ulcère de la paroi intestinale en raison d'un risque de perforation et en association aux AINS et au bévacizumab. Leurs effets indésirables sont l'apparition de douleurs abdominales, de diarrhées et de nausées. Lorsqu'ils sont prescrits, le traitement laxatif osmotique habituel est maintenu.

Dans le cas particulier des patients présentant des troubles neurologiques d'origine médullaire, des lavements rectaux (Normacol, lavements à l'eau tiède et huile de paraffine) bihebdomadaires associés à des massages abdominaux sont conseillés.

• *Les nausées et vomissements*

Dans ce cas il est intéressant de rechercher une hypercalcémie et une hyponatrémie qui peuvent être corrigées.

Le traitement symptomatique repose sur 2 familles de médicaments : les prokinétiques et les antagonistes à la dopamine. Le chef de file des prokinétiques est le métoclopramide qui stimule le péristaltisme de la partie supérieure du tube digestif. Il est contre-indiqué en cas d'obstacle sur les voies digestives.

L'antagoniste à la dopamine de référence est l'halopéridol. Il a l'AMM dans les vomissements post-radiothérapie. Il est prescrit par voie orale ou sous-cutanée à la posologie initiale de 2 mg deux à trois fois par jour.

Des mesures simples doivent être mises à l'œuvre en accompagnement des traitements médicaux. Elles consistent en une aération suffisante du lieu de vie, la réalisation de soins de bouche qui luttent contre la mauvaise haleine et une réduction de toute stimulation olfactive.

• *Le hoquet*

Il correspond à une contraction brusque involontaire et rythmique du diaphragme. Les mécanismes sont multiples et peuvent être d'origine digestive, thoracique ou cérébrale. Il ne faut jamais mépriser les petites manœuvres (boire un verre d'eau en apnée, traction de la langue), le traitement de première intention est le métoclopramide. L'halopéridol est prescrit en seconde intention. Ces deux médicaments sont prescrits aux mêmes doses que dans le cadre des nausées et vomissements.

• *Le syndrome occlusif*

Les tumeurs digestives sont fréquentes en gériatrie. Le risque d'occlusion par compression intrinsèque ou extrinsèque (carcinose péritonéale) est présent. Cette complication survient dans 10 à 28 % des cancers colorectaux et 20 à 50 % des cancers ovariens.

La symptomatologie clinique permet de distinguer une occlusion digestive haute d'une occlusion digestive basse. En cas d'occlusion haute avec distension gastrique importante, la mise en place d'une sonde nasogastrique d'aspiration est indiquée. Cette dernière apportera un soulagement le temps du délai d'action des autres traitements.

La prise en charge thérapeutique symptomatique d'un syndrome occlusif en soins palliatifs est maintenant bien codifiée¹⁴.

Elle associe des antiémétiques avec en première intention l'halopéridol à la posologie de 5 à 15 mg/jour, des antalgiques au premier rang desquels figure la morphine, les corticoïdes à la posologie de 1 à 4 mg/kg par

jour pendant 5 à 10 jours et des antisécrotoires en commençant par le butylbromure à la posologie de 60 à 120 mg/jour.

Le phloroglucinol n'a pas fait sa preuve d'efficacité.

Les IPP seront prescrits en cas de symptômes digestifs hauts.

Les octroétides sont donnés en seconde intention lors d'un premier épisode d'occlusion. Ils peuvent être prescrits en première intention en cas de récurrence de l'occlusion, rien n'interdit d'associer butylbromure et octroétide. Les soins de bouche, la recherche d'une installation confortable du patient au lit, la réassurance de ce dernier et de ses proches font partie intégrante de la prise en charge de ses occlusions.

Les troubles neuropsychiques

La confusion est le trouble neuropsychique le plus fréquemment rencontré en soins palliatifs. Sa prévalence dans les dernières semaines ou heures de vie est estimée à 60 à 80 %. Elle est de mauvais pronostic^{15,16}.

Bien que la phase d'état s'installe rapidement, elle peut être précédée de prodromes se manifestant par une perturbation du sommeil (insomnie, agitation, inversion du rythme nyctéméral), une modification du comportement avec irritabilité et colère, une compliance moindre aux traitements et une hypersensibilité aux stimulations visuelles ou auditives.

La phase d'état a une présentation polymorphe avec une sémiologie fluctuante dans le temps. Cependant le diagnostic est confirmé par la triade, troubles de la conscience associés à des troubles cognitifs et à des troubles perceptifs à type d'hallucinations et parfois de délire.

Il existe des périodes de lucidité qui entraînent une perplexité anxieuse où le patient se rend compte que quelque chose d'anormal se passe.

Deux formes existent et peuvent concerner un même patient. Une forme ralentie, la plus fréquente en situation palliative, et une forme agitée où les troubles perceptifs sont fréquents.

En gériatrie, la confusion se différencie de la démence par son mode de survenue qui est plus brutal. Cependant

démence et confusion ont en commun les troubles cognitifs, ce qui peut rendre le diagnostic difficile.

Les causes sont multifactorielles, cependant il faut éliminer dès le diagnostic un fécalome et une rétention d'urine qui peuvent être soulagés rapidement. Après cette étape, un inventaire des causes réversibles doit être fait. Elles sont nombreuses : douleurs non contrôlées, troubles métaboliques (hypercalcémie, hyponatrémie), sepsis, anémie, iatrogénie. Il faudra alors discuter, en considérant le rapport bénéfices-risques, d'une prise en charge spécifique de ces étiologies.

La prise en charge de la confusion est particulièrement multi-dimensionnelle¹⁷. L'objectif est de préserver les fonctions cognitives, d'assurer la sécurité des patients, des proches et des équipes soignantes et d'améliorer les symptômes.

Face au patient, un recadrage prudent peut être thérapeutique. Il est important de maintenir les repères temporo-spatiaux et d'instaurer un environnement sécurisant en éliminant tout objet contondant et en maintenant un éclairage modéré à la tombée de la nuit, heure à laquelle très souvent la confusion augmente.

Les proches très démunis ont besoin d'explications sur les causes et la prise en charge.

D'un point de vue médicamenteux chez la personne âgée, il est préférable de commencer par des anxiolytiques à demi-vie courte tel que l'oxazépam ou le midazolam si la voie orale n'est pas possible. En cas de troubles perceptifs avec agitation menaçant la sécurité du patient et de son entourage, le recours aux antipsychotiques est justifié. On commencera par l'halopéridol par voie orale ou sous-cutanée aux posologies de 5 à 15 mg/jour. En cas d'inefficacité, des neuroleptiques plus sédatifs peuvent être prescrits tels que le cyaméazine ou le chlorpromazine. Le recours à une équipe spécialisée est alors recommandé.

Le renoncement à l'alimentation et à l'hydratation

Rappelons qu'alimentation et hydratation médicalement assistées sont maintenant reconnues comme traitement dans la loi française et peuvent par conséquent être soumises au questionnement de l'obstination thérapeutique déraisonnable.

Alimentation et hydratation ont une forte valeur symbolique de vie autant pour les patients que pour leurs proches. Plus la maladie marque son empreinte sur le corps, à proximité de la mort et après beaucoup de renoncements dont celui concernant les traitements curatifs, nous observons un renforcement, surtout de la part des proches, de la valeur symbolique vitale de l'alimentation et de l'hydratation¹⁸. Il s'exprime par une incitation parfois très insistante de la part des proches pour que le malade mange et boive alors qu'il présente des troubles importants de la déglutition et de la vigilance.

Des situations conflictuelles entre proches et équipe médico-soignante peuvent rapidement s'instaurer lors de l'arrêt d'une hydratation ou de l'absence de mise en place de cette dernière. Les soins attentifs avec propositions d'une alimentation plaisir et soins de bouche fréquents peuvent ne pas suffire à atténuer les tensions.

Deux paradigmes s'affrontent. Celui qui se construit sur un modèle médical est physiologique et celui qui trouve ses repères dans des symboles où le discours scientifique n'est pas présent. Ce dernier est partagé par tous, soignants, proches et patients.

Le défi consiste à construire des repères communs.

Les Dr P. Vinay et D. Oriot ont étudié la physiologie du mourir et de l'arrêt de la nutrition et de l'hydratation¹²⁻¹⁹. Leurs articles fournissent et expliquent des mécanismes compréhensibles par tous, tel que celui de la sécrétion endogène d'eau en toute fin de vie (P. Vinay).

Il est fondamental d'aller à la rencontre de ces proches, de leur permettre d'exprimer leurs analyses, et de partager avec eux la valeur symbolique de l'alimentation et de l'hydratation. Dans un second temps, les explications médicales sont données en s'appuyant sur l'expertise médico-soignante, les mécanismes physiologiques de fin de vie, la loi, et en remettant le patient au centre des préoccupations. C'est le chemin pour tenter de construire un paradigme partagé.

Conclusion

Les équipes de soins palliatifs et de gériatrie partagent une approche holistique des patients et une réflexion menée en pluridisciplinarité. De longue date, les soins

palliatifs ont une activité dominée par la prise en charge des patients cancéreux lorsque les traitements spécifiques montrent leurs limites. Les équipes ont acquis une expertise dans ce domaine qui justifie leur insertion dans l'accompagnement des personnes âgées cancéreuses.

Dans une démarche qui met le patient et ses proches au centre des préoccupations, les modes organisationnels sont essentiels pour atteindre les objectifs d'un accompagnement au plus près des volontés de la personne malade. Les unités d'hospitalisations (UGA, USP, SSR, USLD), les équipes mobiles soins palliatifs et gériatriques intra et extra hospitalières, les HDJ, les DAC (Dispositifs d'appui à la coordination) constituent une offre de soins graduée indispensable pour répondre aux besoins des patients et de leurs proches, quel que soit le lieu de vie de la personne malade.

RÉFÉRENCES

276

- ¹ Lefebvre-Chapiro S, Sebag-Lanoë R, Gomas JM. Soins palliatifs et accompagnement en gériatrie. *Revue du soignant en gériatrie* 2006 ; 22 : 12-17.
- ² Taurand S, Loustau M, Batchy C, Taurand P. Appréhender l'incertitude en gériatrie et médecine palliative du sujet âgé : genèse du modèle FRAG. *Médecine palliative* 2017 ; 16 : 152-60.
- ³ Loi du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie. JORF n° 0028.
- ⁴ Arrêté du 3 août 2016 relatif au modèle de directives anticipées. JORF.
- ⁵ Décret n° 2016-1066 du 3 août 2016 relatif aux procédures collégiales. JORF.
- ⁶ Aubert L, Denis M, Cudennec T, Moulias S, Teillet L, Pépin M. Soins palliatifs et accompagnement en gériatrie. *Traité de Médecine Akos* 2021 ; 24 : 1-7.
- ⁷ Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008 ; 70 : 1630-5.
- ⁸ Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur et analgésie* 2020 ; 33 : 101-12.

- ⁹ P. Vinay et le comité de rédaction de la SQMDSP. Contrôle de la douleur neuropathique : la méthadone en coanalgie. *Société québécoise des médecins de soins palliatifs* 2015 ; 52 : 1-53.
- ¹⁰ Raphaël Alluin R, Leheup BF, Piot E. Douleurs réfractaires et sédation-analgésie à la Kétamine. *Médecine palliative* 2018 ; 17 : 232-6.
- ¹¹ Campbell ML, Templin T, Walch J. A respiratory distress observation scale for patients unable to self-report dyspnea. *Journal of palliative medicine* 2010 ; 13 : 285-9.
- ¹² Vinay P, Daneault S, Seck M, Gagnon L, Baass A, Petitclerc C. Physiologie du mourir : sécrétion accrue d'ADH en fin de vie. *Médecine palliative* 2010 ; 11 : 3-9.
- ¹³ Beziaud N, Laval G, groupe de travail du pôle qualité des soins et de l'accompagnement, SFAP. Recommandation pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. *Médecine palliative* 2009 ; 8 : S5-S34.
- ¹⁴ Laval G, Marcelin-Benazech B, groupe de travail pluriprofessionnel et membres de différentes sociétés savantes. Traitement symptomatique de l'occlusion intestinale sur carcinose péritonéale : Recommandations de bonnes pratiques cliniques. *Médecine palliative* 2012 ; 11 : S5-S24.
- ¹⁵ Lavigne B, Villate A, Moreau S, Clément JP. Dépression, anxiété et confusion en soins palliatifs. *Médecine palliative* 2014 ; 13 : 219-225.
- ¹⁶ Guihard N, Stefani L, Villard ML, Mousseau M. Dépistage du syndrome confusionnel en soins palliatifs : étude prospective à l'aide de l'échelle Nu-Desc au centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Médecine palliative* 2008 ; 7 : 121-9.
- ¹⁷ Reich M, Soulié O, Revnic J. Quelle prise en charge de la confusion mentale en soins palliatifs ? *Médecine palliative* 2011 ; 10 : 4-13.
- ¹⁸ Virginie Pérotin. Aspect éthique de la nutrition en fin de vie. *Médecine palliative* 2015 ; 14 : 261-9.
- ¹⁹ Oriot D, Lassaunière JM. Physiopathologie et sémiologie de l'arrêt de nutrition et d'hydratation. *Médecine palliative* 2008 ; 7 : 310-4.



LA CACHEXIE CHEZ L'ADULTE ÂGÉ ATTEINT DE CANCER

*Elena Mori, Laura Biganzoli,
Anna Rachelle Mislant*

22

Introduction

La cachexie cancéreuse est associée à un pronostic plus péjoratif, en particulier chez l'adulte âgé¹. L'âge est un facteur de risque majeur de cancer et de malnutrition. En 2017, environ 70 % des cas de cancer dans le monde ont été diagnostiqués après l'âge de 50 ans, dont 27 % après 70 ans². Globalement, la prévalence de la malnutrition parmi les patients atteints de cancer varie de 20 à 70 %, et 10 à 20 % des décès par cancer sont imputables à la malnutrition et à ses complications plutôt qu'au cancer à proprement parler³. Parmi les adultes de plus de 70 ans, la prévalence de la malnutrition atteint 22,8 à 46,2 %⁴. Le vieillissement étant fréquemment associé à la sarcopénie, aux comorbidités et aux fragilités gériatriques, il est parfois difficile de distinguer les effets de la malnutrition liés à l'âge de ceux liés au cancer car souvent, ils se recourent.

Plusieurs facteurs tels que la maladie, l'âge avancé, la sédentarité ou l'immobilisation contribuent au développement d'un état inflammatoire en favorisant le catabolisme et la dégradation musculaire. Si l'inflammation a été massivement décrite dans la cachexie, d'autres facteurs pourraient également contribuer aux troubles

nutritionnels, comme l'accès limité à la nourriture du fait de problèmes de motricité ou de la pauvreté économique, les syndromes de malabsorption, les troubles cognitifs ou les préférences psychoculturelles. Malgré sa prévalence accrue et son pronostic péjoratif, la cachexie cancéreuse a été peu documentée chez l'adulte âgé en raison du manque de données dû à sa sous-représentation dans les essais cliniques. Ce chapitre met en lumière les conséquences de la cachexie chez l'adulte âgé atteint de cancer et le rôle de l'évaluation et de l'intervention nutritionnelles.

Troubles nutritionnels chez l'adulte âgé atteint de cancer

Les adultes âgés présentent un risque accru de développer des troubles nutritionnels dus au cancer et à la toxicité de son traitement, et/ou à cause de la cachexie et de l'anorexie liées au vieillissement, qui peuvent se manifester de différentes façons. La malnutrition résulte soit d'un apport sous-optimal en nutriments, soit de besoins nutritionnels majorés. Sa prévalence chez l'adulte âgé atteint de cancer varie de 3 à 83 % selon les outils d'évaluation utilisés ainsi que la localisation et le stade du cancer. La malnutrition est associée à une augmentation et un allongement des hospitalisations et à une baisse de la qualité de vie⁵. La sarcopénie est une perte de force et de fonction musculaires. Elle touche jusqu'à 57 % des adultes âgés atteints de cancer et est associée à un risque accru de chutes, de fractures, d'incapacité physique et de mortalité⁶. La cachexie quant à elle se caractérise par une perte de poids irréversible, une fonte musculaire et/ou des réserves de graisses due à la réaction inflammatoire, ou à un processus pathologique, comme le cancer^{7,8}. Le Tableau 1 résume la définition et la classification de la cachexie cancéreuse d'après un consensus international⁸.

Le risque de cachexie augmente selon le type de tumeur et les patients du groupe à très haut risque ont le taux de survie à 5 ans le plus mauvais⁹, comme le montre le Tableau 2. Les symptômes impactant la prise alimentaire, comme le manque d'appétit, la dysphagie, la satiété rapide, la diarrhée ou la constipation, ou encore les nausées ou les vomissements, sont fréquents chez les patients atteints de cancer. Ils sont même souvent présents avant le diagnostic du cancer.

Tableau 1 : *Définition des troubles nutritionnels d'après le consensus international*^{6,8}.

Malnutrition : état réversible résultant d'une prise insuffisante ou d'une mauvaise utilisation des nutriments et provoquant une altération de la composition corporelle, une réduction de la masse maigre et une atteinte des fonctions physiques et mentales.

Cachexie : syndrome métabolique irréversible complexe, associé à une maladie sous-jacente et caractérisé par la perte musculaire avec ou sans perte de masse grasse.

1. La **pré-cachexie** précède la manifestation cachectique véritable et se caractérise par une perte de poids $\leq 5\%$, par une anorexie et par des changements métaboliques.

2. La **cachexie** se caractérise par la présence d'une inflammation systémique associée à l'un des signes suivants :

- perte de poids non intentionnelle $> 5\%$ du poids habituel au cours des 6 derniers mois, ou
- IMC < 20 et perte de poids $> 2\%$, ou
- sarcopénie et perte de poids $> 2\%$

3. La **cachexie réfractaire** fait suite à la cachexie non diagnostiquée, au stade avancé (préterminal), ou survient en présence d'une maladie métastatique d'évolution rapide réfractaire à la thérapie anticancéreuse ; elle se caractérise généralement par un indice de *performance status* (ECOG) de 3 à 4, une espérance de vie inférieure à trois mois et un hypercatabolisme irréversible.

Sarcopénie : trouble musculaire réversible dont la principale caractéristique est la perte de force, qui peut être dû à une multitude de facteurs dont le vieillissement normal et la sédentarité physique, ou être consécutif à une maladie.

Parallèlement, les thérapies anticancéreuses peuvent installer durablement ces symptômes et ainsi exacerber le risque de cachexie. Si la cachexie est une cause fréquente de malnutrition et de sarcopénie, tous les patients malnutris et/ou sarcopéniques ne sont pas cachectiques. La prévalence de la cachexie cancéreuse chez l'adulte âgé est d'environ 52 à 62 % et le risque de

mortalité est multiplié par deux^{1,7}. Le cancer du tractus gastro-intestinal supérieur, la maladie métastatique, le faible indice de *performance status*, les problèmes de motricité, la chirurgie antérieure, les troubles cognitifs, la dépression et la prise alimentaire insuffisante majoraient tous le risque de cachexie¹. En outre, la cachexie et la sarcopénie sont des maladies à la fois évolutives et débilitantes caractérisées par un déficit musculaire qui altère la performance fonctionnelle et conduit à la fragilité. Cela est préoccupant car la fragilité chez l'adulte âgé atteint de cancer est associée à des toxicités liées à la chimiothérapie et à des complications chirurgicales accrues, à une faible tolérance des traitements, à un arrêt précoce du traitement, et à une mortalité supérieure¹⁰, ce qui souligne la nécessité d'un diagnostic et d'une intervention rapides.

Tableau 2 : *Risque de cachexie selon le type de cancer et taux de survie à 5 ans⁹.*

Groupe de risque cachexie	Type de cancer	Taux de survie à 5 ans (%)
Risque très élevé (80 à 90 %)	Foie Pancréas Poumon	0 à 30
Risque élevé (50 à 70 %)	ORL Gastrique Colorectal	31 à 66
Risque moyen (30 à 40 %)	Endomètre Reins et pelvis rénal Lymphome non hodgkinien Vessie	67 à 90
Risque faible (20 à 30 %)	Thyroïde Sein Mélanome Prostate	91 à 100

Dépistage et évaluation nutritionnels

Le dépistage des déficits physiologiques liés à l'âge et des facteurs relatifs au cancer et à son traitement, qui contribuent aux troubles nutritionnels, est important pour identifier les patients à risque et proposer des

interventions opportunes. Il existe de nombreux outils de dépistage de la malnutrition, dont le *Mini Nutritional Assessment* (MNA) (Figure 1)^{11,12}, le *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) (Figure 2)^{13,14}, ou encore l'évaluation globale subjective générée par le patient (PG-SGA) (Figure 3)^{15,16}. Ces outils sont largement disponibles, faciles à répliquer et sont validés chez les patients atteints de cancer. Ils permettent de prédire le risque de malnutrition en mesurant l'indice de masse corporelle (IMC), la perte de poids non intentionnelle sur 3 à 6 mois, les syndromes impactant la prise alimentaire, la perte de masse et de graisse, et l'état fonctionnel. Il existe également des outils objectifs afin de mesurer la masse et la densité musculaires (par ex. scanner ou imagerie DEXA), la force musculaire (par ex. dynamométrie) et la performance physique (par ex. batterie courte de performance physique (SPPB) ou test de marche de 6 minutes). Le recours à des examens radiologiques suppose toutefois d'avoir accès aux équipements correspondants et les coûts supplémentaires associés peuvent être prohibitifs dans certains cas.

La sarcopénie pouvant survenir au cours du vieillissement normal et se chevaucher avec la cachexie cancéreuse, l'évaluation du poids, de la masse musculaire ou de la densité musculaire ne suffit généralement pas, à elle seule, à caractériser les troubles nutritionnels chez l'adulte âgé atteint de cancer. Des mesures périodiques de la performance fonctionnelle, de l'état de santé et des résultats rapportés par le patient peuvent permettre une évaluation plus complète et plus précise de l'état nutritionnel général¹⁷. Le questionnaire G8, tel que reproduit au Tableau 3, est un outil de dépistage en 8 points^{18,19}, qui couvre à la fois les variables nutritionnelles et associées à l'âge, comme la diminution de la prise alimentaire, la perte de poids, les difficultés de motricité, les problèmes neuropsychologiques, l'indice de masse corporelle, la polymédication, l'âge et l'état de santé auto-rapporté, afin d'identifier les patients âgés nécessitant une évaluation gériatrique approfondie (EGA). L'EGA consiste en un bilan multi-dimensionnel de l'état de santé général qui inclut les facteurs démographiques et sociaux, les comorbidités, l'état fonctionnel, cognitif, psychologique, nutritionnel, les syndromes gériatriques et le risque de toxicité liée au traitement, ce qui peut aider à éclairer les décisions et à améliorer les résultats²⁰.

La cachexie chez l'adulte âgé atteint de cancer

Mini Nutritional Assessment

MNA[®]



Last name: _____ First name: _____

Sex: _____ Age: _____ Weight, kg: _____ Height, cm: _____ Date: _____

Complete the screen by filling in the boxes with the appropriate numbers. Add the numbers for the screen. If score is 11 or less, continue with the assessment to gain a Malnutrition Indicator Score.

Screening	
A Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties?	<input type="checkbox"/>
0 = severe decrease in food intake 1 = moderate decrease in food intake 2 = no decrease in food intake	
B Weight loss during the last 3 months	<input type="checkbox"/>
0 = weight loss greater than 3kg (6.6lbs) 1 = does not know 2 = weight loss between 1 and 3kg (2.2 and 6.6 lbs) 3 = no weight loss	
C Mobility	<input type="checkbox"/>
0 = bed or chair bound 1 = able to get out of bed / chair but does not go out 2 = goes out	
D Has suffered psychological stress or acute disease in the past 3 months?	<input type="checkbox"/>
0 = yes 2 = no	
E Neuropsychological problems	<input type="checkbox"/>
0 = severe dementia or depression 1 = mild dementia 2 = no psychological problems	
F Body Mass Index (BMI) (weight in kg) / (height in m²)	<input type="checkbox"/>
0 = BMI less than 19 1 = BMI 19 to less than 21 2 = BMI 21 to less than 23 3 = BMI 23 or greater	
Screening score (subtotal max. 14 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 points: Normal nutritional status 8-11 points: At risk of malnutrition 0-7 points: Malnourished	
For a more in-depth assessment, continue with questions G-R	
Assessment	
G Lives independently (not in nursing home or hospital)	<input type="checkbox"/>
1 = yes 0 = no	
H Takes more than 3 prescription drugs per day	<input type="checkbox"/>
0 = yes 1 = no	
I Pressure sores or skin ulcers	<input type="checkbox"/>
0 = yes 1 = no	
J How many full meals does the patient eat daily?	<input type="checkbox"/>
0 = 1 meal 1 = 2 meals 2 = 3 meals	
K Selected consumption markers for protein intake	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
• At least one serving of dairy products (milk, cheese, yoghurt) per day yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
• Two or more servings of legumes or eggs per week yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
• Meat, fish or poultry every day yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
0.0 = if 0 or 1 yes 0.5 = if 2 yes 1.0 = if 3 yes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L Consumes two or more servings of fruit or vegetables per day?	<input type="checkbox"/>
0 = no 1 = yes	
M How much fluid (water, juice, coffee, tea, milk...) is consumed per day?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
0.0 = less than 3 cups 0.5 = 3 to 5 cups 1.0 = more than 5 cups	
N Mode of feeding	<input type="checkbox"/>
0 = unable to eat without assistance 1 = self-fed with some difficulty 2 = self-fed without any problem	
O Self view of nutritional status	<input type="checkbox"/>
0 = views self as being malnourished 1 = is uncertain of nutritional state 2 = views self as having no nutritional problem	
P In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his / her health status?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
0.0 = not as good 0.5 = does not know 1.0 = as good 2.0 = better	
Q Mid-arm circumference (MAC) in cm	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
0.0 = MAC less than 21 0.5 = MAC 21 to 22 1.0 = MAC 22 or greater	
R Calf circumference (CC) in cm	<input type="checkbox"/>
0 = CC less than 31 1 = CC 31 or greater	
Assessment (max. 16 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Screening score	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Total Assessment (max. 30 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Malnutrition Indicator Score

24 to 30 points Normal nutritional status

17 to 23.5 points At risk of malnutrition

Less than 17 points Malnourished

References

- Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging*. 2006; 10:456-465.
- Rubenstein LZ, Harker JO, Saliva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Geriatr*. 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; 10:466-467.

© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2005, NE7200 12/99 10M
For more information: www.mna-elderly.com

Figure 1 : Le Mini Nutritional Assessment (MNA) a été mis au point pour la population âgée de tous les établissements de soins et a été validé dans ses versions complète et abrégée¹¹.

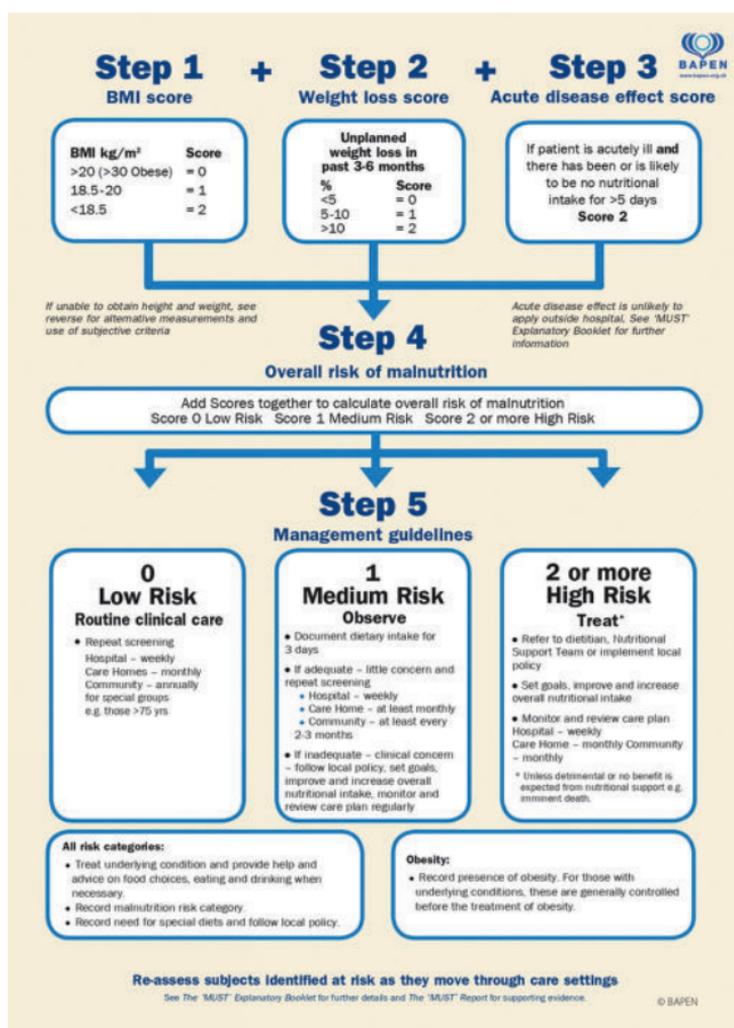


Figure 2 : L'outil universel de dépistage de la malnutrition (MUST) en 5 étapes permet d'identifier les patients qui sont malnutris ou à risque de malnutrition¹³.

Tableau 3 : Le formulaire G8 comporte 8 questions de dépistage de la fragilité. Il a été mis au point sur la base du MNA et son utilisation chez les patients âgés atteints de cancer, avant traitement, a été validée¹⁹.

	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 de poids dans les 3 derniers mois	0 : > 3 kg
		1 : ne sait pas
		2 : entre 1 et 3 kg
		3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : lit - fauteuil
		1 : autonome à l'intérieur
		2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère
		1 : démence ou dépression modérée
		2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle (IMC (poids en kg) / (taille ² (en m))	0 : IMC < 19
		1 : IMC compris entre 19 et 21
		2 : IMC compris entre 21 et 23
		3 : IMC égal ou supérieur à 23

H	Prend plus de 3 médicaments par jour	0 : oui
		1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 : moins bonne
		0,5 : ne sait pas
		1 : aussi bonne
		2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 ans
		1 : entre 80 et 85 ans
		2 : < 80 ans
	SCORE TOTAL	entre 0 et 17

Interventions nutritionnelles chez l'adulte âgé atteint de cancer

L'approche de l'intervention nutritionnelle chez l'adulte âgé est dynamique et cible les facteurs étiologiques et favorisants. L'intervention débute par la détection des risques et se poursuit avec le dépistage et l'évaluation visant à diagnostiquer les déficits nutritionnels, la correction de ces derniers, et le suivi et la gestion des carences non résolues ou émergentes.

L'évaluation nutritionnelle est donc une composante clé du processus de traitement, nécessaire pour tous les patients âgés à risque. Les stratégies d'intervention nutritionnelle impliquent une approche personnalisée ciblant la cause ou, dans certains cas, atténuant les signes et les symptômes. Il peut par exemple s'agir d'un protocole de chimiothérapie moins émétisant ou à moindre toxicité intestinale, qui n'aggraverait pas les éventuels symptômes préexistants impactant la prise alimentaire, et qui sera mieux toléré par le patient âgé. Des stratégies pharmacologiques (ex. prokinétiques, antiémétiques, corticostéroïdes) et non-pharmacologiques (ex. éviter les matières grasses et les aliments très sucrés ou salés, privilégier les aliments secs, de goût neutre) peuvent être utilisées pour réduire les symptômes et améliorer l'apport nutritionnel²¹. Pour les patients chez qui la malnutrition est une caractéristique marquée, il est essentiel de proposer un plan de traitement diététique, une éducation alimentaire, des conseils nutritionnels et

une coordination des aides nutritionnelles. Cela peut impliquer la consultation d'un diététicien qui procédera à une évaluation complète afin d'identifier les carences d'apport énergétique, protéique et de micronutriments. Si les apports sont insuffisants, la prescription d'un régime alimentaire personnalisé et de compléments nutritionnels oraux (CNO) est justifiée. En cas d'apports sous-optimaux persistants ou résiduels malgré les CNO (soit < 50 % des besoins nutritionnels hebdomadaires), l'alimentation entérale doit être envisagée. L'alimentation entérale peut également être envisagée si l'absorption de la nourriture est maintenue mais si la localisation du cancer en empêche la prise orale (ex. cancers ORL ou de l'œsophage). L'alimentation parentérale peut être utile si l'absorption intestinale des aliments est altérée. Cependant, dans certains cas, des soins de support seuls et des soins de fin de vie peuvent être davantage appropriés, en particulier dans le contexte d'une maladie incurable d'évolution rapide.

La Société Européenne de Nutrition Clinique et Métabolisme (ESPEN)²² préconise un apport énergétique d'au moins 30 kcal par kilogramme de poids corporel et par jour chez l'adulte âgé, cette valeur devant être ajustée individuellement à l'état nutritionnel, au niveau d'activité physique, à la maladie et à la tolérance du patient. L'apport protéique recommandé pour le patient âgé à risque de malnutrition (à savoir fragilité, multimorbidité) est de 1 g/kg minimum et peut atteindre 2 g/kg par jour en cas de maladie ou malnutrition graves²³. À noter, les besoins protéiques étant inversement proportionnels à l'apport énergétique, ces deux aspects doivent être gérés simultanément. Les chirurgies impliquant une gastrectomie ou une résection intestinale peuvent entraîner une diminution de l'absorption du calcium, de la vitamine B12, des folates ou du fer et conduire à des carences en micronutriments. Elles doivent donc faire l'objet d'un suivi et être compensées par une supplémentation. De la même manière, les patients atteints d'une insuffisance pancréatique suite à une chirurgie ou à un cancer présentent un risque élevé de carences en micronutriments, comme les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et les minéraux (calcium, magnésium, fer), et doivent également être traités proactivement.

L'offre de soutien social en matière de transport et de courses alimentaires, de planification et de préparation des repas, d'accompagnement lors des repas ou encore de livraison de repas peut améliorer l'accès à la nourriture et la prise alimentaire, en particulier pour les patients atteints de troubles fonctionnels ou cognitifs. L'activité physique régulière ainsi que la recommandation de programmes d'exercices physiques sont essentielles pour optimiser la force musculaire, l'endurance et le bien-être des patients sarcopéniques et fragiles.

Conclusion

La présence combinée d'une sarcopénie liée à l'âge, d'une prévalence accrue de malnutrition et d'une cachexie due à une maladie chronique grave, dont le cancer, rend les adultes âgés davantage vulnérables aux troubles nutritionnels et aux résultats négatifs qui y sont associés. L'évaluation de l'état de santé général du patient doit être intégrée dans les soins oncologiques de routine et l'intervention nutritionnelle optimale doit être personnalisée en fonction des besoins et préférences spécifiques du patient.

RÉFÉRENCES

- ¹ Poisson J, Martinez-Tapia C, Heitz D, Geiss R, Albrand G, Falandry C, *et al.* Prevalence and prognostic impact of cachexia among older patients with cancer: a nationwide cross-sectional survey (NutriAgeCancer). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021 ; 12 : 1477-88.
- ² "Cancer" Published online at OurWorldInData.org [Internet]. 2015 [cited 03/03/2023]. Available from: <https://ourworldindata.org/cancer>.
- ³ Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, *et al.* ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017 ; 36 : 1187-96.
- ⁴ Kaiser MJ, Bauer JM, Rämisch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, *et al.* Frequency of Malnutrition in Older Adults: A Multinational Perspective Using the Mini Nutritional Assessment. *J Am Geriatr Soc* 2010 ; 58 : 1734-8.
- ⁵ Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, *et al.* Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr* 2017 ; 36 : 1473-82.

- ⁶ Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019 ; 48 : 16-31.
- ⁷ Dunne RF, Roussel B, Culakova E, Pandya C, Fleming FJ, Hensley B, et al. Characterizing cancer cachexia in the geriatric oncology population. *J Geriatr Oncol* 2019 ; 10 : 415-9.
- ⁸ Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 489-95.
- ⁹ Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, von Haehling S, Haverkamp W, Jatoi A, et al. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019 ; 10 : 22-34.
- ¹⁰ Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin* 2017 ; 67 : 362-77.
- ¹¹ Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996 ; 54 : S59-65.
- ¹² Torbahn G, Strauss T, Sieber CC, Kiesswetter E, Volkert D. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA)(R) as potential prognostic factor for health and treatment outcomes in patients with cancer - a systematic review. *BMC cancer* 2020 ; 20 : 594.
- ¹³ Elia M. Screening for malnutrition: A multidisciplinary responsibility. Development and Use of the Malnutrition Universal Screening Tool ("MUST") for Adults. UK: British Association of Enteral and Parenteral Nutrition (BAPEN) ; 2003.
- ¹⁴ Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the "malnutrition universal screening tool" ("MUST") for adults. *Br J Nutr* 2004 ; 92 : 799-808.
- ¹⁵ Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996 ; 12 : S15-9.
- ¹⁶ Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002 ; 56 : 779-85.
- ¹⁷ Dunne RF, Loh KP, Williams GR, Jatoi A, Mustian KM, Mohile SG. Cachexia and Sarcopenia in Older Adults with Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers* 2019 ; 11.
- ¹⁸ Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 2166-72.

¹⁹ Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014 ; 9 : e115060.

²⁰ Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 2595-603.

²¹ Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021 ; 40 : 2898-913.

²² Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Hooper L, Kiesswetter E, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2022 ; 41 : 958-89.

²³ Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013 ; 14 : 542-59.

LE JOG Journal oncogériatrie



Édité par



www.le-jog.com

Scannez
le QR code
pour vous inscrire
dès maintenant

Le JOG devient un fil d'actualité digital
pour être au plus près
de l'actualité oncogériatrique



Gratuit • 100% digital
Fil d'actualité • Formats dynamiques



ACTUALITÉS
COMMENTÉES



ACTUALITÉS
CONGRÈS



PROGRAMMES
PÉDAGOGIQUES



LIVRE
DU FROG



BIBLIOTHÈQUE
D'ARCHIVES

SOUS L'ÉGIDE D'UN COMITÉ ÉDITORIAL



Thomas APARICIO
Oncologue (Paris)



Capucine BALDINI
Oncologue (Villejuif)



Anne-Laure COUDERC
Gériatre (Marseille)



Tristan CUDENNEC
Gériatre (Boulogne-Billancourt)



Djamel GHEBRIOU
Oncologue (Paris)



Achévé d'imprimer par Corlet, Imprimeur, S.A.

14110 Condé-sur-Noireau

N° d'Imprimeur : 22100528 - Dépôt légal : mai 2023

Imprimé en France

