Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 11 Octobre 2019

Par Mme Margaux CHERMETTE
Né(e) le 14 Novembre 1991 à Ecully

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

ÉVALUATION ONCOGÉRIATRIQUE : OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER COLORECTAL DU PATIENT ÂGÉ

THESE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE

Membres : Madame le Docteur Laetitia Diaz
Madame le Docteur Frédérique RETORNAZ
Madame le Docteur Ségolène DURAN
Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 11 Octobre 2019

Par Mme Margaux CHERMETTE
Né(e) le 14 Novembre 1991 à Ecully

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

ÉVALUATION ONCOGÉRIATRIQUE : OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER COLORECTAL DU PATIENT ÂGÉ

THESE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE

Membres : Madame le Docteur Laetitia Diaz
Madame le Docteur Frédérique RETORNAZ
Madame le Docteur Ségolène DURAN
Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

27 Boulevard jean moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI

Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATE	
CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Bruno Lacarelle, Président du jury,
Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Frédérique Retornaz, membre du jury,
Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant, je vous remercie pour votre temps, votre gentillesse, votre disponibilité et votre confiance. J'espère que ce travail est à la hauteur de ce que vous m'avez apporté. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Ségolène Duran, membre du jury,
Pour l'honneur que tu me fais de juger mon travail. Je te remercie pour ta confiance, et pour ton expertise. Ta présence dans ce jury me touche beaucoup, j'espère que mon travail est à la hauteur de ce que tu m'as apporté.

A Madame le Docteur Laetitia Diaz, Directrice de thèse,
Je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de m'épauler sur ce sujet et pour ta participation à ce travail. Je suis très touchée d'être la première personne que tu encadres pour un mémoire. Merci pour ta disponibilité, tes conseils, ton soutien et ta confiance. Je suis très admirative de ton parcours en tant que pharmacien, et de m'avoir transmis ton savoir et ta rigueur pour cette spécialité des chimiothérapies qui me plait tout particulièrement.
J'espère que ce travail est à la hauteur de ce que tu imaginais, il représente toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Hélène Peyrière, Membre du jury,
Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.
Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma famille,

A MES PARENTS,

A papa, je ne te l'ai peut-être jamais dit mais tu représentes pour moi un modèle, une référence, et ton avis comptera toujours. Merci pour ton amour, ton soutien et ta générosité. J'ai un grand respect pour tout ce que tu as pu accomplir, même si tu as l'impression de ne pas avoir été souvent présent avec le travail, on garde quand même tout pleins de souvenirs de famille mémorables. Grâce à toi j'ai toujours eu une vie idéale. Merci mon papa que j'aime, le meilleur papa.

A maman, sur tes traces... merci d'avoir été là depuis le début dans ce long parcours des études de pharmacie. Je n'y serai jamais arrivée sans ta patience, tes conseils et ta présence. Toujours de bonne humeur, toujours là pour nous, et la première à nous faire rire avec tes expressions pépites, je t'admirerai toujours. Merci ma maman que j'aime, la meilleure maman.

A MA FRATRIE

A ma grande sœur, Chloé très impliquée dans ton rôle d'aînée, tu as toujours été très protectrice envers nous, et je sais que j'ai toujours pu compter sur toi. On a passé un temps incalculable à bosser ensemble pour nos études, et tu as été un vrai soutien et un exemple pour moi. Je suis fière de la personne que tu es. Bien que tu voueras éternellement un malin plaisir à nous « embêter » avec Maxime depuis qu'on est tout petits, sache que je t'aime fort ma sœur.

A mon petit frère, mon petit chanus Maxou. Constamment à nous proposer de jouer avec toi quand tu étais petit, on a partagé des moments inoubliables de fous rires et de rigolade. On a inventé un bon nombre d'expressions bien à nous qui nous feront toujours autant marrer je pense. Merci d'avoir été là, et restes comme tu es je t'aime fort.

A MES GRAND-PARENTS

A mon Papi Maurice, toujours attentif à nous et d'un grand soutien depuis le début. Tout particulièrement durant ma première année de P1, merci d'avoir été là pour m'accueillir si gentiment chez vous avec Mamie (à qui je pense fort ce soir). J'espère te rendre fier aujourd'hui.

A mes grand-parents Chermette, Papou et Mamie Nanette, vous nous avez souvent gardés quand on était petit et j'en garderai très longtemps de supers souvenirs. Merci de votre bienveillance, et de votre soutien.

A ma grande tante Emilienne, une pensée pour toi qui veille sur nous.

A mon Parrain, Pierre Peycelon « Jacquot ». Sans cesse à faire des blagues et à raconter des anecdotes, je garde en souvenirs nos vacances inoubliables en famille. J'espère que tu seras fier du travail de ta filleule préférée.

A ma tante préférée, Brigitte. Une oreille attentive, tu as toujours été de bons conseils. Merci d'être aussi drôle, on aura partagé de bons fous rires grâce à toi.

A MES COUSINES,

A Marie, Merry Christmas, toujours bienveillante envers moi, je te remercie pour ta gentillesse. Je garde en mémoire des moments entre cousines incroyables, et j'espère en avoir encore d'autres même si on se voit moins qu'avant.

A Pauline, mon Paulin, Ishlou ou encore mon Bacalhau. Merci beaucoup pour ton aide très précieuse tout au long de la rédaction de ce travail, tu as vraiment su avoir des mots rassurants lors de mes moments de stress. Je me suis inspirée de ton expérience pour tout ça. Reste comme tu es, tu m'as toujours fait trop rire espèce de bacalhauu et c'est pas prêt de s'arrêter.

A Agathe, la naine. Je suis heureuse que tu aies trouvé ta voie avec le métier d'architecte, c'est vraiment un domaine qui te correspond. J'espère faire appel à toi un jour pour ma maison.

A Lucie et Benjamin, merci d'être venus me soutenir ce soir et merci de les rendre heureux.

Aux équipes de professionnel hospitalier,

A tous les pharmaciens avec qui j'ai eu la chance de travailler durant mon internat, je vous remercie pour tout ce que vous avez pu m'apporter.

Merci à tous les préparateurs, médecins, infirmiers, secrétaires qui m'ont entouré et permis d'apprendre tout au long de mon internat.

A l'Equipe de Salon, accueillante et bienveillante, merci pour ces 6 mois en périph passés à vos côtés.

A l'équipe de l'IPC, pour tout ce que vous m'avez appris pendant ce stage passionnant et très enrichissant et qui a réellement été décisif au cours de mon internat.

A l'équipe de l'Hôpital Européen, sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est, aussi bien par les discussions que j'ai eu la chance d'avoir avec eux, leurs suggestions ou par leurs simples rencontres.

A mes kikes, Pantoufle Juju et Kike belle, merci pour votre soutien sans faille et votre gentillesse profonde à mon égard. On a partagé de bons moments dans cette zone en personne. Je suis reconnaissante de ce que vous m'aurez appris, et des échanges que nous avons pu avoir. Vous êtes au top ne changez rien.

A l'équipe de la Sté, merci pour ce stage important pour le métier de pharmacien. Merci à Mr Tehhani. Une grande reconnaissance à Nicole François pour ce semestre, merci pour pour nos échanges, pour votre aide chaleureuse et précieuse sur cette dernière étape du mémoire et merci pour vos conseils lors de ce tout dernier stage d'internat en pharmacie.

A Laetitia et Steph, je vous remercie pour la compréhension et toute la patience que vous avez eu avec nous, pour votre aide, vos conseils précieux et pour le savoir en stérilisation que vous avez pu nous transmettre. Vous aurez fortement contribué à nous rendre la rédaction de cette thèse plus confortable.

Aux copains,

A Cam, *mon petit chanus* catalyseur d'ambiance, toujours là pour la rigolade. On s'est soutenu depuis la préparation du concours d'internat et je sais que ce parcours aurait été beaucoup moins agréable sans toi. Merci pour cette belle amitié qui compte énormément pour moi, merci pour ta présence, tes conseils et pour tous ces merveilleux moments de fous rires inoubliables. Corse, Liboa, et Bia .. on se sera bien trimballer. Et on n'a pas fini d'en profiter.

A Amandine, *ma Didine*, sache que tu es extrêmement généreuse, et à l'écoute, et que tu as toujours été une véritable amie, je sais que je pourrais toujours compter sur toi. Merci pour toutes ces soirées mojitos passées ensembles, ces innombrables soirées pharma, ces aprèm shopping, ces vacances à New York.. on aura partagé beaucoup de moments ensemble et même s'ils se sont rarifiés ces derniers temps j'espère rattraper ça rapidement. Merci pour ta présence ce soir, elle compte beaucoup.

A Maxime, je te remercie d'être venue me soutenir ce soir. On aura bien profité pendant nos « années de jeunesse » et toutes ces soirées rocambolesques. Bravo pour ton parcours, je t'admire beaucoup.

A mes copains de fac, Victoria, Anne, Ana, Mathilde, Doudou, Léo qui ont embellis ces années de pharmacie.

Au groupe 3 de TP, le meilleur groupe.

A Alex et Méli, mes amies lyonnaises je ne vous vois plus assez mais vous comptez toujours pour moi.

A mes bdp adorées Momo, Feyou, Steph, Laurie, Sofos, Béné, Majda, Pétu, mes amies marseillaises depuis le tout début. Je suis nostalgique de toutes nos parties de franche rigolade, tous les délires des familles que l'on a pu avoir en 4 ans et je vous en remercie car vous m'avez permis de me sentir bien dans le sud. Vous comptez beaucoup pour moi. Vous êtes des merveilles et vous êtes toutes souhaitables +++.

Feyou, merci pour tes encouragements et pour ta présence particulièrement sur cette fin d'internat, tu auras été un réel soutien.

Sofos, ma petite BDP, ma seconde maman. On se sera toujours bien éclater ensemble et j'espère garder longtemps notre amitié. Merci pour tous ces semestres partagés car à chaque fois ta présence rassurante m'a permis d'évoluer.

Majda, ma petite sbire d'externe préférée qui m'aura éclairée pendant ce premier stage en tant que bébé interne. Un grand merci, heureusement que tu étais là. Depuis, je sais que je pourrais toujours compter sur toi, surtout quand il s'agit de négoc' je sais à qui faire appel.

Béné, mon ptit Pen, tu as été un vrai soutien pendant tout cet internat, et je t'en remercie profondément. On a partagé beaucoup de choses ensemble. Reste comme tu es.

Pétoulette, merci pour ton soutien, ton sourire, ta part de folie, ta sympathie avec ce petit accent du sud qui rassure, et ta gentillesse. Merci de m'avoir épaulée surtout sur cette dernière période particulière. Je suis nostalgique de toutes ces séances de sport partagées, et pour tous les petits repas post biking qu'on a pu faire à une époque. J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés.

A Caro, mon petit pacholo, tu as été d'un réel soutien au cours de la rédaction de ce travail, je te remercie pour tous tes conseils, et pour ta présence. Je suis ravie que nos chemins se soient croisés au cours de cet internat car ma vie marseillaise n'aurait pas été la même sans toi. Maintenant tu es plus loin mais vivement nos prochaines aventures, de vraies amitiés n'ont pas forcément besoin de proximité. Apéro party à Pornichet soon.

A mes belles rencontres de l'internat, Astrid, Fanny, Isabelle, Deborah, Anna on l'aura bien vécu cet internat avec toutes ces soirées.

A tous les internes avec qui j'ai travaillé chaque semestre, un grand merci pour ce partage,

> **A la team coconut**, Péné, Stephazoline, FortiMel, Toby, Bertoto, Mestiti, on se sera soutenus et on aura vraiment réussi à passer un bon semestre et à garder une ambiance au beau fixe grâce à tous nos délires, et nos retrouvailles autour d'apéros mémorables.
>
> **A Elodie**, 3 fois co-interne et au final the last one. Je crois que l'on aura vécu le meilleur et le pire ensemble en tant qu'interne. Merci pour le soutien sans faille que tu m'as porté, pour tes conseils, tout particulièrement sur ces six derniers mois de stress, heureusement que tu étais là. Tu es une personne sincère, fiable, avec un extrême bon fond, sois en sure ; tu peux être fière de qui tu es.
>
> **A Steph,** merci pour ta « zénitude » à toute épreuve, tu auras su m'apaiser tout au long de notre internat avec toute la diplomatie dont tu fais preuve.

A la Timone bis, à ma Floriane adorée qui me manque, et aux bébés Elise, Marie, Thibaut, Mathilde, Bacchi, Charlotte on aura vécu un semestre incroyable, merci pour ces souvenirs.

A ma petite Elise, merci pour ton écoute et ton soutien infaillible, je crois que tu es l'une des personnes les plus sincèrement gentille que je connaisse. Ne change pas.

A Flore, merci pour ta présence ce soir, on a passé 6 mois ensemble à Salon, et heureusement que c'était toi, mon binôme. On aura bien ri, travailler côte à côte, et visiter le merveilleux centre-ville de Salon en after work beer time. Je t'admire pour ta force et ton intelligence.

Aux poulettes du DU, Eve, Dalila et Alison, les reines de l'hygiène, merci pour ces fous rires et merci de m'avoir accompagné dans cette formation.

Aux copains Bubuche, merci pour votre présence ce soir, ça me touche beaucoup.

A toi, Doudou, merci d'avoir été patient et compréhensif, d'avoir su respecter ce travail de longue haleine, et de m'avoir permis de le mener à bien. Tu m'as supporté pendant cette période pas facile, et je t'en remercie, à présent une page se tourne… j'ai tellement hâte d'en commencer une nouvelle à tes côtés.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Table des illustrations 3

Liste des annexes 4

Liste des Abréviations 5

Introduction 8

I. La pathologie : le cancer colorectal (CCR) 10

1. Épidémiologie 10

2. Les facteurs de risques et prévention 10

3. La physiopathologie du CCR 11

3.1 Histologie/Morphologie 12

3.2 Les modifications génétiques 13

4. Le dépistage 15

4.1 Le test immunologique 16

4.2 La coloscopie 16

5. Formes macroscopiques et topographie des CCR 18

6. Le diagnostic 19

6.1 Le diagnostic du cancer du côlon 19

6.2 Le diagnostic du cancer du rectum 19

7. Stade tumoral : la classification pTNM 20

8. Classification histopronostique des CCR 22

9. Les principes thérapeutiques 23

9.1 La chirurgie 23

9.2 La radiothérapie 24

9.3 La chimiothérapie 25

10. Les chimiotoxicités 31

10.1 Hématotoxicités 31

10.2 Toxicités non hématologiques 31

11. Prise en compte de l'âge dans l'indication d'une chimiothérapie 32

11.1 Impact physiologique de l'âge 32

11.2 Précautions de prescription chez les sujets âgés atteints de CCR 34

II. L'oncogériatrie 37

1. Le contexte de l'oncogériatrie 37

2. L'évaluation gériatrique en oncogériatrie 38

2.1 Les facteurs de la CGA 39

2.2 Les constats de l'évaluation gériatrique standardisée 42

3. La fragilité chez le patient âgé atteint de cancer 43

3.1 Le concept de fragilité 43

3.2 Les modèles de mesure de la fragilité 45

3.3 Les principaux marqueurs de fragilité en oncogériatrie 48

3.4 L'intérêt de la recherche d'une fragilité en oncogériatrie 56

4. L'évaluation oncogériatrique à l'hôpital Européen 57
4.1 Place de la consultation oncogériatrique dans le parcours patient 57
4.2 Déroulement de la consultation 58

III. Article 59
Cover Letter 63
ARTICLE 64
ABSTRACT 65
PATIENTS AND METHODS 68
RESULTS 70
DISCUSSION 72
CONCLUSION 74
AUTHORS CONTRIBUTION 75
ACKNOWLEDGMENTS 75

IV. Discussion 94

Conclusion/Perspective 99

Références 100

Annexes 123

Table des illustrations

Figure 1 : Le processus de développement du cancer colorectal 13
Figure 2: La voie CIN 15
Figure 3 : Les modalités de dépistage dépendent du niveau de risque 15
Figure 4 : Polypose adénomateuse familiale visualisée par coloscopie 17
Figure 5 : Image d'un cancer colorectal visualisé par coloscopie 17
Figure 6 : Topograhie du colon et du rectum 18
Figure 7 : Stade selon la 8ème édition TNM (AJCC/UICC) 22
Figure 8 : Les stades du CCR 22
Figure 9 : Explication du concept de fragilité 45
Figure 10 : Représentation de la sarcopénie 52
Figure 11 : Causes et liens entre sarcopénie/dénutrition/cachexie 53
Figure 12 : Algorithme de dépistage de la sarcopénie 55

Liste des annexes

Annexe 1 : Principaux protocoles de chimiothérapies de 1ère ligne utilisés en France
Annexe 2 : Grille d'évaluation de l'autonomie pour les AVQ
Annexe 3 : Grille d'évaluation de l'autonomie pour les AIVQ
Annexe 4 : Échelle de performance de l'ECOG-PS
Annexe 5 : Test MMSE
Annexe 6 : Test Mini-Cog
Annexe 7 : Test Moca
Annexe 8 : Test de l'horloge
Annexe 9 : Échelle GDS
Annexe 10 : Échelle mini-GDS
Annexe 11 : Questionnaire HADS
Annexe 12 : Test de comorbidités CIRS-G
Annexe 13 : Évaluation MNA
Annexe 14 : Échelle de dépression CES-D
Annexe 15 : Échelle de VES-13
Annexe 16 : Test SPPB

Liste des Abréviations

5FU : 5-Fluorouracile

ADL : Activities of daily Living

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AIVQ (=AIDL) : Activités Insrumentales de la Vie Quotidienne

AJCC : American Joint Commitee on Cancer

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANC : absolute neutrophil count

APC : Adenomatous Polyposis Coli

ASCO : American Society of Clinical Oncology

AVQ (=ADL) : Activités de la Vie Quotidienne

BMI : Body Mass Index

BRAF : gène humain situé sur le chromosome 7 et responsable de la production de la protéine B-Raf

CCR : cancer colorectal

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

CGA : Compréhensive Geriatric Assesment

CIM-10^{e} : Codification internationale des maadies 10^{e} révision

CIMP : CpG island methylator phenotype

CIN : Chromosome instability

CIRS-G : Cumulativ Illness Rating Scale – Geriatric

CPNPC : Cancer Pulmonaire Non à Petites Cellules

CT : Chimiothérapie

CTCAE : Commom Terminology Criteria for Adverse Events

DLT : Dose Limited Toxicity

DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase

DS : Deviation Standard

ECOG-PS : Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

EFG : epidermal growth factor

EGC : évaluation gériatrique complète

EGFR : epidermal growth factor receptor.

EI : effets indésirables

EVA : Echelle Visuelle Analogique

GDF-11 : Growth differenciation factor 11

g/dl :gramme par décilitre

g/l : gramme par litre

GDS : Geriatric depression scale

HADS : Hospital Anxiety Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hopital de Jour

IADL: Instrumental Activities of daily Living

IDE : infirmière diplômée d'Etat

IL-1 : Interleukine 1

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Indice Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Kg : Kilogrammes

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LV5FU : 5-Fluorouracil + Calcium folinate

MDT : Multidisciplinary team meeting

mg/ml : milligramme par millilitre

Mini-GDS : mini- Geriatric depression scale

MLH1 : mut L homologue 1

MMR : Mismatch repair

MMSE : Mini Mental State Examination

MNA : Mini Nutritional Assesment

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

MSH2 : mut S homologue 2

MSH6 : mut S homologue 6

MSI : microsatellite instability

Mv : millivolt

MYH : mut Y homologue

ng/ml : nanogramme par millitre

NRAS : Neuroblastoma ras viral oncogene homolog

OARS : Older American Ressources and Services

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

PMS2 : post meiotic segregation increased 2

pN : extension dans les ganglions lymphatique

PPS : programme personnalisé de soins

PS : Statut de Performance

pT : extension, infiltration de la tumeur

pTNM : classification histopathologique Tumor Node Metastasis

RCH : Rectocolite hémorragique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RT : Radiothérapie

SC : surface corporelle

SFNEP : Société francophone de nutrition et métabolisme

SIOG : Société internationale d'oncologie gériatrique

SOF : Study of Osteoporotic Fractures

SPPB : Short Physical Performance Battery

TGF-b : Transforming growth factor bêta

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TNM : Tumor Node Metastasis

TP53 : Tumor protein 53

TUG : Timed Up and Go

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

L'incidence du cancer augmente chaque année en France et s'estime à 382 000 nouveaux cas en 2018 (1). L'allongement de l'espérance de vie a entraîné une augmentation du nombre de patients âgés atteints de cancer. Les cancers chez les 65 ans et plus représentent ainsi 62,4 % des cancers estimés tous âges confondus en 2017. Pour les personnes âgées de 85 ans et plus, 45 993 nouveaux cas de cancers sont estimés, soit 11,5 % de l'ensemble des cas de cancers diagnostiqués (2). L'âge moyen de diagnostic du cancer colorectal étant de 70 ans (3), la prise en charge de ces cancers ne peut ignorer les problèmes de santé qui sont inhérents à l'âge (4).

Face à cette réalité épidémiologique du cancer, les oncologues se retrouvent confrontés au dilemme de la prise en charge thérapeutique du cancer du sujet âgé, et doivent tenir compte d'un certain nombre de difficultés médicales et sociales concomitantes : fragilité, mobilité, perte d'autonomie, troubles biologiques, sarcopénie, dénutrition, déclin cognitif, vulnérabilité, isolement social (5). La complexité de cette population particulière rentre en ligne de compte dans le choix de la stratégie de traitement car elle présente un risque accru de toxicité des chimiothérapies. À l'heure actuelle la majeure partie des essais cliniques validant les protocoles thérapeutiques est réalisée chez des patients de moins de 65 ans, et il n'y a quasiment aucune donnée concernant les patients de plus de 80 ans et, lorsqu'elles existent, elles ne concernent que des patients en parfait état général (6) . De ce fait, par crainte d'une apparition majorée des effets secondaires dans cette population, il peut en résulter que le traitement anti-cancéreux ne soit pas effectué, ce qui, dans certains cas représente une réelle perte de chance pour le patient.

Du fait de la forte hétérogénéité existante chez cette population, une évaluation gériatrique apparaît nécessaire pour adapter le traitement en fonction de l'état de vulnérabilité et de fragilité des patients. Devant tous ces éléments, l'oncogériatrie est un réel enjeu de santé publique et prend une place essentielle dans le parcours de soins de ces patients. Un soin de bonne qualité passe donc par une collaboration entre les oncologues et les gériatres. En France, les plans cancers se sont développés autour de cette discipline grâce à la mise en place d'unités de coordination régionale qui ont pour missions d'assurer une prise en charge équivalente sur l'ensemble du pays pour tous les patients âgés atteints de cancer. La Société internationale d'oncologie gériatrique (SIOG) recommande de réaliser une évaluation gériatrique standardisée

chez les patients âgés atteints de cancer (7) , mais une seule étude publiée a démontré l'impact de cette évaluation sur le traitement du cancer (8).

Dans la littérature on ne mentionne l'oncogériatrie que depuis une courte période (moins de 20 ans*)*. Les gériatres ont conçu un outil d'évaluation multidisciplinaire complet appelé évaluation gériatrique standardisée (CGA signification exacte de l'acronyme comprehensive geriatric assessment). La CGA est un outil fiable et reproductible utilisé pour faire la distinction entre différents groupes de patients ayant différents niveaux de vulnérabilité (9). Cette approche s'est avérée plus efficace que l'évaluation médicale standard pour les soins aux personnes âgées (10)(11)(12)(13)(14)(7)(8). Les différentes méta-analyses montrent que l'intervention gériatrique améliore le pronostic fonctionnel et probablement la survie des sujets âgés. Des études ont montré que la CGA apporte un grand nombre d'informations complémentaires, mettant en avant des facteurs gériatriques et marqueurs de fragilité, susceptibles d'interférer avec le pronostic du cancer traité (12)(15). Ces informations, lorsqu'elles étaient disponibles en réunion de concertation pluridisciplinaire, modulaient dans un tiers à la moitié des cas le traitement oncologique proposé avant la CGA (5)(16). Il s'agit alors soit d'une intensification du traitement, soit à l'inverse d'un allégement ou d'un traitement devenu palliatif. Mais ces modifications de traitement ne reposent pas sur des référentiels validés. Elles proviennent de l'expérience de l'équipe de médecins et donc comportent nécessairement une grande part d'hétérogénéité.

Il reste donc un vaste champ en suspens concernant la prise en charge des patients âgés atteints de cancer et plus particulièrement encore des patients fragiles atteints de multiples comorbidités.

I. La pathologie : le cancer colorectal (CCR)

1. Épidémiologie

En 2018, environ 43 000 nouveaux cas de cancers colorectaux sont détectés en France, avec 17 000 décès par an. C'est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer du sein et de la prostate (troisième rang chez l'homme et deuxième chez la femme). Le cancer colorectal survient majoritairement après 50 ans (5 % de cas de cancers colorectaux avant cet âge). L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. C'est la deuxième cause de décès par cancer. Le taux de survie global est de l'ordre de 60% 5 ans après le diagnostic (17), et est fortement lié au stade de la maladie, il passe de plus de 90% pour les cancers de stade I à 10% pour les cancers stade IV (18). Le sex-ratio hommes/femmes est de 1 pour le cancer du côlon et est de 2 pour le cancer du rectum. Bien que leur incidence et aussi leur mortalité diminuent depuis 2005, année de la génération du programme de dépistage organisé (INCa), une majorité de ces cancers est diagnostiquée à un stade avancé, d'où l'importance du dépistage pour une détection précoce, améliorant ainsi son pronostic quand le traitement peut être mis en place au début de la maladie.

2. Les facteurs de risques et prévention

Les facteurs de risques du cancer colorectal sont :
-l'âge >50 ans
-le surpoids
-l'obésité
- une alimentation riche en graisse animale
-l'alcool
-le tabac
-l'inactivité physique
-la consommation importante de viande rouge ou de viandes transformées (>500g par semaine).

La prévention primaire repose essentiellement sur le contrôle des facteurs de risque (arrêt du tabagisme et réduction de la consommation d'alcool), la modification des habitudes de vie (augmentation de l'activité physique, de la part des fibres dans l'alimentation et de la

consommation de laitages, réduction de la consommation de viandes et de charcuterie) et la normalisation du poids (18).

Les facteurs protecteurs sont donc la pratique d'une activité physique (cancer du côlon uniquement) une alimentation riche en fibres, et notamment avec la consommation de céréales complètes (19).

D'autres facteurs de risque existent comme la présence d'un antécédent personnel ou familial d'adénome colorectal ou de cancer colorectal (CCR). Entre 60 et 80 % des cancers rectocoliques se développent à partir d'un adénome. Le risque de transformation d'un adénome en cancer varie en fonction de la taille, de l'importance de la composante villeuse au sein de l'adénome et du degré de dysplasie. Certains caractères transmis de manière héréditaire, comme dans la polypose adénomateuse familiale(causée par des mutations, notamment les gènes APC et MYH) et le syndrome de Lynch (CCR héréditaire non polyposique causé par des mutations, essentiellement des gènes MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) (20), sont responsables d'un risque accru de CCR (19). Ces formes familiales représentent moins de 10 % des cancers du côlon et du rectum, et touchent souvent des individus plus jeunes que les formes sporadiques.
Les maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique RCH) présentent un risque de transformation cancéreuse. Le risque existe surtout pour les pancolites évoluant depuis plus de 10 ans (21).

3. La physiopathologie du CCR

La plupart des tumeurs se développent via un processus en plusieurs étapes impliquant des séries de changements histologiques, morphologiques et génétiques qui s'accumulent au cours du temps.

3.1 Histologie/Morphologie

Le développement de la tumeur, à travers les différentes couches de la paroi du côlon, est un point clé pour orienter la meilleure stratégie thérapeutique à mettre en place.
La paroi du côlon est formée de cinq couches de cellules assurant des fonctions différentes. De l'intérieur vers l'extérieur du côlon, on trouve :
- La muqueuse, comportant un épithélium de revêtement qui rentre dans la muqueuse en « cryptes de Lieberkühn ». Elle assure principalement un rôle d'absorption des nutriments ou de l'eau présents dans la matière en digestion.
- La musculaire-muqueuse est une fine couche de tissu musculaire lisse.
- La sous-muqueuse est constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques pour la muqueuse.
- La musculeuse qui assure les contractions de l'intestin nécessaires au mouvement de son contenu. Elle a une disposition générale en 2 couches de tissu musculaire lisse.
- La séreuse, qui est le revêtement extérieur du côlon. Elle est infiltrée de tissu adipeux, et est absente au niveau du rectum.

Plus de 90% des CCR sont des adénocarcinomes c'est à dire développés aux dépens de l'épithélium de la muqueuse colorectale. Cet épithélium s'invagine pour former les glandes (ou cryptes) de Lieberkühn. Il existe plusieurs types d'adénocarcinomes, avec dans 95% des cas les adénocarcinomes Lieberkühniens. Presque toutes ces tumeurs trouveraient leur origine dans un adénome bénin ou un polype. D'autres types de tumeurs cancéreuses peuvent survenir mais elles sont beaucoup plus rares : tumeurs carcinoïdes, sarcomes, lymphomes… (22)

La première étape du développement du CCR est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique. Sur le plan morphologique, la première anomalie détectable est le foyer de cryptes aberrantes. Il en existe 2 formes, hyperplasiques et dysplasiques. La prolifération anormale de cellules immatures tend à s'accumuler à l'intérieur et au-dessus de la muqueuse, et aboutit à la formation de polypes adénomateux. Il s'agit d'une véritable lésion pré-cancéreuse qui correspond déjà à la multiplication de cellules mutées. Certains polypes adénomateux vont augmenter de taille et être le siège de modifications morphologiques progressivement croissantes appelées dysplasie (figure 1). La dysplasie comprend des anomalies cellulaires (aux

niveau nucléaires et cytoplasmiques) et architecturales. Les anomalies sont d'intensité variable, classées en dysplasie de bas et haut grade.

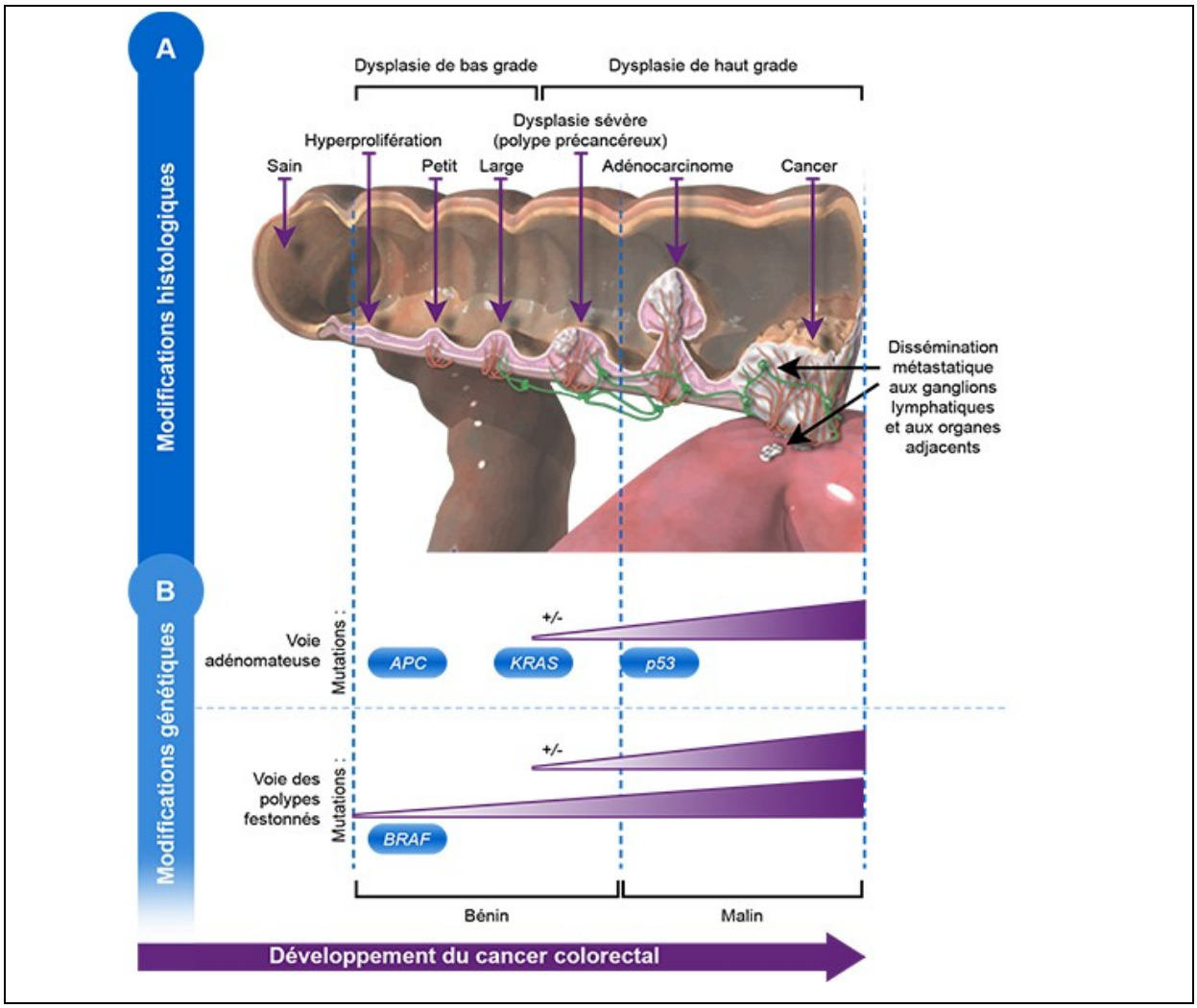


Figure 1 : Le processus de développement du cancer colorectal

3.2 Les modifications génétiques

La transformation d'une cellule épithéliale colique normale en cellule cancéreuse serait liée à l'accumulation successive de mutations activatrices d'oncogènes (action positive sur la prolifération cellulaire) et de mutations inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs (action

négative sur la prolifération cellulaire) (23). Les CCR peuvent découler d'un ou de la combinaison de trois mécanismes différents (24):

- **L'instabilité chromosomique** = cancers CIN (chromosome instability) caractérisés par une perte de chromosome(s) ou de fragments chromosomiques lors des phénomènes de mitoses (23). Ils représentent environ 65 à 70% des CCR sporadiques (24). Du point de vue moléculaire, ces cancers sont caractérisés par une aneuploïdie des cellules tumorales, des pertes alléliques fréquentes, ainsi que de nombreuses mutations activatrices d'oncogènes ou inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs. La voie CIN classique se caractérise ainsi par une accumulation de mutations en cascade (Figure 2). Elle commence par l'inactivation du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) (5q21). Cette mutation peut parfois être germinale et est alors responsable de la polypose adénomateuse familiale (PAF) qui est une des causes les plus fréquentes de CCR héréditaires. Elle est suivie par la mutation secondaire de l'oncogène KRAS (12p12) qui favorisera la progression tumorale, et de l'inactivation du gène suppresseur tumoral TP53 (23) (25).

- **L'instabilité microsatellitaire secondaire à une instabilité génétique** = cancers MSI (microsatellite instability) causés par la perturbation des gènes de réparation de l'ADN. L'instabilité microsatellitaire résulte de la défaillance du système de détection et de réparation de mésappariement des bases de l'ADN : système MMR (MisMatch Repair). L'instabilité microsatellitaire peut entraîner la réplication de séquences d'ADN répétitives dans des régions courtes non codantes (microsatellites) dont peut résulter une susceptibilité accrue à des mutations génétiques ultérieures. Les quatre gènes clés de ce système identifiés à ce jour chez l'homme sont : mut L homologue 1 (MLH1), mut S homologue 2 (MSH2), mut S homologue 6 (MSH6) et postmeitotic segregation increased 2 (PMS2).

- **Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP)**, anomalie plus récemment décrite (26). Elle concerne 20 à 30 % des tumeurs sporadiques. Ce phénotype entraîne l'inactivation de nombreux gènes suppresseurs de tumeur par hyperméthylation de leurs promoteurs.

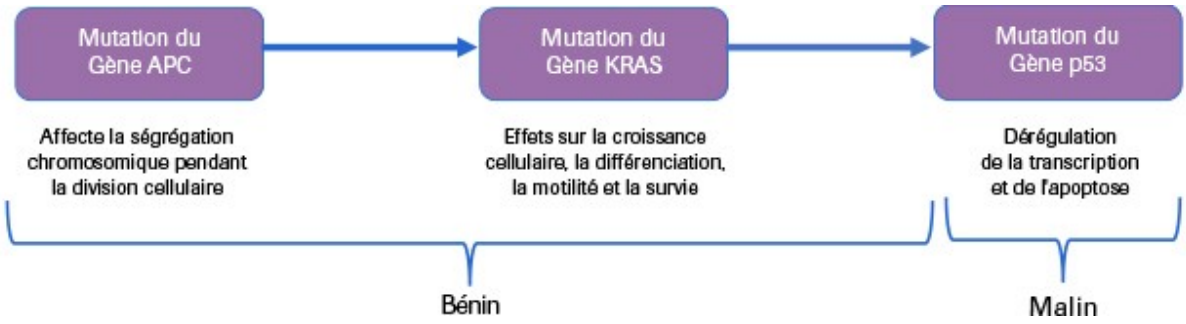


Figure 2: La voie CIN

4. Le dépistage

Dépistage du cancer colorectal en fonction du niveau de risque.

Niveau de risque	Modalités du dépistage
Personnes à risque moyen Âge > 50 ans	**Test immunologique de recherche d'un saignement occulte dans les selles** (OC-sensor®) tous les 2 ans entre 50 et 74 ans
Personnes à risque élevé Antécédent personnel d'adénome ou de CCR Antécédent familial d'adénome ou de CCR MICI Acromégalie	**Coloscopies** tous les 3 à 5 ans en fonction de la pathologie sous-jacente
Personnes à risque très élevé Polypose adénomateuse familiale Syndrome de Lynch	**Coloscopies** tous les 1 à 2 ans

Figure 3 : Les modalités de dépistage dépendent du niveau de risque

(D'après, Gériatrie - Reussir les ECNI 2018 4e edition, du collège national francais des enseignants-chercheurs de gériatrie. ©2018 , Elsevier Masson)

Le programme de dépistage organisé du cancer colorectal, généralisé depuis 2009, s'adresse, aux femmes et aux hommes de 50 à 74 ans qui sont à risque moyen sans histoire familiale ni antécédents personnels de cancer colorectal ou d'adénome, et ne présentant pas de symptôme évocateur**.** Il se déroule en deux temps : la réalisation d'un test immunologique (OC-sensor®) de recherche de sang occulte dans les selles (très souvent, les gros polypes et les cancers saignent sur un mode discret et non visible), suivie d'une coloscopie en cas de positivité du test. Le rôle du médecin traitant est central dans la participation des patients à ce dépistage (27).

4.1 Le test immunologique

Il se réalise après prélèvement d'un échantillon de selle par le patient, à son domicile, et envoi à un laboratoire pour analyse. Environ 5% des tests sont positifs. Un test positif n'est pas forcément synonyme de cancer (d'autres causes de saignement digestif existent), mais justifie toujours une exploration par coloscopie. En cas de test positif, dans 40% des cas, un adénome de taille supérieure à 1 cm ou un cancer est diagnostiqué par coloscopie. La sensibilité pour le diagnostic de CCR est de 80% mais la majorité des cancers dépistés par cette méthode sont de bons pronostics car limités à la paroi (stades I et II de la classification TNM)(18).

4.2 La coloscopie

C'est l'examen de référence dans le cadre du dépistage du cancer colorectal. Elle est pratiquée par un gastroentérologue sous anesthésie générale ou locorégionale. Dans plus de la moitié des cas, la coloscopie ne décèle aucune anomalie. Elle détecte un polype (figure 4) dans 30 à 40 % des cas et un cancer dans 8 % des cas (figure 5) (17). Elle permet d'identifier la cause du saignement repéré par le test mais aussi, le cas échéant, de retirer d'éventuels polypes avant qu'ils ne se transforment en cancers. En cas de lésions elles seront prélevées pour examen histologique (biopsie). De cet examen dépendra la suite du traitement, si la lésion est cancéreuse.

Les détections des cancers colorectaux et des adénomes en cas de risque élevé (représente 15 à 20% de la population générale) reposent sur des coloscopies de dépistage dont le rythme dépend de la pathologie sous-jacente (en général tous les 3 à 5 ans).
Chez les personnes à risques très élevés (syndrome de Lynch, polypose adénomateuse familiale), soit 1 à 3% de la population générale, une coloscopie est dans ce cas réalisée tous les 1 à 2 ans.

La pratique du dépistage a montré qu'elle pouvait diminuer la mortalité par cancer colorectal : entre 2005 et 2012 la mortalité due à ces cancers a diminué de 1,5% par an chez l'homme et de 1,1% chez la femme (28).



Figure 4 : Polypose adénomateuse familiale visualisée par coloscopie



Figure 5 : Image d'un cancer colorectal visualisé par coloscopie

5. Formes macroscopiques et topographie des CCR

On parle de cancer du côlon quand la lésion est située à plus de 15 cm de l'entrée du rectum, et de cancer du rectum lorsqu'elle se situe à moins de 15 cm du rectum. Environ 40% des cancers colorectaux touchent le rectum et 60% le côlon, principalement dans sa partie sigmoïde (la plus basse) : 50 % rectosigmoïde

15 % caecum

15 % colon ascendant et angle colique droit

13 % colon descendant et angle colique gauche

8 % colon transverse

La proportion de cancers localisés au niveau du côlon droit augmenterait avec l'âge (29).

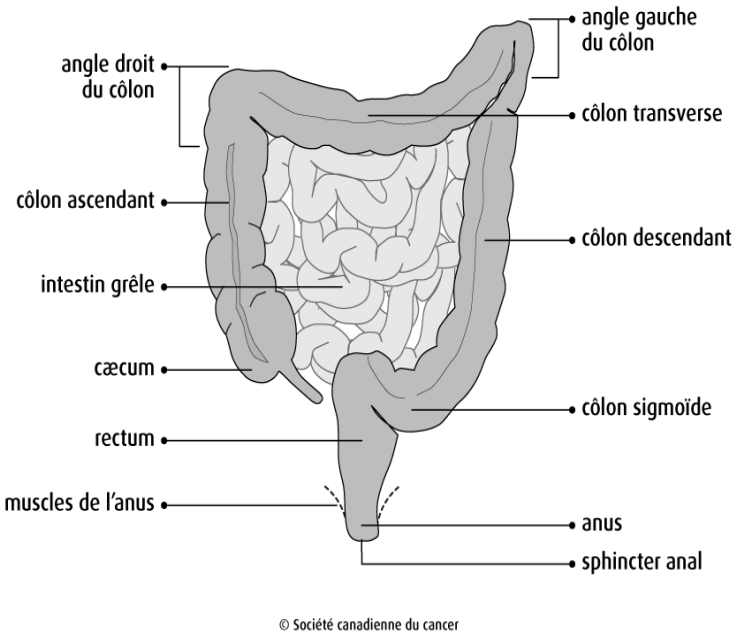


Figure 6 : Topograhie du colon et du rectum

6. Le diagnostic

6.1 Le diagnostic du cancer du côlon

Très longtemps asymptomatique, le cancer du **côlon** peut se révéler par certains symptômes pouvant attirer l'attention et conduire parfois à une consultation médicale bien que ces symptômes soient peu spécifiques. Ils comprennent :

-des troubles du transit intestinal : constipation soudaine ou qui s'aggrave, diarrhée qui se prolonge ou alternance de diarrhée et de constipation,

-un méléna (cancer du côlon droit) ou des rectorragies,

-une anémie ferriprive (cancer du côlon droit surtout),

-des douleurs abdominales à type de coliques, évoluant par crises de 2 ou 3 jours, accompagnées parfois de gargouillements abdominaux,

-une perte de poids inexpliquée et/ou une petite fièvre persistante,

-une altération de l'état général,

-une tumeur abdominale palpable ou une hépatomégalie hétérogène (métastases hépatiques).

Si les symptômes précédemment décrits sont peu marqués ou ont été ignorés, parfois ce sont des complications qui révèlent l'existence du cancer :

-obstruction intestinale,

-abcès ou fistule digestive,

-perforation/péritonite de la tumeur dans la cavité abdominale.

Le diagnostic se fait pour le cancer du côlon : par la coloscopie totale avec prélèvements biopsiques (au minimum 10 à 15 biopsies endoscopiques en vue des tests de biologie moléculaire).

6.2 Le diagnostic du cancer du rectum

Les circonstances qui révèlent un cancer du **rectum** peuvent être les mêmes que celles du côlon avec plus spécifiquement des rectorragies, un syndrome rectal (épreintes et/ou des ténesmes), une constipation ou diarrhées récentes.

Pour le cancer du rectum, plus accessible : le diagnostic est fait par coloscopie courte avec biopsie. Cet examen doit être complété par une coloscopie totale (19).

Si un cancer est détecté, on appréciera son étendue par d'autres examens complémentaires : échographie endorectale, échographie, scanner ou IRM à la recherche de métastases abdominales, pulmonaires ou hépatiques (27).

7. Stade tumoral : la classification pTNM

Le système de classification des cancers TNM (tumor/node/metastasis) est un système reconnu internationalement et qui décrit l'extension d'une tumeur maligne à un moment donné dans un organe particulier. Ce système est mis à jour périodiquement par les experts de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Nous sommes à la 8ème édition de la classification TNM parue en 2017 (30), et qui est utilisée actuellement. L'envahissement tumoral reste de loin le facteur pronostique le plus important permettant de guider les décisions thérapeutiques.
La classification pathologique (pTNM) se base sur les résultats de l'examen histopathologique après une chirurgie. La classification pathologique du pTNM est donc basée sur trois critères anatomiques principaux:

- **T = Extension de la tumeur primaire** : ce critère est établi en fonction de la taille de la tumeur primaire et/ou de l'infiltration des tissus et des organes de voisinage. L'envahissement en profondeur de la tumeur (pT), est divisé en plusieurs niveaux croissants de 0 à 4 :
    - **T0** : pas de tumeur
    - **Tis** : carcinome in situ (intra-épithélial ou intra-muqueux avec franchissement de la membrane basale et invasion du chorion sous-jacent)
    - **T1** : infiltre la sous-muqueuse (sm1, sm2, sm3 selon l'envahissement de cette dernière, cette sous-division est essentielle sur pièce de résection endoscopique car déterminante pour la suite de la prise en charge)
    - **T2** : infiltre la musculeuse
    - **T3** : infiltre la sous-séreuse ou le tissu péri-rectal non péritonisé

- **T4a** : infiltration du péritoine viscéral, avec perforation tumorale
- **T4b** : envahissement par la tumeur d'organe adjacent

  L'identification du stade pT4 est une variable importante car il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic qui pourra entrainer des attitudes thérapeutiques différentes pour certains sous-groupes de patients comme les stades II.

- **N = Extension dans les ganglions lymphatiques régionaux**

L'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 12 ganglions lymphatiques. Certains travaux suggèrent que le nombre optimal de ganglions à examiner dépend du statut T de la tumeur. Pour les stades I, un nombre de ganglions analysés < à 12 pourrait être suffisant et, inversement, pour les tumeurs T4 un nombre de ganglions > à 12 est plus adapté (31)(32)(33).

En cas de métastases ganglionnaires, plus le nombre de ganglions locorégionaux atteints par la tumeur augmente et plus la valeur du pN sera élevée :

- **pN0** : Si les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints mais que le nombre minimal n'est pas atteint, classer comme pN0.
- **pN1** : Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1a : métastase dans 1 seul ganglion régional

N1b : métastases dans 2 - 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique.

- **pN2** : Métastases dans 4 (ou plus) ganglions lymphatiques régionaux

N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux

N2b : métastases dans 7 (ou plus) ganglions lymphatiques régionaux.

- **M = Extension à distance** : la présence de métastases à distances (M1) correspond aux stades d'extension les plus avancés et sont donc associés à un plus mauvais pronostic.
  - **M0** : absence de métastase.
  - **M1** : présence de métastases

    M1a : Métastases confinées à un seul organe.

    M1b : Métastases de plusieurs organes ou péritonéales.

Cette classification TNM permet de définir plusieurs stades (0, I, II, III, IV) (Figure 7) dont la prise en charge et le pronostic diffèrent.

STADE	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	
	T1, T2	N2b	
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	
	T4b	N1, N2	
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b

Figure 7 : Stade selon la 8ème édition TNM (AJCC/UICC)

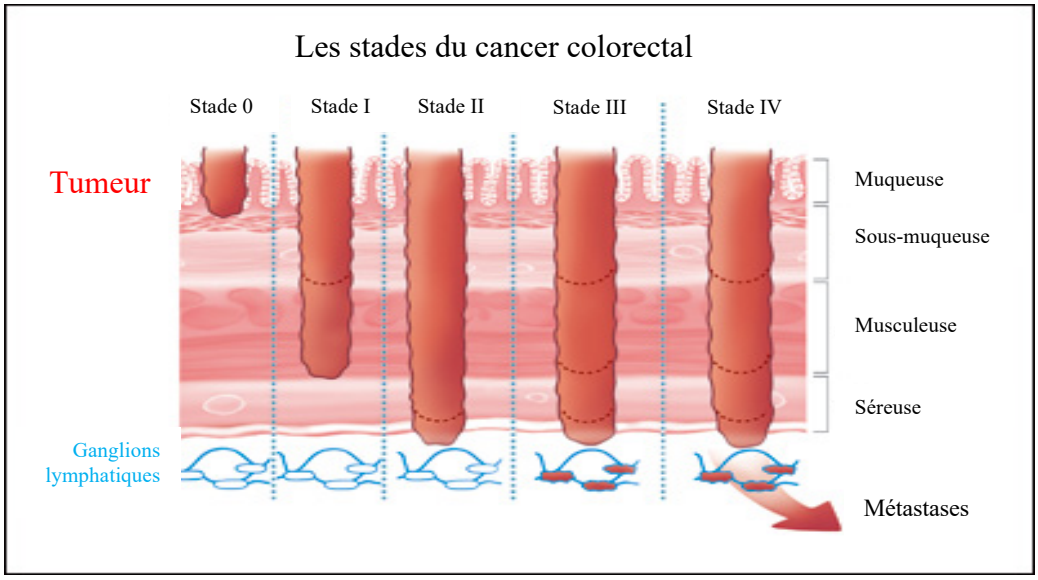


Figure 8 : Les stades du CCR

8. Classification histopronostique des CCR

Elle repose sur la classification TNM avec l'examen d'au moins 12 ganglions régionaux sur la pièce de colectomie pour évaluer le statut ganglionnaire d'une part. Ensuite, une demande de recherche d'instabilité microsatellitaire sur la tumeur est indispensable chez les patients de 60

ans et/ou les patients ayant des antécédents familiaux ou personnels de cancer : elle caractérise les patients qui ont un syndrome de Lynch. 100% des patients qui ont un syndrome de Lynch ont des instabilités des micro-satellites, mais elle se retrouve aussi dans 15% des CCR sporadiques. Elle permet également d'évaluer le pronostic (bon pronostic en cas d'instabilité microsatellitaire) et la sensiblité à l'immunothérapie (en cas d'instabilité microsatellitaire).

Quand un CCR est diagnostiqué et que le patient est métastatique, une demande de recherche de mutation RAS (KRAS et NRAS) sur la tumeur est indispensable. Les patients qui ont une mutation K-RAS ou N-RAS (CCR Ras mutés) ne peuvent pas bénéficier des thérapies ciblées anti-EGFR (qui ont une AMM dans les CCR métastatiques).
Une demande de recherche de mutation BRAF est utile en cas de métastases et sera de mauvais pronostic en cas de positivité (34).

9. Les principes thérapeutiques

Différentes approches peuvent être utilisées pour traiter un cancer colorectal : la chirurgie, la radiothérapie (pour les cancers du rectum), la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

9.1 La chirurgie

Le traitement des cancers colorectaux repose principalement sur la chirurgie en supprimant la portion du côlon ou du rectum atteinte par la tumeur en respectant une marge saine. Elle peut s'effectuer par laparotomie ou par coelioscopie. Le choix de l'une ou l'autre de ces techniques dépend de la taille, de la localisation de la tumeur. Les ganglions lymphatiques locaux sont aussi prélevés et analysés pour décider de la suite thérapeutique à mettre en place. En cas de petite tumeur localisée et en l'absence d'atteinte des ganglions lymphatiques, la chirurgie seule peut être suffisante, on parle alors de chirurgie curative (35).

<u>Traitement chirurgical des adénocarcinomes du côlon non métastatiques :</u>

Une résection chirurgicale première avec marge distale et proximale d'au minimum 5 cm (sur pièce opératoire) et exérèse en monobloc du méso côlon attenant est recommandée.

Pour les tumeurs in situ ou intra muqueuses une résection locale endoscopique peut être suffisante.

Traitement chirurgical des adénocarcinomes rectaux :

La qualité de l'exérèse chirurgicale, exérèse dite « R0 » dans les cancers du rectum est le facteur pronostique et prédictif de récidive essentiel. Une tumeur sera considérée comme non résécable cliniquement ou à risque de résection R1 (facteur pronostique péjoratif) si elle est accolée à un organe ou à une structure voisine au toucher rectal, ceci incluant essentiellement les cancers T3-T4 du moyen et bas rectum et quelques tumeurs du haut rectum. Dans ces cas, la question de la prise en charge thérapeutique est à discuter en RCP et le recours à un traitement néo-adjuvant sera réalisé afin de réduire la taille des tumeurs pour les rendre résécables. Le traitement néo-adjuvant de référence à l'heure actuelle est une radio-chimiothérapie pré-opératoire associée à une chimiothérapie concomitante par capecitabine (34). Cette radiochimiothérapie néo-adjuvante sera par la suite suivie d'une chirurgie d'exérèse en respectant un délai minimum d'au moins 7 semaines après l'arrêt du traitement.

9.2 La radiothérapie

Elle est utilisée dans le cancer du bas rectum. Associée à la chirurgie, elle permet de diminuer les récidives locales. Quand la radiothérapie est indiquée, elle est le plus souvent réalisée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur et la rendre plus facile à enlever. Dans ce cas, la radiothérapie est fréquemment associée à une chimiothérapie. Elle peut être aussi indiquée dans le traitement des métastases. Qu'elle soit utilisée en préopératoire ou en postopératoire, la radiothérapie doit être pratiquée avec les normes de qualité suivantes : utilisation de photons de haute énergie (≥ 6 Mv), avec 3 ou 4 faisceaux, en décubitus ventral (ou dorsal), avec protection adaptée des organes critiques (anses intestinales, vessie, canal anal, sacrum et bassin) (37).

9.3 La chimiothérapie

Ces traitements sont proposés soit après la chirurgie dans les cancers avec atteinte ganglionnaire pour réduire les risques de récidives et améliorer les chances de guérison (= chimiothérapie adjuvante), soit dans les cancers avec métastases en associant alors chimiothérapie et thérapie ciblée. Ces anticancéreux peuvent aussi être administrés comme seul traitement si la chirurgie n'est pas possible (=chimiothérapie palliative). `

9.3.1 La chimiothérapie adjuvante

Les protocoles de chimiothérapie adjuvante :

LV5FU2 = acide folinique 200 mg/m² (ou l-folinique 100 mg/m²)puis 5-FU 1 200 mg/m² en perfusion continue de 48 h dans infuseur portable et 5-FU bolus idem à J1 ; tous les 14 jours.

LV5FU2 simplifié = acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) puis 5-FU 400 mg/m² en 10 min puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 48 h par infuseur portable

FOLFOX4 = oxaliplatine + LV5FU2. Oxaliplatine 85 mg/m² au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles).

FOLFOX6 modifié (aussi intitulé **FOLFOX4 simplifié**) = oxaliplatine + LV5FU2 simplifié. Oxaliplatine 85 mg/m² au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles).

CAPOX (ou **XELOX**) = oxaliplatine + capécitabine. Oxaliplatine 130 mg/m² puis capécitabine 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.

Capécitabine (Xéloda®) = 2500 mg/m²/j (1250 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (8 cycles = 24 semaines).

Traitements adjuvants des cancers du côlon et du haut rectum :

-Dans les stades I, la chirurgie seule est recommandée.
-Dans les stades II, en l'absence de facteurs de mauvais pronostic sur la pièce d'exérèse, une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée. Si présence de facteurs de mauvais pronostic (emboles vasculaires et/ou lymphatiques, occlusion, perforation) (38) il faut déterminer dans ce cas le statut MMR (Mismatch Repair) du patient. Ainsi, seuls les patients sans instabilité microsatellitaire seront éligibles à une chimiothérapie adjuvante. Les protocoles thérapeutiques proposés devront alors avoir peu de risque toxique : capecitabine, LV5FU2 simplifié ou FOLFOX4 (en fonction de l'âge, du nombre de ganglions atteints)
-Dans les stades III (avec envahissement ganglionnaire), la chimiothérapie adjuvante est recommandée. Une chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX4 ou XELOX est recommandée. En cas de contre-indications à l'oxaliplatine, une chimiothérapie par LV5FU ou capécitabine est recommandée (38).

Traitements adjuvants cancers du moyen et du bas rectum :

Le traitement adjuvant dépend de l'administration pré-opératoire ou non d'une radio-chimiothérapie et de la réponse histologique évaluée sur la pièce opératoire par des scores de régression.

Pour les patients ayant reçu une radio-chimiothérapie ou une radiothérapie pré-opératoire :
-si la réponse histologique est complète : pas de traitement adjuvant.
-si tumeurs ypT3-T4 N0 ou ypN1-2, ou les tumeurs avec résection R1 : une chimiothérapie par FOLFOX4 peut être indiquée uniquement si les ganglions sont envahis et en fonction de l'âge du patient (>70 ans nécessité d'une évaluation oncogériatrique).

Pour les patients n'ayant pas reçu une radio-chimiothérapie ou une radiothérapie pré-opératoire:
-pour les tumeurs pT3-T4 N0 R0 : Pas de traitement post-opératoire.
-si tumeur avec résection R1 ou tumeur perforée : RCT associée à du 5FU.
-si tumeurs avec envahissement ganglionnaire (pN1-N2) : la RCT ou chimiothérapie adjuvante est indiquée (FOLFOX4 ou XELOX) (à discuter, si > 70 ans nécessité d'une évaluation oncogériatrique) (37).

9.3.2 Les thérapies ciblées

En ce qui concerne les **thérapies ciblées**, actuellement quatre médicaments sont utilisés :
-le **bévacizumab** (Avastin®),
-le **cétuximab** (Erbitux®)
-le **panitumumab** (Vectibix®)
-l'**aflibercept** (Zaltrap®)

Ces anticorps monoclonaux agissent selon le même principe. Les tumeurs cancéreuses ont la capacité de fabriquer leurs propres vaisseaux sanguins pour se nourrir. C'est ce qu'on appelle l'angiogénèse. Plus une tumeur est vascularisée, plus elle se développe rapidement et génère des métastases.

Le bévacizumab agit contre le facteur VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), dont la tumeur a besoin pour fabriquer ses vaisseaux sanguins. L'aflibercept (Zaltrap®) possède le même mécanisme d'action.

Certaines cellules cancéreuses ont la propriété d'utiliser un facteur de croissance appelé EGF (pour Epidermal Growth Factor), qui est produit naturellement par l'organisme. Ce facteur favorise le développement des cellules cancéreuses en accélérant leur division en se fixant à la surface des cellules, grâce à des récepteurs spécifiques appelés récepteurs EGFR. Le cétuximab et le panitumumab agissent sur ce mécanisme en se fixant eux-même sur ces récepteurs EGFR, ce qui bloque ce mécanisme. Cependant, une évaluation de la mutation génétique RAS doit être réalisée en amont de ce traitement, car les patients qui présentent la mutation du gène RAS ne pourront pas bénéficier du traitement par anti-EGFR. La recherche d'une mutation BRAF est recommandée. Elle n'est pas prédictive de « non-efficacité » des anti-EGFRs mais confère un mauvais pronostic. Dans cette situation, une intensification des traitements doit être préférée (tri-CT + thérapie ciblée en favorisant le bévacizumab en 1ère intention).

En pratique, les thérapies ciblées sont utilisées en association avec de la chimiothérapie pour les cancers colorectaux avancés.

9.3.3 La chimiothérapie des cancers colorectaux métastatiques

Les protocoles de chimiothérapie néo adjuvante (avant résection des métastases d'origine colorectale : (voir annexe 1)

Peuvent être utilisés (34):

- FOLFIRI ± bévacizumab
- FOLFOX ± bévacizumab
- FOLFIRI ± cétuximab si *RAS* non muté
- FOLFOX + panitumumab si *RAS* non muté
- FOLFIRI + panitumumab si *RAS* non muté
- PANITUMUMAB si *RAS* non muté
- LV5FU2 ± bévacizumab
- XELODA ± bévacizumab
- XELOX ± bévacizumab
- FOLFOX ± cétuximab si *RAS* non muté
- FOLFIRINOX ± bévacizumab
- FOLFIRINOX ± panitumumab si *RAS* non muté
- FOLFIRINOX ± cétuximab si *RAS* non muté
- FOLFOXIRI ± bévacizumab
- FOLFOXIRI ± panitumumab si *RAS* non muté
- FOLFOXIRI ± cétuximab si *RAS* non muté

<u>Traitement des cancers colorectaux métastatiques :</u>

Enfin, pour les cancers colorectaux métastasés, la chimiothérapie est systématiquement prescrite, que ce soit avant une première opération chirurgicale afin de la faciliter (néo adjuvante) ou à la place de la chirurgie lorsque celle-ci n'est pas envisageable (palliative).

Le traitement dépend de la résécabilité des métastases (nombre et taille limité), de l'état général du patient qui doit être évalué systématiquement en RCP. Environ 15 à 20% des patients atteints de CCR présentent des métastases hépatiques synchrones au moment du diagnostic et 20%

présenteront des métastases hépatiques ou extra- hépatiques (péritoine, poumon, os, cerveau…) métachrones dans les 5 ans après le traitement initial. Il est nécessaire de rechercher au préalable une mutation RAS (pour le choix des traitements), une mutation BRAF (intensification de la chimiothérapie) et le statut MSI (recherche utile pour proposer un essai d'immunothérapie anti-PD1et anti-PDL1) sur la tumeur primitive ou sur les métastases.

En cas de métastases résécables, une chimiothérapie (LV5FU, capécitabine, FOLFIRI, FOLFOX, FOLFIRINOX) +/- biothérapie, et une chirurgie des métastases et de la tumeur primitive sont proposées.

En cas de métastases non résécables, un traitement palliatif par chimiothérapie sera réalisé avec pour but de maintenir la qualité de vie et prolonger la survie. Une chimiothérapie d'induction (FOLFOX 6m ou XELOX ou FOLFIRINOX) peut également être discutée pour les tumeurs non résécables (39).

Chez les patients avec des métastases pouvant devenir résécables en cas de réponse majeure, il est recommandé de privilégier, un protocole de CT donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résécabilité secondaire : tri-CT ou bi-CT plus biothérapie (34).

Chez les patients en échec après plusieurs lignes, l'association Mitomycine C et 5-FU peut également être envisagée dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques en échec des chimiothérapies à base d'une fluoropyrimidine, d'oxaliplatine, d'irinotecan et de thérapies ciblées (cétuximab, panitumumab et/ou bévacizumab). Mais dans une étude multicentrique cette association n'a pas montré de bénéfice d'efficacité chez ces patients pré-traités par polychimiothérapie et une ou plusieurs thérapies ciblées. A ce stade de prise en charge cette option doit être comparée aux seuls soins de support (40).

En cas de progression sous chimiothérapie (5FU et irinotecan et oxaliplatine) et sous Ac anti-EGFR si RAS sauvage et Ac anti-VEGF, deux options sont actuellement disponibles si le patient conserve un bon état général (PS : 0 ou 1) : le regorafenib et le trifluridine tipiracil (Lonsurf). Actuellement aucun argument scientifique solide n'existe pour privilégier l'une ou l'autre de ces molécules en premier. Le choix pourra être conditionné par le profil de toxicité différent de ces 2 traitements et l'état général du patient (34).

9.3.4 Optimisation de la chimiothérapie.

La recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant l'administration d'une chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine est désormais essentielle. En effet, le 5-FU est métabolisé à plus de 80 % par la DPD. Une faible activité de la DPD entraîne une diminution du catabolisme du 5-FU et donc une augmentation de ses métabolites actifs et un risque de toxicité sévère au 5-FU qui peut être létal (41). Une diminution d'activité de la DPD est rapportée selon les études chez environ 0,3% de la population et dans 40 à 60 % des cas de toxicité sévère au 5-FU (42) (43). En revanche, l'activité de la DPD, n'est pas modifiée par l'âge (44). Différentes approches de recherche d'un déficit en DPD par phénotypage et génotypage ont été développées (45)(42) .Une étude récente montre l'intérêt potentiel de la recherche d'un déficit en DPD avant la prescription d'une chimiothérapie à base de 5-FU (46).

En février 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait préconisé la recherche d'un déficit en DPD pour chaque patient concerné par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines. En Décembre 2018, l'INCa et la HAS font paraître un référentiel (47) et ont recommandé la recherche du déficit en enzyme DPD par la mesure de l'uracilémie :

• en cas d'uracilémie ≥ à 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit complet en DPD), le traitement par fluoropyrimidines est contre-indiqué ;

• en cas d'uracilémie comprise entre 16 ng/ml et 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit partiel en DPD), et après discussion entre le laboratoire et l'équipe médicale, la posologie initiale des fluoropyrimidines doit être adaptée (index 1,5 = 75% de dose ; index 1 = 50% de dose), en plus des autres facteurs de risque de toxicité déjà pris en compte (protocole de traitement, âge, état général du patient…). Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le deuxième cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou du suivi thérapeutique pharmacologique s'il est disponible.

10. Les chimiotoxicités

Les effets indésirables (EI) sont variables selon les anticancéreux utilisés, les doses et les patients. Il existe une échelle de classement des effets indésirables : le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) affiche les grades 1 à 5 avec des descriptions cliniques uniques de la gravité de chaque EI en fonction de cette directive générale (48) :

- Grade 1 : Léger = symptômes asymptomatiques ou légers ; observations cliniques ou diagnostiques seulement ; intervention non indiquée.
- Grade 2 : Modéré = intervention minimale, locale ou non invasive indiquée.
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais ne représentant pas significativement une menace immédiate pour la vie ; hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation indiquée ; invalidité.
- Grade 4 : Conséquences mettant la vie en danger ; intervention urgente indiquée.
- Grade 5 : Décès lié à l'EI.

La chimiothérapie est associée à un taux plus élevé d'infection, à un plus grand nombre d'hospitalisations et à une mortalité plus élevée chez les patients plus âgés.

10.1 Hématotoxicités

L'hématotoxicité est plus fréquente chez les patients âgés (49). Les effets indésirables hématologiques se manifestent par une neutropénie, une anémie et une thrombopénie. La plupart des neutropénies chimio-induites durent moins de 7jours et ne nécessitent pas de prise en charge spécifique. Il existe une indication d'hospitalisation en cas de neutropénie fébrile et de signes de gravité. La prescription de facteurs de croissance granulocytaire permet de palier à ces EI des chimiothérapies.

10.2 Toxicités non hématologiques

Les toxicités non hématologiques fréquemment rencontrées avec les anticancéreux utilisés dans les CCR sont : la fatigue, les neuropathies, les nausées, les vomissements, les diarrhées, les

infections, les thromboses/embolies. Parmi les effets indésirables gastro-intestinaux les stomatites sont fréquentes avec le 5-FU, ainsi que les diarrhées sous irinotecan. Une hospitalisation en urgence devra être réalisée en cas de diarrhées persistantes ou associées à une fièvre, à une neutropénie, à des vomissements. Les EI neurologiques sont retrouvées avec les traitements par oxaliplatine. L'arrêt de l'oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie de grade 2 persistante (paresthésie douloureuse persistante sur deux cures), et est obligatoire pour les neuropathies de grade 3 (entrainant une gêne fonctionnelle). D'autres EI sont possibles notamment : l'hypertension artérielle (avec le bévacizumab), l'insuffisance cardiaque ou ischémie cardiaque (avec le 5-FU), l'alopécie (avec l'irinotecan), les troubles cutanés (avec le cétuximab), les réactions allergiques (avec l'oxaliplatine) et doivent également être surveillés.

11. Prise en compte de l'âge dans l'indication d'une chimiothérapie

Bien qu'en pratique clinique, l'âge physiologique compte plus que l'âge chronologique pour poser l'indication d'une chimiothérapie, il existe peu de données spécifiques sur l'évaluation de la chimiothérapie chez les patients âgées. Au même titre que les comorbidités, l'âge est un facteur à prendre en considération dans l'indication d'une chimiothérapie adjuvante. Il existe peu de données bien documentées, notamment au-delà de 80 ans.

11.1 Impact physiologique de l'âge

L'impact du vieillissement sur la prise en charge de la maladie est au centre du problème du cancer du sujet âgé puisque sa mauvaise appréciation est souvent à l'origine d'une abstention thérapeutique. Le vieillissement est associé à des changements dans les paramètres pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et de tolérance des tissus normaux (50). Des changements dans la distribution, l'excrétion et la résorption peuvent entraîner une potentielle augmentation de la toxicité chez les patients âgés atteints de cancer.

La modification des muqueuses avec l'âge les rend plus sensibles à la chimiothérapie et il a été montré que l'âge est un facteur indépendant de risque de mucite chez les patients traités par 5-FU (51), mais ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études (52).

La diminution des réserves médullaires due à une diminution du nombre de cellules souches peut être associée à une augmentation de la myélotoxicité des chimiothérapies avec une augmentation de la durée d'aplasie et du nombre d'infections. La myélotoxicité semblant dépendante du taux d'hémoglobine pour certains anticancéreux et notamment pour l'oxaliplatine (53) ou l'irinotecan, il est recommandé de maintenir une hémoglobinémie > 12 g/dl chez le sujet âgé devant recevoir une chimiothérapie, et des traitements par érythropoïétine recombinante doivent être prescrits en parallèle (54).

Avec l'âge le volume de distribution change également: la masse hydrique totale est réduite parallèlement à une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre (55). Le volume de distribution des médicaments hydrosolubles est donc diminué, alors que celui des médicaments liposolubles est augmenté. Ceci entraîne une augmentation du pic plasmatique et un raccourcissement de la demi-vie pour les médicaments hydrosolubles et un effet inverse pour les médicaments liposolubles (55)(53).

D'autres facteurs associés à un changement de distribution sont la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques (surtout l'albumine). La dénutrition fréquente chez le sujet âgé vulnérable et fragile s'accompagne aussi d'une diminution de la plupart des protéines transporteuses notamment de l'albumine. Ceci peut entraîner une augmentation de la fraction libre des médicaments et une augmentation de leur toxicité (56) . C'est notamment le cas de l'irinotecan et son métabolite actif SN-38 qui ont une fixation forte aux protéines plasmatiques (65 % pour l'irinotecan et de 95 % pour le SN-38) (57).

Par ailleurs, bien qu'à moindre échelle, le métabolisme hépatique est également impacté par le vieillissement. La diminution du volume hépatique, et la diminution de l'activité du cytochrome P450, qui a un rôle essentiel dans le mécanisme de détoxification des médicaments, entrainent donc des précautions d'emploi particulières pour les médicaments inactivés par le foie (ex : 5-FU). De ce fait, les interactions médicamenteuses liées à la polymédication doivent également être particulièrement considérées dans cette population âgée. De plus, en cas de syndrome rétentionnel révélé par des augmentations de la bilirubinémie de 15, et de 30 mg/ml, une réduction des doses de 5-FU, de 50 et de 75 % respectivement doit être proposée. Un taux de

bilirubine > 50 mg/ml entraine la contre-indication de la prescription de cet anticancéreux (53). Et enfin la diminution du débit de perfusion hépatique entraînent une diminution de l'effet de premier passage hépatique (ex : irinotecan) (58).
Cependant, la principale enzyme responsable et de la métabolisation et de l'élimination du 5-FU (DPD) n'est pas modifiée par l'âge.

La réduction des néphrons observée au cours du vieillissement entraîne une diminution de l'excrétion rénale des anticancéreux à élimination rénale ce qui augmente leur toxicité. Toutefois, les drogues utilisées dans le traitement du CCR ne sont pas réellement concernées par cette voie d'élimination excepté pour le 5-FU. Cependant, les malades de plus de 70 ans semblent conserver une bonne capacité de clairance de cette drogue (59).

11.2 Précautions de prescription chez les sujets âgés atteints de CCR

Les essais cliniques randomisés concernant des patients âgés atteints de cancer ou incluant un sous-groupe de patients âgés restent encore rares (60). Du fait du manque d'études réalisées sur les populations âgées, les cliniciens peuvent parfois être plus réticents à entreprendre un traitement par chimiothérapie chez ce type de patients. Ainsi, une initiation de protocole de chimiothérapie standard est moins fréquente et les patients âgés reçoivent plus souvent un protocole adapté, avec par exemple, dans le cancer colorectal localisé (stade II/III), une chirurgie seule sans chimiothérapie adjuvante (61).

Bien que le nombre de patients bénéficiant d'une chimiothérapie adjuvante diminue avec l'âge, plusieurs études montrent un intérêt de la chimiothérapie adjuvante chez les sujets âgés (62)**.** De plus, en fonction des objectifs thérapeutiques, il peut être proposé chez la personne âgée deux attitudes : une adaptation en fonction de la tolérance des premières cures de chimiothérapie ou bien la réduction d'emblée des doses avec renforcement par la suite selon le profil de tolérance du premier cycle de chimiothérapie. Dans tous les cas, le suivi oncogériatrique est indispensable chez les patients sélectionnés pour adapter le schéma thérapeutique (63).

11.2.1 Dans les cancers colorectaux localisés

Dans le cas du cancer colorectal localisé, l'association 5-FU et oxaliplatine (FOLFOX) est le traitement standard en situation adjuvante dans le cancer colique de stade III du patient jeune.

Il semble que, ni le métabolisme du 5-FU (64), ni l'efficacité des chimiothérapies à base de 5-FU ne soient modifiés par l'âge du patient (65) (66). De plus, les malades de plus de 70 ans conservent une bonne capacité de clairance du 5-FU (59) . L'âge n'est pas une contre-indication en soi à une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU dans le cadre d'un cancer colique opéré.

L'oxaliplatine a été évaluée chez les patients âgés à partir de quatre études randomisées ayant utilisé le schéma standard FOLFOX4 en situation adjuvante ainsi qu'en première et deuxième lignes métastatiques (60). Les auteurs ont recueilli les données concernant 3742 patients dont 614 étaient âgés de plus de 70 ans. En dehors d'une augmentation modérée des neutropénies et des thrombopénies de grade 3-4, il ne semblait pas exister de différence entre les patients de plus de 70 ans et les autres, tant pour la toxicité que pour l'efficacité. Les auteurs concluent que l'index thérapeutique satisfaisant de cette association est conservé chez les patients de plus de 70 ans.
Cependant, on ne peut exclure un biais de sélection et d'orientation menant à l'inclusion de patients âgés en bonne santé seulement. Ainsi, l'augmentation de la toxicité avec l'âge est encore soumise à controverse mais, elle ne semble qu'être modérée (67). A l'exception des leucopénies, les effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhées, stomatite) ne semblent pas plus fréquents chez les malades âgés (68).

11.2.2 Dans les cancers colorectaux métastatiques

Dans le cas du cancer métastatique, la base de la chimiothérapie du cancer du côlon est encore le 5-FU. Peu d'études ont pour l'instant été effectuées chez le sujet âgé avec l'oxaliplatine et l'irinotecan, mais la conduite à tenir peut être réprésentée de la façon suivante (69) :
-**pour les patients en très bon état général** sans critère de fragilité, les protocoles associant du 5-FU et de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan sont les mêmes que pour les sujets jeunes (FOLFOX/FOLFIRI). Une étude prospective de phase II a évalué le FOLFIRI chez les patients de plus de 70 ans et a conclu que le traitement était bien toléré et efficace chez certains patients âgés (70) **.**

-**pour les patients vulnérables**, une chimiothérapie peu toxique de type LV5FU2 est envisageable.
-**pour les patients fragiles**, en fonction de la volonté et du projet de vie du patient il est possible de proposer une prise en charge symptomatique, reposant sur une chimiothérapie par voie orale de type capécitabine ou une chimiothérapie de type LV5FU2. Il a été effectivement montré que la toxicité neurologique de l'oxaliplatine était effectivement observée chez ces patients fragilisés, mais surtout que la toxicité hématologique, avec des neutropénies de grade 4 sans complications infectieuses cependant, et des thrombopénies, était significativement plus importante (60).

La capécitabine pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques a justifié des études chez les patients de plus de 70 ans (71). Il a été notifié un syndrome main-pied plus fréquent chez les patients âgés (72). Il peut se poser le problème de l'observance de ce traitement per os pris à domicile pour cette population. Mais ce traitement, réalisé aux doses recommandées ou adaptées à la clairance de la créatinine, est efficace dans cette situation en termes de contrôle de la maladie et de bénéfice clinique. En effet, bien que la surface de la muqueuse intestinale diminue avec l'âge, actuellement aucune donnée défavorable sur les anticancéreux administrés par voie orale ne montrerait une diminution de la résorption chez les patients âgés (55).

La gemcitabine est bien supportée chez les sujets âgés, chez lesquels l'incidence et le grade des toxicités ne sont pas augmentés par rapport à une population plus jeune, à l'exception des thrombopénies (73) . Dans les CCR métastatiques, une réponse partielle a été obtenue chez 22 malades traités à hautes doses de gemcitabine (74).

Enfin, les thérapeutiques moléculaires antiangiogéniques (anticorps anti VEGF comme le bévacizumab) ou antirécepteur à l'EGF *(*cétuximab, panitumumab), peuvent, du fait de leur faible toxicité, avoir une place importante dans la prise en charge des cancers colorectaux du sujet âgé (75). Sous bévacizumab, les thromboses artérielles sont plus fréquentes chez les patients de plus de 65 ans ou hypertendus (76), mais un contrôle par un traitement anti hypertenseur adapté permet amplement d'utiliser cette molécule chez le patient âgé hypertendu.

En définitive, l'indication d'une chimiothérapie doit être mise en balance avec l'espérance de vie du malade dont on espère améliorer la survie à 5 ans, notamment grâce à une évaluation

oncogériatrique complète**.** Chez les patients présentant un risque accru de toxicité, la distinction entre les approches de traitement curatif et palliatif est importante (55).

II. L'oncogériatrie

1. Le contexte de l'oncogériatrie

Compte tenu d'un accroissement important de la population âgée, lié à l'allongement de la durée de vie, on observe une augmentation des cancers chez ces sujets. En 2050, un cancer sur 2 surviendra chez les personnes de plus de 75 ans (73). Cette tendance est par ailleurs largement constatée dans les cancers colorectaux dont l'incidence augmente régulièrement avec l'âge, atteignant plus de 16 000 nouveaux cas chez les personnes âgées de plus de 75 ans (73).

Ainsi, l'observation des populations de malades traités pour cancer colorectal a permis de noter une relation assez directe entre la prise de décision d'une chimiothérapie et l'âge des malades concernés. Une question importante pour les oncologues qui traitent des patients âgés est la détermination du choix et de l'intensité du traitement le mieux adapté. Or, les études observationnelles (61) (77) rapportent qu'en pratique courante les praticiens ne se réfèrent pas aux recommandations pour traiter les patients âgés atteints de cancer et choisissent plutôt des traitements suboptimaux pour les patients âgés. Ce non-respect des recommandations semble être dû à une crainte de toxicité des traitements (78) . En effet, les patients âgés des essais cliniques sont des patients souvent sélectionnés, avec un statut fonctionnel pas ou peu altéré, pas ou peu de comorbidités, ni de polymédication (61). C'est pourquoi se développe de plus en plus aujourd'hui l'oncogériatrie.

L'oncogériatrie est le lien entre deux spécialités, l'oncologie et la gériatrie. Cette pratique vise à garantir à tout patient âgé atteint de cancer un traitement adapté à son état grâce à une approche multidisciplinaire et multiprofessionnelle (79).

Les objectifs essentiels oncogériatriques sont d'identifier les patients susceptibles de pouvoir bénéficier d'un traitement optimal et de favoriser le maintien d'une bonne qualité de vie. Les

patients ne doivent plus être exclus sur le simple fait de leur âge. Cela ne doit pas faire perdre aux patients ayant un vieillissement harmonieux le bénéfice d'un traitement adjuvant.

Cependant, il est clairement défini que, bien que l'âge ne soit pas un critère principal pour définir si un patient est susceptible ou non de recevoir une chimiothérapie, l'hétérogénéité de la population âgée, associée à la considération de chance individuelle de survie et leur autonomie, obligent à considérer chaque cas dans son ensemble avant toute décision thérapeutique, la plus optimale possible. Il existe aussi dans cette population un grand nombre de comorbidités, ce qui influe directement sur le recours ou non à la chimiothérapie, mais aussi en raison des interactions médicamenteuses qu'induit la polymédication. Par exemple, Yancik et al. ont étudié les comorbidités les plus fréquentes chez des personnes âgées (80) : hypertension artérielle (> 50 % des personnes), arthropathies (20 à 40 %), cardiopathies sévères (10 à 30 %), cardiopathies modérées (15 %), ischémie cérébrale (10 %). De plus, le vieillissement est associé à une diminution des réserves fonctionnelles, et à une diminution progressive et individuelle des capacités d'adaptation au stress. De ce fait, la présence de comorbidités, de dépendances fonctionnelles, de troubles psychocognitifs, d'une dénutrition, d'une polymédication, d'un contexte social précaire peuvent interférer avec la prise en charge dite « standard » du cancer.

Ainsi, le National Comprehensive Cancer Net, l'International Society of Geriatric Oncology et l'Organisation Européenne pour la recherche et le traitement du cancer recommandent aux oncologues une prise en charge basée sur les évaluations gériatriques standardisées (CGA) pour leur permettre de mieux évaluer le rapport bénéfice/risque chez chaque patient et choisir le meilleur traitement (81)(82).

2. L'évaluation gériatrique en oncogériatrie

L'évaluation gériatrique standardisée (CGA) vient renforcer celle de l'oncologue dans l'établissement d'un schéma thérapeutique adapté et réaliste.

La CGA se définit comme une évaluation visant à explorer la personne âgée fragile dans ses dimensions médicale, psychologique et de capacité fonctionnelle dans le but de développer une

intervention coordonnée et intégrée de traitement et de suivi au long cours (83). Le but est donc d'évaluer les ressources du patient qui vont lui permettre ou non de supporter un traitement.

La littérature oncogériatrique suggère que la CGA est bénéfique puisqu'elle fournit plus d'informations que les outils usuels des oncologues. Repetto et al. ont été les premiers à montrer en 2002 qu'une CGA apporte de l'information par rapport au Performance Status, seul outil d'évaluation fonctionnelle utilisé en pratique en oncologie (12) : parmi les patients présentant un Performance Status considéré comme satisfaisant, une proportion non négligeable présente des perturbations fonctionnelles, nutritionnelles ou cognitives.
La CGA apporte des informations utilisables par les oncologues : les résultats de l'évaluation modulent le traitement. Ainsi, quand elle est pratiquée, elle modifie la prise en charge : cela a été démontré par deux études dans lesquelles le traitement était modifié ou retardé dans respectivement 39 % et 49 % des cas (5) (9).

Certains éléments de la CGA ont été identifiés comme des marqueurs pronostiques de survie globale, d'indépendance fonctionnelle ou même de toxicités des traitements, comme cela a été montré au travers de deux échelles (84) (85).

Le Groupe d'experts en oncologie gériatrique de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) (86) suggère que les oncologues tiennent compte des résultats de la CGA lorsqu'ils recommandent une chimiothérapie. Pour les patients âgés pour lesquels il est envisagé de réaliser une chimiothérapie, la question est de savoir quels sont alors les outils de la CGA qui devraient être utilisés pour prédire les effets indésirables (y compris les chimiotoxicités) ? Après l'examen de la littérature médicale, l'ASCO a dégagé des données probantes qui appuient essentiellement l'évaluation de la fonction (ou autonomie), des comorbidités, des chutes, de la dépression, de la cognition et de la nutrition.

2.1 Les facteurs de la CGA

Il est admis que l'évaluation gériatrique standardisée doit évaluer les éléments suivants, avec pour certains de ces domaines, des outils d'évaluation validés en population gériatrique générale, et secondairement étudiés en population âgée atteinte de cancer (87) :

- l'**environnement social, le mode de vie** sont explorés par une analyse des conditions de vie, la présence de l'entourage, de la famille, d'un conjoint, d'une auxiliaire de vie, d'une aide professionnelle à domicile (aide-ménagère, IDE).

- les **déficits neurosensoriels** : se caractérisent par la présence de troubles visuels ou auditifs, appareillés ou non.

- le **risque de chute** est évalué par le nombre de chutes dans les six ou douze derniers mois, et également accompagné d'une recherche une hypotension orthostatique

- la **mobilité** est évaluée à l'aide de tests de marche tels que le Timed Up and Go (TUG) qui mesure la vitesse lors de plusieurs manœuvres fonctionnelles comprenant se lever, marcher, se retourner et s'asseoir (88) . La mobilité s'évalue également avec la vitesse de marche sur 4 mètres avec une valeur seuil de 4 secondes. La vitesse de marche pathologique ou la vitesse de marche lente est définie comme la marche <0,8m/sec (89).

- l'**autonomie/état fonctionnel du patient** : s'évalue avec les Activités de la Vie Quotidienne (AVQ) (annexe 2) et les Activités Instrumentales de la Vie Quotidienne (AIVQ)(annexe 3). Selon Katz, l'incapacité des AVQ s'évalue par six tâches (prendre un bain, s'habiller, aller aux toilettes, transférer, être incontinent et se nourrir) (90). Et l'AIVQ est évaluée à l'aide des sept éléments de l'OARS (Older American Resources and Services) (utilisation du téléphone, utiliser les transports en commum, faire les courses, faire la cuisine, les travaux ménagers, gérer les médicaments et les finances) (91). Le statut fonctionnel est également évalué dans la population cancéreuse avec le test ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group– Performance Status)(annexe 4) qui mesure l'état de santé général du patient et sa capacité à tolérer un traitement anticancéreux (92).

-l'**état cognitif** peut être évalué à l'aide de différents outils tels que le Mini Mental State Examination (MMSE) (annexe 5) dans lequel les questions sont regroupées en sept catégories, chacune représentant un domaine ou une fonction cognitive différente (orientation dans le temps, orientation dans le lieu, répétition des mots, attention, calcul, rappel des mots, langage et construction visuelle). Il a un score maximum de 30 points (les patients dont le score est inférieur à 23 points sont considérés comme des suspects de démence) (93). Un autre test plus court, est le Mini-Cog (annexe 6) qui prend 3 minutes à effectuer et combine deux tâches cognitives simples (mémoire de trois mots et dessin d'horloge) (94). Le MoCA (annexe 7), a

été conçu pour l'évaluation des dysfonctions cognitives légères, il évalue les dysfonctions suivantes : l'attention, la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire, le langage, les capacités visuoconstructives, les capacités d'abstraction, le calcul et l'orientation. Le temps d'exécution est de dix minutes approximativement. Un score de 26/30 et plus est considéré normal (95). Il existe également le Test de l'horloge (annexe 8) qui est très sensible et qui évalue les praxies (96).

-l'**état thymique :** l'état psychologique peut être estimé à l'aide de l'échelle Geriatric depression scale (GDS) (30 items) (annexe 9) ou la mini-GDS (annexe 10) qui comporte 4 items pour dépister la dépression (1. Vous sentez- vous découragé(e) et triste ? 2. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ? 3. Êtes-vous heureux(se) la plupart du temps ? 4. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?). Un score supérieur ou égal à 1 du mini-GDS signifie une forte probabilité de dépression (97). L'échelle d'évaluation Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) (annexe 11) évalue le niveau de souffrance mentale en deux parties, avec un score d'anxiété, et un score de dépression (98) . Pour les deux scores (dépression et anxiété), des valeurs seuils ont été déterminées : Un score inférieur ou égal à 7 = absence d'état anxieux ou dépressif ; un score entre 8 et 10 = état anxieux ou dépressif douteux, un score supérieur ou égal à 11 = état anxieux ou dépressif certain.

-les **comorbidités** : le nombre de comorbidités et leur sévérité peuvent être analysés avec la Codification internationale des maladies (CIM-10e révision, version française) (99). Dix groupes de comorbidités sont sélectionnés : maladies cardiovasculaires, hypertension, diabète, dépression, démence, autres maladies neurologiques, maladies respiratoires, maladies gastro-intestinales, maladies ostéoarticulaires et insuffisance rénale. Dans chaque groupe, les patients sont positifs s'ils présentent une ou plusieurs comorbidités. La Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric (CIRS-G) (annexe 12) est une autre échelle d'évaluation des comordidités chez le sujets âgés (100), elle prend en plus en compte la sévérité de chaque comorbidité. Il existe aussi l'index de comorbidité de Charlson, il accorde des points en fonction de la présence ou non de certaines comorbidités. En fonction du score obtenu, il peut être estimé un pourcentage de risque de décès imputable aux comorbidités à 1 an (101).

-la recherche d'une **polymédication** qui se définit par la prise d'au moins cinq molécules par jour.

-l'**état nutritionnel** : analysé par exemple par la perte de poids non souhaitée dans les derniers mois, un IMC inférieur ou égal à 22kg/m2, et/ou le test MNA (Mini Nutritional Assesment) (annexe 13) (102).

Devant la variabilité des outils existants il n'y a pas de consensus pour utiliser tel ou tel outil, ils doivent seulement avoir été validés en population oncogériatrique.

2.2 Les constats de l'évaluation gériatrique standardisée

2.2.1 La fréquence des altérations gériatriques

Dans une revue récente de la littérature portant sur les études prospectives observationnelles ou interventionnelles publiées entre 2000–2014 et dans lesquelles une CGA était réalisée chez des patients oncogériatriques, il a été retrouvé que la CGA révèle une fréquence importante de l'altération de l'autonomie (25 à 75 % des patients), des troubles de la marche et/ou du risque de chute (35 à 55 %), de la dénutrition (jusqu'à 80 % des patients), des troubles cognitifs (jusqu'à 40 %), des troubles de l'humeur (jusqu'à 65 %), des comorbidités (> ou égale à 3 comorbidités jusqu'à 80 %) et un environnement social insuffisant (jusqu'à 40 %) (79) .

2.2.2 Les retentissements des altérations gériatriques

Les scores AVQ/AIVQ sont indépendamment associés à des admissions non planifiées à l'hôpital chez les patientes atteintes du cancer de l'ovaire (103). Dans une autre étude portant chez des patients âgés atteints d'un cancer colorectal avancé, de faibles scores MMSE et AIVQ sont indépendamment associés à une hospitalisation inattendue, et un faible score MMSE a également été associé de façon significative à une toxicité accrue de grade 3 à 5 (104).

Il a été démontré que les comorbidités sont associées à une augmentation de la toxicité grave de la chimiothérapie et des hospitalisations (105)(106)(107) et à l'interruption précoce du traitement du cancer (108). Une mauvaise santé mentale (score 15 de l'Inventaire de la santé mentale) (109) est associée indépendamment à l'arrêt précoce de la chimiothérapie ou à une faible tolérance à la chimiothérapie. Dans une étude recherchant des critères d'évaluation de patients à risque de chimiothérapie, il a été montré que certains items du MNA (110) (détresse psychologique, problèmes neuropsychologiques et utilisation de plus de trois médicaments) pouvaient prédire la faisabilité d'une chimiothérapie.

2.2.3 La prise en compte de la CGA dans les décisions thérapeutiques

Dans une large étude observationnelle prospective comptant 1967 patients d'âge moyen de 76 ans, atteints de cancer solide (87,2%) ou d'hémopathie maligne (12,8%) et pour lesquels une CGA était réalisée avant décision thérapeutique, pour 51,2 % de la population totale, l'évaluation a révélé des problèmes gériatriques non détectés ou non connus par l'oncologue (111). Cette étude a également évalué la prévalence des changements dans les décisions thérapeutiques en fonction des résultats des CGA. Les oncologues connaissaient les résultats des évaluations gériatriques au moment de la prise de décision thérapeutique pour seulement 61,3 % des patients et, parmi ceux-ci, 25,3 % avaient modifié la décision finale concernant le traitement en fonction des résultats des CGA.

Decoster et al. (112) en 2013, ont constaté que pour 56 % des patients (N = 902), les médecins consultaient la CGA et que chez ces patients, la CGA influençait les décisions de traitement dans 44,2 % des cas.

Dans une étude de Chaïbi et al (9), 45 (28%) sur 161 patients ont reçu un traitement plus intensif contre le cancer à la suite de la CGA.

Dans une étude méthodique effectuée chez les patients atteints de cancer colorectal (113), le plan initial de traitement du cancer a été modifié chez 39 % des patients selon l'évaluation de la CGA. Les deux tiers de ces modifications ont entraîné un traitement moins intensif, probablement chez les patients atteints d'une altération de la CGA.

3. La fragilité chez le patient âgé atteint de cancer

3.1 Le concept de fragilité

La fragilité est un terme largement utilisé pour désigner un syndrome multidimensionnel de perte de réserve qui engendre la vulnérabilité.

La vulnérabilité des personnes âgées est liée à une diminution de l'homéostasie et aux effets du vieillissement sur l'organisme. En effet, les capacités fonctionnelles de réponse de l'organisme mises en jeu face à certaines maladies ou agression, sont diminuées.
L'effet de l'âge sur l'organisme peut être représenté par les principaux mécanismes cellulaires et moléculaires du vieillissement, mais aussi avec toutes les modifications du fonctionnement d'organe, de la déficience de plusieurs systèmes ou de la diminution de la réserve physiologique de plusieurs systèmes (114).

Lorsqu'on parle de phénotype de fragilité, la fragilité est présentée comme un syndrome médical, doté de sa propre physiopathologie (sarcopénie, dysfonction immunologique, dysrégulation neuroendocrine) associé au déclin énergétique et de réserve (Figure 9) (115). Une personne est alors estimée fragile quand elle présente un nombre donné de ces composantes de la fragilité.
La fragilité est un concept qui ne concerne pas tous les patients âgés. Ainsi, en conditions normales et physiologiques, sans besoin de puiser dans ses réserves fonctionnelles le sujet âgé peut maintenir un état asymptomatique. Cette diminution des réserves fonctionnelles peut être limitée et n'avoir aucune conséquence chez un sujet présentant un vieillissement réussi (autonome, bonne activité physique, …).
Mais c'est lors d'une sollicitation importante de l'organisme telle que l'effort, le stress ou les maladies aigües, que la vulnérabilité peut se révéler, pouvant alors l'exposer à un risque d'évolution défavorable, et favorisant un moins bon pronostic.
A cette vulnérabilité inhérente au vieillissement s'ajoute la vulnérabilité induite par les séquelles de maladies antérieures et par les conséquences des maladies chroniques.

La fragilité a l'avantage d'être un état instable, et il a été montré qu'elle pouvait être potentiellement réversible avec des interventions par exemple sur la dénutrition, l'activité sociale, l'activité physique, les traitements (116).

On peut donc dire que le concept de fragilité désigne un état précurseur de la dépendance fonctionnelle et décrit la réduction multisystémique des réserves fonctionnelles. Ainsi l'individu est plus à risque de décompensation fonctionnelle, de perte d'indépendance fonctionnelle, et de décès.
La fragilité est un syndrome gériatrique facilement mesurable qui permet alors d'appréhender de manière globale la vulnérabilité du sujet âgé.

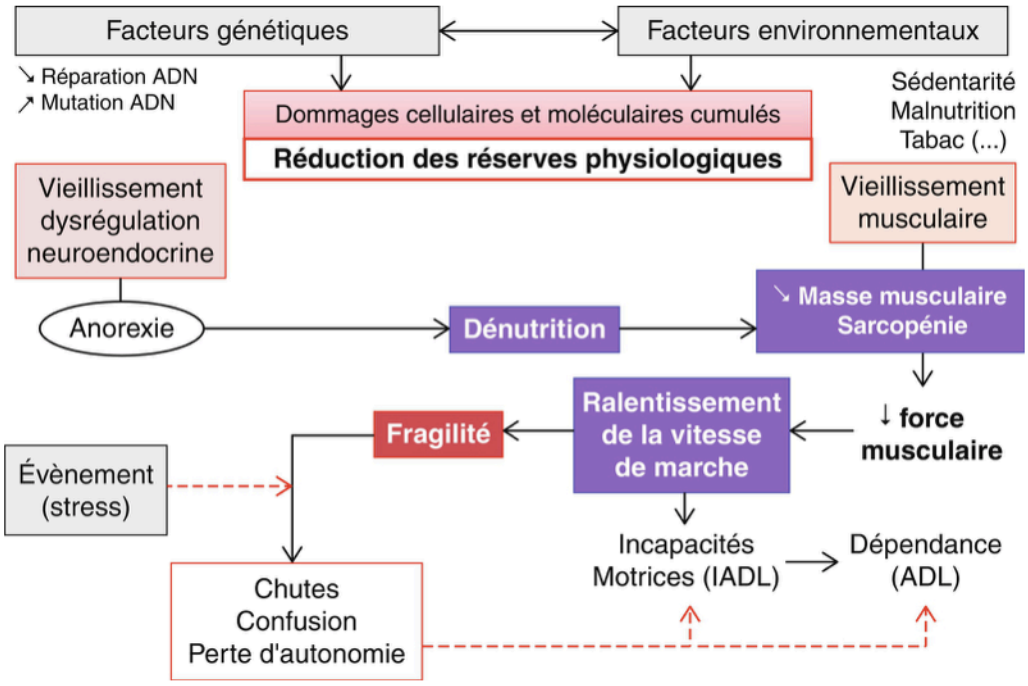


Figure 9 : Explication du concept de fragilité

(D'après, Gériatrie - Reussir les ECNI 2018 4e edition, du collège national francais des enseignants-chercheurs de gériatrie. ©2018 , Elsevier Masson)

3.2 Les modèles de mesure de la fragilité

Dans les 20 dernières années, les publications mentionnant « personne âgée fragile » ont augmenté de façon exponentielle. Cette littérature propose un large éventail de modèles, de critères et de définitions de la fragilité (117)(118)(119)(120)(121)(122). La difficulté est considérable si l'objectif est d'identifier les facteurs qui, du niveau moléculaire au niveau social, indépendamment, interactivement, ou en s'additionnant, influencent le maintien des capacités physiques et intellectuelles ainsi que l'intégration sociale (123).

♦ Un des outils de mesure de la fragilité, est représenté par l'Index de fragilité de Rockwood (124). Cet indice de fragilité est un dénombrement de 70 déficits cliniques (la présence et la gravité des maladies actuelles, la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne, les

signes physiques et neurologiques observés lors d'examens cliniques), avec ci-dessous les catégories de patients :

1. Très en santé : actif, énergique, en forme, motivé, exercice physique régulier.
2. En bonne santé : pas de maladie active, mais moins en forme que patient du groupe 1.
3. En santé : avec des comorbidités contrôlées ou des symptômes contrôlés par rapport à la catégorie 4.
4. Vulnérable : mais sans incapacités et/ou avec des symptômes de maladie.
5. Faiblement fragile : avec des incapacités limitées pour les AIVQ.
6. Modérément fragile : aide pour les AVQ et les AIVQ.
7. Très fragile : complètement dépendant pour les AVQ.

Il définit la fragilité comme un vieillissement accéléré chez lequel on additionne les déficits cliniques.

♦ Un autre outil pour évaluer le concept de fragilité est celui de l'etude SOF (Study of Osteoporotic Fractures) (125) dans lequel trois critères sont retenus :
-la perte de poids involontaire > 5 %.
-l'énergie : est-ce que vous êtes plein d'énergie (réponse « non »).
-l'impossibilité de se lever d'une chaise, 5 fois (sans les bras).
Les patients sont alors classés en « Fragiles » pour ≥ 2 critères, « Préfragiles » si ils présentent 1 critère, « pas fragiles » pour ceux ayant 0 critère.

♦ Enfin, le modèle développé par Fried en 2001 repose lui, sur une analyse des changements physiologiques chez certaines personnes âgées provoqués par la sénescence et les changements musculaires liés au vieillissement. Ce modèle est largement utilisé dans les études sur la fragilité des sujets âgés atteints de cancer (126)(127). Cinq marqueurs ont été validés pour le « phénotype de fragilité » selon Fried :
-la perte de poids (perte non intentionnelle de plus de 4kg au cours des 12 derniers mois, ou au suivi, perte de poids non intentionnelle d'au moins 5 % du poids corporel l'année précédente (par mesure directe du poids)),
-le manque d'endurance et d'énergie (utilisation de l'échelle de dépression CES-D d'auto-évaluation de l'épuisement)(annexe 14),
-une réduction de l'activité physique (calcul de la consommation énergétique hebdomadaire),
-la vitesse de marche (seuil de vitesse de marche défini pour une distance de 4,57m),

-la faiblesse mesurée par la force de préhension, ajustée selon le sexe et l'indice de masse corporelle.

La fragilité est ainsi mesurable et repose sur au moins trois critères de Fried sur cinq. Les sujets qui présentent au moins trois de ces caractéristiques sont qualifiés de « fragiles », tandis qu'on considère « préfragiles » ceux qui n'en présentent qu'une ou deux et « non fragiles » ceux qui n'en ont aucune. (122)

♦ L'identification précise de ce groupe vulnérable de patients âgés peut se faire avec l'utilisation d'un autre test de dépistage simple et rapide. Il identifie les personnes âgées qui ont le moins de réserve pour tolérer des soins médicaux agressifs. Il s'agit du Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) (annexe 15) (128) qui est un système d'autoévaluation basé sur la fonction. L'enquête porte sur l'âge, l'indicateur personnel de santé, la capacité de faire de l'activité physique et les activités fondamentales. La note maximale est de 10, et les scores de ≥ 3 révèlent une vulnérabilité accrue. Il a été démontré qu'un score plus élevé prédisait fortement un risque accru de mort et le déclin fonctionnel (129).

La définition de la fragilité n'est pas définitivement achevée, selon Rockwood (130). Ainsi, plusieurs études ont mentionné que l'humeur et la cognition devraient également faire partie des caractéristiques de la fragilité (131)(132)(133). Dans de nombreuses études, la présence d'au moins un de ces marqueurs entraîne une augmentation d'effets indésirables (134)(122). Pour Arveux et al (134), les caractéristiques les plus fréquemment retrouvées lors d'une évaluation gériatrique sont la sarcopénie, la dénutrition protéino-énergétique et l'altération des fonctions cognitives et des aptitudes posturales. Gonthier (135) et Rockwood et al (124) se rejoignent également pour dire que la fonte musculaire ou la sarcopénie, ainsi que la dénutrition sont des facteurs de fragilité essentiels.

3.3 Les principaux marqueurs de fragilité en oncogériatrie

3.3.1 La dénutrition

- **Définition**

La définition de la dénutrition proposée par Soeters et al. est celle « d'un état subaigu ou chronique dans lequel une association, à des degrés divers, d'un déséquilibre nutritionnel (qu'il soit en excès ou en défaut) à une activité inflammatoire, est responsable d'une modification de la composition corporelle (diminution de la masse musculaire et de la masse grasse) et d'une diminution des fonctions d'organes (déficits immunitaires, musculaires et cognitifs) » (137). Bien que l'apport en nutriments soit souvent insuffisant chez les patients cancéreux, la variété des changements métaboliques et l'activation des voies cataboliques accomptent pour une partie de la perte de poids et expliquent pourquoi il ne peut être complètement corrigé par un soutien nutritionnel (138).

La Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP), qualifie la cachexie cancéreuse comme un syndrome métabolique associé à la dénutrition (139). La notion de cachexie représente donc un concept plus complexe qui englobe la dénutrition. Selon Fearon et al., « la cachexie cancéreuse est définie comme un syndrome multifactoriel caractérisé par une perte continue de la masse musculaire squelettique (avec ou sans perte de masse grasse) qui ne peut être intégralement reconstituée par un soutien nutritionnel classique et qui conduit à une diminution progressive des capacités fonctionnelles » (140). Ces deux termes sont utilisés indifféremment dans la littérature, ainsi la frontière entre ces deux définitions n'est pas clairement définie (141).

Les facteurs de risque de dénutrition sont en particulier chez le sujet âgé : la démence, la dépendance, la dépression, l'hospitalisation et le cancer.

- **Retentissement en oncogériatrie**

Un mauvais état nutritionnel est un facteur de mauvais pronostic connu chez les patients atteints de cancer (142)(143), ce qui représente une problématique d'autant plus importante chez les sujets âgés car le risque de cancer et de dénutrition est d'autant plus fréquent (143).
Ce risque de dénutrition est même plus élevé chez les patients atteints de cancer gastro-intestinaux, particulièrement en présence de symptômes (145) tels que l'anorexie, la satiété précoce, la nausée, les vomissements, la diarrhée, la constipation, la malabsorption, la dysphagie, une altération des perceptions du goût et de l'odorat, la douleur. Souvent chez ces patients souffrant de symptômes gastro-intestinaux la perte de poids s'est faite avant que le diagnostic ait été posé.

La toxicité des anticancéreux ou de leurs métabolites est certainement en rapport avec de multiples facteurs liés à l'état et à l'apport nutritionnel (absorption, distribution, diminution des protéines de transport, modification du métabolisme ou de l'excrétion) (146). Ce terrain prédispose alors les patients à une mauvaise tolérance de la chimiothérapie par augmentation de la fraction libre du médicament, donc prolongation de la demi-vie plasmatique (notamment pour le métabolite actif de l'irinotecan le SN-38) et une clairance de la molécule cytotoxique diminuée (147)(71)(53).
Pour le 5-FU, la pharmacocinétique ne serait pas liée à de tels paramètres nutritionnels (148), mais la toxicité palmo-plantaire et les mucites sont plus fréquentes chez les patients ayant perdu du poids avant traitement que pour ceux dont le poids est stable (149).
Ainsi, une perte de poids au moment de la décision thérapeutique a été associée à une augmentation des toxicités sévères limitant la dose, à des taux de réponse moindres et à des résultats de survie plus courts chez les patients atteints de cancer gastro-intestinal localement avancé ou métastatique (149). L'un des facteurs de moindre efficacité des traitements est l'impossibilité d'administrer le protocole de traitement dans son intégralité. Chez les 584 patients inclus dans des essais randomisés de chimiothérapie, une perte de poids initiale est associée à une réduction de 18 % en moyenne des doses de chimiothérapie administrées (soit 30 jours de réduction par rapport à 150 jours de traitement chez les patients sans perte de poids) (149).

♦ **Détection de la dénutrition**

Malgré l'absence de consensus d'experts sur l'outil à utiliser, particulièrement chez les patients âgés atteints de cancer, l'ensemble des sociétés savantes (française, européennes et d'Amérique du nord) recommandent la détection et le diagnostic de la dénutrition au cours de la prise en charge du cancer (139) (150) (142).

Les critères de la dénutrition protéino-énergétique selon la HAS 2007 sont :

- pour une dénutrition modérée : une perte de poids > 5% en un mois ou > 10% en 6 mois, un IMC < 21 kg/m^2, un score MNA (Mini Nutritional Assessment) global < 17, une albuminémie < 35 g/l. La perte de poids involontaire est un marqueur simple et sensible pour identifier une dénutrition chez les personnes âgées, sous réserve de l'absence de troubles hydriques.
- pour une dénutrition sévère : une perte de poids > 10% en 1 mois ou > 15% en 6 mois, un IMC < 18kg/m^2, et une albuminémie < 30 g/l.

Sur ces critères, en 2008, au centre anticancéreux de Montpellier, une évaluation systématique de l'état nutritionnel de tous les patients hospitalisés plus de 48 heures et atteints de cancer a été réalisée sur 1460 séjours. Les patients de 70 ans et plus étaient moyennement ou sévèrement dénutris dans environ 60% des cas (151).
L'IMC se calcule selon la formule poids (kg) / taille^2. Chez un sujet âgé le seuil est plus élevé que chez l'adulte jeune. L'IMC peut être considéré comme un marqueur spécifique mais peu sensible de la dénutrition (152).

L'albuminémie est l'un des paramètres de laboratoire les plus fréquemment utilisés en pratique clinique. Sa demi-vie est d'environ 21 jours, avec un seuil inférieur à 35 g/l considérés comme une hypoalbuminémie. La faible concentration plasmatique de l'albumine a souvent été utilisée pour estimer la malnutrition protéique viscérale, mais sa valeur est affectée par d'autres paramètres. Dans les états inflammatoires systémiques, dans la phase aiguë la réponse inflammatoire entraine une diminution de la concentration sérique de diverses protéines plasmatiques, dont l'albumine, ne reflétant pas un état de dénutrition en soi, mais plutôt une réponse physiologique à une lésion (153). C'est pourquoi on estime que cette protéine serait davantage un biomarqueur de l'inflammation que de la dénutrition. On pourrait ainsi supposer que l'albumine n'a pas une sensibilité suffisante pour être considérée comme un indicateur de dénutrition en oncologie. Cependant, les tumeurs provoquant un syndrome inflammatoire

chronique la baisse de l'albumine peut donc entrainer une augmentation de la fraction libre des médicaments et une augmentation de leur toxicité.
Dans une étude chez les patients âgés atteints de CPNPC dont le statut de performance (PS) est faible, les taux d'albumine sérique peuvent aider à identifier certaines populations de patients plus susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie systémique pour leur survie. L'hypoalbuminémie était non seulement un facteur de risque d'interruption précoce de la chimiothérapie, mais aussi un facteur de pronostic indépendant dans le groupe traité par chimiothérapie (154).

Le MNA est un outil d'évaluation nutritionnelle bien établi et validé chez les personnes âgées, composé de 18 items regroupés en 4 rubriques : mesures anthropométriques (IMC, perte de poids, circonférences du bras et du mollet), évaluation générale (mode de vie, médicaments, mobilité et présence de dépression ou de démence), évaluation alimentaire courte (nombre de repas, aliments et apport en liquides, autonomie alimentaire) et évaluation subjective (perception de soi, santé et nutrition) (102). Le score maximum est de 30, avec des valeurs seuils de ≥ 24 pour les personnes bien nourries, entre 17 et 23,5 pour les personnes à risque, et <17 pour les personnes souffrant de malnutrition.

3.3.2 La sarcopenie

- **Définition**

Le processus de vieillissement est associé à la sarcopénie : une perte progressive de la masse musculaire squelettique entrainant une diminution de la force et une diminution de la qualité musculaire (155) que l'on observe généralement chez les personnes âgées sédentaires. On s'attend à une diminution de la masse musculaire jusqu'à 15 % tous les 10 ans à partir de 70 ans (156).

Le poids total est composé de deux grands compartiments : la masse grasse et la masse maigre. Avec l'avancée en âge la composition corporelle se modifie de façon importante. En effet, une augmentation du pourcentage de masse grasse et une diminution du pourcentage de masse maigre sont observées. Cette diminution de la masse maigre s'explique essentiellement par de la perte de la masse musculaire (157) (Figure 10).

La masse maigre correspond à l'eau intra et extracellulaire, aux muscles squelettiques, aux os, et aux tissus métaboliques (les organes), en excluant la partie grasse.
La masse maigre est essentiellement constituée d'eau. Le rapport entre l'eau et la masse maigre définit l'hydratation de la masse maigre.
La masse grasse correspond aux triglycérides stockés dans les adipocytes, ce compartiment est dépourvu d'eau (158).

La plupart des auteurs se rejoignent pour différencier la sarcopénie de la dénutrition protéino-énergétique et de la cachexie. En pratique, la différenciation entre ces trois définitions est souvent compliquée étant donnée leur association fréquente chez le sujet âgé (Figure 11).

Au cours de la dénutrition protéino-énergétique et de la cachexie, une diminution de la masse musculaire mais également une diminution de la masse grasse sont constatées. La dénutrition est réversible lors de la majoration des apports (153). La cachexie apparait dans un contexte d'hypercatabolisme secondaire à des inflammations chroniques.

La sarcopénie reflète surtout une diminution des capacités de synthèse musculaires, plus qu'un hypercatabolisme.

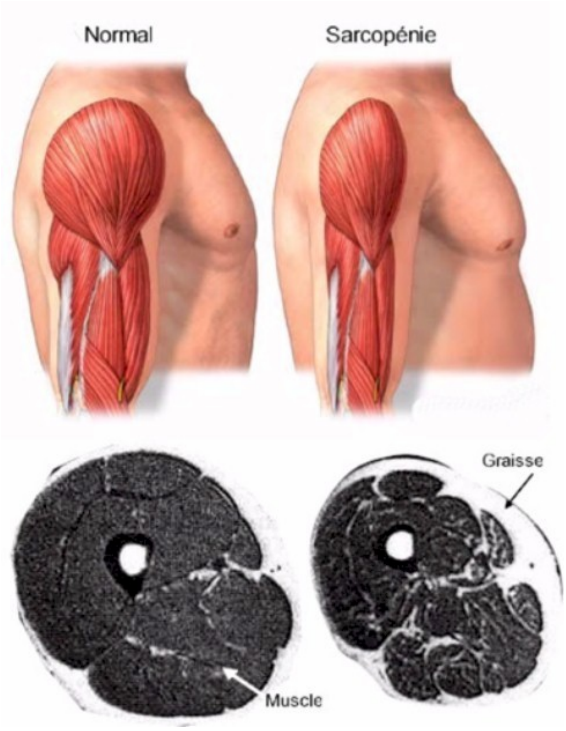


Figure 10 : Représentation de la sarcopénie

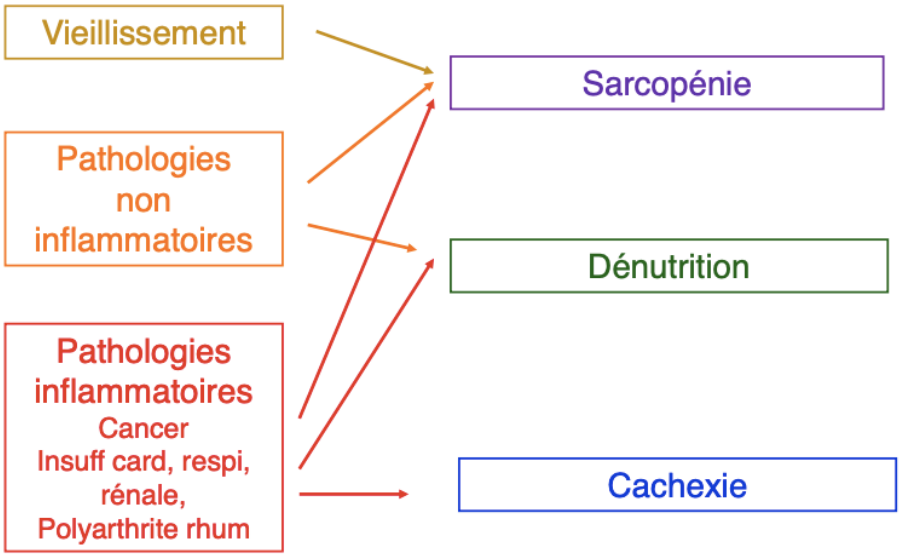


Figure 11 : Causes et liens entre sarcopénie/dénutrition/cachexie

- **Physiopathologie**

La physiopathologie de la sarcopénie est complexe et multifactorielle.

Tout d'abord, physiologiquement il existe une diminution de la synthèse des protéines musculaires d'environ 30 % chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes. Cette réduction de la synthèse protéique est en partie liée à l'âge, mais aussi liée à la dénutrition protéionoénergétique et à l'inactivité physique. En réponse à une réduction des apports alimentaires, la diminution du métabolisme de base est moins importante chez le sujet âgé que chez le sujet jeune (159). De cette façon le sujet âgé a un risque plus important de perte de masse musculaire que le sujet jeune lorsqu'il réduit ses prises alimentaires (157).

L'inflammation est un mécanisme moteur prédominant dans la pathophysiologie de la sarcopénie liée au cancer. Ainsi, il a été démontré que des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1, TNF), et des cytokines de la famille des facteurs de croissance comme la myostatine, GDF11, activines, et TGF β qui sont des facteurs atrophiques majeurs, étaient impliquées dans la cachexie induite par le cancer (160)(161). Leurs taux sont augmentés dans les cancers, y compris dans les cancers colorectaux (162). Ces molécules modifient la signalisation cellulaire

dans les fibres musculaires et entraînent un déséquilibre entre synthèse et dégradation des protéines affectant inévitablement la production de force musculaire (163).

- **Mesure de la sarcopénie**

La mesure de la sarcopénie est complexe et pose des problèmes méthodologiques puisque aucune technique d'évaluation ne peut englober l'aspect fonctionnel et quantitatif de la définition de la sarcopénie. Il n'y a donc pas de consensus établi sur les techniques de diagnostic de la sarcopénie (157).

En ce qui concerne la mesure quantitative, elle peut être réalisée par des mesures cliniques anthropométriques comme la circonférence musculaire brachiale.
On peut également utiliser la méthode par impédancemétrie : analyse d'impédance bioélectrique qui est non invasive et qui utilise la réactance et la résistance pour déterminer la masse d'eau corporelle totale, la masse grasse et la masse maigre. Elle est basée sur la capacité des tissus hydratés à conduire l'énergie électrique (158).
Pour évaluer la masse musculaire il existe également l'absorptiométrie biénergétique aux rayons X (DXA) qui utilise un modèle à trois compartiments comprenant la masse grasse, une masse maigre et un contenu minéral osseux. Cette méthode qui permet de détecter les variations précoces de la masse maigre, est très précise et reproductible.
Et plus récemment, la mesure par la surface des muscles passant par la troisième vertèbre lombaire qui reflète le mieux la masse musculaire squelettique totale par tomodensitométrie ou IRM (164) (141).

Pour évaluer l'impact de la sarcopénie sur la fonction, des tests de performance physique sont utilisés. La force de préhension (grip strenght) est un outil fiable et valide qui représente la force musculaire globale du corps. Le bras tendu et la paume de leur main tournée vers leur jambe, les patients doivent serrer la poignée d'un dynamomètre aussi fort que possible. Elle est anormale si <20kg chez la femme, et <30kg chez l'homme (102). Il a été démontré que la force de préhension est associée à des changements dans la composition corporelle, l'état nutritionnel, et la capacité fonctionnelle (166)(167).
Est également utilisé une courte batterie de tests de performance physique (Short Physical Performance Battery (SPPB)) (annexe 16) c'est-à-dire un groupe de mesures qui combine :

- vitesse de marche habituelle (test de 6 mètres de marche), le test de marche (test de 6 minutes de marche),
- le test d'équilibre (avec la station unipodale),
- le test get up and go (test de levée de chaise basse)

Le SPPB est la somme des scores des trois tests pour évaluer les fonctions motrices (résultats : 0-6 Faible performance musculaire ; 7-9 Performance intermédiaire SPPB ; ≥ 10 Haute Performance) (165).

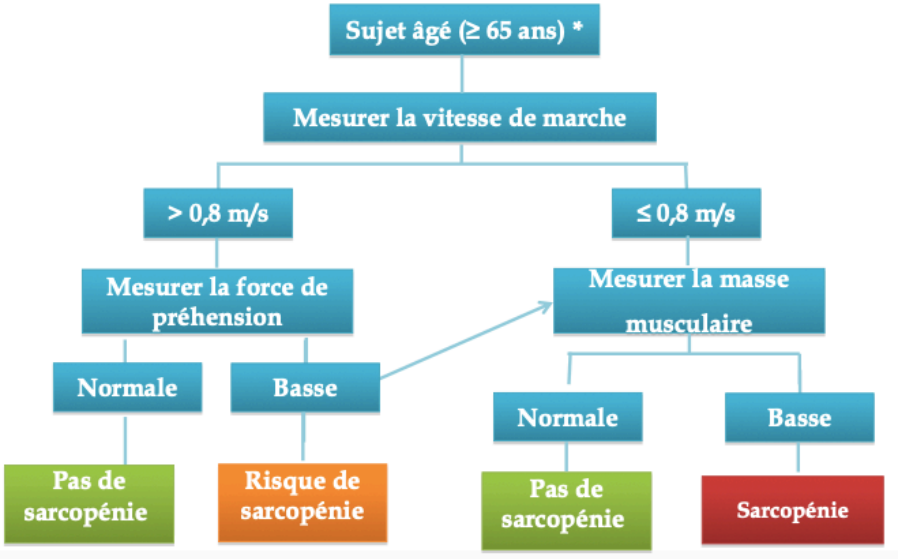


Figure 12 : Algorithme de dépistage de la sarcopénie
(Adapté de Cruz-Jentoft AJ, Age & Ageing 2010 et validé par l'European Working Group on Sarcopenia in Older People.)

♦ **Les conséquences de la sarcopénie**

La diminution de la masse musculaire a pour conséquence principale une réduction de la force et donc entraine une fragilité chez les patients âgés atteints de cancer. Plusieurs études ont porté sur l'impact d'une sarcopénie chez les patients traités par chimiothérapie. En effet, Cousin et al. ont étudié la composition corporelle de 93 patients de phase I et ont montré qu'un faible indice du muscle squelettique était le seul facteur associé à une toxicité grave (168).

La relation entre sarcopénie et toxicité des chimiothérapies est de plus en plus décrite. De rares études ont montré que les données pharmacocinétiques des chimiothérapies anticancéreuses dépendent plus de la composition corporelle et notamment de la masse non grasse ou bien de la masse musculaire que des mesures anthropométriques habituelles (poids, SC). D'un point de

vue pharmacologique la sarcopénie augmente l'exposition aux médicaments qui se distribuent et sont métabolisés dans le compartiment maigre et la toxicité (169)(170)(171).
On peut prédire que les personnes présentant un faible taux de masse maigre par rapport à leur IMC pourraient être exposées à un risque de toxicité excessive en raison d'une concentration du médicament dans ce compartiment maigre.
Une étude concernant 62 patients atteints d'un cancer colique a montré que les patients qui présentaient une toxicité grade 3-4 ou une toxicité responsable d'un arrêt ou bien d'une diminution des doses (dose limited-toxicity DLT), avaient reçu une dose de 5FU, lorsqu'elle est rapportée à la masse musculaire, supérieure à celle qu'ont reçue les patients qui n'avaient pas présenté de DLT, respectivement 17,9 vs 16,3 mg/kg de masse musculaire ($p = 0,036$) (172).

3.4 L'intérêt de la recherche d'une fragilité en oncogériatrie

Dans une étude portant sur l'utilité des marqueurs de fragilité dans l'évaluation de l'état de santé des patients âgés atteints de cancer référés pour chimiothérapie, moins de 50 % des patients avec critères de fragilité étaient détectés comme vulnérables par l'évaluation gériatrique standard (140). Selon Retornaz et al, dans cette étude pilote transversale, l'intérêt de la recherche sur la fragilité en oncologie serait fondé dans l'identification des sujets potentiellement vulnérables à un traitement par chimiothérapie à un stade plus précoce que ceux qui présentent déjà des incapacités fonctionnelles ou de multiples comorbidités. Dans cette étude les résultats suggèrent que l'utilisation de marqueurs de fragilité pourrait aider à mieux identifier les patients âgés qui sont fonctionnellement indépendants mais qui peuvent être vulnérables aux toxicités et aux complications suite à des traitements agressifs tels que les anticancéreux. Ainsi, le concept de fragilité pourrait être une approche utile pour détecter les l'existence d'altérations de l'état de santé qui peuvent interférer avec le traitement chez les patients âgés atteints de cancer.

Fried et ses collègues (122) ont signalé que les personnes âgées présentant au moins trois des cinq marqueurs de fragilité ont un risque significativement plus élevé de souffrir d'effets indésirables comme les chutes, la diminution de la mobilité, l'invalidité, l'hospitalisation et le décès dans les trois ans. De plus, la présence d'au moins un de ces marqueurs confère un risque

plus élevé d'effets indésirables(122). En oncologie, la présence de marqueurs de fragilité semblerait prédire la toxicité du traitement et le risque de mort précoce (173). Comparativement à des patients âgés non fragiles atteints des mêmes problèmes de santé, on suggère que les personnes âgées fragiles atteintes d'un cancer et subissant une chimiothérapie sont plus vulnérables aux complications et aux effets indésirables de leur maladie sous-jacente et du traitement prescrit pour celle-ci.
Puts et al. ont montré, dans une étude longitudinale portant sur 112 patients qui venaient de recevoir un diagnostic de cancer, que seule la force de préhension était significativement associée à un risque de toxicité sévère de la chimiothérapie à trois mois (174).
Dans deux études, les marqueurs de fragilité les plus fréquemment retrouvés étaient la dénutrition et la mobilité (126)(175) .

Ainsi, d'après la littérature, la présence dès le diagnostic du cancer de marqueurs de fragilité chez les sujets âgés atteints de cancer pourrait être prédictive de la toxicité des traitements par chimiothérapie et permettre de repérer des patients plus à risque de complications, notamment en cas de chimiothérapie ou de chirurgie lourde. Enfin, la fragilité est un état instable, et certains travaux ont montré qu'elle pouvait être réversible grâce à des interventions ciblées (176). Par exemple un patient avec une perte de poids rapide et récente en lien avec l'apparition du cancer, pourra alors être orienter lors de l'évaluation initiale vers un nutritionniste/diététicien afin de mettre en place des interventions telles qu'un soutien pour la préparation des repas.

4. L'évaluation oncogériatrique à l'hôpital Européen

4.1 Place de la consultation oncogériatrique dans le parcours patient

Le recours à ces évaluations oncogériatriques s'effectue d'une façon générale, après le passage en RCP du dossier du patient ou à la demande de l'oncologue. Lors de cette concertation pluridisciplinaire les oncologues décident de la nécessité d'une évaluation oncogériatrique approfondie pour distinguer les patients âgés qui pourraient bénéficier des traitements actuels contre le cancer de ceux qui sont plus à risque de développer des complications et/ou qui sont trop vulnérables ou fragiles pour recevoir un traitement agressif.

L'évaluation doit aboutir, d'une part à définir des recommandations de traitement chez les sujets âgés en fonction de leurs caractéristiques gériatriques et de leurs marqueurs de fragilité, d'autre part à préciser les conditions de prise en charge conjointe oncogériatrique (par exemple un suivi psychologique, un suivi nutritionnel, un suivi de la douleur, …) car la collaboration ne peut se limiter à une participation des gériatres au réunion de concertation pluridisciplinaire.
Les bases de l'intervention gériatrique sont ainsi posées : une évaluation multidimensionnelle des sujets âgés vulnérables et une action sur tous les facteurs susceptibles d'interférer avec le pronostic.

4.2 Déroulement de la consultation

Dans notre établissement, le cas du patient est discuté au cours d'une première RCP. C'est à l'issu de cette concertation que pour un patient jugé vulnérable (au regard de son état clinique et mentale), il est décidé de faire valoir un avis oncogériatrique pour le traitement théorique demandé. Le rendez-vous avec l'oncogériatre est remis au patient afin de pouvoir disposer dans un délai raisonnable de cette évaluation oncogériatrique, pour aider l'oncologue à définir la meilleure stratégie thérapeutique.

Au cours de la consultation en HDJ, les patients bénéficient :

- d'un examen clinique,
- d'une évaluation gériatrique médicale et infirmière,
- d'une recherche de marqueurs de fragilité,
- d'une évaluation de diététique,
- d'une impédancemétrie par une diététicienne,
- d'une conciliation médicamenteuse dans certains cas.

La consultation comprend tout d'abord un examen clinique du patient, puis une analyse des bilans biologiques et des antécédents médicaux.
Ensuite elle se poursuit par la CGA qui présente les domaines suivants: le niveau social, le mode de vie, l'entourage, les aides à domicile, les problèmes d'audition et troubles visuels, l'autonomie avec les activités domestiques de la vie quotidienne (ADL : lavage, habillage, WC, transfert, continence, alimentation) et les activités instrumentales (IADL : téléphone, conduite,

médicaments, argent, courses, cuisine, ménage), les chutes récentes, la marche, les troubles cognitifs (test de l'horloge, MMSE, Mini-Cog, rappel des 3 mots), la qualité de vie, l'EVA douleur, l'humeur (mini-GDS).
Ensuite, au cours de l'évaluation oncogériatrique sont recherchés différents marqueurs de fragilité tels que : la nutrition (la perte de poids non intentionnelle, la perte d'appétit), la force de préhension (grip strenght), l'énergie (EVA), la mobilité (TUG, et/ou appui unipodal et/ou test de lever de chaise), l'activité physique (score d'activité physique sur 4).

A la fin de la consultation l'oncogériatre émet un avis sur l'indication théorique proposée par les oncologues. Devant tous les éléments évalués et retrouvés pendant l'évaluation oncogériatrique le bénéfice/risque est alors jugé en faveur ou en défaveur du traitement demandé.

La traçabilité de cette consultation oncogériatrique est primordiale. Le résultat se doit de figurer dans le compte-rendu de la RCP finale, et les propositions gériatriques intégrées doivent figurer dans le programme personnalisé de soins (PPS)(164).

Ces évaluations oncogériatriques sont néanmoins coûteuses en ressources humaines et également très chronophages.

III. Article

Manuscript Details

Manuscript number JGO_2019_380

Title Do the oncologists systematically follow treatment recommendations and protocol adaptations suggested by prior comprehensive geriatric assessment in older patients with colorectal cancer ?

Article type Research Paper

Abstract

Introduction In order to assess the ability of older patient with colorectal cancer (CRC) to receive chemotherapy, a comprehensive geriatric assessment (CGA) is recommended before the final therapeutic decision. The primary objective was to determine whether the presence of geriatric factors and/or frailty markers was associated with a dose reduction of prescribed chemotherapy in older patient with CRC. Secondary objectives were to determine which parameters were associated with early chemotherapy toxicity and to evaluate the correlation of dose reductions with geriatric oncologist treatment recommendations. Materials and methods This retrospective, monocentric study included patients ≥ 70 years, with a CRC requiring chemotherapy, for whom CGA was performed at the request of oncologists prior to the decision. Frailty markers (nutrition, physical activity, energy, mobility, strength), comprehensive geriatric assessment (functional status, comorbidities, falls, nutrition, cognition, and depression) were collected.
Results Out of the 30 patients (mean age 79.9 years) 50% had early toxicities and 46.4% had an immediate dose reduction. One in five patients had at least 3 markers of frailty and 46.7% had at least 3 abnormal CGA parameters. Immediate dose reduction was not associated with any oncological parameters, geriatric domains or frailty markers. Only 50% of the patients with CGA-suggested adjustment of cancer treatment were actually prescribed a chemotherapy dose reduction. On the contrary, 44.4% of patients with CGA-recommended standard treatment were prescribed reduced-dose chemotherapy. Discussion Our study shows that oncologists do not systematically follow the treatment recommendations and protocol adaptations suggested by the results of CGA of patients with CRC.

Keywords colon cancer, frailty markers, geriatric assessment, chemotoxicity, decision making

Taxonomy Geriatric Oncology, Geriatric Assessment

Manuscript region of origin Europe

Corresponding Author frederique retornaz

Corresponding Author's Institution European hospital

Order of Authors MARGAUX CHERMETTE, Anais Farcet, Yves Rinaldi, Julie Gigout, Nicolas Barriere, Patrick Dominici, Michel Grino, frederique retornaz

Suggested reviewers Thomas APARICIO, Stefan Fruehauf

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

JGO cover letter.docx [Cover Letter]

ARTICLE version anglais du 2.10 def.docx

[Manuscript File] Figure 1 version 2.10.19.docx

[Figure]

Table anglais 2.10.19 vu MG FR.docx

[Table] ICJME JGO.pdf [Conflict of

Interest]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Research Data Related to this Submission

There are no linked research data sets for this submission. The following reason is given: Data will be made available on request

Cover Letter

Retornaz Frederique Hopital Europeen
6 rue Desirée Clary 13003 Marseille
+33628325242
+33413427712
f.retornaz@hopital-europeen.fr
frederique.retornaz@gmail.com

Octobre,2. 2019
Dr. Supriya Mohile, *Editor in chief*
Journal of Geriatric Oncology

Dear Dr. Supriya Mohile,

On behalf of my colleagues, I would like to submit to ***Journal of Geriatric Oncology,*** this manuscript of original research article entitled ‘‘Do the oncologists systematically follow treatment recommendations and protocol adaptations suggested by prior comprehensive geriatric assessment in older patients with colorectal cancer ?”.

This manuscript has been read and approved by all authors. All cited authors meet the three requested conditions: 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published.

Our research paper addresses the important issue of attitudes of the oncologist’s following geriatric assessment in terms of chemotherapy dose reduction in older patients with colorectal cancer. We demonstrate that dose reduction prescribed by the oncologists was not associated with any oncological parameters, geriatric domains or frailty markers. Only 50% of the patients with geriatric assessment-suggested adjustment of cancer treatment were actually prescribed a chemotherapy dose reduction. On the contrary, 44.4% of patients with CGA-recommended standard treatment were prescribed reduced-dose chemotherapy.

This manuscript has not been and will not be submitted elsewhere for publication.

Suggested reviewers are :
Prof. Dr. Stefan Fruehauf, Chefarzt. Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Klinik Dr. Hancken , Harsefelder Str. 8, 21680 Stade, Stefan_Fruehauf@urz.uni-heidelberg.de
Prof. Dr. Thomas Aparicio: Gastroenterology Department, CHU Saint Louis, APHP, Paris, France; University Paris 7, Sorbonne Paris Cité, Paris, France. thomas.aparicio@aphp.fr.

Thank you for your attention and consideration of this manuscript.

DR Frederique Retornaz

ARTICLE

Do the oncologists systematically follow treatment recommendations and protocol adaptations suggested by prior comprehensive geriatric assessment in older patients with colorectal cancer?

Authors :

M Chermette[1], L Diaz[1], A Farcet[2], Y Rinaldi [3], J Gigout[3], N Barriere[3], C Julien[3], P Dominici[3], M Grino [4,5], F Retornaz [6]

1. Pharmacy Unit, European Hospital, Marseille, France
2. Oncohematological Geriatric Unit. Hôpital Charles-Foix, APHP, 94250 Ivry-sur-Seine, France.
3. Digestive oncology Unit, European Hospital, Marseille, France

4.Department of Clinical Research, State Geriatric Center, Marseille, France 5.Aix Marseille Univ, INSERM, INRA, C2VN, Marseille, France

6. Internal Medicine Research and Care Unit, European Hospital, Marseille, France

Corresponding author : Dr Frédérique Retornaz, Unité de recherche et de soins en Médecine interne, Hôpital Européen, Marseille, France. Phone : (33) 628 325 242 Fax : (33) 413 427 712. E-mail : frederique.retornaz@gmail.com

ABSTRACT

Introduction

In order to assess the ability of older patient with colorectal cancer (CRC) to receive chemotherapy, a comprehensive geriatric assessment (CGA) is recommended before the final therapeutic decision.

The primary objective was to determine whether the presence of geriatric factors and/or frailty markers was associated with a dose reduction of prescribed chemotherapy in older patient with CRC. Secondary objectives were to determine which parameters were associated with early chemotherapy toxicity and to evaluate the correlation of dose reductions with geriatric oncologist treatment recommendations.

Materials and methods

This retrospective, monocentric study included patients ≥ 70 years, with a CRC requiring chemotherapy, for whom CGA was performed at the request of oncologists prior to the decision. Frailty markers (nutrition, physical activity, energy, mobility, strength), comprehensive geriatric assessment (functional status, comorbidities, falls, nutrition, cognition, and depression) were collected.

Results

Out of the 30 patients (mean age 79.9 years) 50% had early toxicities and 46.4% had an immediate dose reduction. One in five patients had at least 3 markers of frailty and 46.7% had at least 3 abnormal CGA parameters. Immediate dose reduction was not associated with any oncological parameters, geriatric domains or frailty markers. Only 50% of the patients with CGA-suggested adjustment of cancer treatment were actually prescribed a chemotherapy dose reduction. On the contrary, 44.4% of patients with CGA-recommended standard treatment were prescribed reduced-dose chemotherapy.

Conclusion

Our study shows that oncologists do not systematically follow the treatment recommendations and protocol adaptations suggested by the results of CGA of patients with CRC.

Key Words: colon cancer, frailty markers, geriatric assessment, chemotoxicity,

decision making

Total Word count:

3071 3 tables, 1 figure

INTRODUCTION

As life expectancy and cancer incidence increase with age, more and more older patient with cancer are diagnosed (1). The median age of diagnosis of colorectal cancer (CRC) is 70 years in men and 73 years in women, and colorectal cancer is the second leading cause of death from all cancers combined (2). Older patients appear to benefit from chemotherapy, but advanced age is a risk factor for chemotoxicity (3, 4).

The oncogeriatric population represents a category of potentially vulnerable patients for whom a number of age-related factors need to be assessed and taken into consideration when choosing treatment. Older patient with cancer frequently present undernutrition (5-7), sarcopenia (8, 9), and frailty markers (10, 11) which may increase the risk of chemotherapy-related toxicity. In order to assess the suitability of these patients to receive chemotherapy, a standardized geriatric assessment (comprehensive geriatric assessment: CGA) is recommended prior to the therapeutic decision (12). During the CGA, certain geriatric factors or frailty criteria are highlighted and then play a role in the risk-benefit balance of the choice of treatment to be carried out. Indeed, the presence of co-morbidities has been shown to be associated with increased severe toxicity of chemotherapy and hospitalizations (13-15) and early discontinuation of cancer treatment (16). Chemotoxicity has been associated with some domains of CGA such as depression, cognitive impairment, loss of autonomy in instrumental activities of daily living (IADL) or poor social support (17, 18). In older patients with advanced colorectal cancer, a study by the Fédération Française de Cancérologie Digestive showed that low mini mental state examination (MMSE) and IADL scores were independently associated with unexpected hospitalization, and a low MMSE score was also significantly associated with increased toxicity from grade 3 to 5 (19).

At the end of the CGA, recommendations on the type of care are sent to oncologists. Nevertheless, the link between the findings of the geriatric assessment and the oncologic decision-making process is not well studied. A comparative study showed that CGA with interventions was associated with better completion of planned treatment, fewer treatment changes and reduced grade 3 and higher chemotoxicity in the intervention group versus the control group (20). The study of Chaibi et al. (21), analyzed the impact of CGA on treatment in 161 older patients with cancer. Cancer treatment was modified in half of the patients, one third of whom had their treatment intensified. In the study of Girre V et al. (22) only body mass index

and absence of depressive symptoms were significantly associated with a change in treatment plan.

Other prognostic markers have recently been studied in addition to CGA domains such as frailty phenotype markers. According to Fried et al. (23), the frailty phenotype is identified using five markers: nutrition, mobility, strength, energy and physical activity. The presence of at least three markers allows to define a patient as fragile and one or two markers as pre-fragile. In the general population, Fried showed that "frail" and "pre-frail" people were at greater risk of death within 3 years or of adverse outcomes (development of disabilities, mobility disorders, falls, hospitalization). The study of Retornaz et al. (24) showed that, of older patient with cancer and without disability, 42% of patients had at least one marker of frailty. Some frailty markers are predictive of chemotoxicity (25, 26) and early death (27, 28). Thus, the use of frailty markers appears to be complementary to CGA to detect patients with underlying vulnerability that may interfere with cancer treatment.

The main objective of this study was to determine whether the presence of geriatric factors and/or frailty markers, assessed during the pre-chemotherapy geriatric oncology evaluation, was associated with a dose reduction of prescribed chemotherapy in older patients with CRC. Secondary objectives were 1. to determine whether geriatric factors and markers of frailty were associated with early chemotherapy toxicity and 2. whether changes in chemotherapy doses prescribed by oncologists were associated with treatment recommendations for geriatric oncologist.

PATIENTS AND METHODS

Study design

This is a retrospective, descriptive, monocentric study conducted from October 2012 to June 2019 at the European Hospital in Marseille. All patients aged 70 years and older with CRC requiring chemotherapy for whom a geriatric oncology assessment was performed at the request of oncologists prior to the treatment decision were included (Figure 1).

Patient records were analyzed using the Chemotherapy Prescribing Software Chimio and the DPI Qcare computerized patient record software.

Data collection

Demographic data (age, gender) were collected by the geriatric oncologist. CGA data and frailty markers were collected by the geriatric oncologist, nurse practitioner and dietician.

The CGA included the following 9 domains: social status, autonomy, depression, cognition, neurosensory deficits, falls, nutrition, co-morbidities, medications. Disability for domestic activities of daily living (ADL) was assessed using six tasks from the Katz index (29). Abnormality of IADL was assessed using the seven elements of Older American Resources and Services (30). The denominator has been adjusted to take into account patients who were not normally engaged in activities such as cooking or laundry. Loss of autonomy in ADL orIADL has been defined as the need for assistance to complete at least one activity. The 4 item geriatric depression scale (mini GDS) was used to screen for depression. A score of 1 or more indicated depression (31). Cognition was assessed by the following tests: Mini Cog (32), or Clock test (33). Patients with hearing impairments and/or requiring hearing aids, and/or patients with vision impairments (despite the use of glasses) were considered to have a neurosensory deficit. Patients who had experienced one or more falls in the previous six months were considered to have a positive history of falls. Nutritional status was assessed according to body mass index (BMI). Patients with a BMI of less than 22 were considered underweighted and malnourished (34). Co-morbid conditions have been codified according to the International Classification of Diseases (ICD-10th Revision, French version). Ten co-morbidity groups were selected: cardiovascular disease, hypertension, diabetes, depression, dementia, other neurological diseases, respiratory diseases, gastrointestinal diseases, osteoarticular diseases and renal failure (35). In each group, patients were positive if they had one or more co-morbidities. Co-morbidity was defined as the presence of three or more co-morbidities (36). The number of drugs (excluding those for cancer treatment) was counted for each patient. A number of 5 drugs were considered as polypharmacy.

The 5 frailty markers adapted from Fried's phenotype were also collected: physical activity, grip strength, mobility, energy, and nutrition (23). Reduced physical activity analyzed by the Canadian Study of Health and Aging Risk Factors Questionnaire (37) which assesses physical activity: no exercise or low exercise level was considered a positive marker for the frailty of physical activity. The strength was assessed by measuring the grip strength (in kilograms) in the dominant hand using a dynamometer; grip strength was adjusted for gender and BMI as described by Fried et al. (23). Mobility was assessed using the timed up and go (TUG) test

(38) or the unipodal support test (39). A TUG time of less than ten seconds or patient's inability to balance on one leg for more than five seconds was considered a positive marker of frailty for mobility. Energy was assessed using a visual scale ranging from 0 (no energy) to 10 (full of energy). A score < 3 indicated a positive marker of frailty for energy (40).

Chemotherapy-related toxicities were assessed at 3 months using version 4.0 of the common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and collected by a research coordinator. Toxicities were rated on a scale of 0 to 4. Grade 3 or 4 toxicities, as well as any unscheduled hospitalization within the first three months of cancer treatment, were collected.

Data analysis

The events studied were:

- which geriatric assessment parameters were associated with the dose reduction of chemotherapy (presence of frailty markers or geriatric factors)?
- which geriatric assessment parameters were associated with toxicity (grade 3-4 and hospitalization) of chemotherapy in the first three months of treatment.
- was the dose reduction imputed from the outset associated with the geriatric oncologist's treatment recommendations: standard treatment or modified treatment (dose reduction)?
- was the presence of more than 2 or 3 markers of frailty, and/or at least one geriatric factor, or at least 2 geriatric factors, or at least 3 factors associated with an immediate dose reduction or grade 3-4 toxicity within the first three months of treatment?

Statistical analysis

Data are expressed as n (%) or mean ± SD. Statistical analysis was performed with the SPSS software (V.23) using the Fisher's exact test or the χ^2 test or the Mann-Whitney U test, as appropriate. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Thirty patients (mean age 79.9 ± 4.9 years), 63.3% of men were included (Table 1).
Almost all patients (29/30, 93.3%) lived at home.

The majority of patients were treated with multidrug therapy (60%). The 2 main protocols used were Capecitabin (26.7%) for monotherapy and Folfox (20%) for multidrug therapy. The initial dose reduction of chemotherapy protocols involved 13 patients (46.4%). Among the reduced molecules, 55% of the 5FU boluses were reduced with an average percentage reduction of 54.1 and 57.1% of the oxaliplatin prescriptions were reduced to an average percentage of 56.3%. Two drugs were systematically reduced from prescriptions: irinotecan was reduced in 100% of prescriptions to an average percentage reduction of 31.7%; bevacizumab was reduced for 2 patients (33.3%) with a percentage reduction of 100%.

Out of the CGA parameters, 53.3% had more than 3 co-morbidities, 10.0% had abnormal ADL score and 56.7% had abnormal IADL score, 30% had more than 5 drugs (excluding cancer-related drugs), 26.7% had depressive symptoms and 24.1% had cognitive disorders. Fourteen patients (46.7%) had at least 3 abnormal CGA parameters. The most frequent markers of frailty were impaired nutrition (60.0%), mobility (56.7%), and physical activity (37.9%). One in five patients had at least 3 markers of frailty.

Out of the 30 patients, 15 had grade 3-4 toxicity (50%), of whom 8 had hematotoxicity (30.8%) and 11 had non-hematological toxicity (42.3%). After the appearance of toxicity, 8 treatments were stopped (44.4%), 8 dosage adjustments were made (44.4%), 8 patients had a postponement of treatment (44.4%), and 9 patients were hospitalized (30%). A patient died during this hospitalization. Regarding the recommendations resulting from the geriatric oncology evaluation, 34.5% of the treatment strategies recommended standard treatment and 65.5% treatment adaptation. Only 50% of the patients with CGA-suggested adjustment of cancer treatment were actually prescribed a chemotherapy dose reduction. On the contrary, 44.4% of patients with CGA-recommended standard treatment were prescribed reduced-dose chemotherapy.

Dose reduction from the outset was not associated with any oncological parameters, geriatric domains or frailty markers (Table 2).

Factors significantly associated with early grade 3-4 toxicity (onset in the first three months of treatment) were delayed treatment ($p < 0.001$), and unscheduled hospitalizations within 3 months of the start of the chemotherapy protocol ($p = 0.003$, Table 3). The only factor associated with early hematotoxicity was delayed treatment ($p = 0.003$, Table 3). Factors associated with non-hematological toxicities were dose adjustments after onset of toxicity

(p =0.035), unscheduled hospitalizations at 3 months ($p < 0.001$) and hearing impairment ($p = 0.043$, Table 3).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to investigate the association between evaluation parameters and the reduction of chemotherapy doses, the development of early toxicity of anticancer drugs and the analysis of compliance with treatment recommendations in older patients with CRC who have had a geriatric oncology evaluation.

Very few studies have investigated the parameters associated with dose reduction of cancer therapy. In the Aparicio study (19), no geriatric parameters were associated with dose reduction. Only the presence of high alkaline phosphatases was associated with a reduction of at least 33% in intensity dose. Similarly, we did not find in the present study any significant association between geriatric markers or the number of frailty markers and dose reduction despite a high prevalence of these markers in our population (46% had at least 3 abnormal CGA parameters and 74% of patients had at least 1 frailty marker). However, in the study by Farcet et al. (11), the more frailty markers increased, the more treatment recommendations were directed towards modified treatment. However, in the aforementioned study, follow-up on the recommendations was not available. In the study by Kenis et al. (41), where 1967 older patients with cancer had CGA, oncologists were aware of the results of the geriatric assessment at the time of the treatment decision for only two-thirds of patients whereas the treatment decision was only influenced by 25%.

In the present study we did not find any significant association between the appearance of toxicity and frailty markers or geriatric parameters. In the literature, several studies have demonstrated the predictive value of frailty markers in the development of chemotoxicity. Only one study found that grip strength predicted early chemotoxicity (25), the MOST study also confirmed the interest of this marker for predicting one-year chemotoxicity (26). The presence of frailty markers such as undernutrition or mobility would appear to predict treatment toxicity and risk of death at one year (27, 28). Studies have also analyzed the relationships between CGA components and chemotoxicity. In several studies (19, 30, 36, 42, 43), disabilities, reduced mobility, cognitive dysfunction, social difficulties, comorbidities and polypharmacy were also significantly associated with chemotoxicity and comorbidities were associated with unscheduled hospitalizations (44-46). Although in our population, some parameters were

common, such as abnormal IADL score (56.7% of the population), co-morbidities (53.3%) or undernutrition (60%), none were significantly associated with dose reduction and early toxicity. In contrast, the patients of the present study were not very dependent according to the ADL score (10% of patients), and had few cognitive problems (present in only 24.7% of patients) and were therefore not predictive of a dose reduction and toxicity at 3 months. We rather may think that a combination of predictors, including markers of frailty, some domains of CGAs and cancer characteristics, would be more clinically informative to understand the complexity of older patients with cancer, as suggested by several studies (47-49). In the MOST study, 2 simple scores combining patient characteristics with tumor and biological indices were shown to be powerful in predicting severe chemotoxicity and death in older patients with CRC (26).

The indication for adjuvant chemotherapy should be balanced against the life expectancy of the patient whose survival is expected to improve at 5 years. In stage III CRC, adjuvant chemotherapy is recommended. Post-operative chemotherapy with FOLFOX4 or XELOX is the standard treatment. In case of contraindications to oxaliplatin, chemotherapy with LV5FU or capecitabin is available (50). In cases of metastatic CRC, for older patients in general good condition, the protocols combining 5-FU and oxaliplatin or irinotecan are the same as for young subjects (FOLFOX/FOLFIRI), in combination with targeted therapies such as anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (depending on KRas status) or anti-VEGF antibodies. For frail patients, capecitabin oral chemotherapy or LV5FU2 chemotherapy is available (51). In some studies, it has been reported that older patients with cancer tend to receive less aggressive treatment (52, 53). Although the number of patients receiving adjuvant chemotherapy decreases with age, several studies show an interest in adjuvant chemotherapy in the older (54). Undertreatment strongly reduces survival of patients with certain cancers (55, 56). We found that dose reductions were applied for 44.4% of patients for whom standard treatment had been recommended. We also observed that a dose reduction had been applied for only 50% of treatments with a recommendation to adapt chemotherapy. However, in general, it is reported that more than 50% of older patients with advanced cancer have severe toxicity during the first three months of chemotherapy (57). In our present work, we note the systematic reduction of certain molecules: irinotecan was systematically reduced in chemotherapy protocols, on average by 30%. In the multivariate analysis of Aparicio (19), significant predictive factors for grade 3-4 toxicity and dose reduction of more than 33% were found in the Irinotecan arm compared to the 5FU arm. In two other studies, the treatment regimen of irinotecan monotherapy and the combination of FOLFIRI were considered to be active

regimens with increased but manageable first-line toxicity in patients over 70 years of age (58, 59).

Our study has several limitations. First, it is a monocentric study, but it is long enough to have a broader view of the practices of different oncologists over the years. However, the geriatric oncology evaluation was performed by the same team of practitioners, so it would be interesting to carry out this work within another team of practitioners. Second, our study had a small number of staff: this is due to the selection on the basis of having been referred for a CGA and not on the overall population. Indeed, the final population of 30 patients is the result of a first step, the referral of patients to a CGA or not during the 1st multidisciplinary team meeting MDT which decides on the need according to age and health problems present in some patients. However, the high prevalence of frailty markers and geriatric parameters shows that oncologists probably refer patients they consider most vulnerable to chemotherapy. This may explain why oncologists immediately prescribe a dose reduction without taking into account geriatric advice.

The important strengths of this study are the use of validated self-assessment and performance tests, the use of a truly geriatric population (mean age: 79.9 years) with a single targeted cancer type allowing in-depth analysis of chemotherapy protocols.

CONCLUSION

Our study shows that the dose changes of chemotherapy prescribed for CRC treatment are not related to the parameters and conclusions of the geriatric oncology evaluation. Some parameters such as postponement of treatment and the presence of unscheduledhospitalization are associated with early toxicity of treatment.

Geriatric oncology should be considered as a sharing of knowledge between specialties, not as a new independent specialty. However, our study clearly shows that this geriatric oncology evaluation, although requested by oncologists, does not explain the decisions made for the prescription of chemotherapy. No decision tree defining the modalities of chemotherapy administration for CRC in older patients in terms of dose/intensity modification is currently available.

The pharmacist's role in validating chemotherapy protocols prescribed by oncologists, with a complete pharmaceutical analysis that takes into account the elements of recommendations

derived from the CGA findings and the consistency with treatment and prescribed doses, could be a major player in a decision-making algorithm that remains to be defined.

Authors'disclosure of potential conflicts of interest : All authors report no conflicts of interest

Funding: This work was supported by grant from ASRO (Association Sud Est de Recherche en Oncogeriatrie)

AUTHORS CONTRIBUTION

Study Concepts: M Chermette, L Diaz, J Gigout, F Retornaz,

Study Design: M Chermette, L Diaz, F Retornaz,

Data acquisition : A Farcet, Y Rinaldi, J Gigout, N Barriere, C Julien, P Dominici, F Retornaz

Quality control of data and algorithms: M Chermette, M Grino, F Retornaz, ***Data analysis and interpretation:*** M Chermette, M Grino, F Retornaz, ***Statistical analysis :*** M Chermette, M Grino, F Retornaz,

Manuscript preparation: M Chermette, M Grino, F Retornaz,

Manuscript editing: M Chermette, M Grino, F Retornaz,

Manuscript review: M Chermette, L Diaz, M Grino, F Retornaz

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the oncologist's and pharmacy's team from their help in collecting data.

REFERENCES:

1. Inca. Épidémiologie des cancers chez les patients de 65 ans et plus. Oncogériatrie, https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/Epidemiologie/;2019.

2. Gaetan Des Guetz, Elisabeth Carola et al. Cancer colorectal et sujets âgés : y a-t-il une spécificité de prise en charge ? Rev Med Suisse 2009; volume 5. 1116-1123

3. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A Pooled Analysis of Adjuvant Chemotherapy for Resected Colon Cancer in Elderly Patients. New England Journal of Medicine. 2001 Oct 11;345(15):1091–7.

4. Moth EB, Vardy J, Blinman P, Blinman P. Decision-making in geriatric oncology: systemic treatment considerations for older adults with colon cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Dec;10(12):1321–40.

5. Khan S, Alibay TA, Merad M, DiPalma M, Raynard B, Antoun S. Détection et évaluation de la dénutrition en oncologie : quels sont les outils, pour quel type de cancer et dans quels buts ? Bulletin du Cancer. 2016 Sep;103(9):776–85.

6. Lacau St Guily J, Bouvard É, Raynard B, Goldwasser F, Maget B, Prevost A, et al. NutriCancer: A French observational multicentre cross-sectional study of malnutrition in elderly patients with cancer. Journal of Geriatric Oncology. 2018 Jan;9(1):74–80.

7. Mislang AR, Di Donato S, Hubbard J, Krishna L, Mottino G, Bozzetti F, et al. Nutritional management of older adults with gastrointestinal cancers: An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) review paper. Journal of Geriatric Oncology. 2018 Jul;9(4):382–92.

8. Park SE, Hwang IG, Choi CH, Kang H, Kim BG, Park BK, et al. Sarcopenia is poor prognostic factor in older patients with locally advanced rectal cancer who received preoperative or postoperative chemoradiotherapy. Medicine (Baltimore). 2018 Nov 30 ;97(48).

9. Barret M, Berthaud C, Taïeb J. La sarcopénie : un concept d'importance croissante dans la prise en charge du cancer colorectal. La Presse Médicale. 2014 Jun;43(6):628–32.

10. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. Annals of Oncology. 2015 Jun 1;26(6):1091–101.

11. Farcet A, de Decker L, Pauly V, Rousseau F, Bergman H, Molines C, et al. Frailty Markers and Treatment Decisions in Patients Seen in Oncogeriatric Clinics: Results from the ASRO Pilot Study. Abete P, editor. PLOS ONE. 2016 Feb 26;11(2):e0149732.

12. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Jay Cohen H, Droz JP, Lichtman S,et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Contents. Critical Reviews in Oncology/Hematology; 2005. 241–252 p.

13. Hassett MJ, Rao SR, Brozovic S, Stahl JE, Schwartz JH, Maloney B, et al. Chemotherapy-Related Hospitalization Among Community Cancer Center Patients. Oncologist. 2011 Mar;16(3):378–87.

14. Zauderer M, Patil S, Hurria A. Feasibility and toxicity of dose-dense adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2009 Sep ;117(1): https://doi:10.1007/s10549-008-0116-0.

15. Grønberg BH, Sundstrøm S, Kaasa S, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, et al. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. Eur J Cancer. 2010 Aug;46(12):2225–34.

16. Neugut AI, Matasar M, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Tsai W-Y, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. J Clin Oncol. 2006 May 20;24(15):2368–75.

17. Puts MTE, Santos B, Hardt J, Monette J, Girre V, Atenafu EG, et al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. Ann Oncol. 2014 Feb 1;25(2):307–15.

18. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC. The Value of Geriatric Assessments in Predicting Treatment Tolerance and All-Cause Mortality in Older Patients With Cancer. The Oncologist. 2012 Nov;17(11):1439–49.

19. Aparicio T, Gargot D, Teillet L, et al. Geriatric Factors analysis from FFCD 2001-02 Phase III Study of First-Line Chemotherapy for elderly Metastatic Colorectal Cancer Patients. Eur J Cancer 2017; 74:98-108

20. Kalsi T, Babic-Illman G, Ross PJ, Maisey NR, Hughes S, Fields P, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. British Journal of Cancer. 2015 Apr;112(9):1435–44.

21. Chaïbi P, Magné N, Breton S, Chebib A, Watson S, Duron J-J, et al. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2011 Sep;79(3):302–7.

22. Girre V, Falcou M-C, Gisselbrecht M, Gridel G, Mosseri V, Bouleuc C, et al. Does a Geriatric Oncology Consultation Modify the Cancer Treatment Plan for Elderly Patients? The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2008 Jul 1;63(7):724–30.

23. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2001 Mar 1;56(3):M146–57.

24. Retornaz F, Monette J, Batist G, Monette M, Sourial N, Small D, et al. Usefulness of Frailty Markers in the Assessment of the Health and Functional Status of Older Cancer Patients Referred for Chemotherapy: A Pilot Study. The Journals of Gerontology: Series A. 2008 May

1;63(5):518–22.

25. Puts MTE, Monette J, Girre V, Pepe C, Monette M, Assouline S, et al. Are frailty markers useful for predicting treatment toxicity and mortality in older newly diagnosed cancer patients? Results from a prospective pilot study. Crit Rev Oncol Hematol. 2011 May;78(2):138–49.

26. F. Retornaz, F Rousseau, F Morvan, Y Rinaldi, S Nahon, C Castagna, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity and Death in Older Adults With Colon Cancer: Results of MOST Study. American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, June 1-5, 2018.

27. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc J-F, 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 May 20;30(15):1829–34.

28. Boulahssass R, Gonfrier S, Ferrero J-M, Sanchez M, Mari V, Moranne O, et al. Predicting early death in older adults with cancer. Eur J Cancer. 2018;100:65–74.

29. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. J Am Geriatr Soc. 1983 Dec;31(12):721–7.

30. Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. J Gerontol. 1981 Jul;36(4):428–34.

31. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health. 1986;5(1–2):165–73.

32. Borson S, Scanlan JM, Watanabe J, Tu S-P, 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 May;53(5):871–4.

33. Cahn DA, Salmon DP, Monsch AU, Butters N, Wiederholt WC, Corey-Bloom J, et al. Screening for dementia of the alzheimer type in the community: the utility of the Clock Drawing Test. Arch Clin Neuropsychol. 1996;11(6):529–39.

34. Cook Z, Kirk S, Lawrenson S, Sandford S. Use of BMI in the assessment of undernutrition in older subjects: reflecting on practice. Proc Nutr Soc. 2005 Aug;64(3):313–7.

35. Retornaz F, Seux V, Sourial N, Braud A-C, Monette J, Bergman H, et al. Comparison of the health and functional status between older inpatients with and without cancer admitted to a geriatric/internal medicine unit. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007 Aug;62(8):917–22.

36. Falandry C, Weber B, Savoye A-M, Tinquaut F, Tredan O, Sevin E, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. Ann Oncol. 2013 Nov;24(11):2808–13.

37. Davis HS, MacPherson K, Merry HR, Wentzel C, Rockwood K. Reliability and validity of questions about exercise in the Canadian Study of Health and Aging. Int Psychogeriatr. 2001;13 Supp 1:177–82.

38. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1991 Feb;39(2):142–8.

39. Vellas BJ, Wayne SJ, Romero L, Baumgartner RN, Rubenstein LZ, Garry PJ. One-leg balance is an important predictor of injurious falls in older persons. J Am Geriatr Soc. 1997 Jun;45(6):735–8.

40. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of Frailty: Characterization in the Women’s Health and Aging Studies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Mar 1;61(3):262–6.

41. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Puyvelde KV, Scalliet P, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24(5):1306–12.

42. 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 Sep 1;29(25):3457–65.

43. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score: CRASH Score. Cancer. 2012 Jul 1;118(13):3377–86.

44. Terret C. How and why to perform a geriatric assessment in clinical practice. Annals of Oncology. 2008 Sep 1;19(Supplement 7):vii300–3.

45. Townsley C, Pond GR, Peloza B, Kok J, Naidoo K, Dale D, et al. Analysis of treatment practices for elderly cancer patients in. J Clin Oncol. 2005;23(16):3802-3810

46. Fung C, Dale W, Mohile SG, Fung C, Gupta S, Gupta CS, et al. Prostate Cancer in the Elderly Patient. J Clin Oncol. 2014;32(24):2523-2530.

47. Sourial N, Bergman H, Karunananthan S, Wolfson C, Payette H, Gutierrez-Robledo LM, et al. Implementing Frailty Into Clinical Practice: A Cautionary Tale. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013 Dec 1;68(12):1505–11.

48. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score: CRASH Score. Cancer. 2012 Jul 1;118(13):3377–86.

49. 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. Journal of Clinical Oncology. 2011 Sep;29(25):3457–65.

50. TNCD. Société savante médicale française d’hépato-gastroentérologie et d’oncologie digestive,
https://www.snfge.org/tncd/;2019

51. François E, Berdah J-F, Chamorey E, Lesbats G, Teissier E, Codoul J-F, et al. Use of

the folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI 1) regimen in elderly patients as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a Phase II study. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2008 Nov;62(6):931–6.

52. Hébert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Rivard M, Abdelaziz N, Martin G. Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2004 Sep 15;22(18):3685–93.

53. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau S-WC, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. J Clin Oncol. 2005 Feb 1;23(4):783–91.

54. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. J Clin Oncol. 2002 Oct 1;20(19):3992–8.

55. Goodwin JS, Samet JM, Hunt WC. Determinants of Survival in Older Cancer Patients. J Natl Cancer Inst. 1996 Aug 7;88(15):1031–8.

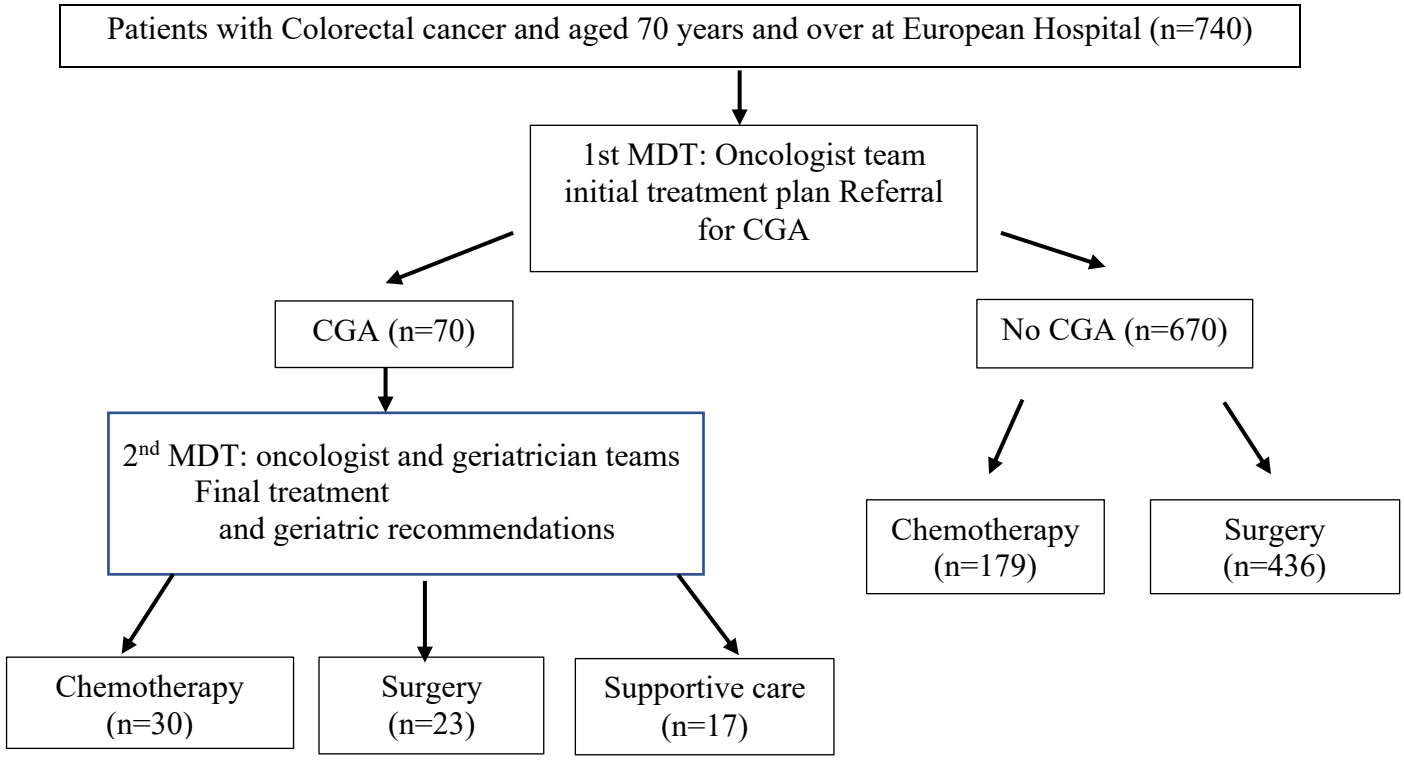
56. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment Strongly Decreases Prognosis of Breast Cancer in Elderly Women. JCO. 2003 Oct 1;21(19):3580–7.

57. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. J Clin Oncol. 2016 Jul 10;34(20):2366–71.

58. Souglakos J, Pallis A, Kakolyris S, Mavroudis D, Androulakis N, Kouroussis C, et al. Combination of Irinotecan (CPT-11) plus 5-Fluorouracil and Leucovorin (FOLFIRI Regimen) as First Line Treatment for Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Phase II Trial. OCL. 2005;69(5):384–90.

59. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Topham C, Middleton G, et al. Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity when treated with irinotecan monotherapy. Br J Cancer. 2004 Oct;91(8):1453–8.

Figure 1: flow chart of patients selection



Abbreviations: MDT: multidisciplinary team meeting; CGA: comprehensive geriatric assessment.

Tableau 1 : Patients characteristics

	n (%)/Mean ± SD
Sex	
Female	11 (36.7)
Male	19 (63.3)
Age (years)	79.9 ± 4.9
Weight (kg)	69.2 ± 13.2
Size (m)	1.63 ± 0.09
Living at home	29 (96.7)
Oncological treatments	
Monochemotherapy :	12 (40.0)
Capecitabin	8 (26.7)
LV5FU	4 (13.3)
Polychemotherapy :	18 (60.0)
Folfox	6 (20.0)
LV5FU + Bevacizumab	4 (13.3)
LV5FU + Aflibercept	2 (6.7)
Folfiri	2 (6.7)
Folfox + Bevacizumab	1 (3.3)
Folfiri + Bevacizumab	1 (3.3)
Other	2 (6.7)
Immediate dose reduction	13 (46.4)
Reduced drugs	
Oxaliplatin	4 (57.1)
5FU bolus	11 (55.0)
5FU infusion	5 (25.0)
Capecitabin	2 (33.3)
Irinotecan	3 (100.0)
Bevacizumab	2 (33.3)
Percentage reduction	
Oxaliplatin	56.3 ± 31.5

5FU bolus	54.1 ± 25.2
5FU infusion	34.0 ± 14.8
Capecitabin	25.0 ± 7.1
Irinotecan	31.7 ± 16.1
Bevacizumab	100.0 ± 0.0
Toxicity grade 3-4	15 (57.7)
Hematotoxicity	8 (30.8)
Others toxicities	11 (42.3)
Cure report	8 (34.8)
Number of cures reported	
1	4 (57.1)
2	3 (42.9)
Dosage adjustment after toxicity	8 (44.4)
Stop after toxicity	8 (44.4)
Hospitalizations	9 (30.0)
Death	4 (13.3)
CGA	
Presence of social support	28 (93.3)
Abnormal ADL	3 (10.0)
Abnormal IADL	17 (56.7)
Depression	8 (26.7)
Cognitive impairment	7 (24.1)
Visual impairment	4 (13.3)
Hearing impairment	10 (33.3)
Falls	5 (18.5)
BMI (kg/m^2)	26.1 ± 4.1
Comorbidities	3.14 ± 1.89
Hypertension	14 (48.3)
Cardiovascular	12 (42.9)
Osteoarticular	12 (41.4)
Diabetes mellitus	10 (34.5)
Previous cancer	8 (27.6)
Neurological	3 (10.3)
Digestive	3 (10.3)

Respiratory	3 (10.3)
Depression	1 (3.4)
Dementia	0
Chronic renal failure	0
Number of no-cancer drugs	4.28 ± 2.57
CGA score	
0	3 (10.0)
≥ 2	20 (66.7)
≥ 3	14 (46.7)
Frailty markers	
Impaired physical activity	11 (37.9)
Abnormal grip strenght	9 (32.1)
Mobility	17(56.7)
Abnormal Time up and go	7 (33.3)
Abnormal Unipodal support	10 (40.0)
Abnormal energy	0
Impaired nutrition	18 (60.0)
Loss of appetite	11 (39.3)
Undernutrition	21 (84.0)
Number of kg lost	4.9 ± 4.5
Frailty markers	
0	8 (26.7)
1-2	16 (53.3)
≥ 3	6 (20.0)
Treatment recommendations after geriatric oncology evaluation:	
Identical treatment	10 (34.5)
Modification	19 (65.5)
Dose reduction performed	13 (46.4)
No dose reduction	15 (53.6)

Abbreviations: kg: Kilograms; m: meters; LV5FU: 5-Fluorouracil + Calcium folinate; 5FU: 5-Fluorouracil; CGA: Comprehensive Geriatric Assessment; ADL: Activities of daily Living; IADL: Instrumental Activities of daily Living; BMI: Body Mass Index

Table 2: variables associated with dose reduction

		n (%)/Mean ± SD		*p*
		Immediate dose reduction		
		No	Yes	
Sex	Female	5 (55.6)	4 (44.4)	
	Male	10 (52.6)	9 (47.4)	1.000
Age (years)		78.5 ± 5.6	81.5 ± 4.0	0.380
Weight (kg)		71.3 ± 13.7	69.6 ± 11.1	0.733
Size (m)		1.64 ± 0.08	1.63 ± 0.10	0.702
Report	No	7 (46.7)	8 (53.3)	
	Yes	5 (62.5)	3 (37.5)	0.667
Number of cures reported	1	2 (50.0)	2 (50.0)	
	2	2 (66.7)	1 (33.3)	1.000
Dosage adjustment after toxicity	No	4 (44.4)	5 (55.6)	
	Yes	6 (75.0)	2 (25.0)	0.335
Stop after toxicity	No	6 (60.0)	4 (40.0)	
	Yes	4 (57.1)	3 (42.9)	1.000
Hospitalization	No	10 (52.6)	9 (47.4)	
	Yes	5 (55.6)	4 (44.4)	1.000
Death	No	14 (58.3)	10 (41.7)	
	Yes	1 (25.0)	3 (75.0)	0.311

Table 2 (continued)

		n (%)/Moyenne ± DS		*p*
		Immediate dose reduction		
		No	Yes	
CGA				
Presence of social support	No	1 (50.0)	1 (50.0)	
	Yes	14 (53.8)	12 (46.2)	1.000
Abnormal ADL	No	14 (56.0)	11 (44.0)	
	Yes	1 (33.3)	2 (66.7)	0.583
Abnormal IADL	No	7 (58.3)	5 (41.7)	
	Yes	8 (50.0)	8 (50.0)	0.718
Depression	No	11 (55.0)	9 (45.0)	
	Yes	4 (50.0)	4 (50.0)	1.000
Cognitive impairment	No	12 (60.0)	8 (40.0)	
	Yes	2 (28.6)	5 (71.4)	0.209
Visual impairment	No	14 (56.0)	11 (44.0)	
	Yes	1 (33.3)	2 (66.7)	0.583
Hearing impairment	No	10 (52.6)	9 (47.4)	
	Yes	5 (55.6)	4 (44.4)	1.000
Falls	No	12 (57.1)	9 (42.9)	
	Yes	1 (25.0)	3 (75.0)	0.322
BMI (kg/m^2)		27.4 ± 4.8	25.7 ± 2.8	0.525
Comorbidities		3.57 ± 2.0	2.67 ± 1.72	0.231
Hypertension	No	5 (35.7)	9 (64.3)	
	Yes	9 (69.2)	4 (30.8)	0.128
Cardiovascular	No	9 (56.3)	7 (43.8)	
	Yes	5 (45.5)	6 (54.5)	0.704
Osteoarticular	No	7 (46.7)	8 (53.3)	
	Yes	7 (58.3)	5 (41.7)	0.704

Diabetes mellitus	No	7 (41.2)	10 (58.8)	
	Yes	7 (70.0)	3 (30.0)	0.237
Previous cancer	No	12 (60.0)	8 (40.0)	
	Yes	2 (28.6)	5 (71.4)	0.209
Neurological	No	12 (50.0)	12 (50.0)	
	Yes	2 (66.7)	1 (33.3)	1.000
Digestive	No	12 (50.0)	12 (50.0)	
	Yes	2 (66.7)	1 (33.3)	1.000
Respiratory	No	12 (50.0)	12 (50.0)	
	Yes	2 (66.7)	1 (33.3)	1.000
Depression	No	14 (53.8)	12 (46.2)	
	Yes	0	1 (100.0)	0.482
Number of no-cancer drugs		4.1 ± 2.6	4.5 ± 2.9	0.690
CGA				
0		3 (100.0)	0	
≥ 2		9 (50.0)	9 (50.0)	0.229
≥ 3		6 (46.2)	7 (53.8)	0.213
Frailty markers				
Impaired physical activity	No	11 (61.1)	7 (38.9)	
	Yes	3 (33.3)	6 (66.7)	0.237
Abnormal grip strenght	No	9 (50.0)	9 (50.0)	
	Yes	4 (50.0)	4 (50.0)	1.000
Mobility				
Abnormal Time up and go	No	10 (76.9)	3 (23.1)	
	Yes	2 (28.6)	5 (71.4)	0.062
Abnormal Unipodal support	No	9 (64.3)	5 (35.7)	
	Yes	3 (33.3)	6 (66.7)	0.214
Impaired nutrition	No	8 (66.7)	4 (33.3)	
	Yes	7 (43.8)	9 (56.3)	0.276

Loss of appetite	No	11 (68.8)	5 (31.2)	
	Yes	3 (30.0)	7 (70.0)	0.105
Undernutrition	No	3 (100.0)	0	
	Yes	9 (45.0)	11 (55.0)	0.217
Number of kg lost		4.14 ± 4.66	5.25 ± 4.57	0.432
Frailty markers				
0		5 (62.5)	3 (37.5)	
1-2		9 (60.0)	6 (40.0)	1.000
≥ 3		1 (20.0)	4 (80.0)	0.266
Treatment recommendations after geriatric oncology evaluation				
Identical treatment		5 (55.6)	4 (44.4)	
Modification		9 (50.0)	9 (50.0)	1.000

Abbreviations: kg: Kilograms; m: meters; LV5FU: 5-Fluorouracil + Calcium folinate; 5FU: 5-Fluorouracil; CGA: Comprehensive Geriatric Assesment; ADL: Activities of daily Living; IADL: Instrumental Activities of daily Living; BMI: Body Mass Index

Table 3: variables associated with toxicity

		n (%)/Mean ± SD		*p*			*p*			*p*
		Hématotoxicity			Other toxicity			Toxicity grade 3-4		
		No	Yes		No	Yes		No	Yes	
Sex	Female	5 (62.5)	3 (37.5)		3 (37.5)	5 (62.5)		1 (12.5)	7 (87.5)	
	Male	13 (72.2)	5 (27.8)	0.667	12 (66.7)	6 (33.3)	0.218	10 (55.6)	8 (44.4)	0.084
Age (years)		80.7 ± 3.8	79.0 ± 2.0	0.131	79.5 ± 4.1	81.0 ± 2.0	0.167	80.0 ± 4.6	80.3 ± 2.3	0.794
Weight (kg)		70.2 ± 15.1	68.6 ± 9.9	0.792	72.4 ± 10.9	66.0 ± 16.3	0.244	75.2 ± 10.2	65.7 ± 14.6	0.079
Size (m)		1.64 ± 0.10	1.64 ± 0.08	0.982	1.65 ± 0.07	1.62 ± 0.12	0.445	1.67 ± 0.07	1.61 ± 0.10	0.176
Reduced drugs										
5FU bolus	No	6 (66.7)	3 (33.3)		6 (66.7)	3 (33.3)		4 (44.4)	5 (55.6)	
	Yes	7 (77.8)	2 (22.2)	1.000	6 (66.7)	3 (33.3)	1.000	5 (55.6)	4 (44.4)	0.637
5FU infusion	No	10 (71.4)	4 (28.6)		10 (71.4)	4 (28.6)		8 (57.1)	6 (42.9)	
	Yes	3 (75.0)	1 (25.0)	1.000	2 (50.0)	2 (50.0)	0.569	1 (25.0)	3 (75.0)	0.257
Oxaliplatin	No	2 (66.7)	1 (33.3)		2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)	2 (66.7)	
	Yes	1 (50.0)	1 (50.0)	1.000	2 (100.0)	0	1.000	1 (50.0)	1 (50.0)	0.709
Capecitabin	No	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)	2 (66.7)		1 (33.3)	2 (66.7)	
	Yes	1 (50.0)	1 (50.0)	1.000	0	2 (100.0)	1.000	0	2 (100.0)	0.361
Irinotecan	No Yes									
		2 (66.7)	1 (33.3)			3 (100.0)			3 (100.0)	
Bevacizumab	No	4 (100.0)			4 (100.0)	0		4 (100.0)	0	
	Yes	2 (100.0)			1 (50.0)	1 (50.0)	0.333	1 (50.0)	1 (50.0)	0.121
Percentage reduction										
5FU bolus		52.9 ± 23.6	37.5 ± 17.7	0.384	54.2 ± 24.6	40.0 ± 17.3	0.357	60.0 ± 22.4	36.3 ± 16.0	0.081
5FU infusion		31.7 ± 16.1	25.0	1.000	37.5 ± 17.7	22.5 ± 3.5	0.221	50.0	23.3 ± 2.9	0.157
Oxaliplatin		50.0	25.0	0.317	37.5 ± 17.7			50.0	25.0	0.317
Capecitabin		30.0	20.0	0.317		25.0 ± 7.1			25.0 ± 7.1	
Irinotecan		22.5 ± 3.5	50.0	0.221		31.7 ± 16.1			31.7 ± 16.1	
Bevacizumab		100.0 ± 0.0			100.0	100.0	1.000	100.0	100.0	1.000
Report	No	13 (100.0)	0		11 (84.6)	2 (15.4)		11 (84.6)	2 (15.4)	
	Yes	3 (37.5)	5 (62.5)	0.003*	3 (37.5)	5 (62.5)	0.056	0	8 (100.0)	< 0.001*
Number of cures reported	1	2 (50.0)	2 (50.0)		2 (50.0)	2 (50.0)			4 (100.0)	
	2	0	3 (100.0)	0.429	1 (33.3)	2 (66.7)	1.000		3 (100.0)	

Dosage adjustement	No	5 (55.6)	4 (44.4)		1 (11.1)	8 (88.9)		0	9 (100.0)	
after toxicity	Yes	3 (42.9)	4 (57.1)	1.000	5 (71.4)	2 (28.6)	0.035*	2 (28.6)	5 (71.4)	0.175
Stop after toxicity	No	4 (50.0)	4 (50.0)		5 (62.5)	3 (37.5)		2 (25.0)	6 (75.0)	
	Yes	4 (50.0)	4 (50.0)	1.000	1 (12.5)	7 (87.5)	0.119	0	8 (100.0)	0.467
Hospitalization	No	13 (76.5)	4 (23.5)		14 (82.4)	3 (17.6)		11 (64.7)	6 (35.3)	
	Yes	5 (55.6)	4 (44.4)	0.382	1 (11.1)	8 (88.9)	< 0.001*	0	9 (100.0)	0.003*
Death	No	17 (73.9)	6 (26.1)		14 (60.9)	9 (39.1)		10 (43.5)	13 (56.5)	
	Yes	1 (33.3)	2 (66.7)	0.215	1 (33.3)	2 (66.7)	0.556	1 (33.3)	2 (66.7)	1.000

Table 3 (continued)

		n (%)/Mean ± SD		*p*	n (%)/Mean ± SD		*p*	n (%)/Mean ± SD		*p*
		Hematotoxicity			Other toxicity			Toxicity grade 3-4		
		No	Yes		No	Yes		No	Yes	
CGA										
Presence of social support	No	0	1 (100.0)		0	1 (100.0)		0	1 (100.0)	
	Yes	18 (72.0)	7 (28.0)	0.308	15 (60.0)	10 (40.0)	0.423	11 (44.0)	14 (56.0)	1.000
Abnormal ADL	No	16 (69.6)	7 (30.4)		14 (60.9)	9 (39.1)		11 (47.8)	12 (52.2)	
	Yes	2 (66.7)	1 (33.3)	1.000	1 (33.3)	2 (66.7)	0.556	0	3 (100.0)	0.239
Abnormal IADL	No	6 (60.0)	4 (40.0)		5 (50.0)	5 (50.0)		4 (40.0)	6 (60.0)	
	Yes	12 (75.0)	4 (25.0)	0.665	10 (62.5)	6 (37.5)	0.689	7 (43.8)	9 (56.3)	1.000
Depression	No	12 (66.7)	6 (33.3)		12 (66.7)	6 (33.3)		9 (50.0)	9 (50.0)	
	Yes	6 (75.0)	2 (25.0)	1.000	3 (37.5)	5 (62.5)	0.218	2 (25.0)	6 (75.0)	0.395
Cognitive impairment	No	13 (68.4)	6 (31.6)		11 (57.9)	8 (42.1)		9 (47.4)	10 (52.6)	
	Yes	4 (66.7)	2 (33.3)	1.000	3 (50.0)	3 (50.0)	1.000	1 (16.7)	5 (83.3)	0.345
Visual impairement	No	17 (70.8)	7 (29.2)		14 (58.3)	10 (41.7)		10 (41.7)	14 (58.3)	
	Yes	1 (50.0)	1 (50.0)	0.529	1 (50.0)	1 (50.0)	1.000	1 (50.0)	1 (50.0)	1.000
Hearing impairment	No	10 (62.5)	6 (37.5)		12 (75.0)	4 (25.0)		8 (50.0)	8 (50.0)	
	Yes	8 (80.0)	2 (20.0)	0.420	3 (30.0)	7 (70.0)	0.043*	3 (30.0)	7 (70.0)	0.428
Falls	No	12 (60.0)	8 (40.0)		12 (60.0)	8 (40.0)		8 (40.0)	12 (60.0)	
	Yes	3 (100.0)	0	0.526	1 (33.3)	2 (66.7)	0.560	1 (33.3)	2 (66.7)	0.825
BMI (kg/m^2)		26.8 ± 5.0	25.3 ± 1.7	0.462	27.0 ± 4.6	25.3 ± 3.8	0.488	27.8 ± 5.1	25.2 ± 3.4	0.239
Comorbidities		3.35 ± 2.21	3.29 ± 1.38	0.941	3.20 ± 2.14	3.56 ± 1.74	0.678	2.91 ± 2.34	3.69 ±1.60	0.343
Hypertension	No	10 (76.9)	3 (23.1)		6 (46.2)	7 (53.8)		5 (38.5)	8 (61.5)	
	Yes	7 (58.3)	5 (41.7)	0.411	9 (75.0)	3 (25.0)	0.226	6 (50.0)	6 (50.0)	0.695
Cardiovascular	No	11 (78.6)	3 (21.4)		9 (64.3)	5 (35.7)		8 (57.1)	6 (42.9)	
	Yes	5 (50.0)	5 (50.0)	0.204	6 (60.0)	4 (40.0)	1.000	3 (30.0)	7 (70.0)	0.240
Osteoarticular	No	10 (71.4)	4 (28.6)		9 (64.3)	5 (35.7)		8 (57.1)	6 (42.9)	
	Yes	7 (63.6)	4 (36.4)	1.000	6 (54.5)	5 (45.5)	0.697	3 (27.3)	8 (72.7)	0.227

Diabetes mellitus	No	13 (86.7)	2 (13.3)		9 (60.0)	6 (40.0)		9 (60.0)	6 (40.0)	
	Yes	4 (40.0)	6 (60.0)	0.028	6 (60.0)	4 (40.0)	1.000	2 (20.0)	8 (80.0)	0.099
Previous cancer	No	12 (66.7)	6 (33.3)		12 (66.7)	6 (33.3)		8 (44.4)	10 (55.6)	
	Yes	5 (71.4)	2 (28.6)	1.000	3 (42.9)	4 (57.1)	0.378	3 (42.9)	4 (57.1)	1.000
Neurological	No	15 (65.2)	8 (34.8)		15 (65.2)	8 (34.8)		11 (47.8)	12 (52.2)	
	Yes	2 (100.0)	0	1.000	0	2 (100.0)	0.150	0	2 (100.0)	0.487
Digestive	No	14 (63.6)	8 (36.4)		13 (59.1)	9 (40.9)		9 (40.9)	13 (59.1)	
	Yes	3 (100.0)	0	0.527	2 (66.7)	1 (33.3)	1.000	2 (66.7)	1 (33.3)	0.565
Respiratory	No	15 (68.2)	7 (31.8)		13 (59.1)	9 (40.9)		10 (45.5)	12 (54.5)	
	Yes	2 (66.7)	1 (33.3)	1.000	2 (66.7)	1 (33.3)	1.000	1 (33.3)	2 (66.7)	1.000
Depression	No	16 (66.7)	8 (33.3)		15 (62.5)	9 (37.5)		11 (45.8)	13 (54.2)	
	Yes	1 (100.0)	0	1.000	0	1 (100.0)	0.400	0	1 (100.0)	1.000
Number of no-cancer drugs		3.6 ± 2.7	5.2 ± 2.3	0.225	3.8 ± 2.7	4.4 ± 2.7	0.563	3.4 ± 2.7	4.7 ± 2.5	0.229
CGA Score										
0		2 (66.7)	1 (33.3)		2 (66.7)	1 (33.3)		2 (66.7)	1 (33.3)	
≥ 2		11 (61.1)	7 (38.9)	1.000	10 (55.6)	8 (44.4)	1.000	6 (33.3)	12 (66.7)	0.531
≥ 3		8 (66.7)	4 (33.3)	1.000	7 (58.3)	5 (41.7)	1.000	4 (33.3)	8 (66.7)	0.525
Frailty markers										
Impaired physical activity	No	11 (68.8)	5 (31.3)		12 (75.0)	4 (25.0)		9 (56.3)	7 (43.8)	
	Yes	7 (77.8)	2 (22.2)	1.000	2 (22.2)	7 (77.8)	0.168	2 (22.2)	7 (77.8)	0.208
Abnormal grip strenght	No	11 (68.8)	5 (31.3)		10 (62.5)	6 (37.5)		8 (50.0)	8 (50.0)	
	Yes	6 (75.0)	2 (25.0)	1.000	4 (50.0)	4 (50.0)	0.673	3 (37.5)	5 (62.5)	0.679
Mobility										
Abnormal Time up and go	No	9 (62.9)	4 (30.8)		9 (69.2)	4 (30.8)		7 (53.8)	6 (46.2)	
	Yes	5 (83.3)	1 (16.7)	1.000	3 50.0)	3 (50.0)	0.617	2 (33.3)	4 (66.7)	0.629
Abnormal Unipodal support	No	9 (69.2)	4 (30.8)		9 (69.2)	4 (30.8)		7 (53.8)	6 (46.2)	
	Yes	6 (75.0)	2 (25.0)	0.613	3 (37.5)	5 (62.5)	0.203	2 (25.0)	6 (75.0)	0.367
Impaired nutrition	No	7 (70.0)	3 (30.0)		7 (70.0)	3 (30.0)		5 (50.0)	5 (50.0)	
	Yes	11 (68.8)	5 (31.2)	1.000	8 (50.0)	8 (50.0)	0.428	6 (37.5)	10 (62.5)	0.689

Loss of appetite	No	10 (66.7)	5 (33.3)		11 (73.3)	4 (26.7)		8 (53.3)	7 (46.7)	
	Yes	7 (77.8)	2 (22.2)	0.669	4 (44.4)	5 (55.6)	0.212	3 (33.3)	6 (66.7)	0.422
Undernutrition	No	9 (52.9)	8 (47.1)		9 (60.0)	6 (40.0)		6 (54.5)	5 (45.5)	
	Yes	5 (62.5)	3 (37.5)	1.000	5 (50.0)	5 (50.0)	0.697	8 (57.1)	6 (42.9)	1.000
Number of kg lost		5.53 ± 4.58	4.71 ± 5.18	0.582	3.93 ± 4.25	7.55 ± 4.67	0.095	4.18 ± 4.28	6.23 ± 4.93	0.392
Frailty markers										
0		5 (71.4)	2 (28.6)		5 (71.4)	2 (28.6)		4 (57.1)	3 (42.9)	
1-2		8 (57.1)	6 (42.9)	0.656	9 (64.3)	5 (35.7)	1.000	6 (42.9)	8 (57.1)	0.362
≥ 3		5 (100.0)	0	0.470	1 (20.0)	4 (80.0)	0.242	1 (20.0)	4 (80.0)	0.242
Treatment recommendations after geriatric oncology evaluation										
Identical treatment		8 (80.0)	2 (20.0)		4 (40.0)	6 (60.0)		3 (30.0)	7 (70.0)	
Modification		10 (66.7)	5 (33.3)	0.659	10 (66.7)	5 (33.3)	0.241	8 (53.3)	7 (46.7)	0.414

Abbreviations: kg: Kilograms; m: meters; LV5FU: 5-Fluorouracil + Calcium folinate; 5FU: 5-Fluorouracil; CGA: Comprehensive Geriatric Assesment; ADL: Activities of daily Living; IADL: Instrumental Activities of daily Living; BMI: Body Mass Index.

* : statistically significant

IV. Discussion

Le cancer colorectal est effectivement un cancer du sujet âgé. En atteste notre étude, puisque l'âge moyen des patients dans notre population est de 79,9 ans.
Les perspectives d'évolution de la prise en charge des patients âgés atteints de cancer consisteraient dans un premier temps à dépister le CCR le plus tôt possible chez les sujets âgés afin d'en faciliter la prise en charge thérapeutique; le diagnostic tardif étant un facteur de mauvais pronostic majeur. Le Collège National Professionnel en Hépato-Gastro-Entérologie se dit notamment favorable à une évaluation d'un Dépistage Organisé du CCR après 75 ans adapté à l'augmentation de l'espérance de vie et/ou sur avis du médecin traitant. La Société Nationale Française de Gastro-entérologie est, elle aussi, favorable au test immunologique après 75 ans sur avis du médecin traitant.
Dans un second temps, il semble important d'agir sur les points clés dans le parcours de soins des patients âgés.
La CGA est recommandée chez les patients âgés atteints de cancer pour aider les médecins à déterminer si la meilleure option est un traitement standard contre le cancer, un traitement anticancéreux adapté aux problèmes de santé existants autres que le cancer, ou des soins de soutien seulement. Cependant, le lien entre les constatations des CGA et le processus de décision en matière de traitement n'est toujours pas évident.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude portant sur la recherche d'association entre des paramètres de l'évaluation oncogériatrique et la réduction de doses de chimiothérapie, l'apparition de la toxicité précoce des anticancéreux ainsi que l'analyse du respect des recommandations de traitement chez les patients âgés atteints de cancer colorectal ayant eu une évaluation oncogériatrique.

Très peu d'études se sont intéressées aux paramètres associés à la réduction de dose du traitement anticancéreux. Dans l'étude d'Aparicio (19), aucun paramètre gériatrique n'était associé à la réduction de dose. Seule la présence des phosphatases alcalines élevées était associée à une réduction d'au moins 33% de dose intensité. De même, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre les marqueurs gériatriques ni le nombre de marqueurs de

fragilité et la réduction de dose malgré une forte prévalence de ces marqueurs dans notre population (46% avaient au moins 3 paramètres du CGA anormal et 74% des patients présentaient au moins 1 marqueur de fragilité). Pourtant, dans l'étude de Farcet et al, plus le nombre de marqueurs de fragilité augmentait, plus les recommandations de traitement étaient orientées vers un traitement modifié (127). Cependant dans cette étude, le suivi des recommandations n'était pas disponible. Dans l'étude de Kenis et al, où 1967 patients âgés avec un cancer bénéficiaient d'une CGA, les oncologues prenaient connaissance des résultats de l'évaluation gériatrique au moment de la décision de traitement pour seulement deux tiers des patients. Et la décision de traitement n'était influencée seulement chez 25 % (111).

Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre l'apparition de toxicité et les marqueurs de fragilité ou les paramètres gériatriques. Dans la littérature, plusieurs études ont démontré la valeur prédictive de marqueurs de fragilité dans l'apparition de chimiotoxicité. Une seule étude a retrouvé que la force de préhension prédisait la chimiotoxicité précoce (174), l'étude MOST a confirmé également l'intérêt de ce marqueur pour la prédiction de la chimiotoxicité à un an (177). La présence de marqueurs de fragilité comme la dénutrition ou la mobilité semblerait prédire la toxicité du traitement et le risque de décès à un an (173) (178). Des études ont également analysé les relations entre les composantes des CGA et la chimiotoxicité. Dans plusieurs études (84) (179) (103) (104) les incapacités, la mobilité réduite, le dysfonctionnement cognitif, les difficultés sociales, les comorbidités et la polymédication étaient aussi significativement associés à la chimiotoxicité et les comorbidités étaient associées à des hospitalisations non programmées (13) (14) (15). Bien que dans notre population, certains paramètres étaient fréquents tels que, l'incapacité des IADL (56,7% de la population), les comorbidités (53,3%) ou la dénutrition (60%), aucun n'ont été prédictifs d'une réduction de dose et d'une toxicité précoce. A l'inverse, les patients de notre étude étaient peu dépendants pour les ADL (10% des patients), présentaient peu de troubles cognitifs (seulement 24,7% des malades) et n'étaient donc pas prédictifs d'une réduction de dose et d'une toxicité à 3 mois. Nous pouvons alors plutôt penser qu'une combinaison de prédicteurs, comprenant les marqueurs de fragilité, certains domaines des CGA et les caractéristiques du cancer seraient plus informatifs sur le plan clinique pour appréhender la complexité des patients âgés atteints de cancer, comme le suggèrent ces études (180) (179) (84). Dans l'étude MOST, 2 scores simples combinant les caractéristiques des patients et des indices tumoraux et biologiques se

sont montrés puissants pour prédire une chimiotoxicité grave et le décès chez des patients âgés atteints de cancer du côlon (177).

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante doit être mise en balance avec l'espérance de vie du malade dont on espère améliorer la survie à 5 ans**.** Dans les CCR stade III, la chimiothérapie adjuvante est recommandée. Une chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX4 ou XELOX est le traitement standard. En cas de contre-indications à l'oxaliplatine, une chimiothérapie par LV5FU ou capécitabine est proposée (38). Dans les cas de cancers colorectaux métastatiques, pour les patients âgés en bon état général les protocoles associant du 5-FU et de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan sont les mêmes que pour les sujets jeunes (FOLFOX/FOLFIRI), en association à des thérapies ciblées telles que les Anticorps anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (selon le statut KRas) ou anti-VEGF. Pour les patients fragiles, une chimiothérapie par voie orale de type capécitabine ou une chimiothérapie de type LV5FU2 est proposée (70). Dans certains travaux, il a été rapporté que les patients cancéreux plus âgés ont tendance à recevoir un traitement moins agressif (181) (182). Bien que le nombre de patients bénéficiant d'une chimiothérapie adjuvante diminue avec l'âge, plusieurs études montrent un intérêt de la chimiothérapie adjuvante chez les sujets âgés (62). Ce sous-traitement diminue la survie des patients atteints de certains cancers (183)(184). Nous constatons cette observation également dans notre étude puisque nous ne montrons pas de corrélation entre les réductions de dose d'emblée et les recommandations de traitement laissées par les oncogériatres. En effet, nous avons constaté que des réductions de dose étaient appliquées pour 44,4% des patients pour lesquels un traitement standard avait été recommandé. Nous avons observé également qu'une réduction de dose avait bien été appliquée pour seulement 50% des traitements avec une recommandation d'adaptation de la chimiothérapie. Toutefois, de façon générale il est rapporté que plus de 50 % des patients âgés atteints d'un cancer avancé présentent une toxicité grave au cours des trois premiers mois de chimiothérapie (185). Dans nos travaux, nous remarquons la réduction systématique de certaines molécules : l'irinotecan était systématiquement réduit dans les protocoles de chimiothérapie, en moyenne à hauteur de 30%. Dans une analyse multivariée d'Aparicio (104), les facteurs prédictifs significatifs de la toxicité de grade 3-4 et de réduction de dose de plus de 33% étaient le bras IRINOTECAN par rapport au bras 5FU. Dans deux autres études il est considéré que le schéma thérapeutique de l'irinotécan en monothérapie et l'association FOLFIRI sont des schémas actifs dont la toxicité

est accrue mais gérable en première intention chez les patients âgés de plus de 70 ans (186) (187).

Notre étude comporte plusieurs limites. C'est une étude monocentrique, mais qui porte néanmoins sur une période suffisamment longue pour avoir une vision plus large des pratiques de différents oncologues au cours des années. Cependant, l'évaluation oncogériatrique était pratiquée par la même équipe de praticiens, il serait donc intéressant de mener ce travail au sein d'une autre équipe de praticiens. Deuxièmement, notre étude comportait un faible effectif : cela s'explique par la sélection sur le fait d'avoir été adressé pour un CGA et non sur la population globale. En effet, la population finale de 30 patients est le résultat dans un 1er temps, de l'orientation des patients vers une CGA ou non lors de la 1ère RCP qui décide du besoin en fonction de l'âge et des problèmes de santé présents chez certains patients. Cependant la forte prévalence des marqueurs de fragilité et des paramètres gériatriques montre que les oncologues réfèrent probablement les patients qu'ils considèrent comme les plus vulnérables à la chimiothérapie. Ceci explique peut-être le fait que les oncologues prescrivent d'emblée une réduction de dose sans tenir compte de l'avis gériatrique.
Les malades âgés sont souvent exclus du seul fait de l'âge dans la plupart des essais prospectifs, notamment ceux consacrés aux cancers colo-rectaux (188). Il n'y a pas de référentiels validés de la prise en charge des patients âgés atteints de cancer. Dès lors, la peur de l'excès de fragilité sur l'impact des traitements l'emporte, en l'absence de données scientifiques concrètes sur les bénéfices attendus pour cette catégorie de population.
Il serait nécessaire de multiplier les essais thérapeutiques spécifiques aux sujets âgés afin de permettre de faciliter les choix de traitements.

Le traitement du cancer proposé par l'oncologue avant cette consultation et les modifications du plan de traitement suggérées après cette évaluation oncogériatrique pourraient alors être vérifiés par la pharmacien en oncologie au moment de la validation du protocole de chimiothérapie. L'accès possible au compte-rendu des CGA devrait être intégré au dossier patient informatisé.

Les deux dernières décennies ont confirmé l'importance de la contribution incontournable des pharmaciens en oncologie compte tenu de la complexité de la pharmacothérapie, de la présence

de nombreux effets indésirables prévisibles ou complexes à gérer, de l'omniprésence de protocoles de recherche et des risques associés aux erreurs médicamenteuses. Le rôle du pharmacien pourrait être une réelle valeur ajoutée au travail en interdisciplinarité (travailler en collaboration avec le médecin, réaliser des interventions et proposer des solutions à l'équipe médicale) (189). Plusieurs études ont démontré que les pharmaciens en oncologie contribuent à la prise en charge et à la prévention sécuritaires des effets indésirables associés à la chimiothérapie du cancer (190). Il a été noté dans une étude, l'amélioration significative de la détection des erreurs médicamenteuses (14,08/1 000 jours patients pour le groupe contrôle vs 19,83/1 000 jours patients pour le groupe intervention), l'amélioration significative de la détection des erreurs médicamenteuses avec une signification clinique importante (4,09/1 000 patients jours pour le groupe contrôle vs 8,89/1 000 patients jours pour le groupe intervention) (191).

Les points forts importants de cette étude sont l'utilisation de tests d'autoévaluation et de tests de performance validés, l'utilisation d'une population véritablement gériatrique (âge moyen : 79.9 ans) avec un seul type de cancer ciblé permettant une analyse en profondeur des protocoles de chimiothérapie.

Conclusion/Perspective

Le traitement du cancer chez le sujet âgé et notamment le CCR représente un enjeu de santé public croissant qui, d'après les chiffres épidémiologiques actuels, doit être pris en considération dans les pratiques professionnelles des médecins oncologues. On constate effectivement l'importance de mieux connaître les spécificités des cancers chez les personnes âgées pour améliorer les stratégies aux besoins grandissants de cette population. L'oncogériatrie doit être considérée comme un partage de connaissance entre spécialités, et non comme une nouvelle spécialité indépendante. Cependant, notre étude montre bien que cette évaluation oncogériatrique, bien que demandée et réalisée ne permet pas aux oncologues de suivre les recommandations de traitement et d'adaptation des protocoles de façon systématique. Aucun arbre décisionnel précis de traitement ne peut réellement à l'heure actuelle être élaboré suite à une telle évaluation.

La réflexion autour d'un projet thérapeutique pluridisciplinaire autour des situations complexes représentées par un sujet âgé fragile ou vulnérable atteint d'un cancer pourrait se généraliser afin de permettre une homogénéisation des pratiques cliniques. On peut également intégrer le rôle supplémentaire du pharmacien notamment au moment de la validation des protocoles de chimiothérapies prescrits par les oncologues, par une analyse pharmaceutique complète et prenant en compte les éléments de recommandations tirés des conclusions des CGA et la cohérence avec le traitement et les doses prescrites.

Références

1. Inca - L'essentiel des faits et chiffres des cancers en France (édition 2019) [Internet]. [cited 2019 Jun 27].https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-edition-2019

2. Inca - Épidémiologie des cancers chez les patients de 65 ans et plus - Oncogériatrie [Internet]. [cited 2019 Jun 27]. Available from: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/Epidemiologie

3. E-cancer. Patients et proches - Les cancers du côlon - Quelques chiffres [Internet]. 2017. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Quelques-chiffres

4. Netgen. Cancer colorectal et sujets âgés : y a-t-il une spécificité de prise en charge ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2009 [cited 2019 Aug 2]. Available from: https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-204/Cancer-colorectal-et-sujets-ages-y-a-t-il-une-specificite-de-prise-en-charge

5. Girre V, Falcou M-C, Gisselbrecht M, Gridel G, Mosseri V, Bouleuc C, et al. Does a Geriatric Oncology Consultation Modify the Cancer Treatment Plan for Elderly Patients? J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008 Jul 1;63(7):724–30.

6. Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, Schneider M, Festen J, Cognetti F, et al. Cancer in the elderly: why so badly treated? Lancet Lond Engl. 1990 Apr 28;335(8696):1020–2.

7. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Contents. Critical Reviews in Oncology/Hematology; 2005. 241–252 p.

8. Extermann M. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2004 Jan;49(1):69–75.

9. Chaïbi P, Magné N, Breton S, Chebib A, Watson S, Duron J-J, et al. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2011 Sep;79(3):302–7.

10. Caillet P, Canoui-Poitrine 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 Sep 20;29(27):3636–42.

11. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2007 May 10;25(14):1824–31.

12. Repetto L. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. J Clin Oncol. 2002 Jan 15;20(2):494–502.

13. Terret C. How and why to perform a geriatric assessment in clinical practice. Ann Oncol. 2008 Sep 1;19(Supplement 7):vii300–3.

14. Townsley C, Pond GR, Peloza B, Kok J, Naidoo K, Dale D, et al. Analysis of treatment practices for elderly cancer patients in. Holowaty E Straus Siu LL. 2005;

15. Fung C, Dale W, Mohile SG, Fung C, Gupta S, Gupta CS, et al. Prostate Cancer in the Elderly Patient. 2014.

16. Puts MTE, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SMH. Use of Geriatric Assessment for Older Adults in the Oncology Setting: A Systematic Review. JNCI J Natl Cancer Inst. 2012 Aug 8;104(15):1134–64.

17. Inca - Le programme de dépistage organisé du cancer colorectal - Dépistage du cancer colorectal [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 27]. Available from: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-colorectal/Le-programme-de-depistage-organise

18. Hépato-gastro-entérologie - Chirurgie digestive, 4e édition, sous l'égide de la Collégiale des Universitaires en Hépato-gastro-entérologie. ©2018, Elsevier Masson SAS.

19. © Cancers colorectaux /du diagnostic au suivi, INCa, septembre 2018. [Internet]. [cited 2019 Jul 22]. Available from: http://www.oncopaca.org/sites/default/files/2018-10-29-cancers_colorectaux_du_diagnostic_au_suivi_mel_0.pdf

20. Olschwang S, Bonaïti-Pellié C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C, et al. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer). Prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Pathol Biol. 2006 May;54(4):215–29.

21. HAS. Cancer colorectal. Février 2008 [Internet]. [cited 2019 Jul 22]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_colon_version_web.pdf

22. E-cancer. Cancers colorectaux - Les tumeurs du côlon [Internet]. [cited 2019 Aug 21]. Available from: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Les-tumeurs-du-colon/Cancers-colorectaux

23. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990 Jun 1;61(5):759–67.

24. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. Cancer Biol Med. 2016 Mar;13(1):120–35.

25. Gryfe R, Bapat B, Gallinger S, Swallow C, Redston M, Couture J. Molecular biology of colorectal cancer. Curr Probl Cancer. 1997 Sep 1;21(5):233–99.

26. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa J-PJ. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci. 1999 Jul 20;96(15):8681–6.

27. Ligue contre le Cancer. Cancers du colon et du rectum. 10-2017 [Internet]. [cited 2019 Jul 22]. Available from: https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancers-

colon-rectum-2017-10.pdf

28. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 2014 Apr 1;62(2):95–108.

29. Stang A, Kluttig A. Etiologic insights from surface adjustment of colorectal carcinoma incidences: an analysis of the U.S. SEER data 2000-2004. Am J Gastroenterol. 2008 Nov;103(11):2853–61.

30. TNM Classification of malignant tumours. J.D. Brierley et al. 8th edition. UICC. Ed. Wiley Blackwell (2017).

31. Maggard MA, Yermilov I, Tomlinson JS, Ko CY. Are 12 nodes needed to accurately stage T1 and T2 colon cancers? Dig Dis Sci. 2009 Mar;54(3):640–7.

32. Wu Z, Qin G, Zhao N, Jia H, Zheng X. Assessing the adequacy of lymph node yield for different tumor stages of colon cancer by nodal staging scores. BMC Cancer. 2017 Jul 25;17(1):498.

33. Gönen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal Staging Score: A Tool to Assess Adequate Staging of Node-Negative Colon Cancer. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6166–71.

34. Phelip J-M. TNCD SNFGE.org - Cancer colorectal métastatique. 02-2018. :75.

35. Ligue contre le cancer. Cancers colon rectum- Octobre2017 [Internet]. [cited 2019 Jun 28]. Available from: https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancers-colon-rectum-2017-10.pdf

36. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1638–44.

37. Cotte E, Artru P, Christou N, Conroy T, Doyen J, Fabre J, Legoux JL, Hoeffel C, Léonard D, Meillan N, Paix A, Pioche M, Rivin Del Campo E, Vendrely V. Cancer du rectum. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Mars 2019, [En ligne] [http://www.tncd.org]. 2019 Mar;Chapitre 5. Available from: https://www.snfge.org/content/5-cancer-du-rectum#ancre3248

38. TNCD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2019 Aug 1]. Available from: https://www.snfge.org/tncd

39. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G, Wotherspoon A, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. Lancet Oncol. 2010 Mar;11(3):241–8.

40. Payancé Audrey, de Mestier Louis, Legoux Jean-Louis, Tougeron David, Gerard Sylvie, Boulay Delphine, Dorval Etienne, Bouché Olivier, Lecomte Thierry. L'association 5FU/mitomycine C dans le traitement du cancer colorectal métastatique lourdement pré-traité apporte-t-elle un bénéfice ? Résultats d'une étude multicentrique [Internet]. Available from: https://www.snfge.org/content/lassociation-5fumitomycine-c-dans-le-traiteme

41. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. J Clin Invest. 1988 Jan;81(1):47–51.

42. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1639–50.

43. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. Mol Cancer Ther. 2006 Nov;5(11):2895–904.

44. Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Rene N, et al. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer-patients. 1994.

45. Lee AM, Shi Q, Pavey E, Alberts SR, Sargent DJ, Sinicrope FA, et al. DPYD Variants as Predictors of 5-fluorouracil Toxicity in Adjuvant Colon Cancer Treatment (NCCTG N0147). JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Jun 28];106(12). Available from: https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju298

46. Boisdron-Celle M, Capitain O, Faroux R, Borg C, Metges J-P, Galais M-P, et al. Prevention of 5-FU-induced toxicities using pretherapeutic DPD deficiency screening: Medical and economic assessment of a multiparametric approach. J Clin Oncol. 2013 Feb 1;31(4_suppl):351–351.

47. INCa et HAS - Recherche d'un deficit en dihydropyrimidine deshydrogenase visant a prevenir certaines toxicites severes- décembre 2018 [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf

48. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.

49. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer. 2004;100(9):1993–4.

50. Baker SD, Grochow LB. Pharmacology of cancer chemotherapy in the older person. Clin Geriatr Med. 1997 Feb;13(1):169–83.

51. Jacobson SD, Cha S, Sargent DJ. Tolerability, dose intensity and benefit of 5FU based chemotherapy for advanced colorectal cancer in the elderly. A North Central Cancer Treatment Group Study. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;384a (Abst 1534).

52. Mattioli R, Lippe P, Recchia F, Massacesi C, Imperatori L, De Filippis S, et al. Advanced colorectal cancer in elderly patients: tolerance and efficacy of leucovorin and

fluorouracil bolus plus continuous infusion. Anticancer Res. 2001 Feb;21(1A):489–92.

53. Ghiringhelli F, Ladoire S, Manckoundia P, Chauffert B, Solary E, Besancenot JF, et al. Prise en charge des cancers solides et des hémopathies malignes du sujet âgé : l'oncogériatrie une discipline en devenir. Rev Médecine Interne. 2005 Mar;26(3):216–25.

54. Balducci L, Hardy CL, Lyman GH. Hematopoietic growth factors in the older cancer patient. Curr Opin Hematol. 2001 May;8(3):170–87.

55. Wedding U, Honecker F, Bokemeyer C, Pientka L, Höffken K. Tolerance to Chemotherapy in Elderly Patients with Cancer. Cancer Control. 2007 Jan;14(1):44–56.

56. Murray MD, Callahan CM. Improving medication use for older adults: an integrated research agenda. Ann Intern Med. 2003 Sep 2;139(5 Pt 2):425–9.

57. Résumé des Caractéristiques du Produit : Irinotecan [Internet]. [cited 2019 Aug 5]. Available from: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0186225.htm

58. Aparicio T, Mitry E, Sa Cunha A, Girard L. Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. Gastroentérologie Clin Biol. 2005 Oct;29(10):1014–23.

59. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E, Thyss A, Santini J, Frenay M, et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. J Clin Oncol. 1992 Jul 1;10(7):1171–5.

60. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Administered Bimonthly in Elderly Patients With Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2006 Sep;24(25):4085–91.

61. Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, Bouarioua N, Chosidow D, Mion M, et al. Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment. Crit Rev Oncol Hematol. 2009 Sep;71(3):249–57.

62. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2002 Oct 1;20(19):3992–8.

63. Extermann M, Chen H, Cantor AB, Corcoran MB, Meyer J, Grendys E, et al. Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients. Eur J Cancer. 2002 Jul;38(11):1466–73.

64. Monfardini S, Chabner B. Joint NCI-EORTC consensus meeting on neoplasia in the elderly. San Servolo Island, Venice, 15-16 October 1990. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 1991;27(5):653–4.

65. Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, Driscoll DL, Arcangeli G, Meropol NJ. Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. Analysis of a large scale phase III trial. Cancer. 1995 Jan 1;75(1):11–7.

66. Nobile MT, Barzacch MC, Sanguineti O, Chiara S, Gozza A, Vincenti M, et al. Activity of high dose 24 hour 5-fluorouracil infusion plus L-leucovorin in advanced colorectal cancer. Anticancer Res. 1998 Feb;18(1B):517–21.

67. Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, Lionetto R, Gozza A, Barzacchi MC, et al. Advanced colorectal cancer in the elderly: results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 1998;42(4):336–40.

68. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A Pooled Analysis of Adjuvant Chemotherapy for Resected Colon Cancer in Elderly Patients. N Engl J Med. 2001 Oct 11;345(15):1091–7.

69. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2000 Aug;18(16):2938–47.

70. François E, Berdah J-F, Chamorey E, Lesbats G, Teissier E, Codoul J-F, et al. Use of the folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI 1) regimen in elderly patients as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a Phase II study. Cancer Chemother Pharmacol. 2008

Nov;62(6):931–6.

71. Feliu J, Escudero P, Llosa F, Bolaños M, Vicent J-M, Yubero A, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 May 1;23(13):3104–11.

72. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2005 Jun 30;352(26):2696–704.

73. INCa/e-cancer : Etat des lieux et perspectives en oncogériatrie [Internet]. 2009. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiqqf_-nu7jAhXbBGMBHXPFDVwQFjAAegQIABAC&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F98793%2F1076718%2Ffile%2FRAPONCOGER09.pdf&usg=AOvVaw3tnrFqS7XCAKhXTCy7YYXJ

74. Mani S, Knost J, Gibbons J, Garcia J, Sciortino D, Taber D, et al. Phase II trial of prolonged infusion gemcitabine (Gemzar) in advanced colorectal carcinoma : in vivo proof of a pharmacologic principle. Ann Oncol 1998;9 (Suppl 2) : 156.).

75. Delbaldo C, Faivre S, Raymond E. Les inhibiteurs des récepteurs de l'Epidermal Growth Factor (EGF). Rev Médecine Interne. 2003 Jun 1;24(6):372–83.

76. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of Bevacizumab to Fluorouracil-Based First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of Cohorts of Older Patients From Two Randomized Clinical Trials. J Clin Oncol. 2009 Jan 10;27(2):199–205.

77. Hamaker ME, van Rixtel B, Thunnissen P, Oberndorff AH, Smakman N, Ten Bokkel Huinink D. Multidisciplinary decision-making on chemotherapy for colorectal cancer: an age-based comparison. J Geriatr Oncol. 2015 May;6(3):225–32.

78. Mitry E, Rollot F, Jooste V, Guiu B, Lepage C, Ghiringhelli F, et al. Improvement in survival of metastatic colorectal cancer: are the benefits of clinical trials reproduced in

population-based studies? Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2013 Sep;49(13):2919–25.

79. Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, Liuu E, Lagrange jean-L, et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. Clin Interv Aging. 2014 Sep;1645.

80. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Long S, Edwards BK, et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. Cancer. 1998 Jun 1;82(11):2123–34.

81. Critical Reviews in Oncology/Hematology 55 (2005) 241–252 Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Contents.

82. Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, Soubeyran P, Wildiers H. Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: What clinicians need to know? Eur J Cancer. 2010 Apr;46(6):1019–25.

83. Saint-Jean O, LeGuen J. Place du gériatre dans la prise en charge des patients âgés atteints de cancer. Cancer/Radiothérapie. 2015 Oct;19(6–7):377–81.

84. 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 Sep;29(25):3457–65.

85. Extermann M, Boler I, Reich R, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score: Design and validation. J Clin Oncol. 2010 May 20;28(15_suppl):9000–9000.

86. 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 Aug;36(22):2326–47.

87. Pamoukdjian F, Liuu E, Caillet P, Gisselbrecht M, Herbaud S, Boudou-Rouquette P, et al. L'évaluation gériatrique et les scores pronostiques chez le patient âgé atteint de cancer : une aide à la décision thérapeutique ? Bull Cancer (Paris). 2017 Nov;104(11):946–55.

88. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1991 Feb;39(2):142–8.

89. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait Speed and Survival in Older Adults. JAMA. 2011 Jan 5;305(1):50–8.

90. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. J Am Geriatr Soc. 1983 Dec;31(12):721–7.

91. Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. J Gerontol. 1981 Jul;36(4):428–34.

92. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec;5(6):649–55.

93. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov 1;12(3):189–98.

94. Borson S, Scanlan JM, Watanabe J, Tu S-P, 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 May;53(5):871–4.

95. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695–9.

96. Cahn DA, Salmon DP, Monsch AU, Butters N, Wiederholt WC, Corey-Bloom J, et al.

Screening for dementia of the alzheimer type in the community: the utility of the Clock Drawing Test. Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol. 1996;11(6):529–39.

97. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. Clin Gerontol J Aging Ment Health. 1986;5(1–2):165–73.

98. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun;67(6):361–70.

99. Retornaz F, Seux V, Sourial N, Braud A-C, Monette J, Bergman H, et al. Comparison of the health and functional status between older inpatients with and without cancer admitted to a geriatric/internal medicine unit. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007 Aug;62(8):917–22.

100. Miller MD TA. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). Pittsbg Pa Univ Pittsburgh. 1991;

101. 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 Mar 15;173(6):676–82.

102. Guigoz Y. THE MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT (MNA®) REVIEW OF THE LITERATURE – WHAT DOES IT TELL US? J Nutr. 2006;10(6):23.

103. Falandry C, Weber B, Savoye A-M, Tinquaut F, Tredan O, Sevin E, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2013 Nov;24(11):2808–13.

104. Aparicio T, Jouve J, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Brun-ly VL, et al. Geriatric Factors Predict Chemotherapy Feasibility: Ancillary Results of FFCD 2001-02 Phase III Study in First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer in Elderly Patients. 2013. 10 p.

105. Hassett MJ, Rao SR, Brozovic S, Stahl JE, Schwartz JH, Maloney B, et al. Chemotherapy-Related Hospitalization Among Community Cancer Center Patients. The Oncologist. 2011 Mar;16(3):378–87.

106. Zauderer M, Patil S, Hurria A. Feasibility and toxicity of dose-dense adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2009 Sep [cited 2019 Aug 13];117(1). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811071/

107. Grønberg BH, Sundstrøm S, Kaasa S, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, et al. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2010 Aug;46(12):2225–34.

108. Neugut AI, Matasar M, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Tsai W-Y, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2006 May 20;24(15):2368–75.

109. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older Breast Cancer Survivors: Geriatric Assessment Domains Are Associated With Poor Tolerance of Treatment Adverse Effects and Predict Mortality Over 7 Years of Follow-Up. J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):380–6.

110. Prognostic factors for the feasibility of chemotherapy and the Geriatric Prognostic Index (GPI) as risk profile for mortality before chemotherapy in the elderly: Acta Oncologica: Vol 55, No 1 [Internet]. [cited 2019 Aug 13]. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2015.1068446

111. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Puyvelde KV, Scalliet P, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2013;24(5):1306–12.

112. Decoster L, Kenis C, Van Puyvelde K, Flamaing J, Conings G, De Grève J, et al. The influence of clinical assessment (including age) and geriatric assessment on treatment decisions

in older patients with cancer. J Geriatr Oncol. 2013 Jul;4(3):235–41.

113. Verweij NM, Souwer ETD, Schiphorst AHW, Maas HA, Portielje JEA, Pronk A, et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older patients with colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2017 Nov;32(11):1625–9.

114. Karunananthan S, Bergman H, Vedel I, Retornaz F. La fragilité : en quête d'un nouveau paradigme clinique et de recherche pertinent. Rev Médecine Interne. 2009 Feb;30(2):105–9.

115. Retornaz F, Potard I, Molines C, Rousseau F. Qu'est-ce que la fragilité en oncogériatrie ? Oncologie. 2011 Mar;13(2–3):73–7.

116. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. Arch Intern Med. 2006 Feb;166(4):418–23.

117. Hogan DB. Models, Definitions, and Criteria for Frailty. In: Ram JL, Conn PM, editors. Conn's Handbook of Models for Human Aging (Second Edition) [Internet]. Academic Press; 2018 [cited 2019 Aug 9]. p. 35–44. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128113530000038

118. Chin A Paw MJ, Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Kromhout D. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. J Clin Epidemiol. 1999 Nov;52(11):1015–21.

119. Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Higby HR, Kaplan GA. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1998 Jan;53(1):S9-16.

120. Chin A Paw MJM, de Groot LCPGM, van Gend SV, Schoterman MHC, Schouten EG, Schroll M, et al. Inactivity and weight loss: effective criteria to identify frailty. J Nutr Health Aging. 2003;7(1):55–60.

121. Disability and frailty among elderly Canadians: a comparison of six surveys. Int Psychogeriatr. 2001;13 Supp 1:159–67.

122. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar 1;56(3):M146–57.

123. Kuh D, New Dynamics of Ageing (NDA) Preparatory Network. A life course approach to healthy aging, frailty, and capability. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007 Jul;62(7):717–21.

124. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ Can Med Assoc J. 2005 Aug 30;173(5):489–95.

125. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. Arch Intern Med. 2008 Feb 25;168(4):382–9.

126. Retornaz F, Monette J, Batist G, Monette M, Sourial N, Small D, et al. Usefulness of Frailty Markers in the Assessment of the Health and Functional Status of Older Cancer Patients Referred for Chemotherapy: A Pilot Study. J Gerontol Ser A. 2008 May 1;63(5):518–22.

127. Farcet A, de Decker L, Pauly V, Rousseau F, Bergman H, Molines C, et al. Frailty Markers and Treatment Decisions in Patients Seen in Oncogeriatric Clinics: Results from the ASRO Pilot Study. Abete P, editor. PLOS ONE. 2016 Feb 26;11(2):e0149732.

128. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: A Tool for Identifying Vulnerable Older People in the Community. J Am Geriatr Soc. 2001;49(12):1691–9.

129. Min LC, Elliott MN, Wenger NS, Saliba D. Higher Vulnerable Elders Survey Scores Predict Death and Functional Decline in Vulnerable Older People. J Am Geriatr Soc. 2006;54(3):507–11.

130. Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? Age Ageing. 2005 Sep;34(5):432–4.

131. Morley JE, Perry HM, Miller DK. Something About Frailty. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002 Nov 1;57(11):M698–704.

132. Bergman H, Béland F, Karunananthan S, Hummel S, Hogan D, Wolfson C. Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. Gerontol Soc. 2004;27 / n° 109(2):15–29.

133. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunananthan S, et al. Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm--Issues and Controversies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007 Jul 1;62(7):731–7.

134. Puts MTE, Lips P, Deeg DJH. Static and dynamic measures of frailty predicted decline in performance-based and self-reported physical functioning. J Clin Epidemiol. 2005 Nov 1;58(11):1188–98.

135. Arveux I, Faivre G, Lenfant L, Manckoundia P, Mourey F, Camus A, Mischis-Troussard C, Pfitzenmeyer P. Le sujet âgé fragile. La Revue de Gériatrie, Tome 27, n°7 septembre 2002, pp 569-581.

136. Gonthier R. Le concept de fragilité : pourquoi est-il essentiel ? La Revue de Gériatrie, Tome 25, n°3 mars 2000, pp 135-138.

137. Soeters PB, Reijven PLM, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Schols JMGA, Halfens RJG, Meijers JMM, et al. A rational approach to nutritional assessment. Clin Nutr. 2008 Oct;27(5):706–16.

138. Bozzetti F. Evidence-based nutritional support of the elderly cancer patient. Nutrition. 2015 Apr;31(4):585–6.

139. Senesse P, Vasson M-P. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment évaluer l'état nutritionnel d'un malade atteint de cancer ? Comment faire le diagnostic de dénutrition et le diagnostic de dénutrition sévère chez un malade atteint de cancer ? Quelles sont les situations les plus à risque de dénutrition ? Nutr Clin Métabolisme. 2012

Dec;26(4):165–88.

140. 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 May;12(5):489–95.

141. Khan S, Alibay TA, Merad M, DiPalma M, Raynard B, Antoun S. Détection et évaluation de la dénutrition en oncologie : quels sont les outils, pour quel type de cancer et dans quels buts ? Bull Cancer (Paris). 2016 Sep;103(9):776–85.

142. 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 Oct;36(5):1187–96.

143. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. Br J Cancer. 2010 Mar;102(6):966–71.

144. Lacau St Guily J, Bouvard É, Raynard B, Goldwasser F, Maget B, Prevost A, et al. NutriCancer: A French observational multicentre cross-sectional study of malnutrition in elderly patients with cancer. J Geriatr Oncol. 2018 Jan;9(1):74–80.

145. Palesty JA, Dudrick SJ. What We Have Learned about Cachexia in Gastrointestinal Cancer. Dig Dis. 2003;21(3):198–213.

146. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. :4.

147. Rajeswari R, Shetty PA, Gothoskar BP, Akolkar PN, Gokhale SV. Pharmacokinetics of methotrexate in adult Indian patients and its relationship to nutritional status. Cancer Treat Rep. 1984 May;68(5):727–32.

148. Fleming R, Milano G, Etienne M-C, Renée N, Thyss A, Schneider M, et al. No effect

of dose, hepatic function, or nutritional status on 5-FU clearance following continuous (5-day), 5-FU infusion. Br J Cancer. 1992 Oct;66(4):668–72.

149. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? Eur J Cancer. 1998 Mar;34(4):503–9.

150. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. J Parenter Enter Nutr. 2013;37(1):23–36.

151. Senesse P. Nutrition en oncogériatrie. Cancer/Radiothérapie. 2009 Oct;13(6–7):628–31.

152. Gériatrie - Reussir les ECNI 2018 4e edition, du collège national francais des enseignants-chercheurs de gériatrie. ©2018 , Elsevier Masson.

153. Joque L, Jatoi A. Total parenteral nutrition in cancer patients: why and when? Nutr Clin Care Off Publ Tufts Univ. 2005;8(2):89–92.

154. Ikeda S, Yoshioka H, Ikeo S, Morita M, Sone N, Niwa T, et al. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. BMC Cancer. 2017 Dec;17(1):6.

155. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010 Jul 1;39(4):412–23.

156. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. J Bone Metab. 2013;20(1):1.

157. Rolland Y, Vellas B. La sarcopénie. Rev Médecine Interne. 2009 Feb;30(2):150–60.

158. Composition corporelle. :12.

159. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of

starvation, sarcopenia and cachexia.

160. Narsale AA, Carson JA. Role of IL-6 In Cachexia – Therapeutic Implications. Curr Opin Support Palliat Care. 2014 Dec;8(4):321–7.

161. Wakefield LM, Hill CS. Beyond TGFβ: roles of other TGFβ superfamily members in cancer. Nat Rev Cancer. 2013 May;13(5):328–41.

162. Wildi S. Overexpression of activin A in stage IV colorectal cancer. Gut. 2001 Sep 1;49(3):409–17.

163. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2019 Jul 11]. Available from: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S152586101630113X?token=265EC79B7DC369D24E2A5A34CBADE30F4ED38E420FD2A9B4E2811F1028582E371BD6BA2AD597C359AA09834E615115BA

164. Hilmi M, Jouinot A, Burns R, Pigneur F, Mounier R, Gondin J, et al. Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology? Pharmacol Ther. 2019 Apr;196:135–59.

165. Owusu C, Margevicius S, Schluchter M, Koroukian SM, Berger NA. Short Physical Performance Battery, Usual Gait Speed, Grip Strength and Vulnerable Elders Survey Each Predict Functional Decline among Older Women with Breast Cancer. J Geriatr Oncol. 2017 Sep;8(5):356–62.

166. Veni T, Boyas S, Beaune B, Bourgeois H, Rahmani A, Landry S, et al. Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. Support Care Cancer. 2019 Jan 1;27(1):229–38.

167. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. Support Care Cancer. 2013 Dec;21(12):3261–70.

168. Cousin S, Hollebecque A, Koscielny S, Mir O, Varga A, Baracos VE, et al. Low skeletal muscle is associated with toxicity in patients included in phase I trials. Invest New Drugs. 2014 Apr;32(2):382–7.

169. Mazzuca F, Onesti CE, Roberto M, Di Girolamo M, Botticelli A, Begini P, et al. Lean body mass wasting and toxicity in early breast cancer patients receiving anthracyclines. Oncotarget [Internet]. 2018 May 22 [cited 2019 Apr 14];9(39). Available from: http://www.oncotarget.com/fulltext/25394

170. Ali R, Baracos VE, Sawyer MB, Bianchi L, Roberts S, Assenat E, et al. Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. Cancer Med. 2016 Apr;5(4):607–16.

171. Barret M, Antoun S, Dalban C, Malka D, Mansourbakht T, Zaanan A, et al. Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. Nutr Cancer. 2014;66(4):583–9.

172. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body Composition as an Independent Determinant of 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Toxicity. Clin Cancer Res. 2007 Jun 1;13(11):3264–8.

173. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc J-F, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012 May 20;30(15):1829–34.

174. Puts MTE, Monette J, Girre V, Pepe C, Monette M, Assouline S, et al. Are frailty markers useful for predicting treatment toxicity and mortality in older newly diagnosed cancer patients? Results from a prospective pilot study. Crit Rev Oncol Hematol. 2011 May;78(2):138–49.

175. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment. Cancer. 2005;104(9):1998–2005.

176. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions Between Frailty States Among Community-Living Older Persons. Arch Intern Med. 2006 Feb 27;166(4):418–23.

177. F. Retornaz OGM F Rousseau MD, F Morvan MD, Y Rinaldi MD, S Nahon MD, C Castagna, R Boulahssass MD, M Grino MD, D Gholam MD. Predicting Chemotherapy Toxicity and Death in Older Adults With Colon Cancer: Results of MOST Study. Am Soc Clin Oncol Chic IL June 1-5 2018.

178. Boulahssass R, Gonfrier S, Ferrero J-M, Sanchez M, Mari V, Moranne O, et al. Predicting early death in older adults with cancer. Eur J Cancer. 2018 Sep 1;100:65–74.

179. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score: CRASH Score. Cancer. 2012 Jul 1;118(13):3377–86.

180. Sourial N, Bergman H, Karunananthan S, Wolfson C, Payette H, Gutierrez-Robledo LM, et al. Implementing Frailty Into Clinical Practice: A Cautionary Tale. J Gerontol Ser A. 2013 Dec 1;68(12):1505–11.

181. Hébert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Rivard M, Abdelaziz N, Martin G. Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2004 Sep 15;22(18):3685–93.

182. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau S-WC, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Feb 1;23(4):783–91.

183. Goodwin JS, Samet JM, Hunt WC. Determinants of Survival in Older Cancer Patients. JNCI J Natl Cancer Inst. 1996 Aug 7;88(15):1031–8.

184. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment Strongly Decreases Prognosis of Breast Cancer in Elderly Women. J Clin

Oncol. 2003 Oct 1;21(19):3580–7.

185. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. J Clin Oncol. 2016 Jul 10;34(20):2366–71.

186. Souglakos J, Pallis A, Kakolyris S, Mavroudis D, Androulakis N, Kouroussis C, et al. Combination of Irinotecan (CPT-11) plus 5-Fluorouracil and Leucovorin (FOLFIRI Regimen) as First Line Treatment for Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Phase II Trial. Oncology. 2005;69(5):384–90.

187. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Topham C, Middleton G, et al. Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity when treated with irinotecan monotherapy. Br J Cancer. 2004 Oct;91(8):1453–8.

188. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials. N Engl J Med. 1999 Dec 30;341(27):2061–7.

189. Bremberg ER, Pharm M, Md CH, Phd HE, Phd SE. An evaluation of pharmacist contribution to an oncology ward in a Swedish hospital.

190. Shah S, Dowell J, Greene S. Evaluation of Clinical Pharmacy Services in a Hematology/Oncology Outpatient Setting. Ann Pharmacother. 2006 Sep 1;40(9):1527–33.

191. Fabiá AS, Rodrigo EC, Marí AA, Cubells DA, Jiménez Torres NV. Pharmaceutical validation as a process of improving the quality of antineoplastic treatment. J Oncol Pharm Pract. 2005 Jun 1;11(2):45–50.

192. Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, Arnold FP, Faiz Anan G, Sami A, et al. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: a population-based study. Dis Colon Rectum. 2010 Oct;53(10):1432–8.

193. Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, et al. The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. Crit Rev Oncol Hematol. 2003 May;46(2):127–37.

194. Rôle du facteur tissulaire dans les métastases hépatiques du cancer colo-rectal : vers une nouvelle cible thérapeutique? - PDF [Internet]. [cited 2019 Aug 21]. Available from: https://docplayer.fr/34429711-Role-du-facteur-tissulaire-dans-les-metastases-hepatiques-du-cancer-colo-rectal-vers-une-nouvelle-cible-therapeutique.html

195. Phelip J-M. Oncopaca - TNCD - Chapitre 4 : Cancer colorectal métastatique - 06/02/2018. :75.

Annexes

Annexe 1 :

Principaux protocoles de chimiothérapies de 1ère ligne utilisés en France

- **LV5FU2** simplifié *(recommandation : grade A)*

+/- bévacizumab 5 mg/kg (Avastin®) avec schéma de 5FU modifié *(recommandation : grade B)*

- **capecitabine (Xeloda®)** *(recommandation : grade A)*.

+/- bévacizumab 7,5mg/kg (*recommandation : gradeB)*

- **FOLFIRI** (irinotécan 180 mg/m^2 - LV5FU2 simplifié) *(recommandation : grade A)*

+/- **bévacizumab** 5mg/kg *(recommandation : gradeB)*
+/- cétuximab 400mg/m^2 puis 250mg/m^2 hebdomadaire si statut tumoral RAS non muté *(recommandation : grade B)*. Possibilité d'administrer une double dose (500 mg/m^2) toutes les deux semaines *(recommandation : grade B).*
+/- panitumumab 6 mg/kg si le statut tumoral *RAS* est non muté (*recommandation : grade C)*

• **FOLFOX 4 simplifié** (oxaliplatine 85 mg/m2-LV5FU2 simplifié) *(recommandation : grade A*)
+/- bévacizumab 5 mg/kg *(recommandation : grade B)*
+/- panitumumab 6 mg/kg si le statut tumoral *RAS* est non muté (*recommandation : grade B)*
+/- cétuximab 400 mg/m2 puis 250 mg/m^2 hebdomadaire si statut tumoral RAS non muté. Possibilité d'administrer une double dose (500 mg/m^2) toutes les deux semaines *(recommandation : grade C)*.

- **FOLFOXIRI** (irinotécan 165 mg/m^2 - oxaliplatine 85 mg/m^2 – Ac Folinique 200 mg/m^2 5FU continu 3200 mg/m^2)

+/- bévacizumab 5 mg/kg
+/-cétuximab 500 mg/m^2 toutes les deux semaines
+/-panitumumab 6mg/kg

- **FOLFIRINOX** (irinotécan 180 mg/m^2 - oxaliplatine 85 mg/m^2 - LV5FU2 simplifié)

+/-bévacizumab 5mg/kg
+/-panitumumab 6mg/kg
+/-cétuximab 400mg/m^2 cure 1 puis 250mg/m^2

- **FOLFOX 7** (oxaliplatine 130mg/m2 -LV5FU2 simplifié sans 5FU bolus) 6 cures puis LV5FU2 simplifié puis réintroduction de l'oxaliplatine à la progression (stratégie OPTIMOX 1) *(recommandation : grade B).*

- **XELOX** *(recommandation : grade A)*
  +/- **bévacizumab** 7,5 mg/kg *(recommandation : grade B)*

Annexe 2 : Grille d'évaluation de l'autonomie pour les AVQ (ADL)

ADL de Katz (pdf)

- Grille d'évaluation de l'autonomie pour les activités basales de la vie quotidienne de Katz, Activities of Daily Living (ADL)
- Référence : *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*

Items	**Valeurs**	**Résultat**
Hygiène corporelle		
Autonomie	1	
Aide partielle	0,5	
Dépendant	0	
Habillage		
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage	1	
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5	
Dépendant	0	
Aller aux toilettes		
Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1	
Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller	0,5	
Ne peut aller aux toilettes seul	0	
Locomotion		
Autonomie	1	
A besoin d'aide	0,5	
Grabataire	0	
Continence		
Continent	1	
Incontinence occasionnelle	0,5	
Incontinent	0	
Repas		
Mange seul	1	

Annexe 3 : Grille d'évaluation de l'autonomie pour les AIVQ (IADL)

Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL)[1]

Identification du Patient :	Date :		

Capacité à …	*Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution* **:**		
A – … Utiliser le téléphone			
1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros	☐	☐	☐
2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus	☐	☐	☐
3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas	☐	☐	☐
4 – Incapable d'utiliser le téléphone	☐	☐	☐
B – … Faire les courses			
1 – Fait les courses de façon indépendante	☐	☐	☐
2 – Fait seulement les petits achats tout seul	☐	☐	☐
3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course	☐	☐	☐
4 – Totalement incapable de faire les courses	☐	☐	☐
C – … Préparer les repas			
1 – Prévois, prépare et sert les repas de façon indépendante	☐	☐	☐
2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients	☐	☐	☐
3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés	☐	☐	☐
4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas	☐	☐	☐
D – … Entretenir le domicile			
1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux	☐	☐	☐
2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens	☐	☐	☐
3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant	☐	☐	☐
4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile	☐	☐	☐
5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile	☐	☐	☐
E – … Faire la lessive			
1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing	☐	☐	☐
2 – Lave les petites affaires	☐	☐	☐
3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres	☐	☐	☐
F – …Utiliser les moyens de transport			
1 – Peut voyager seul et de façon indépendante	☐	☐	☐
2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus	☐	☐	☐
3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné	☐	☐	☐
4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement	☐	☐	☐
5 – Ne se déplace pas du tout	☐	☐	☐
G – … Prendre les médicaments			
1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)	☐	☐	☐
2 – Peut les prendre par lui-même s'ils sont préparés à l'avance	☐	☐	☐
3 – Incapable de les prendre de lui-même	☐	☐	☐
H – … Gérer son budget			
1 – Totalement autonome (fait des chèques, paye ses factures,…)	☐	☐	☐
2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme	☐	☐	☐
3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour	☐	☐	☐

Identification de l'IDE (Paraphe) :			

[1] Instrumental Activities of Daily Living

Annexe 4 : Échelle de performance de l'ECOG-PS

ECOG Performance Status

These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	**ECOG**
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

* As published in Am. J. Clin. Oncol.:
Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

Annexe 5 : Test MMSE

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)	Etiquette du patient
Date :……. Evalué(e) par : ……. Niveau socio-culturel ……..	

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? ……

☞ *Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant* :

	!0ou1!		!0ou1!
1. en quelle année sommes-nous ?	!____!	4. Quel jour du mois ?	!____!
2. en quelle saison ?	!____!	5. Quel jour de la semaine ?	!____!
3. en quel mois ?	!____!		

☞ *Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons*.

6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ?	!____!
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?	!____!
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?	!____!
9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?	!____!
10. A quel étage sommes-nous ici ?	!____!

APPRENTISSAGE

☞ *Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure*.

11. Cigare		[citron		[fauteuil	!____!
12. fleur	ou	[clé	ou	[tulipe	!____!
13. porte		[ballon		[canard	!____!

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

☞ *Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14.	93	!____!
15.	86	!____!
16.	79	!____!
17.	72	!____!
18.	65	!____!

☞ *Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :* « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ *Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?*

19. Cigare		[citron		[fauteuil	!____!
20. fleur	ou	[clé	ou	[tulipe	!____!
21. porte		[ballon		[canard	!____!

LANGAGE

22. quel est le nom de cet objet?	Montrer un crayon.	!____!
23. Quel est le nom de cet objet	Montrer une montre	!____!
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »		!____!

☞ *Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant :* « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

25. prenez cette feuille de papier avec la main droite.	!____!
26. Pliez-la en deux.	!____!
27. et jetez-la par terre ».	!____!

☞ *Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet* :

28. «faites ce qui est écrit ».	!____!

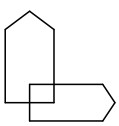
☞ *Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :*

29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »	!____!

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

☞ *Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :*

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ».	!____!



SCORE TOTAL (0 à 30) **!____!**

Annexe 6 : Test Mini-COG

The Mini-Cog Test

The test is administered as follows:

1. Instruct the patient to listen carefully to and remember three unrelated words and then to repeat the words.

2. Instruct the patient to draw the face of a clock on the sheet with the clock circle. After the patient puts the numbers on the clock face, ask him or her to draw the hands of the clock to read ten minutes after eleven (11:10).

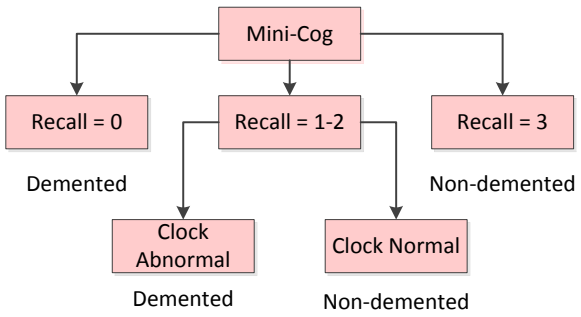
3. Ask the patient to repeat the three previously stated words.

Scoring Process:

- Give 1 point for each recalled word after the Clock Drawing Test (CDT) distractor.
- Patients recalling none of the three words are classified as demented (Score = 0).
- Patients recalling all three words are classified as non-demented (Score = 3)
- Patients with intermediate word recall of 1-2 words are classified based on the CDT (Abnormal = demented; Normal = non-demented)

Note: The CDT is considered normal if all numbers are present in the correct sequence and position, and the hands readably display.

Figure 1: The Mini-Cog scoring algorithm. The Mini-Cog uses a three-item recall test for memory and the intuitive clock-drawing test. The latter serves as an "informative distractor," helping to clarify scores when the memory recall score is intermediate.



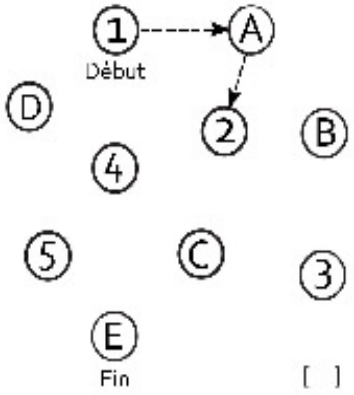
References
Borson S. The mini-cog: a cognitive "vitals signs" measure for dementia screening in multi-lingual elderly. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15(11):1021.

Annexe 7 : Test MOCA

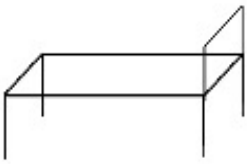
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.3 **FRANÇAIS**

NOM :
Scolarité : **Date de naissance :**
Sexe : **DATE :**

VISUOSPATIAL / ÉXÉCUTIF



Copier le lit



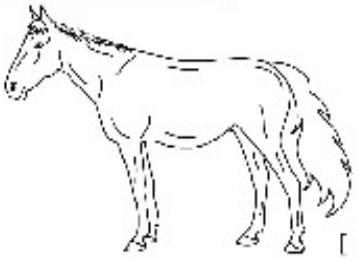
[ ] [ ]

Dessiner HORLOGE (10 h 05 min)
(3 points)

[ ] Contour [ ] Chiffres [ ] Aiguilles

POINTS /5

DÉNOMINATION



[ ]



[ ]



[ ] /3

MÉMOIRE Lire la liste de mots, le patient doit répéter.
Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi.
Faire un rappel 5 min après.

	JAMBE	COTON	ÉCOLE	TOMATE	BLANC
1er essai					
2ème essai					

Pas de point

ATTENTION Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. [ ] 2 4 8 1 5
Le patient doit la répéter à l'envers. [ ] 4 2 7 /2

Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs
[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B /1

Soustraire série de 7 à partir de 60 [ ] 53 [ ] 46 [ ] 39 [ ] 32 [ ] 25
4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt /3

LANGAGE Répéter : J'entends le phoque sur le chemin dans le parc après minuit. [ ]
L'artiste a terminé sa toile au bon moment pour l'exposition. [ ] /2

Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre T en 1 min [ ] (N 11 mots) /1

ABSTRACTION Similitude entre ex : banane - orange = fruit [ ] Marteau-tournevis [ ] Allumette-Lampe /2

RAPPEL

	Doit se souvenir des mots	JAMBE	COTON	ÉCOLE	TOMATE	BLANC	Points pour rappel SANS INDICES seulement
	SANS INDICES	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Optionnel	Indice de catégorie						
	Indice choix multiples						

/5

ORIENTATION [ ] Date [ ] Mois [ ] Année [ ] Jour [ ] Endroit [ ] Ville /6

© Z.Nasreddine MD
Administré par :

www.mocatest.org

Normal ≥ 26 / 30

TOTAL /30
Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans

Annexe 8 : Test de l'Horloge

Objectifs et Interprétation

Vous présentez le dessin d'un cercle en disant : « Ce dessin représente un cadran d'une horloge, il manque les chiffres indiquant les heures, à vous de les disposer sur le cadran. Ensuite je vais vous demander de dessiner les aiguilles et de les disposer pour indiquer 10 H 10 ou 16H40 ». (Une alternative plus sensible est de faire dessiner le cercle)

La Cotation sur 10 est la cotation validée qui donne la meilleure sensibilité et spécificité

La note est sur 10 points.

10 points = Dessin normal (si cercle fait par le patient), chiffres et aiguilles en position approximativement correcte. Les aiguilles des heures étant clairement distinctes de celles des minutes.

9 pts = Légère erreur dans le placement des aiguilles (pas exactement sur 10 et 2) mais pas franchement sur un autre chiffre, ou un chiffre manquant sur l'horloge.

8 pts = Erreurs plus notables dans le placement des heures et des minutes (moins de un chiffre), l'espace entre les chiffres montre un trou.

7 pts = Placement des aiguilles de façon significativement fausse (plus d'un chiffre).

6 pts = Usage inapproprié des aiguilles (par exemple, affichage digital ou entoure les chiffres des heures malgré des instructions répétées). Accumulation des chiffres d'un côté de l'horloge ou chiffres à l'envers.

5 pts = Persévération ou arrangement inapproprié des chiffres (ex : chiffres indiqués par des points). Les aiguilles peuvent être représentées, mais ne pointent pas forcément des chiffres.

4 pts = Chiffres absents ou écrits en dehors de l'horloge, ou séquence fausse. Aiguilles non clairement représentées.

3 pts = Chiffres des heures plus connectés au dessin du cadran. Aiguilles pas présentes de façon reconnaissable.

2 pts = Ce qui est dessiné a un rapport avec les consignes, mais l'organisation spatiale des chiffres est inappropriée,

1 pt = Tout est faux ou ininterprétable ou il n'y a pas eu d'essai.

Score = /10

Annexe 9 : Échelle GDS

Geriatric Depression Scale (GDS 30 items)

- L'échelle reconnue de l'évaluation de l'humeur en gériatrie est la *Geriatric Depression Scale* (GDS)
- Référence : *Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey MB, Leirer VO: Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. J Psychiatric Res 1983; 17: 37-49*
- Elle comporte 30 items. Par la suite, deux autres échelles simplifiées ont été employées, la short-GDS (15 items) et la mini-GDS (4 items) qui est la plus souvent utilisée en situation de dépistage.

Items		
1. Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	Oui	Non*
2. Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	Oui*	Non
3. Avez-vous l'impression que votre vie est vide?	Oui*	Non
4. Vous ennuyez-vous souvent?	Oui*	Non
5. Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	Oui	Non*
6. Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	Oui*	Non
7. Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	Oui	Non*
8. Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	Oui*	Non
9. Etes-vous heureux(se) la plupart du temps	Oui	Non*
10. Avez-vous souvent besoin d'aide?	Oui*	Non
11. Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?	Oui*	Non
12. Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir	Oui*	Non
13. L'avenir vous inquiète-t-il?	Oui*	Non
14. Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	Oui*	Non
15. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	Oui	Non*
16. Avez-vous souvent le cafard?	Oui*	Non
17. Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	Oui*	Non
18. Ressassez-vous beaucoup le passé?	Oui*	Non
19. Trouvez-vous que la vie est passionnante?	Oui	Non*
20. Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	Oui*	Non
21. Avez-vous beaucoup d'énergie?	Oui	Non*
22. Désespérez-vous de votre situation présente?	Oui*	Non
23. Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la votre	Oui*	Non
24. Etes-vous souvent irrité(e) par des détails?	Oui*	Non
25. Eprouvez-vous souvent le besoin de pleurer?	Oui*	Non
26. Avez-vous du mal à vous concentrer?	Oui*	Non
27. Etes-vous content(e) de vous lever le matin?	Oui	Non*
28. Refusez-vous souvent les activités proposées?	Oui*	Non
29. Vous est-il facile de prendre des décisions?	Oui	Non*
30. Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	Oui	Non*
Score total		

Pour chaque réponse comprenant *, il faut compter 1 point. Le score varie entre 0 et 30. Un score de 0 à 9 est considéré comme normal, de 10 à 19 comme une situation de dépression modérée, de 20 à 30 comme une dépression sévère.

Annexe 10 : Échelle Mini-GDS

La mini-GDS (4 items)

- Référence : *Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Geriatric Depression Scale de Yesavage. Encephale 1997 ; 23 : 91-99*
- Cette échelle est une version abrégée à 4 items de la GDS (*d'après*). Elle est validée pour le dépistage des patients âgés à risque de troubles thymiques.

	OUI	NON
Etes-vous souvent découragé et triste ?	1	0
Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	1	0
Etes-vous heureux la plupart du temps ?	0	1
Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	1	0
Score Total :		

- Si le score est supérieur ou égal à 1 : forte probabilité de dépression.
- Si le score est égal à 0 : forte probabilité d'absence de dépression.

Annexe 11 : Questionnaire HADS

Le questionnaire HADS (de l'anglais *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Dans la série de questions ci-dessous, cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

Score	Anxiété	Score	Dépression
	Je me sens tendu ou énervé :		Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois
3	❒ la plupart du temps	0	❒ oui, tout autant
2	❒ souvent	1	❒ pas autant
1	❒ de temps en temps	2	❒ un peu seulement
0	❒ jamais	3	❒ presque plus
	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver		Je ris facilement et vois le bon côté des choses
		0	❒ autant que par le passé
3	❒ oui, très nettement	1	❒ plus autant qu'avant
2	❒ oui, mais ce n'est pas grave	2	❒ vraiment moins qu'avant
1	❒ un peu, mais cela ne m'inquiète pas	3	❒ plus du tout
0	❒ pas du tout		
	Je me fais du souci :		Je suis de bonne humeur :
3	❒ très souvent	3	❒ jamais
2	❒ assez souvent	2	❒ rarement
1	❒ occasionnellement	1	❒ assez souvent
0	❒ très occasionnellement	0	❒ la plupart du temps
	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :		J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :
		3	❒ presque toujours
0	❒ oui, quoi qu'il arrive	2	❒ très souvent
1	❒ oui, en général	1	❒ parfois
2	❒ rarement	0	❒ jamais
3	❒ jamais		
	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :		Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
		3	❒ plus du tout
0	❒ jamais	2	❒ je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
1	❒ parfois		❒ il se peut que je n'y fasse plus autant attention
2	❒ assez souvent	1	❒ j'y prête autant d'attention que par le passé
3	❒ très souvent		
		0	
	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :		Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :
	❒ oui, c'est tout à fait le cas		❒ autant qu'auparavant
3	❒ un peu	0	❒ un peu moins qu'avant
2	❒ pas tellement	1	❒ bien moins qu'avant
1	❒ pas du tout	2	❒ presque jamais
0		3	
	J'éprouve des sensations soudaines de panique :		Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :
	❒ vraiment très souvent		
3	❒ assez souvent	0	❒ souvent
2	❒ pas très souvent	1	❒ parfois
1	❒ jamais	2	❒ rarement
0		3	❒ très rarement
	☜ **Total du score pour l'anxiété**		☜ **Total du score pour la dépression**

Chaque réponse correspond à un chiffre. En additionnant ces chiffres, on obtient un score total par colonne (anxiété et dépression). Si le score d'une colonne est supérieur ou égal à 11, cela signifie que vous souffrez d'anxiété ou de dépression (selon la colonne concernée).

Annexe 12 : Test de comorbidités CIRS-G

Système d'organes	Score				
	aucun problème	léger problème	problème modéré	problème sévère	problème très grave
1. Cardiaque (cœur uniquement).....	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
2. Hypertension artérielle (score basé sur la sévérité; les lésions organiques sont cotées séparément).....	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
3. Vasculo-hématopoïétique (sang, vaisseaux sanguins et cellules sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions).....	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
4. Appareil respiratoire (poumons, bronches, trachée sous le larynx)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
5. Ophtalmologique et ORL (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx).....	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
6. Appareil gastro-intestinal supérieur (oesophage, estomac et duodénum; pancréas; hors diabète).....	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
7. Appareil gastro-intestinal inférieur (intestins, hernies).....	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
8. Hépatique (foie et voies biliaires)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
9. Rénal (uniquement les reins)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
10. Appareil génito-urinaire (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
11. Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau).....	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
12. Nerveux central et périphérique (cerveau, moelle épinière, nerfs; hors démence).....	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
13. Endocrino-métabolique (y compris diabète, thyroïde ; seins ; infections systémiques ; intoxications)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
14. Troubles psychiatriques / comportementaux (y compris démence, dépression, anxiété, agitation/délire, psychose).....	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4

Description des scores

0. **Aucun problème:** Aucune pathologie n'affecte ce système ou problèmes médicaux antérieurs sans importance clinique

1. **Problème léger:** Problème actuel léger ou problème antérieur important

2. **Problème modéré:** Atteinte ou morbidité modéré/e et/ou nécessitant un traitement (de première ligne).

3. **Problème sévère:** Pathologie sévère et/ou atteinte constante et invalidante et/ou maîtrise des problèmes chroniques difficile (schéma thérapeutique complexe).

4. **Problème très grave:** Pathologie extrêmement sévère et/ou traitement immédiat requis et/ou défaillance d'un organe et /ou incapacité fonctionnelle grave.

Annexe 13 : Évaluation MNA

Mini Nutritional Assessment
MNA®

Nestlé Nutrition Institute

Nom : Prénom :

Sexe : Age : Poids, kg : Taille, cm : Date :

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

Dépistage

A **Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?**
0 = baisse sévère des prises alimentaires
1 = légère baisse des prises alimentaires
2 = pas de baisse des prises alimentaires ☐

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 = au lit ou au fauteuil
1 = autonome à l'intérieur
2 = sort du domicile ☐

D **Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois?**
0 = oui 2 = non ☐

E **Problèmes neuropsychologiques**
0 = démence ou dépression sévère
1 = démence légère
2 = pas de problème psychologique ☐

F **Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)^2**
0 = IMC <19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23 ☐

Score de dépistage ☐☐
(sous-total max. 14 points)

12-14 points: état nutritionnel normal
8-11 points: à risque de dénutrition
0-7 points: dénutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

Evaluation globale

G **Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ?**
1 = oui 0 = non ☐

H **Prend plus de 3 médicaments par jour ?**
0 = oui 1 = non ☐

I **Escarres ou plaies cutanées ?**
0 = oui 1 = non ☐

J **Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?**
0 = 1 repas
1 = 2 repas
2 = 3 repas ☐

K **Consomme-t-il ?**
- Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui ☐ non ☐
- Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui ☐ non ☐
- Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille . oui ☐ non ☐

0,0 = si 0 ou 1 oui
0,5 = si 2 oui
1,0 = si 3 oui ☐.☐

L **Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ?**
0 = non 1 = oui ☐

M **Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait…)**
0,0 = moins de 3 verres
0,5 = de 3 à 5 verres
1,0 = plus de 5 verres ☐.☐

N **Manière de se nourrir**
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 ?**
0 = se considère comme dénutri
1 = n'est pas certain de son état nutritionnel
2 = se considère comme n'ayant 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 ≤ 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 24 à 30 points ☐ état nutritionnel normal
de 17 à 23,5 points ☐ risque de malnutrition
moins de 17 points ☐ mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA® - Its History and Challenges.* J Nut Health Aging 2006;10:456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Fom Mini Nutritional Assessment (MNA-SF).* J. Geront 2001;56A: M366-377.
Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.

® Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M

Pour plus d'informations : www.mna-elderly.com

Annexe 14 : Échelle de dépression CES-D

Echelle de dépression CES-D (Center for Epidemiologic Studies- Depression)

Durant la semaine dernière j'ai trouvé que:								CODAGE
CES-D1	J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D2	Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D3	J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D4	J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres	❑❑3	❑❑3	❑❑2	❑❑1	❑❑0	❑❑0	⌊⌋
CES-D5	J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D6	Je me suis senti(e) déprimé(e)	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D7	J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D8	J'ai été confiant(e) en l'avenir	❑❑3	❑❑3	❑❑1	❑❑2	❑❑0	❑❑0	⌊⌋
CES-D9	J'ai pensé que ma vie était un échec	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D10	Je me suis senti(e) craintif(ve)	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D11	Mon sommeil n'a pas été bon	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D12	J'ai été heureux(se)	❑❑3	❑❑3	❑❑1	❑❑2	❑❑0	❑❑0	⌊⌋
CES-D13	J'ai parlé moins que d'habitude	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D14	Je me suis senti(e) seul(e)	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D15	Les autres ont été hostiles envers moi	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D16	J'ai profité de la vie	❑❑3	❑❑3	❑❑1	❑❑2	❑❑0	❑❑0	⌊⌋
CES-D17	J'ai eu des crises de larmes	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D18	Je me suis senti(e) triste	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D19	J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋
CES-D20	J'ai manqué d'entrain	❑❑0	❑❑0	❑❑1	❑❑2	❑❑3	❑❑3	⌊⌋

Jamais
Très rarement Occasionnellement Assez souvent Fréquemment En permanence

Codage *(sauf questions 4/8/12/16)***:**

- - Jamais = **0 pts**
- - Très rarement (moins d'un jour) = **0 pts**
- - Occasionnellement (1 à 2 jours) = **1 pts**
- - Assez souvent (3 à 4 jours) = **2 pts**
- - Fréquemment (5 à 7 jours) = **3 pts**
- - En permanence = **3 pts**

Codage questions 4/8/12/16:

- - Jamais = **3 pts**
- - Très rarement (moins d'un jour) = **3 pts**
- - Occasionnellement (1 à 2 jours) = **2 pts**
- - Assez souvent (3 à 4 jours) = **1 pts**
- - Fréquemment (5 à 7 jours) = **0 pts**
- - En permanence = **0 pts**

Calcul du score global :

Faire la somme des points obtenus aux 20 questions

Annexe 15 : Échelle de VES-13

VES-13

1. Age _____

SCORE: *1 POINT FOR AGE 75-84*
3 POINTS FOR AGE ≥ 85

2. In general, compared to other people your age, would you say that your health is:

- ☐ Poor,* *(1 POINT)*
- ☐ Fair,* *(1 POINT)*
- ☐ Good,
- ☐ Very good, or
- ☐ Excellent

SCORE: *1 POINT FOR FAIR or POOR*

3. How much difficulty, on average, do you have with the following physical activities:

	No Difficulty	A little Difficulty	Some Difficulty	A Lot of Difficulty	Unable to do
a. stooping, crouching or kneeling?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *
b. lifting, or carrying objects as heavy as 10 pounds?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *
c. reaching or extending arms above shoulder level?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *
d. writing, or handling and grasping small objects?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *
e. walking a quarter of a mile?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *
f. heavy housework such as scrubbing floors or washing windows?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *

SCORE: *1 POINT FOR EACH * RESPONSE IN Q3a THROUGH f . MAXIMUM OF 2 POINTS.*

4. Because of your health or a physical condition, do you have any difficulty:

a. shopping for personal items (like toilet items or medicines)?

- ☐ YES → Do you get help with shopping? ☐ YES * ☐ NO
- ☐ NO
- ☐ DON'T DO → Is that because of your health? ☐ YES * ☐ NO

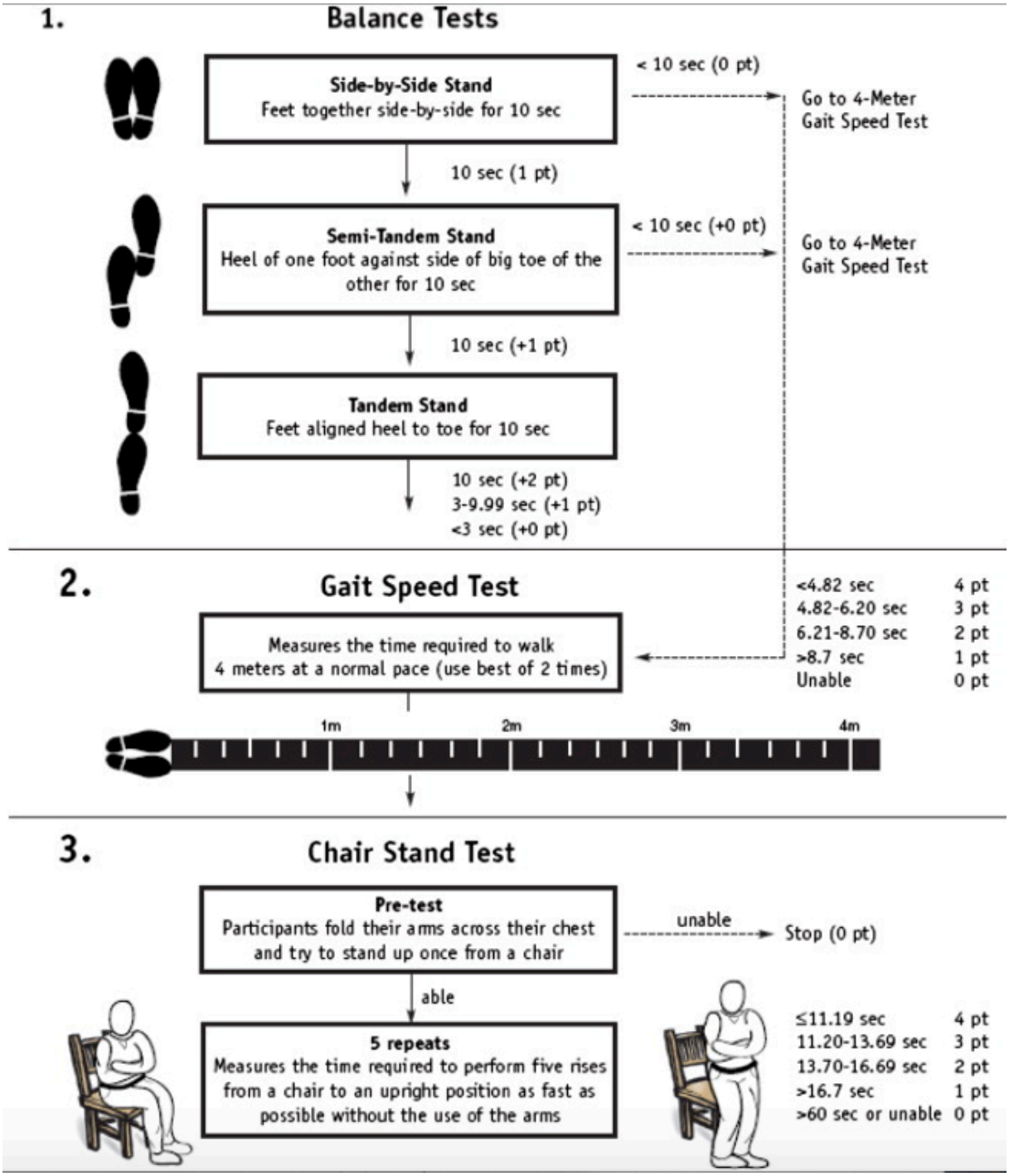
b. managing money (like keeping track of expenses or paying bills)?

- ☐ YES → Do you get help with managing money? ☐ YES * ☐ NO
- ☐ NO
- ☐ DON'T DO → Is that because of your health? ☐ YES * ☐ NO

Continued

© 2001 RAND

Annexe 16 : Test SPPB



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RÉSUMÉ

Objectifs

Afin d'évaluer la capacité du patient âgé atteint d'un cancer colorectal (CCR) à recevoir une chimiothérapie, une évaluation gériatrique complète (CGA) est recommandée avant la décision thérapeutique finale.

L'objectif principal était de déterminer si la présence de facteurs gériatriques et/ou de marqueurs de fragilité était associée à une réduction de la dose de chimiothérapie prescrite chez les patients âgés atteints de CCR. Les objectifs secondaires étaient 1. de déterminer si les paramètres susmentionnés étaient associés à une chimiotoxicité précoce, 2. de vérifier si les réductions de dose étaient bien associées aux recommandations de traitement de l'oncogériatre.

Patients et méthodes

Cette étude rétrospective, monocentrique, portait sur des patients âgés de 70 ans, atteints d'un cancer colorectal nécessitant une chimiothérapie, pour lesquels le CGA a été effectué à la demande des oncologues avant la décision. Les marqueurs de fragilité (nutrition, activité physique, énergie, mobilité, force), évaluation gériatrique complète (état fonctionnel, comorbidités, chutes, nutrition, cognition et dépression) ont été recueillis.

Résultats

Sur les 30 patients (âge moyen 79,9 ans), 50 % présentaient des effets toxiques précoces et 46,4 % ont présenté une réduction d'emblée de la dose. Un patient sur cinq présentait au moins 3 marqueurs de fragilité et 46,7 % présentaient au moins 3 paramètres CGA anormaux. La réduction d'emblée de la dose n'était associée à aucun paramètre oncologique, domaine gériatrique ou marqueur de fragilité. Seulement 50 % des patients dont l'ajustement du traitement du cancer a été suggéré par CGA se sont vu prescrire une réduction de la dose de chimiothérapie. Au contraire, 44,4 % des patients recevant le traitement standard recommandé par CGA se sont vu prescrire une chimiothérapie à dose réduite.

Conclusion

Notre étude montre clairement que les oncologues ne suivent pas systématiquement les recommandations thérapeutiques et les adaptations de protocole suggérées par les résultats des CGA des patients atteints de CCR.