Étude SENITOX : effets indésirables graves des chimiothérapies adjuvantes et néo-adjuvantes du sujet âgé pris en charge pour une néoplasie mammaire

Sarah Pénager

▶ **To cite this version:**

Sarah Pénager. Étude SENITOX : effets indésirables graves des chimiothérapies adjuvantes et néo-adjuvantes du sujet âgé pris en charge pour une néoplasie mammaire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03557502

HAL Id: dumas-03557502
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03557502

Submitted on 4 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline : Oncologie médicale

Présentée et soutenue publiquement le : Vendredi 1er Octobre 2021
A la Faculté de Médecine de Caen

par

Madame Sarah Pénager

Née le 21/08/1991 à Saint Jean de Braye (*45*)

TITRE :

Étude SENITOX : Effets indésirables graves des chimiothérapies adjuvantes et néo-adjuvantes du sujet âgé pris en charge pour une néoplasie mammaire.

Président : **Madame le Professeur Florence JOLY**

Membres : Monsieur le Professeur Joachim ALEXANDRE

Monsieur le Professeur Philippe CHASSAGNE

Monsieur le Docteur George EMILE

Directeur de thèse : ***Madame le Docteur Carine SEGURA-DJEZZAR***

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AGOSTINI Denis**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**AIDE Nicolas**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**ALEXANDRE Joachim**	Pharmacologie clinique
M.	**ALLOUCHE Stéphane**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**ALVES Arnaud**	Chirurgie digestive
M.	**AOUBA Achille**	Médecine interne
M.	**BABIN Emmanuel**	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**BÉNATEAU Hervé**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	**BENOIST Guillaume**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**BERGER Ludovic**	Chirurgie vasculaire
M.	**BERGOT Emmanuel**	Pneumologie
M.	**BIBEAU Frédéric**	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	**BRAZO Perrine**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BROUARD Jacques**	Pédiatrie

M.	**BUI Thanh-huy Eric**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BUSTANY Pierre**	Pharmacologie
Mme	**CHAPON Françoise**	Histologie, Embryologie
Mme	**CLIN-GODARD Bénédicte**	Médecine et santé au travail
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DAO Manh Thông**	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	**DEFER Gilles**	Neurologie
M.	**DELAMILLIEURE Pascal**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DENISE Pierre**	Physiologie
Mme	**DOLLFUS Sonia**	Psychiatrie d'adultes
Mme	**DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne**	Dermatologie
M.	**DREYFUS Michel**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**DU CHEYRON Damien**	Réanimation médicale
Mme	**ÉMERY Evelyne**	Neurochirurgie
M.	**ESMAIL-BEYGUI Farzin**	Cardiologie
Mme	**FAUVET Raffaèle**	Gynécologie – Obstétrique
M.	**FISCHER Marc-Olivier**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GÉRARD Jean-Louis**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GUÉNOLÉ Fabian**	Pédopsychiatrie
Mme	**GUITTET-BAUD Lydia**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**HAMON Martial**	Cardiologie
Mme	**HAMON Michèle**	Radiologie et imagerie médicale
M.	**HANOUZ Jean-Luc**	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	**HITIER Martin**	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	**HULET Christophe**	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	**ICARD Philippe**	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	**JOIN-LAMBERT Olivier**	Bactériologie - Virologie

Mme	**JOLY-LOBBEDEZ Florence**	Cancérologie
M.	**JOUBERT Michael**	Endocrinologie
M.	**LAUNOY Guy**	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LE HELLO Simon**	Bactériologie-Virologie
Mme	**LE MAUFF Brigitte**	Immunologie
M.	**LOBBEDEZ Thierry**	Néphrologie
M.	**LUBRANO Jean**	Chirurgie viscérale et digestive
M.	**MAHE Marc-André**	Cancérologie
M.	**MANRIQUE Alain**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**MARCÉLLI Christian**	Rhumatologie
M.	**MARTINAUD Olivier**	Neurologie
M.	**MAUREL Jean**	Chirurgie générale
M.	**MILLIEZ Paul**	Cardiologie
M.	**MOREAU Sylvain**	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**MOUTEL Grégoire**	Médecine légale et droit de la santé
M.	**NORMAND Hervé**	Physiologie
M.	**PARIENTI Jean-Jacques**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**PELAGE Jean-Pierre**	Radiologie et imagerie médicale
Mme	**PIQUET Marie-Astrid**	Nutrition
M.	**QUINTYN Jean-Claude**	Ophtalmologie
Mme	**RAT Anne-Christine**	Rhumatologie
M.	**REPESSE Yohann**	Hématologie
M.	**REZNIK Yves**	Endocrinologie
M.	**ROD Julien**	Chirurgie infantile
M.	**ROUPIE Éric**	Médecine d’urgence
Mme	**THARIAT Juliette**	Radiothérapie

M.	**TILLOU Xavier**	Urologie
M.	**TOUZÉ Emmanuel**	Neurologie
Mme	**VABRET Astrid**	Bactériologie - Virologie
M.	**VERDON Renaud**	Maladies infectieuses
Mme	**VERNEUIL Laurence**	Dermatologie
M.	**VIVIEN Denis**	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**BELLOT Anne**	Pédiatrie
M.	**DE LA SAYETTE Vincent**	Neurologie
M.	**GUILLAUME Cyril**	Médecine palliative
M.	**LE BAS François**	Médecine Générale
M.	**SABATIER Rémi**	Cardiologie

PRCE

Mme	**LELEU Solveig**	Anglais

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M.	**DERLON Jean-Michel**	Neurochirurgie
M.	**GUILLOIS Bernard**	Pédiatrie
M.	**HABRAND Jean-Louis**	Cancérologie option Radiothérapie
M.	**HURAULT de LIGNY Bruno**	Néphrologie
Mme	**KOTTLER Marie-Laure**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**LE COUTOUR Xavier**	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LEPORRIER Michel**	Hématologie
M.	**RAVASSE Philippe**	Chirurgie infantile
M.	**TROUSSARD Xavier**	Hématologie
M.	**VIADER Fausto**	Neurologie

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	**BENHAÏM Annie**	Biologie cellulaire
M.	**BESNARD Stéphane**	Physiologie
Mme	**BONHOMME Julie**	Parasitologie et mycologie
M.	**BOUVIER Nicolas**	Néphrologie
M.	**BROSSIER David**	Pédiatrie
M.	**COULBAULT Laurent**	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	**CREVEUIL Christian**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**DE BOYSSON Hubert**	Médecine interne
Mme	**DINA Julia**	Bactériologie - Virologie
Mme	**DUPONT Claire**	Pédiatrie
M.	**ÉTARD Olivier**	Physiologie
M.	**GABEREL Thomas**	Neurochirurgie
M.	**GRUCHY Nicolas**	Génétique
M.	**ISNARD Christophe**	Bactériologie Virologie
M.	**JUSTET Aurélien**	Pneumologie

Mme	**KRIEGER Sophie**	Pharmacie
M.	**LEGALLOIS Damien**	Cardiologie
Mme	**LELONG-BOULOUARD Véronique**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**LEVALLET Guénaëlle**	Cytologie et Histologie
M.	**MACREZ Richard**	Médecine d'urgence
M.	**MITTRE Hervé**	Biologie cellulaire
M.	**MOLIN Arnaud**	Génétique
M.	**SAINT-LORANT Guillaume**	Pharmacie
M.	**SESBOÜÉ Bruno**	Physiologie
M.	**TOUTIRAIS Olivier**	Immunologie
M.	**VEYSSIERE Alexis**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**ABBATE-LERAY Pascale**	Médecine générale
M.	**BANSARD Mathieu**	Médecine générale
M.	**COUETTE Pierre-André**	Médecine générale
Mme	**NOEL DE JAEGHER Sophie**	Médecine générale
M.	**PITHON Anni**	Médecine générale
M.	**SAINMONT Nicolas**	Médecine générale
Mme	**SCHONBRODT Laure**	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme	**DEBRUYNE Danièle**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**DERLON-BOREL Annie**	Hématologie
Mme	**LEPORRIER Nathalie**	Génétique

REMERCIEMENTS

Au professeur Florence Joly,
Pour son encadrement tout au long de mon internat d'oncologie et plus particulièrement lors de mon semestre en recherche clinique. Merci pour votre enseignement si riche.

Au professeur Philippe Chassagne,
Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Au professeur Joachim Alexandre,
Merci d'avoir accepté de participer à mon jury, merci également pour votre disponibilité, votre enseignement et votre aide onco-cardiologique et pharmacologique pendant nos semestres d'internes.

A mes incroyables parents, soutien infaillible de ces longues années d'études.
A toi, Maman, pour ta sagesse et ton écoute, pour toutes ces longues discussions autour d'un bon thé. A notre incroyable complicité et à tous ces fous rires. A nos bonnes virées shoppings et à nos mojitos en terrasse dans le Sud. Tu es ma plus belle personne.

A toi, Papa, pour tes conseils et tes lumières ! A tous ces sublimes moments vécus ensemble aux quatre coins du monde. Merci pour toutes ces choses merveilleuses que tu nous as faites découvrir. Merci pour m'avoir transmis la rigueur du travail, le goût de la musique, la passion du voyage.

A Baptiste, mon amour, avec toi la vie est aussi douce qu'une petite houle d'été au coucher du soleil. Merci pour ta patience (et il en faut avec moi...), ta sérénité, ton rire et ta chaleur. Tu es ma meilleure team pour la vie.

A ma Cécile, ma copinette et mon modèle. Merci pour m'avoir tant de fois sortie de la mouise et jusqu'aux dernières lignes de cette thèse … A toutes nos discussions, à toutes nos peines de cœur, nos histoires de vie, à nos rires et nos pleurs, à ces brunchs, ces balades, ces week-ends, ces arts et ces sports partagés. On est arrivées au bout de la médecine, maintenant le Sud est à nous !

A mon Xavier, le soleil de ma vie ! A tous nos fous rires et aux milliers de répliques de films vus, vus, vus et revus ensemble, affalés dans les canapés de St Tropez ou d'Orléans. Penser à toi me donne un sourire jusqu'aux nuages que tu sillonnes. Je suis si fière de toi et si chanceuse d'être ta sœur. Ne change jamais, tw*t.

A Nini, Cam P, Mocky comment décrire ces 11 années vécues ensemble … Mes vies ! A toutes nos pauses cafétéria à rallonge, toutes ces pintes bues, à nos discussions profondes ou pas… à tous ces

resto, affichées par le rire de Cam, le ski, la mer, l'Italie, le Cap Fefe et tant d'autres à venir ! Merci d'avoir toujours été là…
Pauline, sans toi, la Normandie aurait été si triste ! De Tours à Cherbourg à Caen, toujours collées ! A nos cours de yoga, à nos terrasses, à nos shoppings PTT et DPH, nos débriefs hebdomadaires, à nos afterworks playa, on aura bien profité !

A ma sublime promotion ONCO DREAM TEAM 2016:
Jeannette, ma tourangelle rescapée, merci pour ta douceur et ton réconfort, infaillible, tu es une personne incroyable et brillante, n'en doutes jamais. JTM REVIENS.
Marie, rien que de penser à toi ... je ris ! Ton humour et tes one woman show je les mettrais bien dans ma valise ! Ne change jamais, des gens aussi sincères, chaleureux et pétillant que toi c'est tellement rare ... Vite retrouvons nous dans le Sud pour les fentes à Biarritz ...
François, mon PUPH favori, ne laisse jamais la médecine changer l'incroyable personne que tu es. Tes blacks out, tes danses aux mariages, tes leçons de vie en fin de soirée éméché ... Je suis si heureuse de te connaitre !

A mes amours d'ami de primaire / St Charles since 2000' :
A mon Anaïs, de l'Angleterre, à l'Australie, à la Suisse, à la Bretagne ... Tu seras toujours mon plus beau Granot !
A Franck, pour toutes ces soirées, après-midis orléanaises à tes côtés, quel bonheur de te voir réussir et épanoui !
A Momo ma bouée néo-zélandaise, si loin mais toujours dans mon cœur !
A Cricrito, ma mite en pull-over, les meilleurs fous rires c'est toujours toi ! Ne change jamais, y'en a pas deux des comme toi ! Team Benco dans la tente Maréchal.

A Alex, mon souvenir ému des courses aux Eléis avant les tonus de Cherbourg… Une de mes plus belles rencontres normandes ! Notre trio prosecco/pizza va tellement me manquer !
A Laura, grâce à toi j'en connais tellement plus sur la culture judaïque et les aliments interdits ... Merci pour ces fous rires et ce moment de complicité ! T'as intérêt à continuer tes vocaux …

A Annie, Patrick, Mumu, Delphine et Pauline : le début et l'apothéose à vos côtés. Quel bonheur j'ai pu avoir de vivre une année d'internat entière à Bayeux avec vous. Les rires, les cafés au soleil, les restaurants, les anecdotes de tout le Bessin ... Je n'en trouverais jamais des comme vous ! Merci infiniment pour tout !
Merci Annie pour ces pensées positives et cette incroyable philosophie de vie.

A George, pour ta disponibilité, tes conseils et ton aide au moment des échéances les plus stressantes de mon internat.
A Carine, pour ton aide pour ce travail de thèse, pour ton sourire et ta disponibilité.

A Zoé, pour ta sagesse et ton écoute, pour tous ces bons plans et ces adresses à découvrir dans ta patrie ! Vivement les cafés à Hossegor !
A Angélique, pour ton aide si précieuse, pour ta présence et ta disponibilité, mille fois merci de nous soutenir dans ces instants !
A Pierre Emmanuel, pour avoir cru en moi et pour m'avoir redonné le courage que j'avais perdu au début de mon internat.
A Flo et Pauline, mes cathy adorées, pour nos débriefs dans le palace au plus sombre de notre hiver 2020.
Et à tous mes jeunes collègues d'oncologie de Caen, une sacrée famille !

A tous mes ainés qui m'ont épaulé et soutenu pendant ces longs semestres : Mathieu, Charles, Emeline, Sabine, Corine et tous les autres.
A toutes les équipes paramédicales, à leur soutien et leur aide, vous faites un travail formidable ! Merci Mathilde, Charlène, Marine, Camille, Maryline, Gladys, Claire, Delphine(s), Barbara, Nathalie, Manuella, Myriam et tant d'autres !

A toute l'équipe de Cherbourg, à Rami, Lydie, Clémence et tous les autres, pour votre accueil en oncologie et dans le Cotentin, ce magnifique et surprenant bout du monde qui restera à jamais dans ma mémoire.

A l'incroyable équipe du DITEP de Gustave Roussy, en particulier à Vincent, Emeline, Elodie, pour les cocktails et les dimsum ! Vous me manquez mes dindons.

A tous mes collègues de la faculté de Tours, avec qui j'ai grandi et où j'ai passé les plus riches et belles années de ma jeunesse, à Charlotte ma confidente si douce, à Xavier, à Blandine, et Mathilde, mes danseuses, à Sam, à Cléor, à Alexandre, et à toi Gabriel, toujours.

ABREVIATIONS

ADL: Activities of daily living.

CARG*:* Cancer and Aging Research Group.

CCI : Carcinome canalaire infiltrant.

CIRS-G *:* Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric.

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant.

CRASH*:* Chemotherapy Risk. Assessment Scale for High. Assessment Scale for High-Age Patients.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event.

EC: Epirubicine cyclophosphamide.

FEC: Fluoro-uracile epirubicine cyclophosphamide.

EG : État général.

EGA : Évaluation gériatrique approfondie.

EI : Effet indésirable.

EIG: Effet indésirable grave.

G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor.

HAS: Haute Autorité de Santé.

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2.

HT: Hormonothérapie.

IADL: Instrumental activities of daily living.

IMC : Indice de masse corporelle.

INCa : Institut National du Cancer.

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques.

MMSE : Mini-Mental State Examination.

MNA : Mini-Nutritional Assessment.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

OR : Odd ratio.

RH : Récepteurs hormonaux.

Siog : Société internationale d'oncogériatrie.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1a. Caractéristiques générales de la population.
Tableau 1b. Caractéristiques du traitement reçu.
Tableau 1c. Caractéristiques des EIG.
Tableau 2a. Caractéristiques générales de la population en fonction de la consultation d'oncogériatrie.
Tableau 2b. Caractéristiques des EIG en fonction de la consultation d'oncogériatrie.
Tableau 3. Facteurs de risque de développer un EIG.
Tableau 4. Facteurs de risques de développer un EIG en analyse uni et multivariée.

Figure 1. Incidence et mortalité du cancer du sein chez la femme en France en 2018. Insee 2019.
Figure 2. Projection et évolution de la structure de la population par classe d'âge passées et futures pour les 65-74 ans et >75 ans.
Figure 3. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.
Figure 4. Protocole de chimiothérapie prescrit.
Figure 5. Types d'EIG.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION 1

1) Épidémiologie du cancer du sein 1

2) Le cancer du sein chez le sujet âgé 2

3) Physiologie du sujet âgé 3

4) Prise en charge du cancer du sujet âgé 5

5) Objectif 7

II. MATERIEL ET METHODES 8

1) Design de l'étude 8

2) Population 8

3) Critères de jugement et variables étudiées 8

4) Analyse statistique 9

III. RESULTATS 10

1) Caractéristiques de la population 10

2) Effets indésirables graves 12

3) Évaluation d'onco-gériatrique 15

4) Facteurs de risque de développer un EIG 17

IV. DISCUSSION 19

V. CONCLUSION 24

BIBLIOGRAPHIE 26

ANNEXES 31

Annexe 1. Score G8 31

Annexe 2. Index de comorbidités de Charlson ajusté par Quan. 32

Annexe 3. Échelle d'évaluation des comorbidités CIRS-G. 33

Annexe 4. CTCAE 4.03. Exemple d’effets indésirables hématologiques et infectieux. 34

Annexe 5. Score OMS 35

Annexe 6. Scores prédictifs de chimio-toxicité 36

Annexe 7. Dépistage Mini-Nutritional Assessment (MNA). 37

I. INTRODUCTION

1) Épidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquente chez la femme avec plus de 58 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2018 en France. Il est la première cause de décès par cancer chez la femme avec environ 12000 décès par an.

Son pronostic est globalement bon avec une survie à 5 ans de plus de 85% (1). La survie nette à 10 ans est de 65 % chez les 75 ans et plus, alors qu'elle est de 83 % chez les 45-54 ans.

L'âge médian au diagnostic est de 63 ans. L'incidence augmente dans toutes les tranches d'âge notamment entre 70 et 80 ans. Il existe un pic d'incidence de la néoplasie mammaire vers 70 ans. (2). Ainsi, 42% des femmes atteintes de cancer du sein localisé ont plus de 75 ans.

En ce qui concerne l'homme, le cancer du sein représente moins de 1% de tous les cancers du sein (3). L'âge médian au diagnostic du cancer du sein invasif de l'homme dans le monde est plus tardif par rapport à celui de la femme : 68 contre 62 ans (4).

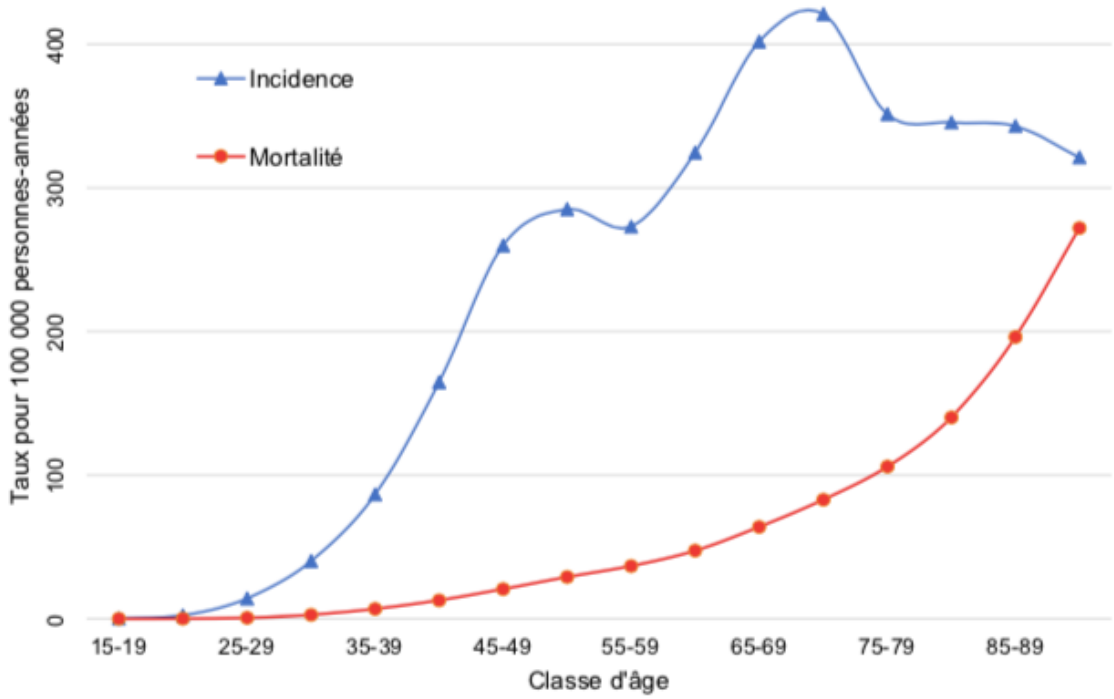
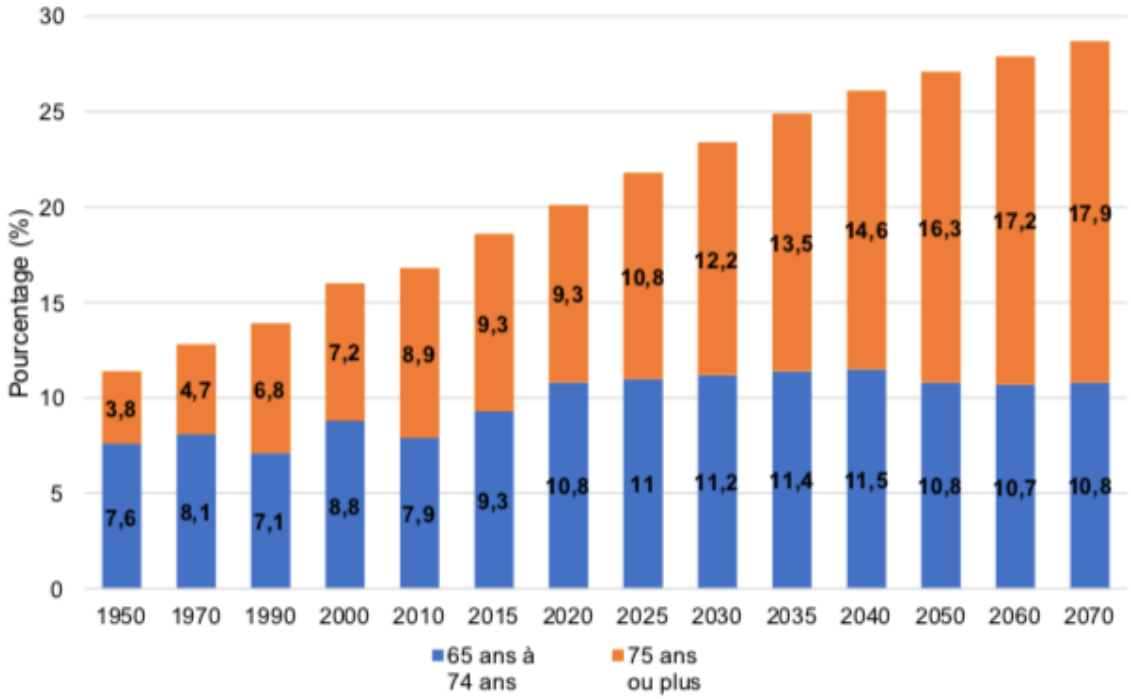


Figure 1. Incidence et mortalité du cancer du sein chez la femme en France en 2018. Insee 2019.

2) Le cancer du sein chez le sujet âgé

Nous observons un vieillissement de la population avec, en France en 2019, une espérance de vie de 85,6 ans pour les femmes et de 79,7 ans pour les hommes (5) contre 81 ans chez la femme et 72 ans chez l'homme en 1990. On estime plus de 200 000 centenaires d'ici 2060 en France.



Figue 2. Projection et évolution de la structure de la population par classe d'âge passées et futures pour les 65-74 ans et >75 ans. Source : Insee, estimations de population et projections de population 2013-2070.

Près de 10 % de l'ensemble des cas de cancers surviennent chez les personnes de plus de 85 ans. On estime la part attribuable au vieillissement de 34 % chez l'homme et 22,5 % chez la femme. Selon les projections, en 2050, un cancer sur deux surviendra chez des personnes de plus de 75 ans (6).

Cette population de sujets âgés est souvent peu représentée dans les essais cliniques. Pourtant, les formes de cancer du sein de la femme âgée sont plus souvent de meilleur pronostic (expression des récepteurs hormonaux (RH), formes moins agressives) (7).

3) Physiologie du sujet âgé

Qu'appelle-t-on sujet âgé ?

Selon le Collège National des Enseignants de Gériatrie, le vieillissement rassemble l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. C'est un processus lent et progressif.

La population âgée représente une population très hétérogène. Cette hétérogénéité s'explique par le parcours de vie, le genre, l'environnement social et économique, le lieu de résidence, les différentes générations auxquelles appartiennent les personnes âgées, la culture etc... (8).

Cette hétérogénéité de la population âgée se reflète aussi dans l'absence d'un âge chronologique communément partagé pour déterminer l'entrée dans la vieillesse.

D'après l'OMS, on parle de sujets âgés à partir de 60 ans. Pour d'autres : L'INSEE, Eurostat, l'Anses et les bases de données Pubmed, la limite est fixée à partir de 65 ans (9). Pour la HAS, on parle de sujet âgé pour les plus de 75 ans ou bien les plus de 65 ans présentant des polypathologies. La polypathologie étant définie par la coexistence de plusieurs maladies chroniques chez un même individu (8).

Le sujet âgé présente des altérations des fonctions physiologiques qui peuvent modifier la pharmacocinétique du médicament (10) :

- L'absorption : diminution de la vidange et des sécrétions gastriques pouvant altérer la libération et la résorption du médicament.
- La distribution : diminution de l'hémoglobine, de l'eau, de l'albumine et ainsi diminution du volume de distribution des drogues hydrosolubles et augmentation du volume de distribution des drogues liposolubles.
- Le métabolisme : diminution de l'activité du cytochrome P450, diminution de l'activité des hépatocytes et donc diminution de la synthèse protéique, trouble de l'activation des médicaments et carcinogènes. Cela entraine des conséquences notamment pour les médicaments ayant un premier passage hépatique important.
- L'excrétion : baisse du débit de filtration glomérulaire, baisse de l'excrétion biliaire entrainant une baisse de l'élimination de l'excrétion des drogues par le rein et par la bile.

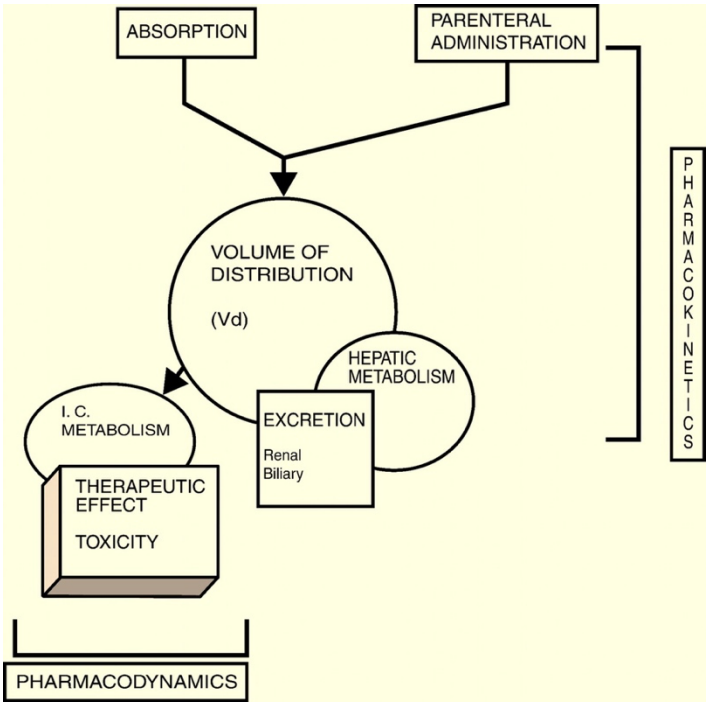


Figure 3. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'après Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach (11).

En termes de conséquences pharmacodynamiques :

- Modification de la sensibilité à de nombreux médicaments : par exemple le système nerveux et les psychotropes, le système urinaire et les anticholinergiques.
- Réduction des mécanismes compensatoires physiologiques responsables de l'équilibre homéostatique : altération des récepteurs de la pression artérielle et risque d'hypotension orthostatique, troubles de la thermorégulation ...

Enfin, dans le contexte pathologique, les défaillances d'organe majorent les conséquences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Après 65 ans, les effets indésirables (EI) médicamenteux sont deux fois plus fréquents. On estime que 10 à 20% des EI entrainent une hospitalisation (11). La fréquence des EI médicamenteux est favorisée également par la polymédication, par l'automédication, par l'intrication de pathologies aiguës et chroniques, par la mauvaise observance thérapeutique et enfin par le manque d'essais thérapeutiques chez le sujet âgé.

La polymédication est définie par l'OMS comme étant l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre excessif de

médicament. En Europe et au Canada, plus de deux sujets âgés sur trois utilisent au moins 5 classes de médicaments annuellement et 27 % en consomment au moins 10 (12).
Il existe une variabilité de la réponse aux médicaments chez le sujet âgé ce qui augmente le risque iatrogène (13).
Enfin, il faut également être vigilant aux aspects psychologiques et sociaux notamment la peur de la dépendance, de la douleur, la fragilité et la fin de vie (14,15).

En oncologie, la balance bénéfice/risque de l'introduction d'une chimiothérapie par rapport à un autre médicament est encore plus étroite et ce particulièrement chez le sujet âgé. La myélosuppresion sera plus importante, les cardiomyopathies plus fréquentes, les EI neurologiques périphériques et centraux auront des conséquences plus lourdes notamment en termes de perte d'autonomie et de majoration des troubles ostéo-articulaires souvent déjà présents.

4) Prise en charge du cancer du sujet âgé

L'évaluation des sujets âgés atteints de cancer est donc une étape primordiale avant leur prise en charge. Une évaluation gériatrique approfondie (EGA) est nécessaire pour identifier les éléments de vulnérabilité ou de fragilité gériatrique. Cependant, cette évaluation est très consommatrice de temps et de moyens et ne peut être proposée à tous les patients, ainsi nous avons à notre disposition plusieurs outils simplifiés afin d'orienter au mieux la prise en charge :
Le score G8 est l'outil de dépistage permettant d'identifier les patients qui devront bénéficier d'une évaluation gériatrique (Annexe 1. Score G8). Il a été validé dans le cadre de l'étude multicentrique Oncodage mené par l'Institut National du Cancer (INCa). Côté de 0 à 17, un score inférieur ou égal à 14 reflète une vulnérabilité ou une fragilité gériatrique (16,17).
L'EGA explore en globalité les problèmes de santé dans le but de proposer une prise en charge la plus adaptée possible (18). Grâce à des outils, elle explore les paramètres suivants :

- Le statut fonctionnel : déterminant les capacités d'un individu pour les gestes courants, « activities of daily living » (ADL), l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, « instrumental activities of daily living » (IADL), les troubles de

la marche par le test du « Time Up and Go test ». Un score altéré est un facteur prédictif de décès dans les 6 mois suivant le début de la chimiothérapie (19).

- Les polypathologies et la polymédication pouvant être évaluées par les scores de Charlson et l'échelle CIRS-G (Annexe 2. Index de comorbidités de Charlson ajusté par Quan., Annexe 3. Échelle d'évaluation des comorbidités CIRS-G.).
- L'état nutritionnel.
- Les fonctions cognitives avec le test du Mini Mental State Examination.
- L'état thymique.
- L'environnement social.

De nombreux scores et instruments existent dorénavant en population générale et secondairement validés chez les sujets âgés atteints de cancer (20) pour permettre une évaluation la plus exhaustive et globale possible apportant ainsi une aide majeure dans la prise en charge de ces patients. Ces outils sont d'ailleurs recommandés par la Société internationale d'oncogériatrie (Siog) (21). Elle identifie des problèmes méconnus lors de l'examen de routine avec l'oncologue. Elle permet de prédire le risque de toxicité de la chimiothérapie ainsi que le risque de déclin fonctionnel et de mortalité et ainsi d'optimiser au mieux le choix et l'intensité thérapeutique (22,24). On peut notamment citer les scores CRAG et CRASH prédictifs de toxicité de la chimiothérapie. (Annexe 6. Scores prédictifs de chimio-toxicité).

Concernant la recherche en oncogériatrie, la population gériatrique est encore à l'heure actuelle sous représentée dans les essais cliniques. Une des actions du Plan cancer 2009-2013 était d'augmenter l'inclusion des patients dans les essais cliniques en cancérologie et fixait l'objectif d'atteindre en 2013 un taux d'inclusion de 5 % chez les sujets âgés de ≥ 75 ans (9,10)

Les protocoles de chimiothérapies utilisés chez le sujet âgé regroupent quatre grandes classes de médicaments :

- Anthracyclines (épirubicine)
- Alkylants (cyclophosphamide)
- Taxanes (docétaxel et paclitaxel)
- Anti-métabolites (5-fluoro uracile)

Les associations de médicaments ayant prouvé leur efficacité (25) et les plus fréquemment prescrits sont les suivants :

- Schéma EC (épirubicine-cyclophasmide) suivi du schéma docétaxel ou paclitaxel hebdomadaire.
- Schéma docétaxel-cyclophosphamide
- Schéma paclitaxel hebdomadaire seul.

Le bénéfice de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante a été démontré avec une baisse significative de la mortalité chez des patientes âgées (7).
Sur le plan thérapeutique, l'âge est parfois le critère unique faisant écarter la possibilité d'une chimiothérapie (24).
Avec l'âge, notamment par diminution de la fonction rénale et hématopoïétique, il existe un risque majoré de survenue d'EI (25-28) et notamment d'effets indésirables graves (EIG). Un EIG est défini comme un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (29).

Il est souvent délicat de peser le rapport bénéfice/risque de l'indication d'une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante chez le sujet âgé par crainte de la survenue d'EI. En termes de coût humain et économique du traitement d'un patient âgé, il existe un vrai dilemme : le traitement est généralement plus coûteux pour une personne âgée notamment en termes de risque EIG avec des hospitalisations itératives. Cependant, le coût du non traitement de cette catégorie de patients peut conduire à un risque de dépendance fonctionnelle, celle-ci étant par nature extrêmement coûteuse.
La prise en charge du cancer de la personne âgée devient un enjeu de santé publique majeur. De cette problématique émanent de nombreuses questions : mon patient âgé va-t-il mourir avec son cancer ou à cause de son cancer ? Mon patient peut-il tolérer le stress de la thérapie anti-cancéreuse ? Mon traitement apporte-il plus de préjudice que de bénéfice ?

5) Objectif

L'objectif principal de notre étude était de décrire le profil de sécurité des chimiothérapies adjuvantes et néo-adjuvantes chez le sujet âgé traité entre 2015 et 2020 au Centre François Baclesse de Caen pour une néoplasie mammaire.

II. MATERIEL ET METHODES

1) Design de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective, mono-centrique, descriptive et analytique.

2) Population

Nous avons inclus tous les patients traités au Centre François Baclesse de Caen pour une néoplasie mammaire localisée entre janvier 2015 et juillet 2020.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient dont l'âge était égal ou supérieur à 70 ans, atteint d'un cancer du sein localisé avec une indication à une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : patients de moins de 70 ans, patients non opérables, prescription d'hormonothérapie (HT) néoadjuvante, maladie métastatique.

3) Critères de jugement et variables étudiées

L'objectif principal de notre étude était de décrire en termes de type, fréquence et grade, les EIG des chimiothérapies. Les EIG étaient définies comme la survenue d'une toxicité dont le grade défini par le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) version 4.03, était supérieur ou égal à 3, c'est-à-dire entrainant une incapacité importante, une hospitalisation, un risque vital voire un décès (Annexe 4. CTCAE 4.03. Exemple d'effets indésirables hématologiques et infectieux.).

Les objectifs secondaires étaient d'étudier :

- L'impact de la survenue d'un EIG sur le déroulement de la chimiothérapie (arrêt, adaptation, poursuite)
- Incidence de survenue d'un EIG chez les patients ayant bénéficié d'une évaluation oncogériatrique au préalable et chez ceux qui n'en n'avaient pas eu.
- Recherche de facteurs de risques de survenue d'EIG.

Les données suivantes ont été recueillies à partir de dossiers patients informatisés :
- Caractéristiques médicales des patients : âge, sexe, score OMS (Annexe 5. Score OMS) à l'initiation du traitement, présence d'une polypathologie, définie par la présence de plusieurs maladies chroniques en plus de la néoplasie (0,1,2, supérieures ou égales à 3), polymédication, définie comme la prise d'au moins 3 médicaments.
- Caractéristiques du cancer : type histologique, expression de HER2.
- Paramètres nutritionnels : poids, IMC, albuminémie.
- Paramètres biologiques : créatininémie, clairance de la créatininémie selon la formule du CKD-EPI, taux d'hémoglobine, taux absolu de lymphocyte.
Ces données étaient recueillies sur les bilans biologiques initiaux avant l'initiation de la chimiothérapie.
- Caractéristiques des traitements reçus : protocole de traitement, profil adjuvant ou néo-adjuvant, présence d'une adaptation de dose initiale.
- Caractéristiques des EIG : présence, grade, type, impact sur le déroulement du traitement (arrêt, ajustement, poursuite), hospitalisation requise ou non.
- Évaluation oncogériatrique : consultation effectuée ou non, score G8 (Annexe 1), avis de l'oncogériatre.

En accord avec la réglementation, notre étude a été enregistré auprès de la CNIL. Tous les patients (à l'exception des patients décédés) ont reçu une note par courrier avec une possibilité de refus. Toutes les données recueillies ont été anonymisées pour l'analyse statistique.

4) Analyse statistique

- Objectif principal

Nous avons mené une analyse descriptive des EIG par type, grade et fréquence de manière globale.

- Objectif secondaire

Les caractéristiques et la fréquence de survenue des EIG étaient décrits en fonction de la réalisation d'une consultation oncogériatrique, puis comparés à l'aide du test du Chi2, ou test exact de Fisher si les effectifs étaient trop faibles.
Les données qualitatives (pourcentages) ont été comparées par un test du Chi2 si les effectifs le permettaient, en simple descriptif sinon. L'impact d'une survenue d'un EIG sur le déroulement du traitement était décrit par des fréquences et pourcentages.

Nous avons ensuite comparé de manière multivariée par régression logistique, ajustée sur la réalisation d'une consultation oncogériatrique, pour identifier les facteurs prédictifs de survenue d'un EIG. Les variables retenues dans ce modèle étaient celles présentant une association significative selon un risque bilatéral de 10% en analyse bivariée.

III. RESULTATS

1) Caractéristiques de la population

De janvier 2015 à juillet 2020, 216 patients ont été inclus dans notre étude comprenant 209 femmes et 7 hommes. L'âge médian au diagnostic était de 73 ans [71-76]. La majorité des patients étaient en excellent état général (EG) OMS 0 (57,4%) ou 1 (38,9%). Un quart des patients présentaient plus de 3 pathologies chroniques. La plupart des patients (59%) avaient au moins 3 médicaments dans leur traitement habituel (Tableau 1a). Quarante-neuf patients (22,7%) ont bénéficié d'un protocole de chimiothérapie en situation néo-adjuvante. Le protocole par EC 100 (epirubicine-cyclophosphamide-docétaxel) était le plus prescrit (25,5%) suivi du protocole docétaxel-cyclophosphamide (14,4%) (Figure 1) (Tableau 1b). Trois patients (1,4%) ont bénéficié d'une adaptation initiale avec réduction de dose. Aux dernières nouvelles, 176 (81,5%) étaient en rémission complète (Tableau 1a).

Tableau 1a. Caractéristiques générales de la population

	n/med	%/EIQ	N*
Age médian (années)	73	[71-76]	216
Sexe			216
F	209	96,8	
M	7	3,2	
OMS			216
0	124	57,4	
1	84	38,9	
2	8	3,7	
Polypathologies			216
0	39	18,1	
1	60	27,8	
2	62	28,7	
3 ou plus	55	25,5	
Poids (kg)	69	[61-80]	216
IMC (Kg/m2)	27,26	[23,9-30,1]	216
Polymédication			216
Non	89	41,2	
Oui	127	58,8	
Paramètres biologiques			
Albuminémie (g/L)	41	39-43]	112
Créatininémie (µmol/L)	65,5	[57,5-76]	215
Clairance CKD EPI (mL/min)	80	[68-88]	215
Taux de lymphocytes (/mm3)	1813,5	[1473,75-2273]	216
Hb (g/dL)	13,5	[12,7-14]	216
Type histologique			
CCI	177	81,9	216
CLI	29	13,4	
Autre	10	4,6	
Expression HER2+	51	23,6	216
Consultation oncogériatrique			216
Non	108	50	
Oui	108	50	
Score G8	14,5	[14-16]	118
Consultation oncogériatrique			108
Favorable	69	64,5	
Non favorable	1	0,9	
Sous réserve	38	35,2	
État aux dernières nouvelles			216
Rémission complète	176	81,5	
Progression	13	6	
Décès	27	12,5	

*données disponibles

Avec : IMC = index de masse corporelle, Hb = taux d'hémoglobine, CCI= carcinome canalaire infiltrant, CLI= carcinome lobulaire infiltrant, HER2= Human epidermal growth factor receptor 2,

Tableau 1b. Caractéristiques du traitement reçu

	n/Med	%/EIQ	N*
Chimiothérapie			216
Néo-adjuvant	49	22,7	
Adjuvant	167	77,3	
Chimiothérapie			216
EC-D	55	25,5	
DC	31	14,4	
EC-Paclitaxel	22	10,2	
EC-Paclitaxel-Trastuzumab	5	2,3	
EC-D-Trastuzumab	4	1,9	
EC	1	0,5	
E-D	1	0,5	
FEC-Paclitaxel	13	6	
FEC-Paclitaxel-Trastuzumab	2	0,9	
FEC-D	17	7,9	
FEC-D-Trastuzumab	9	4,2	
Paclitaxel	25	11,6	
Paclitaxel-Trastuzumab	30	13,9	
DC- Trastuzumab	1	0,5	
Type de thérapie			216
Monothérapie	31	14,4	
Polythérapie	185	85,6	
Adaptation de dose initiale			216
Non	213	98,6	
Oui	3	1,4	

*données disponibles
Avec : E= epirubicine C= cyclophosphamide, D= Doxétaxel.F = fluoro-uracile

2) Effets indésirables graves

Parmi les 216 patients, 38% (n=82) ont présenté un EIG, majoritairement de grade 3 (89%). Un EIG ayant conduit au décès a été retenu chez 2 patients. Les EIG les plus fréquemment rencontrés étaient l'asthénie de grade 3 (34,1%), la survenue d'une infection (19,5%) et d'une hématotoxicité (16%). Dans 11% des EIG, il existait une complication digestive, dans la plupart des cas il s'agissait de diarrhées. Parmi les autres EIG, nous avons rapporté : 1 cas d'insuffisance rénale aiguë de grade 3, 1 embolie pulmonaire de grade 4, 5 patients ont présenté une neuropathie sensitive de grade 3 (Figure 2). Ces EIG ont entrainé une hospitalisation dans 40,2% des cas.

Suite à la survenue d'un EIG, nous avons constaté un arrêt du protocole de chimiothérapie pour 41,5% des patients, une adaptation du protocole pour 40% (diminution de dose, ou remplacement de la chimiothérapie) (Tableau 1c).

Concernant la population masculine, 4 sujets sur 7 ont présenté un EIG, tous de grade 3, 1 ayant entrainé une hospitalisation et tous conduisant à l'arrêt du traitement.

Tableau 1c. Caractéristiques des EIG.

	n	%	N*
EIG			216
Non	134	62	
Oui	82	38	
Grade de sévérité			82
3	73	89	
4	7	8,5	
5	2	2,4	
Type d'EIG			82
Général	28	34,1	
Infectieuses	16	19,5	
Hématologique	13	15,9	
Digestive	9	11	
Néphrologique	1	1,2	
Cardio-vasculaire	3	3,7	
Pulmonaire	3	3,7	
Cutanéo-muqueuse	3	3,7	
Neurologique	5	6,1	
Ophtalmologique	1	1,2	
Modification protocole			82
Aucun	15	18,3	
Ajustement	33	40,2	
Arrêt	34	41,5	
Hospitalisation pour EIG			82
Non	49	59,8	
Oui	33	40,2	

*données disponibles
Avec : EIG= Effet indésirable grave

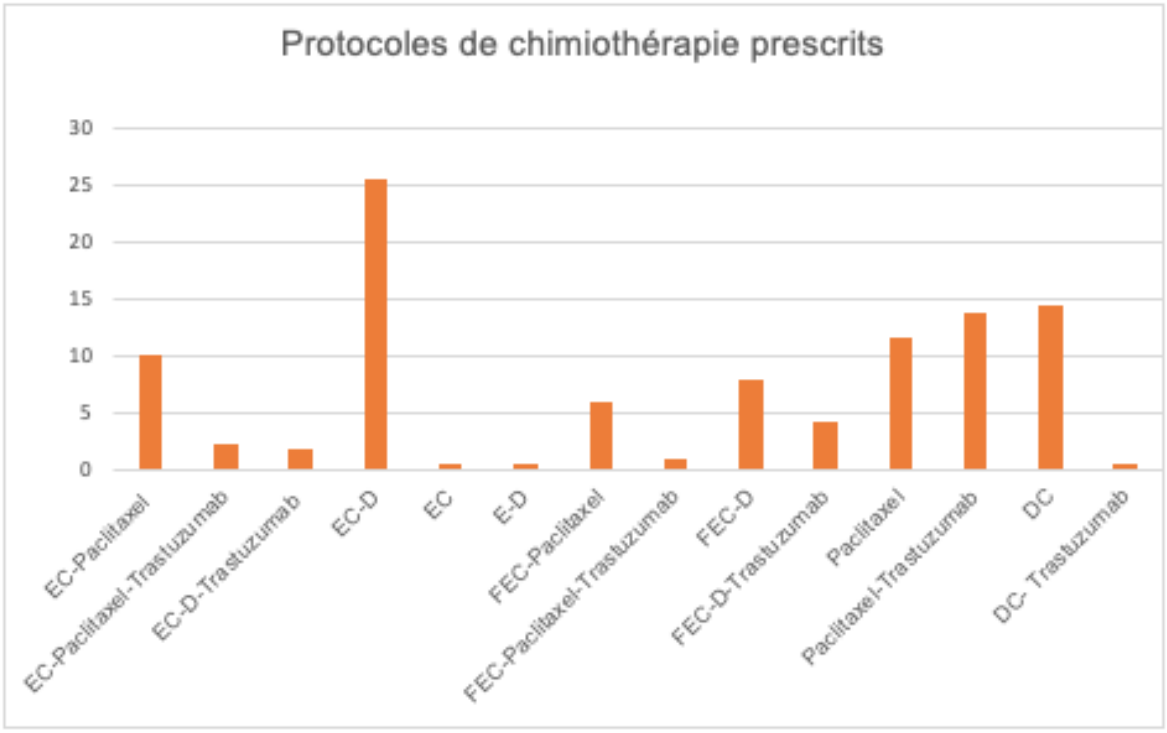


Figure 1. Protocole de chimiothérapie prescrit

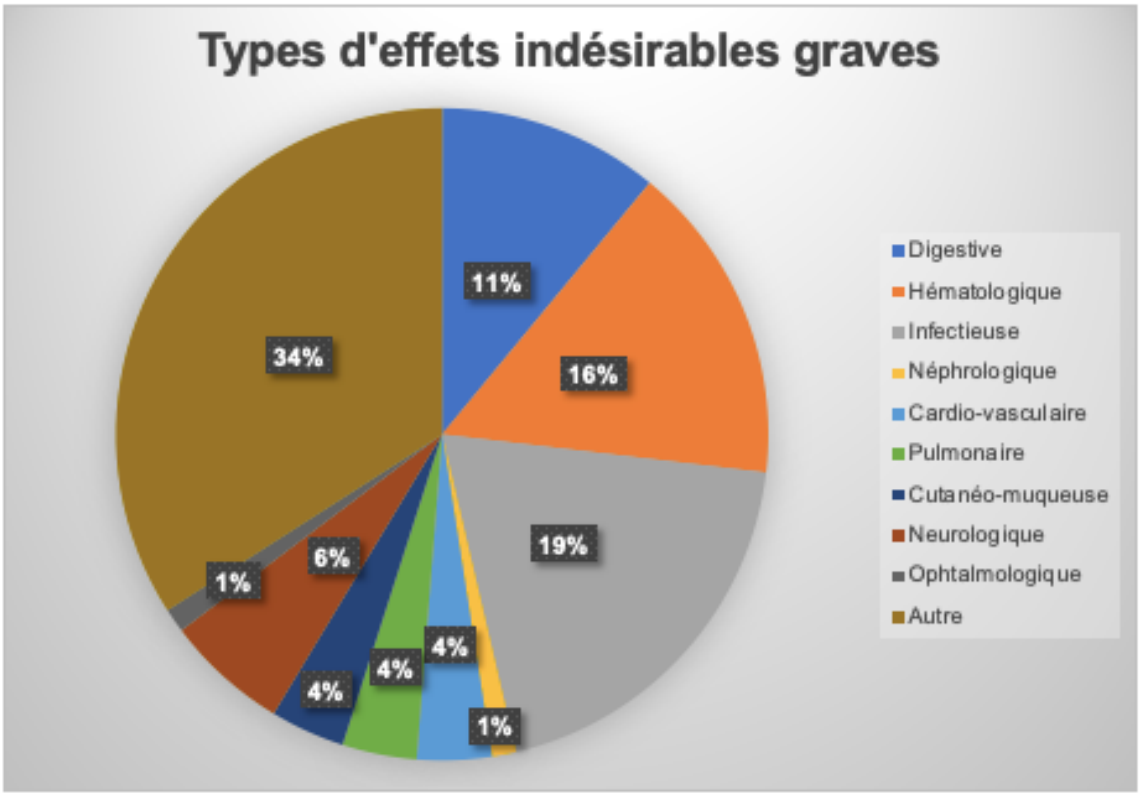


Figure 2. Types d'EIG

3) Évaluation d'oncogériatrique

Le score G8 médian de nos patients était de 14,5 [14-16]. La moitié des patients ont bénéficié d'une consultation d'oncogériatrie. Parmi ces patients, l'avis de l'oncogériatre était favorable dans 64,5% des cas et réservé pour 35,2%. (Tableau 1a)

Les patients ayant bénéficié d'une consultation oncogériatrique avaient significativement plus de polypathologies (36,1% vs 14,8%, p=0,0017) et plus de polymédication (70,4% vs 47,2%, p=0,00091) (Tableau 2). La fréquence de survenue d'un EIG était similaire dans les 2 groupes (36,1% vs 39,8%, p=0,67). La survenue d'un EIG chez des patients ayant eu recours à l'avis oncogériatrique entrainait plus souvent des arrêts de protocole de traitement (56,4% vs 27,9, p=0,032) (Tableau 2a).

Tableau 2a. Caractéristiques générales de la population en fonction de la consultation d'oncogériatrie.

	Consultation non réalisée n=108	Consultation réalisée n=108	p
	Med/n (%/EIC)	**Med/n (%/EIC)**	
Age	71,5 [70-73]	75[73-77,3]	**<0,0001**
Sexe			1
F	104 (96,3)	105 (97,2)	
M	4 (3,7)	3 (2,8)	
OMS			**<0,0001**
0	82 (75,9)	42 (38,9)	
1	26 (24,1)	58 (53,7)	
2	0	8 (7,4)	
Polypathologies			**0,0017**
0	23 (21,3)	16 (14,8)	
1	38 (35,2)	22 (20,4)	
2	31 (28,7)	31 (28,7)	
3 ou plus	16 (14,8)	39 (36,1)	
Poids (kg)	69 [62-78,5]	69 [60-80]	0,73
Polymédication			**0,00091**
Non	57 (52,8)	32 (29,6)	
Oui	51 (47,2)	76 (70,4)	
Traitement			0,52
Néo-adjuvant	22 (20,4)	27 (25)	
Adjuvant	86 (79,6)	81 (75)	
Chimiothérapie			NA
EC-Paclitaxel	7 (6,5)	15 (13,9)	
EC-Paclitaxel-Trastuzumab	1 (0,9)	4 (3,7)	
EC-D-Trastuzumab	2 (1,9)	2 (1,9)	
EC-D	42 (38,9)	13 (12)	
EC	0	1 (0,9)	
E-D	1 (0,9)	0	
FEC-Paclitaxel	10 (9,3)	3 (2,8)	
FEC-Paclitaxel-Trastuzumab	1 (0,9)	1 (0,9)	
FEC-D	12 (11,1)	5 (4,6)	
FEC-D-Trastuzumab	5 (4,6)	4 (3,7)	
Paclitaxel	6 (5,6)	19 (17,6)	
Paclitaxel-Trastuzumab	12 (11,1)	18 (16,7)	
DC	9 (8,3)	22 (20,4)	
DC- Trastuzumab	0	1 (0,9)	
Type de thérapie			**0,0019**
Monothérapie	7 (6,5)	24 (22,2)	
Polythérapie	101 (93,5)	84 (77,8)	
Adaptation de dose initiale			1
Non	107 (99,1)	106 (98,1)	
Oui	1 (0,9)	2 (1,9)	

Tableau 2b. Caractéristiques des EIG en fonction de la consultation d'oncogériatrie.

	Consultation non réalisée n=108	Consultation réalisée n=108	p
	Med/n (%/EIC)	Med/n (%/EIC)	
EIG			0,67
Non	65 (60,2)	69 (63,9)	
Oui	43 (39,8)	39 (36,1)	
Grade de sévérité			0,72
3	37 (86)	36 (92,3)	
4	5 (11,6)	2 (5,1)	
5	1 (2,3)	1 (2,6)	
Type d'EIG			0,11
Digestive	2 (4,7)	7 (17,9)	
Hématologique	7 (16,3)	6 (15,6)	
Infectieuse	11 (25,6)	5 (12,8)	
Néphrologique	0	1 (2,6)	
Cardio-vasculaire	3 (7)	0	
Pulmonaire	1 (2,3)	2 (5,1)	
Cutanéo-muqueuse	0	3 (7,7)	
Neurologique	3 (7)	2 (5,1)	
Ophtalmologique	1 (2,3)	0	
Autre	15 (34,9)	13 (33,3)	
Modification protocole			**0,032**
Aucun	10 (23,3)	5 (12,8)	
Ajustement	21 (48, 8)	12 (30,8)	
Arrêt	12 (27,9)	22 (56,4)	
Hospitalisation pour EIG			0,32
Non	23 (53,5)	26 (66,7)	
Oui	20 (46,5)	13 (33,3)	

4) Facteurs de risque de développer un EIG

Les patients présentant des polypathologies n'avaient pas plus d'EIG (23,9% vs 28% d'EIG chez les patients ayant plus de 3 polypathologies, p=0,36). L'état nutritionnel n'était pas associé à la survenue d'un EIG. Il n'était pas observé plus d'EIG chez les patients avec polymédication (54,5% vs 65,9%, p=0,13).

Les patients ayant une créatininémie plus élevée avaient significativement plus de risque de survenue d'un EIG (p=0,0082) (Tableau 3).

Tableau 3. Facteurs de risque de développer un EIG.

	EIG absent n=134	EIG présent n=82	p
	Med/n (%/EIC)	Med/n (%/EIC)	
Age	73 [71-76]	73 [71-77]	0,64
Sexe			0,43
F	131 (97,8)	78 (95,1)	
M	3 (2,2)	4 (4,9)	
OMS			0,19
0	83 (61,9)	41 (50)	
1	46 (34,3)	38 (46,3)	
2	5 (3,7)	3 (3,7)	
Polypathologies			0,36
0	29 (21,6)	10 (12,2)	
1	35 (26,1)	25 (30,5)	
2	38 (28,4)	24 (29,3)	
3 ou plus	32 (23,9)	23 (28)	
Poids (kg)	69 [61,25-77]	70 [60- 80]	0,8
Albuminémie (g/L)	41 [39-43]	41 [40-43]	0,66
IMC (kg/m2)	27,46 [24,12-30]	26,76 [24-30,3]	0,63
Créatininémie (µmol/L)	63 [56,6-72]	67,85 [60-81]	**0,0082**
Clairance CKD-EPI (mL/min)	81 [71-88]	77,4 [64,2-87]	0,057
Taux de lymphocytes (/mm3)	1835 [1510-2400]	1769 [1450-2230]	0,56
Hb (g/dl)	13,5 [12,7-14]	13,3 [12,6-14]	0,48
Polymédication			0,13
Non	61 (45,5)	28 (34,1)	
Oui	73 (54,5)	54 (65,9)	
Traitement			0,71
Néo-adjuvant	32 (23,9)	17 (20,7)	
Adjuvant	102 (76,1)	65 (79,3)	
Type de thérapie			0,49
Monothérapie	17 (12,7)	14 (17,1)	
Polythérapie	117 (87,3)	68 (82,9)	
Adaptation de dose initiale			0,29
Non	131 (97,8)	82 (100)	
Oui	3 (2,2)	0	
Consultation oncogériatrique			0,67
Non	65 (48,5)	43 (52,4)	
Oui	69 (51,5)	39 (47,6)	
Score G8	15 [14-16]	14,5 [13-15]	0,18

Avec : Hb= taux d'hémoglobine, EIG= Effet indésirable grave

En analyse multivariée, une augmentation de 10 points du taux de créatinine était significativement associée avec une augmentation du risque de survenue d'EIG (p=0,021, OR 1,25, [1.04-1.51]). Le fait d'avoir bénéficié d'une consultation d'oncogériatrie n'était pas significativement associé à une réduction du risque de survenue d'EIG (p=0,082, OR 0,55, [0.28-1.07]). L'âge, la polypathologie, la polymédication n'étaient pas significativement associés à un risque majoré d'EIG (Tableau 4).

Tableau 4. Facteurs de risques de développer un EIG en analyse uni et multivariée.

	Univarié			Multivarié		
	OR	**95% CI**	**p**	**OR**	**95% CI**	**p**
Age	1,05	[0.97-1.13]	0,23	1,06	[0.97-1.16]	0,22
OMS						
0	1					
1	1,67	[0.95-2.96]	0,077			
2	1,21	[0.24-5.2]	0,8			
Polypathologies	1,99	[0.94-4.52]	0,084	1,7	[0.73-4.23]	0,23
IMC (kg/m2)	0,99	[0.93-1.04]	0,59			
Albuminémie (g/l)	1,04	[0.92-1.17]	0,56			
Créatininémie(µmol/L) (+10 pt.)	**1,22**	[1.10-1.48]	**0,013**	**1,25**	[1.04-1.51]	**0,021**
Polymédication	1,61	[0.92-2.87]	0,1	1,27	[0.65-2.49]	0,48
Traitement						
Néo-Adjuvant	1					
Adjuvant	1,2	[0.62-2.37]	0,59			
Polythérapie	0,71	[0.33-1.54]	0,37			
Consultation oncogériatrique	0,85	[0.49-1.48]	0,58	0,55	[0.28-1.07]	0,082
Score G8 (+1 pt.)	0,87	[0.68-1.12]	0,28			

IV. DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était de décrire les EIG des chimiothérapies adjuvantes et néo-adjuvantes chez le sujet âgé traité pour un cancer du sein.

Notre étude montre que plus d'un tiers de notre population a présenté un EIG au cours de son traitement avec une nécessité d'hospitalisation dans 40% des cas. Les principaux EIG étaient d'ordre généraux, infectieux et hématologiques.

Parmi les EIG des traitements, on rapporte deux patients ayant présenté un EIG létal, l'un conséquence d'une pneumopathie infectieuse, l'autre dans les suites d'une

pneumopathie au paclitaxel. Les complications les plus fréquentes étaient des asthénies de grade 3 décrites dans le CTCAE 4.03 comme non améliorées par le repos limitant les activités quotidiennes et la capacité à prendre soin de soi-même. Les complications infectieuses étaient pour la plupart des neutropénies fébriles.
Nous avons montré qu'une créatinémie augmentée était un facteur de risque d'EIG. Par ailleurs, une consultation oncogériatrique, bien qu'à la limite de la significativité, avait tendance à être un facteur protecteur d'EIG.

Notre étude présente l'avantage de répondre à une question pratique du quotidien permettant de réfléchir à une amélioration de nos pratiques et de la prise en charge de ces sujets âgés.
Nous avons ajusté notre analyse avec le paramètre de la consultation oncogériatrique. En effet, les patients ayant bénéficié d'une consultation et ceux n'en ayant pas eu représentent des populations différentes : les patients ayant eu une consultation étaient plus âgés, en moins bon EG, présentaient plus de polypathologies, avaient plus de polymédication. Cet ajustement permettait de limiter un éventuel biais de confusion.

Notre étude présente de nombreuses limites. Il s'agissait d'une étude rétrospective à effectif limité, monocentrique. Il existait un manque de puissance pour de nombreuses données : nombre limité d'hommes, faible effectif de monothérapie et d'adaptation initial du traitement, ne permettant pas de montrer des résultats significatifs.
Il existait pour certains paramètres de nombreuses données manquantes, notamment avec le recueil, non systématique du score G8 ou encore le taux d'albuminémie non systématiquement prescrit.
Il existait un biais de classement dans le recueil des grades des EIG, en effet, l'évaluation des EIG selon le CTCAE 4.03 n'étant pas systématique en pratique courante, il a donc fallu interpréter, de manière la moins subjective possible, les descriptions des EI dans les comptes rendus d'hospitalisation afin de les grader.
Enfin, il existait un biais de sélection par l'oncologue lui-même qui de par son expérience, sa pratique, est au final celui à qui revient la décision et le choix du type de traitement.

Il n'existe pas de définition universelle du « sujet âgé ». D'un point de vue pratique, on considère qu'à partir de l'âge de 70 ans, des changements physiologiques significatifs

s'opèrent entrainant une modification de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique (11,12). C'est pour cette raison que nous avons choisi cette borne de 70 ans et plus dans notre travail.

Concernant les EIG, notre étude retrouvant une incidence de 38% d'EIG en grande majorité de grade 3. L'étude prospective de Hurria et ses collègues (27) montrait des résultats similaires en termes de types d'EIG avec 39% EIG de grade 3 dont une majorité d'EIG hématologiques, infectieux et généraux (asthénie de grade 3 et plus).
Notre étude présentait des EIG hématologiques fréquents, représentant 19% de tous les EIG. Nous n'avions pas recueilli dans nos données la présence d'une prescription de facteurs de croissance (GCSF) ou non. Actuellement, leur prescription est recommandée, dans cette classe d'âge et notamment depuis la survenue des colites neutropéniques au docétaxel. Il pourrait être intéressant de regarder l'impact de la prescription des GCSF sur les EIG hématologiques.
Les EIG hématologiques et infectieux ont pu être moins présents ou moins graves pour les populations traitées par les protocoles EC-docétaxel en raison des ajustements de ces protocoles ces dernières années : suite aux colites neutropéniques, une diminution des doses de docétaxel à 75mg/m2 dans certains centres et mise en place quasiment systématique des GCSF (30). Également, suite à l'arrêt de l'administration de fluoro-uracile initialement utilisé dans le protocole FEC devant le risque d'EIG chez les patients présentant un déficit en DPD (31,32).

Concernant les différents types histologiques de cancer du sein : le type histologique le plus fréquent de notre population était le CCI. Cependant, 13% de notre population présentait un CLI. Ce type histologique est connu pour être peu chimiosensible car peu proliférant. Le bénéfice de l'ajout d'une chimiothérapie pour les sujets âgés atteints de ce type histologique pourrait donc se discuter (33,34).
L'étude de Taira et ses collègues s'intéressa à l'impact de la chimiothérapie adjuvante des formes HER2+ des sujets âgés sur la qualité de vie. Cette étude prospective comparait les conséquences sur la qualité de vie du trastuzumab adjuvant en monothérapie à la chimiothérapie standard associée au trastuzumab. Les effets délétères de la chimiothérapie sur la qualité de vie globale, sur la capacité physique et son impact psychologique perduraient jusqu'à un an après la fin du traitement et

étaient significativement moins importants dans le groupe monothérapie par trastuzumab seul (35).

L'évaluation nutritionnelle de notre étude était réalisée par le recueil du poids, de l'IMC et de l'albuminémie. Il a été rapporté dans de nombreuses études (36,37) qu'un état nutritionnel mauvais est un facteur de risque majeur de toxicité chimio-induite et donc de décès précoce. Ce paramètre n'était pas significatif dans notre étude. Il semblerait que le recueil sur score MNA (Annexe 7. Dépistage Mini-Nutritional Assessment (MNA).) soit plus pertinent pour l'évaluation de ce critère que les paramètres que nous avons choisis. Par ailleurs, ce score explore des domaines au-delà de l'aspect nutritionnel pur, il couvre également des aspects tels la polymédication, la mobilité, l'aspect neuropsychologique, domaines associés avec la survenue de décès précoce (38-41).
La dénutrition et l'état inflammatoire du sujet atteint d'une néoplasie ont également été démontrés comme facteurs de risques d'EIG hématologiques chimio-induits (42).

Nous avions inclus sept hommes dans notre étude dont 4 ont présenté un EIG, tous conduisant à l'arrêt de la chimiothérapie.
Le cancer du sein chez l'homme est rare, représentant 1% de l'ensemble les cancers du sein (43). Le sexe masculin a été démontré comme étant un facteur de risque de complication et de décès précoce dans l'année suivant une chimiothérapie (44).
Avec notre faible effectif, nous manquions de puissance pour pouvoir montrer une différence.

Concernant l'avis oncogériatrique, le fait d'avoir bénéficié d'une consultation d'oncogériatrie semble être un facteur protecteur de la survenue d'EIG, cependant étant à la limite de la significativité.
Parmi les patients ayant eu une consultation d'oncogériatrie et ayant présenté un EIG, ce dernier entrainait 56% d'arrêt total du traitement.
Les recommandations de l'ASCO (23) pour la prise en charge d'un patient recevant de la chimiothérapie soulignent la nécessité une prise en charge dédiée par évaluation gériatrique pour les plus de 65 ans afin d'identifier les vulnérabilités non repérées en pratique de routine. Elles recommandent au minimum une évaluation cognitive, psychologique, nutritionnelle et des comorbidités. Elles soulignent également

l'importance du recours aux scores prédictifs tels le CRASH ou le CRAG score (45) afin de prédire le risque de toxicité chimio-induite. Ces scores sont utiles pour la décision du clinicien.

On ne peut réduire une indication de chimiothérapie à l'âge seul. Cette population de sujet âgé étant par nature très hétérogène, une évaluation pratique, simple et rapide par l'oncologue lors de sa première consultation est nécessaire. De nombreux outils faciles et utiles en pratique courante (G8, score CRAG, score CRASH, MNA...) peuvent aiguiller aisément le clinicien sans avoir pour autant recours à une EGA, couteuse en temps et en moyens.

Il est nécessaire de mettre en place des parcours dédiés à cette population fragile de patient. On peut citer l'essai CAPRI qui évalua, pour le cas des thérapies orales, un dispositif de suivi des patients se composant de deux infirmières de coordination et de deux portails internet à destination du patient et des professionnels. Il a démontré sa plus-value par l'amélioration de la dose intensité relative, la diminution des toxicités, la réduction de la fréquence et du temps d'hospitalisation (46).

L'un des axes du troisième plan Cancer souligne l'importance de l'évolution des formations et des métiers de la cancérologie avec notamment le métier infirmier(e) clinicien(ne). Il souligne également l'importance de la prise en charge globale et personnalisée (47).

Il semble également essentiel de mettre en route des études dédiées aux sujets âgés. L'essai ASTER 70s mené par Etienne Brain et son équipe compare le bénéfice sur la survie globale de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante par rapport à une HT seule chez les femmes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein RH+, HER2- en fonction du grade génomique. Les patientes ayant un grade génomique élevé ou équivoque étaient randomisées entre HT seule ou chimiothérapie associée à l'HT. Tout au long de l'essai, la qualité de vie, l'acceptabilité, les scores gériatriques ainsi que des paramètres pharmacogénétiques et des biomarqueurs pronostiques de recherche translationnelle ont été recueillis. Les résultats de cet essai seront prochainement publiés et permettront des adaptations des schémas de traitement : escalade thérapeutique ou inversement (48,49).

On peut également citer l'essai APPALACHES, en cours : une étude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du palbociclib adjuvant concomitant à l'HT versus le traitement standard par chimiothérapie puis HT chez les patients de plus de 70 ans porteurs d'un cancer du sein de grade 2 ou 3 RH positifs, HER2 négatif.

Finalement, il semble légitime de se poser la question suivante : quel schéma adjuvant sera le plus adapté à mon patient ? Le plus toxique et le plus efficace (exemple du schéma EC-docétaxel) ou bien un schéma dont l'efficacité sera peut-être moindre mais dont le déroulement sera complet.

La survenue d'un EIG entrainait 40% d'arrêt de traitement et 40% d'adaptation soit 80% de modifications du schéma initial prévu. Ce travail note un intérêt concret dans nos pratiques de prescriptions quotidiennes. Il semble nécessaire d'adapter le parcours du sujet âgé, en ajoutant par exemple un temps infirmier dédié à l'oncogériatrie pour tout patient de plus de 70 ans puis un adressage spécifique pour EGA si besoin.
Au sein du Centre François Baclesse, la mise en place des parcours du patient atteint d'un cancer du sein s'est réalisée dans le cadre de la labellisation Eusoma. Actuellement, il existe cinq parcours différents mais aucun n'intègre systématiquement un temps oncogériatrique. L'oncologue seul, décide d'orienter ou non son patient pour avis oncogériatrique, soulignant ainsi un certain manque d'objectivité dans l'adressage.

V. CONCLUSION

Malgré un apport indéniable de la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein localisé du sujet âgé, notre étude souligne une tolérance moyenne avec un sur risque d'EIG. La décision de traitement du sujet âgé doit être inclus dans une évaluation globale et la mise en place d'un parcours dédié afin d'anticiper au mieux les EIG de la chimiothérapie semble être essentielle.

BIBLIOGRAPHIE

1) Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p.
2) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. nov 2018;68(6):394-424.
3) Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. Breast Cancer Res Treat. janv 2019;173(1):37-48.
4) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL et al (2017) SEER cancer statistics review, 1975–2014. 2017, National Cancer Institute: Bethesda, MD
5) Sylvain Papon, Catherine Beaum.Bilan démographique 2019 ,Insee Première n° 1789 - Janvier 2020.
6) Suivi du dispositif de prise en charge et de recherche clinique en oncogériatrie / État des lieux au 1er janvier 2015, appui à la décision, INCa, mars 2015
7) Giordano SH, Duan Z, Kuo Y-F, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and Outcomes of Adjuvant Chemotherapy in Older Women With Breast Cancer. JCO. 20 juin 2006;24(18):2750-6.
8) Collège National des Enseignants de Gériatrie.
9) Soleymani Dagmar, Berrut Gilles, Campéon Arnaud. Promouvoir la participation sociale des personnes âgées. La Santé en action, Mars 2018, n°443, 52p.
10) LF Hutchins, JM Unger, JJ Crowley , etal : Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials N Engl J Med 341: 2061– 2067,1999
11) Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. The Oncologist. juin 2000;5(3):224-37.
12) Bégaud B. et al. : Does age increase the risk of adverse drug reaction? Br. J. Clin. Pharmacol ;2002; 54 : 548-552
13) Sirois C, Ouellet N. La déprescription chez les aînés et le rôle des infirmières pour tendre vers des polymédications appropriées, une revue narrative de la littérature. Revue Francophone Internationale de Recherche Infirmière. mars 2018;4(1):20-9.
14) HAS Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée, Septembre 2014.

15) Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. J Clin Oncol. 20 mai 2011;29(15_suppl):9001-9001.
16) Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. J Support Oncol. 2003;1(4 Suppl 2):18-24.
17) Kim J, Hurria A. Determining chemotherapy tolerance in older patients with cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(12):1494-502.
18) Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The Oncodage Prospective Multicenter Cohort Study. Williams BO, éditeur. PLoS ONE. 11 déc 2014;9(12):e115060.
19) Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. J Clin Oncol. 20 août 2014;32(24):2595-603.
20) CailletP, PamoukdjianF, ObraztsovaA etal. Comprehensive geriatric assessment in cancer patients. In: Pilotto A, Martin FC. Comprehensive Geriatric Assessment. Cham (Suisse): Springer International Publishing; 2018. http://link.springler.com/10.1007/978-3- 319-62503-4
21) Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol. 2014;32(24):2595-603.
22) 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. 20 mai 2012;30(15):1829-34.
23) 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. août 2018;36(22):2326-47.
24) Derks MGM, Velde CJH, Giardiello D, Seynaeve C, Putter H, Nortier JWR, et al. Impact of Comorbidities and Age on Cause-Specific Mortality in Postmenopausal Patients with Breast Cancer. The Oncol [Internet]. juill 2019 [cité 26 août 2021];24(7).
25) Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of Older and Younger Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: The Cancer and Leukemia Group B Experience. JCO. 20 août 2007;25(24):3699-704.
26) 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. JCO. 10 juill 2016;34(20):2366-71.

27) 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. JCO. 1 sept 2011;29(25):3457-65.
28) Khan AJ, Haffty BG. Issues in the Curative Therapy of Breast Cancer in Elderly Women. Seminars in Radiation Oncology. oct 2012;22(4):295-303.
29) Code de la santé publique (article R. 5141-92 3)
30) Les taxanes dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques et conduites à tenir pour la prévention, le suivi et la gestion de certains effets indésirables potentiellement graves .Avis d'experts .16 octobre 2017
31) Barin-Le Guellec C, Lafay-Chebassier C, Ingrand I, Tournamille J-F, Boudet A, Lanoue M-C, et al. Toxicities associated with chemotherapy regimens containing a fluoropyrimidine: A real-life evaluation in France. European Journal of Cancer. janv 2020;124:37-46.
32) Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine: recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - point d'Information. https://www.ansm.sante.
33) Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004; 6**:** R149–56.
34) Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. The Lancet Oncology. janv 2007;8(1):55-62.
35) Taira N, Sawaki M, Uemura Y, Saito T, Baba S, Kobayashi K, et al. Health-Related Quality of Life With Trastuzumab Monotherapy Versus Trastuzumab Plus Standard Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Older Patients With HER2-Positive Breast Cancer. JCO. 1 août 2021;39(22):2452-62.
36) O Arrieta, RM Michel Ortega, G Villanueva-Rodríguez , etal: Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: A prospective studyBMC Cancer 10: 50,2010.
37) CMM Prado, VE Baracos, LJ McCargar , etal : Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment Clin Cancer Res 15: 2920– 2926,2009
38) DV Espino, OV Bazaldua, RF Palmer , et al : Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: Results from the Hispanic EPESE study J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61: 170– 175,2006
39) SJ Lee, SY Moody-Ayers, CS Landefeld , et al : The relationship between self-rated health and mortality in older black and white Americans J Am Geriatr Soc 55: 1624– 1629,2007

40) I Tsuji, Y Minami, PM Keyl , etal : The predictive power of self-rated health, activities of daily living, and ambulatory activity for cause-specific mortality among the elderly: A three-year follow-up in urban Japan J Am Geriatr Soc 42: 153– 156,1994
41) LI Iezzoni, ER Park, KL Kilbridge : Implications of mobility impairment on the diagnosis and treatment of breast cancer J Womens Health (Larchmt) 20: 45– 52,2011
42) J Alexandre, M Gross-Goupil, B Falissard , et al : Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy Ann Oncol 14: 36– 41,2003
43) Emile G. Cancer du sein chez l'homme : ce qui différencie les hommes des femmes. Psycho Oncologie. sept 2017;11(3):155-7.
44) Ponzetto M, Maero B, Maina P, Rosato R, Ciccone G, Merletti F, Rubenstein LZ, Fabris F. Risk factors for early and late mortality in hospitalized older patients: the continuing importance of functional status. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003 Nov;58(11):1049-54.
45) 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. 1 juill 2012;118(13):3377-86.
46) Mir O, Ferrua M, Fourcade A, Mathivon D, Duflot-Boukobza A, Dumont SN, et al. Intervention combining nurse navigators (NNs) and a mobile application versus standard of care (SOC) in cancer patients (pts) treated with oral anticancer agents (OAA): Results of CapRI, a single-center, randomized phase III trial. JCO. 20 mai 2020;38(15_suppl):2000-2000.
47) Plan Cancer 2014-2019. Rapport de synthèse IGAS N°2019-104R/IGESR N°2020-103.
48) Brain E, Baffert S, Bonnefoi H, Cottu P, Girre V, Lacroix-Triki M, et al. Abstract OT3-3-10: ASTER 70s: Benefit of adjuvant chemotherapy for oestrogen receptor-positive HER2-negative breast carcinoma in women over 70 according to Genomic Grade. A French UNICANCER Geriatric Oncology Group (GERICO) and Breast Group (UCBG) multicentre phase III trial. In: Ongoing Trials Poster Session Abstracts [Internet]. American Association for Cancer Research; 2012.
49) Liedtke C, Hatzis C, Symmans WF, Desmedt C, Haibe-Kains B et al. (2009) Genomic grade index is associated with response to chemotherapy in patients with breast cancer. J Clin Oncol 27: 3185-3191. doi:10.1200/JCO.2008.18.5934. PubMed: 19364972.

ANNEXES

1) Annexe 1. Score G8

Questions	Score
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A –t'il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	
• Anorexie sévère	**0**
• Anorexie modérée	**1**
• Pas d'anorexie	**2**
Perte récente de poids (< 3 mois)	
• Perte de poids > 3 kg	**0**
• Ne sait pas	**1**
• Perte de poids entre 1 et 3 kg	**2**
• Pas de perte de poids	**3**
Indice de masse corporelle (IMC = [poids]/[taille]² en kg par m²)	
Poids = ___ kg Taille = ____ m IMC = [ ] kg par m²	
• IMC < 19	**0**
• 19 £ IMC< 21	**1**
• 21 £ IMC < 23	**2**
• IMC ³ 23	**3**
Motricité	
• Du lit au fauteuil	**0**
• Autonome à l'intérieur	**1**
• Sort du domicile	**2**
Problèmes neuropsychologiques	
• Démence ou dépression sévère	**0**
• Démence ou dépression modérée	**1**
• Pas de problème psychologique	**2**
Prend plus de 3 médicaments	
• Oui	**0**
• Non	**1**
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	
• Moins bonne	**0**
• Ne sait pas	**0,5**
• Aussi bonne	**1**
• Meilleure	**2**
Age	
• >85	**0**
• 80 – 85 ans	**1**
• < 80 ans	**2**
Score = [ ] /18 Le score est égal à la somme des scores obtenus pour chaque question Pour un résultat < ou égal à 14/18 « Une évaluation gériatrique est recommandée »	

2) Annexe 2. Index de comorbidités de Charlson ajusté par Quan.

Maladie	Score
Infarctus du myocarde	0
Insuffisance cardiaque	2
Maladie vasculaire	0
Maladie neuro vasculaire	0
Démence	2
Bronchopneumopathie chronique obstructive	1
Pathologie rhumatismale	1
Ulcère gastro-duodénal	0
Hépatopathie peu sévère	2
Diabète sans complications	0
Diabète avec complications	1
Hémiplégie, paraplégie	2
Néphropathie	1
Cancer (y compris lymphome ou leucémie)	2
Hépatopathie modérée à sévère	4
Tumeur maligne métastatique	6
VIH	4
Score maximal	**24**

3) Annexe 3. Échelle d'évaluation des comorbidités CIRS-G.

Système d'organes	Score
Cardiaque (cœur uniquement)	1 à 4
Hypertension artérielle (score basé sur la sévérité; les lésions organiques sont cotées séparément)	1 à 4
Vasculo-hématopoïétique (sang, vaisseaux sanguins et cellules sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions)	1 à 4
Appareil respiratoire (poumons, bronches, trachée sous le larynx)	1 à 4
Ophtalmologique et ORL (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx)	1 à 4
Ophtalmologique et ORL (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx)	1 à 4
Appareil gastro-intestinal inférieur (intestins, hernies)	1 à 4
Hépatique (foie et voies biliaires)	1 à 4
Rénal (uniquement les reins)	1 à 4
Appareil génito-urinaire (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)	1 à 4
Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau)	1 à 4
Nerveux central et périphérique (cerveau, moelle épinière, nerfs; hors démence)	1 à 4
Endocrino-métabolique (y compris diabète, thyroïde; seins; infections systémiques; intoxications)	1 à 4
Troubles psychiatriques / comportementaux (y compris démence, dépression, anxiété, agitation/délire; psychose)	1 à 4

Règles générales pour l'évaluation de la sévérité :

0 – Aucune pathologie n'affecte ce système ou problèmes médicaux antérieurs sans importance clinique.

1 – Problème actuel léger ou problème antérieur important.

2 – Atteinte ou morbidité modérée et/ou nécessitant un traitement (de première ligne).

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

4 – Pathologie extrêmement sévère et/ou traitement immédiat requis et/ou défaillance d'un organe et /ou incapacité fonctionnelle grave.

4) Annexe 4. CTCAE 4.03. Exemple d'effets indésirables hématologiques et infectieux.

Infections and infestations					
	Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the kidney.					
Laryngitis	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an inflammatory process involving the larynx.					
Lip infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the lips.					
Lung infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the lungs.					
Lymph gland infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the lymph nodes.					

Blood and lymphatic system disorders					
	Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements.					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm3 with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm3 and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.					

https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf

5) Annexe 5. Score OMS

	Index de performance (PS) de l'OMS
0	Activité normale
1	Activité restreinte : autonome et capable de travaux légers durant la journée
2	Activité réduite de 50% : autonome mais incapable de soutenir un travail
3	Confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps : autonomie réduite
4	Confiné au lit en permanence, totalement dépendant

6) Annexe 6. Scores prédictifs de chimio-toxicité

a) Score de prédiction de toxicité sévère de la chimiothérapie *Cancer and Aging Research Group* (CARG) *toxicity tool.*

Variables	**Pondération**
Âge ≥ 72 ans	2
Cancer digestif ou urogynécologique	2
Chimiothérapie à dose standard	2
Polychimiothérapie	2
Hémoglobine (g/dl) < 11 g/dl (homme) < 10 g/dl (femme)	3
Débit de filtration glomérulaire < 34 ml/min	3
Troubles auditifs modérés à sévères	2
Au moins une chute dans les 6 derniers mois	3
Aide partielle ou totale dans la prise des médicaments	1
Difficultés à la marche	2
Limitation des activités sociales	1
Score total	**Risque de chimiotoxicité (%)**
0-5	30
6-9	52
10-19	83

b) Chemotherapy Risk. Assessment Scale for High. Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH Score)

	Points		
Facteurs prédictifs	0	1	2
Score hématologique			
PA diastolique			
IADL			
LDH (U/L)			
Chimiotoxicité			
Score non hématologique			
OMS			
MMS			
MNA			
Chimiotoxicité			

Avec : PA= pression artérielle, IADL= Instrumental activities of daily living, LDH= lactate deshydrogenase, MMS= Mini Mental Health Status, MNA= Mini Nutritionnal Assessement

7) Annexe 7. Dépistage Mini-Nutritional Assessment (MNA).

Dépistage qui repose sur 6 questions (A à F), avec une notation maximum de 14 points.

- si le score est supérieur ou égal à 12 : pas de problème de dénutrition

- si le score est inférieur à 12 : possibilité de malnutrition.

Dépistage
A. Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie
B. Perte récente de poids (< 3 mois) 0 = perte > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids
C. Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile
D. Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois ? 0 = oui / 1 = non
E. Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique
F. Indice de masse corporelle [IMC = poids/taille² en kg/m²] 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23
Score de dépistage (sous total max. 14 points) 12 points ou plus : normal 8-11 points ou moins : possibilité de malnutrition, continuez l'évaluation 0-7 malnutrition avérée

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Pénager Sarah

TITRE DE LA THESE **:**
Étude SENITOX : Effets indésirables graves des chimiothérapies adjuvantes et néo adjuvantes du sujet âgé pris en charge pour une néoplasie mammaire.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :
Introduction : Dix pourcents des cancers surviennent chez les sujets de plus de 85 ans. Le cancer du sein, cancer le plus fréquent chez femme présente un pic incidence à 70 ans. Devant le vieillissement de la population, il est important de mesurer la balance bénéfice/risque d'une chimiothérapie.
Méthodes : Cette étude monocentrique rétrospective a inclus tous les patients d'au moins 70 ans, atteints d'un cancer du sein localisé ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. L'objectif principal était la description des effets indésirables graves (EIG) soit la survenue d'une toxicité grade 3 minimum, définie par le Common Terminology Criteria for Adverse Event. Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'impact d'un EIG sur le traitement et d'en analyser les facteurs de risques associés.
Résultats : De janvier 2015 à juillet 2020, 216 patients ont été inclus avec un âge médian de 73 ans. Chez 38% des patients, un EIG a été rapporté, 89%de grade 3 menant à une hospitalisation dans 40% des cas. Les principaux EIG étaient les infections (19,5%) et l'hématotoxicité (16%). La survenue d'un EIG entrainait un arrêt pour 41,5% et une modification du traitement pour 40% des patients. Deux patients ont présenté un EIG létal. En analyse multivariée, une créatinémie augmentée était associée à un surrisque d'EIG (OR=1,25, 95%IC [1.04-1.51] p=0,021). Plus de 80% des patients étaient en rémission.
Conclusion : Malgré un apport indéniable de la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein localisé, notre étude souligne une tolérance moyenne avec un surrisque de toxicités graves. La décision de traitement du sujet âgé doit être inclus dans une évaluation globale.

MOTS CLES : cancer du sein, oncogériatrie, chimiothérapie adjuvante, tolérance.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS **:**
SENITOX study: Serious adverse events in older patients with early breast cancer receiving neo adjuvant and adjuvant chemotherapies.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :
Introduction: It is noted that 10% of cancers occur in the population greater than 85 years of age. Breast cancer, the most common type of female cancer, with the majority occurring in the over 70 age group. With the ageing population, it has become necessary to weigh the benefits against risks of chemotherapy.
Methods: This monocentric retrospective study included all patients of at least 70 years old with localized breast cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. The primary endpoint was to describe serious adverse effects (SAE). This was defined by at least grade 3 toxicity as stated in the Common Terminology Criteria for Adverse Event. The second endpoints were to study the consequence of a SAE on treatment and to identify the risk factors of SAE.
Results: From January 2015 to July 2020, 216 patients were included with a median age of 73. In 38% of our patients, a SAE was reported, 89% of them of grade 3, leading to a hospitalization in 40% cases. Main SAEs included infections (19,5%) and blood disorders (16%). If a SAE occurred, this led to chemotherapy being stopped in 41,5% and to modification of treatment plans in 40% of patients. Two patients had a lethal SAE. In multivariate analysis, increased creatinemia was associated with higher risk of SAE (OR=1,25, 95%IC [1.04-1.51] p=0,021). More than 80% of patients were in complete response.
Conclusion: Even with an undeniable benefit of chemotherapy in localized breast cancer treatment, our study highlights a poor tolerance with increased risk of severe toxicities. Treatment decision in elderly patients should be included in global evaluations.

KEY WORDS : breast cancer, elderly, adjuvant chemotherapy, tolerance.