

Revue

L'âge : un paramètre à prendre en compte dans le traitement des cancers

Claire Falandry¹, Marc Bonnefoy², Gilles Freyer¹

1. Service d'oncologie médicale, CH Lyon-Sud, Hospices civils de Lyon et Programme Lyonnais d'Oncologie Gériatrique (UPOG – PROLOG)

<Gilles.Freyer@chu-lyon.fr>

2- Service de gériatrie, CH Lyon-Sud, HCL et PROLOG

Durant la dernière décennie, l'importance de l'oncogériatrie en termes de publications, réunions scientifiques et autres symposiums qui lui sont régulièrement consacrés, a crû au prorata du poids démographique des personnes âgées dans la population générale. Les premières publications "historiques", enthousiastes, suggéraient que les personnes âgées atteintes de cancer ne devaient pas être privées d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique "standard" au motif du seul âge chronologique. Avec une biologie souvent plus favorable et des traitements réputés efficaces, le cancer du patient âgé ne devait pas bien longtemps résister à l'émergence de thérapeutiques, jusqu'à utilisées trop timidement, pour peu que l'on en maîtrise les toxicités, volontiers plus élevées au-delà de 70 ans qu'en deçà.

C'était sans compter, évidemment, sur la très grande variabilité clinicobiologique qui caractérise la population des patients âgés, largement sous représentée dans les études cliniques : si les traitements « standard » sont applicables

à certaines populations âgées sélectionnées, il est nécessaire de déterminer les critères de cette sélection et de proposer des thérapeutiques alternatives « adaptées », pour les populations plus fragiles.

Le patient âgé et la maladie cancéreuse : les déterminants de la prise en charge

C'est à Lodovico Balducci (*figure 1*) que l'on doit reconnaître le mérite d'avoir proposé un algorithme décisionnel simple reflétant assez bien la diversité des situations cliniques rencontrées en pratique quotidienne. Les patients appartenant au "groupe I" sont en situation de vieillissement réussi, n'ont pas de comorbidité majeure et assument leur vie quotidienne dans la plus totale autonomie. Ces patients ont spontanément l'espérance de vie la plus élevée et, au regard des données de la littérature, relèvent d'un traitement "standard". Ce sont les patients du groupe II, à risque intermédiaire, qui posent aujourd'hui les problèmes d'évaluation les plus impor-

tants. S'agissant de l'indication thérapeutique, Balducci propose de prendre en considération l'espérance de vie spontanée de la personne âgée au regard du risque de décès induit par la pathologie cancéreuse [1].

L'évaluation oncogériatrique

La notion d'évaluation gériatrique multidimensionnelle a été proposée par les gériatres et correspondait à une demande de différentes disciplines, telles que l'urgence médicale. Les objectifs d'une certaine forme d'évaluation gériatrique en oncologie sont de : 1) évaluer l'espérance de vie individuelle ; 2) hiérarchiser l'importance pronostique des différentes pathologies dont souffre le patient, y compris le cancer ; 3) évaluer les réserves fonctionnelles du patient (perte progressive de la tolérance aux stress), afin de prédire les toxicités des traitements ; 4) reconnaître et résoudre des situations problématiques comme la dépression ou la dénutrition, susceptibles d'altérer la qualité de vie du patient et de diminuer la tolérance

des traitements anticancéreux [2]. Le tableau 1 résume les différentes dimensions de l'évaluation gériatrique.

Autonomie

Les échelles ADL (*Activity of Daily Living*) et IADL (*Instrumental Activity of Daily Living*) proposées par Katz et Lawton [3, 4], s'appliquent à l'évaluation de l'autonomie au travers des activités quotidiennes. L'échelle ADL explore le champ des besoins fondamentaux de l'individu : se nourrir, se vêtir, se déplacer et maintenir son hygiène quotidienne. L'échelle IADL explore des activités plus sophistiquées, qui impliquent en général la médiation d'objets ou d'instruments. L'IADL est sans doute plus sensible pour dépister des déficits fonctionnels, mais l'ADL est plus spécifique de déficits sévères. Il existe une faible corrélation entre le PS, les ADL et les IADL, un PS ≤ 2 étant détecté chez 20 % des patients âgés, alors qu'une altération des IADL est retrouvée chez plus de 50 % d'entre eux. Enfin, ADL et IADL ont une influence directe sur le pronostic vital à la prise en charge initiale [5].

Comorbidités

Les comorbidités représentent la totalité des pathologies actives dont souffre le patient en plus de la pathologie maligne. Le nombre et la gravité des comorbidités ont une influence directe sur l'espérance de survie, le risque d'événements toxiques et l'autonomie. Leur incidence, comme celle du cancer, augmente avec l'âge. Différentes études ont montré que 70 % des personnes de plus de 80 ans ont au moins deux maladies chroniques, contre seulement 35 % des personnes âgées de 65 à 79 ans [2]. Six comorbidités ou marqueurs : diabète, insuffisance rénale, cardiopathie ischémique, anté-

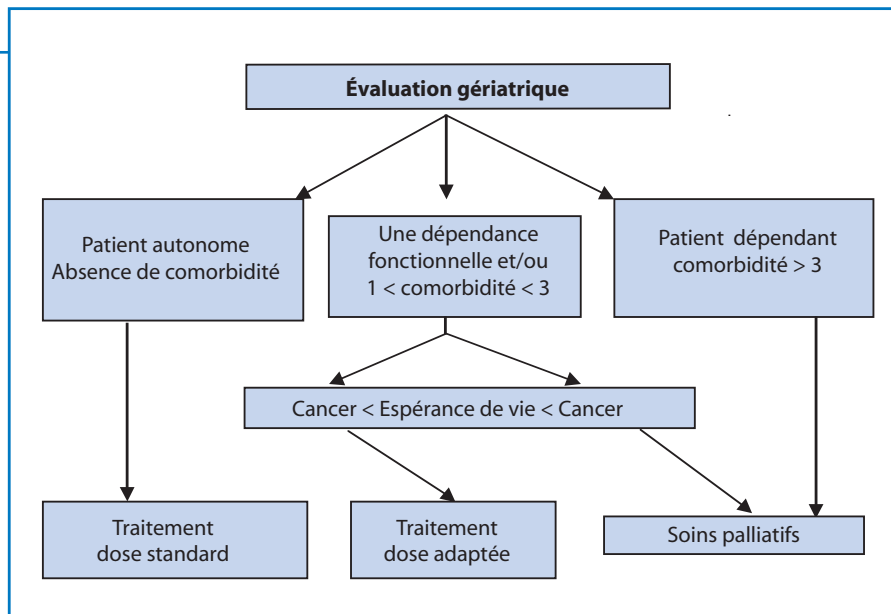


Figure 1. Prise en charge du patient âgé atteint de cancer : aspects stratégiques (d'après Balducci *et al.*).

céder d'autre cancer, hépatopathie et tabagisme, ont été identifiés comme prédictifs d'une mortalité accrue [6]. Plusieurs scores d'évaluation globale des comorbidités ont été évalués en gériatrie et sont corrélés à la survie, comme l'index de Charlson, qui inclut une liste limitative de 19 pathologies, ou l'échelle CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*) qui s'intéresse à 14 systèmes d'organes.

Évaluation nutritionnelle

L'évaluation nutritionnelle est au centre de toute évaluation gériatrique. L'amaigrissement est plus fréquent chez les sujets âgés et multifactoriel : isolement social, limitation de l'autonomie, dépression, troubles psychocognitifs... C'est un facteur classique de mauvais pronostic au cours des cancers et de surtoxicité en cas de traitement par chimiothérapie [5]. La Mini Evaluation Nutritionnelle (MNA) est un outil de dépistage validé de la dénutrition, comportant 30 items : paramètres anthropométriques (index de masse corporelle, circonférences brachiale et du mollet, perte de poids récente), évaluation globale (autonomie, motricité, fonctions cognitives, maladies

aiguës, escarres), paramètres diététiques (habitudes alimentaires et boissons, anorexie) et évaluation subjective de la santé [7].

Fragilité

La notion de fragilité est venue, dans la littérature gériatrique, compléter plus récemment l'évaluation gériatrique multidimensionnelle. Elle part de l'idée assez classique d'un amoindrissement des réserves physiologiques avec l'âge, entraînant une plus grande vulnérabilité en réponse à des stress physiologiques ou physiopathologiques. Les déterminants clinicobiologiques de la fragilité sont nombreux et concernent l'ensemble des régulations à l'œuvre dans l'organisme humain normal. Des perturbations biologiques du cycle du cortisol ou encore de la sécrétion de certaines cytokines médiatrices de l'immunité ont été rapportées comme parties intégrantes de ce syndrome.

En d'autres termes fragilité n'est pas synonyme de pathologie avérée ou de dépendance, telles qu'elles peuvent être mises en évidence par l'évaluation gériatrique. Elle constitue une entité particulière, au sens d'état pathologique latent,

Tableau 1. Composantes de l'évaluation gériatrique multidimensionnelle.

Composante	Éléments du diagnostic
Evaluation médicale	Liste des problèmes Comorbidités et leurs degrés de sévérité Comédications Statut nutritionnel
Evaluation fonctionnelle	Activités quotidiennes de base (échelle ADL) Activités quotidiennes instrumentales (échelle IADL) Activités quotidiennes/exercice physique Démarche et équilibre Fragilité
Evaluation psycho-cognitive	Etat émotionnel Statut cognitif (<i>Mini-Mental State</i>)
Evaluation sociale	Besoins et ressources financiers Prise en charge médicale et sociale
Evaluation du cadre de vie	Sûreté du cadre de vie Accès aux soins (transport) et/ou télésurveillance

décompensé en réponse à un stress : celui de la maladie cancéreuse et parfois celui qui est induit par la thérapeutique. Les critères de Boyd et Fried [8] sont à ce jour parmi les mieux validés en tant que critères prédictifs du syndrome de fragilité (tableau 2). Leur simplicité permet de les intégrer aisément à un screening de première intention, à l'exception de l'item 5 qui concerne la force de serrage et nécessite l'emploi d'un dynamomètre.

Aucune donnée n'est à ce jour disponible sur les relations entre fragilité et tolérance des traitements anticancéreux. Personnellement, nous suggérons d'intégrer le syndrome de fragilité à l'algorithme de Balducci, au même titre que la dépendance et les comorbidités. L'ap-

partenance au groupe I, relevant d'un traitement standard, s'entend selon nous en l'absence de critère de fragilité dûment identifié.

Evaluation psychocognitive

L'incidence des troubles neurologiques cognitifs, maladie d'Alzheimer notamment, augmente considérablement avec l'âge. Plus de la moitié des sujets âgés de 95 ans et plus sont atteints de maladie d'Alzheimer. La prévalence des syndromes démentiels passe de 2,4 pour 1 000 personnes années entre 65 et 69 ans à 27,5 pour 1 000 personnes années entre 85 et 89 ans. Un diagnostic de démence prédit une augmentation de la mortalité dans les 5 ans de l'ordre de 150 %. Ces troubles ont un retentissement immédiat

sur la tolérance et l'observance des différents traitements oncologiques et sont fréquemment méconnus en l'absence de tests spécifiques [9]. Le *Mini-Mental State* (MMS) est un score sur 30 développé par Folstein qui permet un dépistage des troubles cognitifs de base. Un score anormalement bas au MMS (≤ 24) ne signe pas toujours le diagnostic de maladie d'Alzheimer : il peut être lié à des troubles métaboliques (hyponatrémie, hypercalcémie...), à une confusion, à des séquelles d'accident vasculaire cérébral, à une dépression ou à des problèmes de compréhension (langue, problème sensoriel) et doit conduire à une consultation neurologique ou neurogériatrique spécialisée.

Les troubles anxiodépressifs peuvent également être dépistés à l'aide d'échelles simples comme la GDS (*Geriatric Depression Scale*) ou encore l'HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*).

En pratique

L'évaluation gériatrique est parfois une source d'incompréhension et de malentendus entre oncologues et gériatres. Les premiers attendent des seconds des recettes simples, rapides et intangibles permettant de poser immédiatement et à peu de frais une indication thérapeutique ; les seconds connaissent bien les déterminants de l'évaluation gériatrique mais attendent des premiers qu'ils leur indiquent comment s'en servir pour poser une indication oncologique.

Les oncologues reprochent à l'évaluation gériatrique sa lourdeur et sa complexité. Les gériatres reprochent quelquefois aux oncologues de ne s'intéresser qu'au traitement anticancéreux lui-même, en négligeant les soins de suites et les filières de soins. Selon nous, ces malentendus potentiels n'ont pas lieu

Tableau 2. Critères de Boyd et Fried [8].

Item 1 : Amaigrissement

- Notion de perte de plus de 10 % du poids à l'âge de 60 ans (poids de référence)

Item 2 : Épuisement

- Score ≤ 3 à l'échelle visuelle de l'énergie, 0 représentant l'absence totale d'énergie et 10 le maximum d'énergie jamais ressenti (nécessite la présentation au patient d'une échelle visuelle analogique)
- Sensation de fatigue inhabituelle, permanente ou quasi permanente, au cours du dernier mois
- Sensation de faiblesse/perte de force inhabituelle, permanente ou quasi permanente, au cours du dernier mois

Item 3 : Faible activité physique (≤ 90 kilocalories/sem) pour l'un de ces 6 domaines :

- Marche soutenue
- Travaux domestiques modérés
- Travaux d'extérieur modérés (jardinage...)
- Danse
- Jeux de boule, bowling
- Participation à une activité physique régulière

Item 4 : Lenteur de la démarche : temps nécessaire pour parcourir 4 m (respectivement 3 m)

- Supérieur à 6,2 (4,6) secondes pour une patiente de taille ≤ 159 cm
- Supérieur à 5,3 (3,9) secondes pour une patiente de taille > 159 cm

Item 5 : Baisse de la force de serrement de la main dominante (meilleur test sur 3, dynamomètre).

- ≤ 17 kg pour un indice de masse corporelle (IMC) ≤ 23 kg/m²
- $\leq 17,3$ kg pour un indice de masse corporelle (IMC) > 23 kg/m² et ≤ 26 kg/m²
- ≤ 18 kg pour un indice de masse corporelle (IMC) > 26 kg/m² et ≤ 29 kg/m²
- ≤ 21 kg pour un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 29 kg/m²

L'item 5 requiert l'utilisation d'un dynamomètre.

d'être dès lors que l'on distingue les deux niveaux d'analyse suivants.

• L'évaluation gériatrique elle-même peut débuter par un screening réalisé, par exemple, à la consultation d'oncologie. Ce screening peut être considéré comme un dépistage destiné à poser éventuellement l'indication d'une évaluation gériatrique approfondie, à confier nécessairement au gériatre. Malgré tout, une évaluation gériatrique de screening faite lors d'une consultation d'oncologie demande au minimum une demi-heure, à condition de maîtriser les instruments que l'on utilise. C'est la raison pour laquelle cette approche s'intègre nécessairement à la problématique des consultations d'annonce et doit être valorisée en tant que telle. Au-delà, l'évaluation gériatrique approfondie peut

être réalisée soit lors d'une consultation de gériatrie, soit à l'occasion d'une hospitalisation spécifique en cours séjour.

• La réunion de concertation pluridisciplinaire est le lieu d'échanges et de confrontations des données gériatriques et oncologiques. En l'absence de données de la littérature permettant d'inférer directement, à partir d'une évaluation gériatrique, la démarche thérapeutique, c'est par "imbibition réciproque" que gériatres et oncologues vont apprendre à poser leurs indications et à mettre en place une surveillance post-thérapeutique appropriée. La présence de gériatres, en tant que spécialistes transversaux, peut se concevoir pour la plupart des RCP, mais on se heurte rapidement au déficit de temps médical et il est illusoire d'espérer la généralisation

de cette modalité de collaboration entre disciplines. C'est la raison pour laquelle, sans doute, il faut faire émerger des réunions de concertation oncogériatrique spécifiques permettant d'utiliser au mieux le temps médical au sein de chaque discipline. Initialement consommatrice de temps, cette stratégie est à coup sûr rentable à moyen terme, puisqu'elle permet de définir *a priori* la filière de soins, ce qui permettra d'éviter tout autant la grabatisation d'un malade âgé dans un service d'oncologie que le long séjour en gériatrie d'un patient atteint de cancer sans projet de soins spécifique.

Quelques exemples récents d'études prospectives spécifiques permettant d'étayer nos pratiques

Cancer de l'ovaire : carboplatine + paclitaxel est-il vraiment le traitement standard ?

Le Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO) a mené entre 1998 et 2004 deux études prospectives consécutives, ouvertes et non randomisées, testant l'association carboplatine + cyclophosphamide puis carboplatine + paclitaxel chez les patientes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire stade III ou IV. Les 150 patientes de ces deux études ont été « poolées » en vue d'une analyse pronostique rétrospective, d'où il ressort deux informations majeures : 1) les désordres émotionnels, évalués par l'investigateurs et mesurés par l'HADS, sont un facteur de mauvais pronostic indépendant pour la survie globale ; 2) l'utilisation du paclitaxel n'apporte aucun bénéfice de survie globale et aurait même un impact pronostique péjoratif, peut-être lié à ses toxicités [10, 11]. Il s'agit

des premiers travaux, dans le cancer de l'ovaire, montrant qu'un traitement « standard » n'est pas optimal chez la personne âgée, en contradiction avec les analyses de sous-groupes de certains essais internationaux, portant sur des patientes probablement hypersélectionnées.

Cancer colorectal métastatique : FOLFIRI ou LV5FU2 ?

E. Mitry a rapporté au congrès l'ASCO GI 2008 les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude FFCD FOLFIRI versus LV5FU2 en première ligne chez 142 patients atteints de cancer colorectal métastatique et âgés d'au moins 75 ans. Le FOLFIRI entraîne davantage d'effets secondaires sévères : diarrhées (16 % vs 0 %), vomissements (6 % vs 0 %), neutropénies fébriles (9 % vs 1 %). Avec un faible recul, il existe un avantage en terme de bénéfice clinique en faveur du FOLFIRI (88 % vs 69 %) sans différence de survie [12]. À terme, l'enjeu sera de confirmer ou d'infirmer l'impact des polychimiothérapies agressives chez ces patients, notamment ceux qui ne seront pas candidats à un traitement chirurgical de leurs métastases.

G-CSF en prophylaxie primaire : quelle que soit la chimiothérapie ?

L. Balducci *et al.* ont conduit un essai randomisé testant le pegfilgrastim donné en prophylaxie primaire versus l'attitude habituelle du clinicien (prophylaxie secondaire au cas par cas), chez des patients recevant des chimiothérapies diverses (hématologie et oncologie), avec des risques de neutropénie fébrile (NF) variant de 5 à 30 %. Cet essai confirme la réduction de plus de 50 % risque de NF en faveur de la prophylaxie primaire,

ce qui signifie non seulement qu'une attitude empirique n'est pas souhaitable, mais en outre que le bénéfice existe pour des traitements dont le risque se situe très en dessous du seuil de 20 % fixé par les recommandations de l'ASCO et de l'EORTC [13]. Ces résultats sont à mettre en balance avec le risque d'hyperstimulation médullaire chez des individus dont la réserve hématopoïétique est réduite.

Acquis et incertitudes sur les thérapies ciblées

À ce jour, il n'existe pas de données spécifiques concernant les thérapies ciblées chez les patients âgés. Les rares données disponibles concernent des patients peu âgés (moins de 80 ans) et appartenant au groupe 1 de Balducci, puisqu'inclus dans des études randomisées. Barrueco *et al.* ont rapporté au congrès de l'ASCO 2007 les résultats d'analyse de sous-groupes de l'étude BICC, confirmant l'intérêt d'ajouter le bevacizumab à la combinaison 5FU – irinotecan [14]. Il n'existe aucune différence de survie entre les patients jeunes et ceux âgés de plus de 70 ans, mais aucun recul non plus sur les toxicités notamment cardiovasculaires du bevacizumab.

S'agissant du trastuzumab, le nombre de patientes âgées incluses dans les essais internationaux (comme HERA, en situation adjuvante) est très faible (inférieur à 5 %), de sorte que le bénéfice lié à ce traitement est inconnu dans cette population. En revanche, les données épidémiologiques américaines du réseau SEER suggèrent que l'utilisation du trastuzumab en adjuvant, après une chimiothérapie à base d'anthracycline, majore significativement le risque cardiaque. Le

risque d'insuffisance cardiaque congestive, avec un recul de dix ans après la chimiothérapie, atteint le chiffre inquiétant de 38 % (la prévalence « spontanée » est de 23 % en l'absence de chimiothérapie), ce qui doit sans doute inciter à la plus grande prudence dans l'utilisation des traitements cardiotoxiques chez la femme âgée candidate à une approche curative [15].

Conclusion

Nos efforts dans le domaine de l'oncogériatrie doivent être poursuivis à la fois dans l'organisation des filières de soins et en ce qui concerne la recherche clinique, permettant de définir les « standards », mais aussi biologique, afin de mieux comprendre les interactions entre vieillissement et cancer.

Références

1. Balducci L, Extermann M. *Oncologist* 2000 ; 5 : 224-37.
2. Wieland D, Hirth V. *Cancer Control* 2003 ; 10 ; 454-62.
3. Katz S, Akpom CA. *Int J Health Serv* 1976 ; 6 : 493-508.
4. Lawton MP, Brody EM. *Gerontologist* 1969 ; 9 : 179-86.
5. Extermann M, Hurria A. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1824-31.
6. Yancik R, *et al.* *JAMA* 2001 ; 285 : 885-92.
7. Bauduer F, *et al.* *J Nutr Health Aging* 2003 ; 7 : 179-82.
8. Boyd CM, *et al.* *Am. J Med* 2005 ; 118 : 1225-31.
9. Rodin MB, Mohile SG. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1936-44.
10. Freyer G, *et al.* *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 1795-800.
11. Tredan O, *et al.* *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 256-62.
12. Mitry E, *et al.* *Proc Am Soc Clin Oncol GI* 2008 : Abst 281.
13. Balducci L, *et al.* *Oncologist* 2007 ; 12 : 1416-24.
14. Barrueco J, *et al.* *J Clin Oncol (Proc ASCO 2007, Part I)* 2007 ; 25 (18S) : 4076.
15. Pinder *et al.* *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3308-15.