UNIVERSITE de LIMOGES
Section
Médecine
Pharmacie
S.C.D.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2007

THESE N° 3344

ADAPTATIONS DES POSOLOGIES DES MEDICAMENTS ANTI CANCEREUX CHEZ LES SUJETS AGES : ETUDE DES PRESCRIPTIONS DES PATIENTS TRAITES EN HEMATOLOGIE AU CHU DE TOULOUSE ENTRE 2000 et 2005

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
obtenu après soutenance du

MEMOIRE
du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie hospitalière et des collectivités

SCD UNIV.LIMOGES
D 035 176133 7

présenté et soutenu publiquement
devant le jury interrégional du Sud Ouest

le 17 octobre 2007 à Toulouse

par

Caroline GODET, épouse BONNE

Née le 8 juin 1978 à Agen (47)

JURY

Président : Monsieur CHATELUT E., Professeur, Faculté de Pharmacie de Toulouse

Assesseurs :
Monsieur BUXERAUD J., Professeur, Faculté de Pharmacie de Limoges
Madame HUGUET F., Médecin, Praticien Hospitalier, CHU de Toulouse (Directeur de thèse)
Madame LAPEYRE MESTRE M., Médecin, MC, Praticien Hospitalier, CHU de Toulouse
Monsieur CANONGE JM., Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Toulouse
Mademoiselle MICHENOT F., Pharmacien Assistant spécialiste, CHU de Toulouse

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE	Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
ASSESSEURS	Madame le Professeur CHULIA Dominique
	Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférence

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE – CRYPTOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE
DEMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE **(en disponibilité)**
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS

ATER

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle	Sce M. le Prof. BOTINEAU
COURTIOUX Bertrand	Sce M. le Prof. DREYFUSS
LE JEUNE Anne Hélène	Sce M. le Prof. BOTINEAU
MOUSSEAU Yoanne	Sce M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH
SAMARA Maha	Sce Mme le Prof. OUDART
YAHIAOUI Sami	Sce M. le Prof. BUXERAUD

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur CHATELUT,
Professeur de pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Toulouse,
Praticien des centres de luttes contre le cancer

Nous sommes très honorés par l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à ce travail en acceptant de présider ce jury.
Que cette thèse soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre profonde reconnaissance pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez dispensé au cours de nos études et pour vos conseils avisés durant l'élaboration de ce mémoire.

A NOTRE DIRECTRICE DE THESE,

Madame Françoise RIGAL- HUGUET,
Praticien Hospitalier, CHU de Toulouse,

Vous avez accepté de guider ce travail avec infiniment de patience et de bienveillance.
Je vous remercie pour votre disponibilité,
vos précieux conseils et votre formidable esprit de synthèse.
Que cette thèse soit le signe de notre profonde admiration et de notre infinie reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BUXERAUD,

Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Limoges,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury.

Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

A Monsieur Jean Marie CANONGE,

Praticien Hospitalier, CHU de TOULOUSE,

Durant tout mon parcours, que je sois externe, FFI ou interne,

vous avez pris le temps de m'écouter, de m'encourager et de me guider,

sans jamais vous offusquer de ma franchise et de mon caractère.

Que ce travail soit pour moi le moyen de vous remercier de la richesse de votre enseignement.

A Madame Maryse LAPEYRE MESTRE,

Docteur en Médecine,

Maître de conférences des universités

Praticien Hospitalier service de pharmacologie clinique,

Unité de recherche Pharmacoépidémiologie (EA3696)

Faculté de médecine TOULOUSE

Vous m'avez guidée avec beaucoup de patience à travers
le labyrinthe des statistiques.
Que ce travail soit pour moi le moyen de vous prouver
ma plus sincère reconnaissance.

A Mademoiselle Fleur MICHENOT,

Pharmacien -Assistant Spécialiste, CHU de Toulouse,

Tu m'as toujours soutenue, réconfortée et amplement aidée
durant la réalisation de ce travail.
Ta compétence, ton professionnalisme et ton sourire font de toi un exemple.
Que cette thèse soit pour moi le moyen de te manifester
toute mon admiration et mon amitié

Remerciements :

A mes parents qui m'ont permis de poursuivre de si longues études.
Que cette thèse soit la marque de mon amour et de ma reconnaissance pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté durant ces années.

A Nicolas et Virginie,
Qu'ils voient en ce travail, non pas de la chance, mais un peu d'intelligence…

A mes grands parents, de sang comme de cœur.
Qu'ils soient fiers de l'orientation donnée à ma vie.

A ma belle famille,
Pour la gentillesse dont ils m'entourent depuis maintenant dix ans

A Karine qui m'a toujours poussée à aller plus loin dans ces études. Que la confiance qu'elle m'a témoignée en me donnant le rôle de marraine ne soit jamais déçue.

A Elise, qui la première m'a témoignée sa confiance. Que les qualités et les compétences avec lesquelles elle m'a encadrée durant ces deux années soient enfin reconnues.

A Marion, ma meilleure amie,
A Laurence, Bénédicte, Emilie et Anisse.
Que notre amitié nouée durant ces années d'étude résiste à nos nouvelles vies.

A Flore, pour cette amitié indéfectible depuis tant d'années. Que notre rôle de marraine réciproque gomme les kilomètres qui nous séparent.

A tous ceux qui ont rendu ces années d'internat si chaleureuses.

- Aux assistantes qui m'ont encadrée avec tant de générosité et de patience, **Emilie, Delphine, Marie Laure, Valérie, Mylène, Karine, Sabine** et plus particulièrement à **Isabelle** qui a eu la gentillesse de corriger ce travail.

- A toutes ces rencontres faites au fil des stages : **Fleur, Julie R, Julie B, Charlotte, Marie, Emilie, Alice, Gaëlle, Véro H, Véro De, Véro Du, Véro F, Carine, Sabrina.** Merci de m'avoir supportée (aux deux sens du terme) durant ces derniers mois.

- A toute **l'équipe de l'UPCO** : c'est entourée de votre affection que j'ai grandi durant ces cinq années. Merci pour tous ces moments passés à vos côtés.

- A toutes **l'équipe de Bastard et de la pharmacie** : vous m'avez accueilli avec beaucoup de gentillesse dans vos services. Je vous en remercie infiniment.

Et enfin, à Julia, Bastien et Stéphane qui rendent mon quotidien si exceptionnel. Que cette thèse soit la preuve de tout mon amour.

Tables des matières

INTRODUCTION : 14
I. Les adaptations de posologie chez la personne âgée: 15
A. Importance des modifications morphologiques et des paramètres nutritionnels dans la prescription des médicaments anticancéreux chez la personne âgée: 16
1. Evaluation de l'état nutritionnel par les mesures anthropométriques : 16
2. Evaluation de l'état nutritionnel par les facteurs biologiques : 17
B. Rôle du foie dans l'épuration médicamenteuse : 18
1. La biotransformation hépatique : 18
a) Les étapes de la biotransformation : 18
b) Les conséquences de la biotransformation : 19
2. La clairance hépatique : 20
3. Cas particulier de la personne âgée : 20
4. Les paramètres biologiques permettant de quantifier la fonction hépatique et d'adapter les posologies : 21
5. Adaptation posologique des médicaments anticancéreux en fonction du bilan hépatique : 21
a) Les anthracyclines : 22
b) Les vinca alcaloides : 23
c) Autres médicaments anticancéreux à adaptation hépatique : 25
C. Rôle du rein dans l'élimination du médicament : 27
1. La clairance rénale : 27
a) La filtration glomérulaire : 27
b) La sécrétion tubulaire : 28
c) La réabsorption tubulaire : 28
2. Cas particulier de la personne âgée : 29
3. Les paramètres biologiques permettant de quantifier la fonction rénale et d'adapter les posologies : 29
4. Adaptation posologique des médicaments anticancéreux en fonction de la clairance à la créatinine : 32
II. Etude des prescriptions d'anticancéreux chez les patients de plus de 70 ans traités en hématologie au CHU de Toulouse entre 2000 et 2005: 37
A. Les objectifs de l'étude : 37
1. Objectif principal : 37
2. Objectifs secondaires : 37
B. Sélection de la cohorte : 37
1. Critères d'inclusion : 37
2. Critères d'exclusion : 38
C. Méthodologie : 38
1. Recueil des données patients 38
2. Recueil des données biologiques : 39
D. Description de la cohorte : 39
1. Evolution des inclusions sur la période de l'étude : 39
2. Age et sexe : 40
3. Pathologies rencontrées et protocoles utilisés: 42
a) Les pathologies traitées : 42
b) Evolution des inclusions par pathologies : 43
c) Protocoles utilisés : 44
d) Fréquence d'utilisation des molécules dans la cohorte : 45
4. Evaluation de l'état nutritionnel : 46

a) Par les facteurs anthropométriques : 46
b) Par les facteurs biologiques : 47
5. Evaluation de la fonction hépatique : 49
6. Evaluation de la fonction rénale : 51
a) Les données biologiques : 51
(1) la créatininémie : 51
(2) L'urémie : 52
b) La formule de Cockroft et Gault (CG) : 53
c) La formule de Levey ou MDRD (modification of diet in renal disease study): 54
d) Comparaison des 3 méthodes de calculs et du degré de concordance entre elles : 54
(1) Test statistique choisi : 54
(2) Résultats : 55
E. Adaptations de posologies: 60
1. Les adaptations applicables selon les données de la littérature : 60
a) Par protocole : 60
(1) Le CHOP : 60
(2) Le COP : 61
(3) Le mini CEOP : 61
(4) La Fludarabine : 62
(5) Le mini CHVP : 64
(6) Le VAD : 65
(7) Le VMCP : 65
(8) Le VBAP : 66
(9) Récapitulatif : 67
b) Par molécule : 68
2. Les adaptions réalisées : 68
F. Discussion : 70
1. Concernant l'évaluation de la cohorte : 70
a) L'évaluation nutritionnelle : 70
b) L'évaluation hépatique : 71
c) L'évaluation rénale : 72
2. Concernant les adaptations de posologie : 73
3. Les améliorations proposées pour une meilleure prise en charge du patient âgé traité par chimiothérapie : 75
CONCLUSION : 76
Annexe1 77
BIBLIOGRAPHIE 78

Tables des illustrations

Figure 1: Evolution du nombre d'inclusions de 2000 à 2005 40
Figure 2 :Répartition Homme/Femme (sexe ratio) de la cohorte..... 40
Figure 3: Répartition par âge de la cohorte 41
Figure 4: Répartition par tranche d'âge de la cohorte..... 41
Figure 5: Répartition des pathologies dans la cohorte féminine 42
Figure 6: Répartition des pathologies dans la cohorte masculine 42
Figure 7: Répartition des pathologies dans la cohorte totale. 43
Figure 8: Evolution des inclusions par type de pathologie 43
Figure 9: Répartition des patients de la cohorte en fonction du sexe et de l'IMC (classification de l'OMS) 46
Figure 10 Répartition de l'IMC dans la cohorte féminine 47
Figure 11 : Répartition de l'IMC dans la cohorte masculine 47
Figure 12 : Répartition de notre cohorte selon l'albuminémie et les paliers de l'OMS..... 48
Figure 13: Répartition de l'albuminémie la cohorte féminine 49
Figure 14: Répartition de l'albuminémie de la cohorte masculine 49
Figure 15: Répartition de la cohorte en fonction des transaminases (ASAT et ALAT), et de la bilirubinémie totale et selon la classification de l'OMS. 50
Figure 16: Comparaison de la classification des 3 méthodes de calculs de la clairance à la créatinine selon la National Kidney Foundation..... 54
Figure 17: Comparaison de la classification des 3 méthodes de calculs de la clairance à la créatinine pour un IMC < 18,5..... 55
Figure 18 : Comparaison de la classification des 3 méthodes de calculs de la clairance à la créatinine pour un IMC compris entre 18,5 et 25 56
Figure 19: Comparaison de la classification des 3 méthodes de calculs de la clairance pour un IMC compris entre 25 et 30 58
Figure 20: Comparaison de la classification des 3 méthodes de calculs de la clairance à la créatinine pour un IMC supérieur à 30 59

Tableau 1 : Classification de l'IMC selon l'OMS..... 17
Tableau 2 : Classification de la dénutrition par la mesure de l'albuminémie selon l'OMS 18
Tableau 3 : exemples des conséquences de la biotransformation sur les médicaments anti cancéreux[6] 19
Tableau 4 : Répartition des protocoles utilisés pour traiter la cohorte..... 45
Tableau 5 : Répartition par MAC utilisées pour traiter notre cohorte. 45
Tableau 6 : Répartition des patients de la cohorte selon l'IMC (la classification de l'OMS) : 46
Tableau 7 : Répartition de notre cohorte selon l'albuminémie et les paliers de l'OMS : 48
Tableau 8 : Répartition de la cohorte en fonction des transaminases ASAT et ALAT, de la bilirubinémie totale et en fonctions du sexe selon la classification de l'OMS. 50
Tableau 9 : Répartition de la cohorte selon la créatininémie. 51
Tableau 10 : Répartition de la cohorte selon l'urémie. 52
Tableau 11 : classification des insuffisances rénales en fonction de la clairance à la créatinine selon la National Kidney Foundation 53
Tableau 12 : Classification de la clairance à la créatinine de notre cohorte selon Cockroft et Gault en utilisant le poids réel. 53
Tableau 13 : Classification de la clairance à la créatinine de notre cohorte selon Cockroft et Gault en utilisant le poids adapté..... 54
Tableau 14 : Classification de la clairance à la créatinine de notre cohorte selon MDRD 54
Tableau 15 : Corrélation pour un IMC inférieur à 18,5 56
Tableau 16 : Corrélation pour un IMC compris entre 18,5 et 25 57

Tableau 17 : Corrélation pour un IMC compris entre 25 et 30: 58
Tableau 18 : Corrélation pour un IMC supérieur à 30: 59
Tableau 19 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole CHOP. 60
Tableau 20 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole COP. 61
Tableau 21 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole mini CEOP. 62
Tableau 22 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole Fludara 63
Tableau 23 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole mini CHVP. 64
Tableau 24 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole VAD. 65
Tableau 25 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole VMCP. 66
Tableau 26 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole VBAP. 66
Tableau 27. Récapitulatif des adaptations posologiques applicables sur les 224 prescriptions (en orangé, les adaptations hépatique ; en jaune, les adaptations rénales) 67
Tableau 28: Adaptation posologique recommandée par la littérature par molécule. 68
Tableau 29 : Adaptations réalisées. 70

INTRODUCTION :

La population des pays industrialisés est actuellement soumise à un vieillissement régulier: le nombre de sujet de plus de 65 ans doit ainsi doubler aux Etats Unis dans les 50 prochaines années.[1] D'après l'institut national contre le cancer, l'allongement de la durée de vie et l'augmentation de l'incidence des cancers avec l'âge permettent de prédire que, d'ici 2020, environ 60% des cancers surviendront chez des patients de plus de 70 ans[2]. Or, la prise en charge thérapeutiques des sujets âgés est difficile car les études de phase I qui tendent à déterminer la dose maximale tolérée d'une nouvelle molécule sont réalisées chez un adulte sain et excluent le recrutement de patients âgés[3]. Les données disponibles dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) afin d'adapter la posologie des molécules anticancéreuses (MAC) chez cette population sont par conséquent quasi inexistantes[4], et l'index thérapeutique des MAC étant étroit, le clinicien préféra pendant longtemps s'abstenir de traiter de manière intensive un cancer découvert chez un sujet âgé afin de ne pas déroger au principe de ne pas nuire.

Aujourd'hui, de nombreuses études, dont celle de BALDUCCI[5] démontrent une extrême variabilité inter individuelle chez les sujets âgés, que l'on peut classer en trois catégories, chacune correspondant à une attitude thérapeutique :

- La catégorie 1 correspond au « vieillissement réussi » et pour laquelle un traitement standard peut être appliqué.
- La catégorie 2 correspond aux patients vulnérables pour lesquels une évaluation globale permet d'apprécier le rapport bénéfice/risque d'un traitement intensif par chimiothérapie.
- La catégorie 3 correspond aux patients fragiles qui ne recevront qu'un traitement symptomatique.

La difficulté réside donc dans :

- l'évaluation simple, systématique et reproductible du patient âgé qui devra révéler soit son aptitude à recevoir une chimiothérapie intensive pleine dose, soit ses faiblesses en terme de métabolisation et d'élimination, définies selon des critères biologiques pertinents.
- la connaissance et l'application des adaptations posologiques recommandées lorsqu'elles existent.

Ce travail comporte donc dans un premier temps un rappel des paramètres de pharmacocinétiques nécessaires aux adaptations de posologie, suivi d'un récapitulatif des données retrouvées dans la littérature concernant les adaptations de posologies des anticancéreux. Puis, nous développerons les résultats d'une étude rétrospective sur les posologies appliquées à des patients âgés de plus de 70 ans, traités pour la première fois pour une hémopathie maligne au CHU de Toulouse entre 2000 et 2005.

I. Les adaptations de posologie chez la personne âgée:

Le devenir d'un médicament dans l'organisme est contrôlé par deux organes essentiels, le rein et le foie. Toute atteinte importante des fonctions rénales et hépatiques, qu'elle soit physiologique (due à l'âge), ou pathologique, conduit donc à une modification des processus de biotransformation et d'excrétion des médicaments, tous deux quantifiés par la clairance.

Définition de la clairance (Cl): c'est la capacité d'un organe à épurer totalement un volume de fluide par unité de temps. Son unité est le ml/min.[6]

Il existe donc différentes clairances selon l'organe épurateur et le mécanisme d'épuration mis en jeu.

Les clairances des différents organes épurateurs (excepté le poumon) s'additionnent pour donner la clairance totale.

Cl= Cl rénale + Cl hépatique

La clairance totale, associée à la dose de médicament administré permet de déterminer, pour un patient donné, le degré d'exposition de l'organisme au médicament à travers l'AUC (aire de la surface sous la courbe).

pour les administrations intra veineuses, AUC = Dose / Cl

La connaissance de ces paramètres pharmacocinétiques permet de choisir entre les deux principales méthodes d'ajustement des posologies suivant le médicament [7]:

- la méthode de l'intervalle consiste à modifier l'intervalle entre les doses tout en maintenant une dose d'entretien égale à celle du sujet aux fonctions rénales et hépatiques normales,
- la méthode de la dose consiste à modifier la dose d'entretien et à maintenir l'intervalle posologique,
- la méthode mixte est la résultante des deux méthodes précédentes,

Quelle que soit la méthode, la concentration moyenne à l'équilibre est la même mais les concentrations maximales et minimales seront modifiées.

Il est donc nécessaire d'adapter la posologie des médicaments chez les patients âgés qui peuvent présenter de manière physiologique des défaillances d'organe afin d'éviter un surdosage en principe actif ou une accumulation de métabolites toxiques.

Dans le cas particulier des médicaments anticancéreux (MAC) dont l'index thérapeutique est étroit, cette adaptation de posologie semble primordiale.

A. Importance des modifications morphologiques et des paramètres nutritionnels dans la prescription des médicaments anticancéreux chez la personne âgée:

L'appréciation de l'état nutritionnel est fondamentale chez une personne âgée atteinte d'une pathologie cancéreuse. Le diagnostic de malnutrition peut être réalisée rapidement par le « mini nutritionnel assessment » (MNA). Ce test associe en 30 questions (annexe 1) :

- des données anthropométriques (indice de masse corporelle ou IMC, perte de poids récente,...)
- une évaluation globale (autonomie, motricité, fonctions cognitives,...)
- des paramètres diététiques (habitudes alimentaires et boissons)
- une évaluation subjective de l'état de santé.

Ce test permet de classer la majorité des patients comme bien nourris ou dénutris.[1]

Une perte de poids supérieure à 10% est souvent l'occasion de la découverte du cancer. Elle est due à un hypercatabolisme, avec un maintien ou diminution des apports nutritionnels, provoquant une balance énergétique négative. Il est donc nécessaire pour le clinicien de prendre en charge rapidement cette dénutrition afin qu'elle n'interfère pas dans le choix thérapeutique.

Plus généralement, le vieillissement modifie la composition corporelle par rapport à celle de l'adulte jeune notamment au niveau de :

- la répartition masse grasse/masse maigre.

  Le pourcentage de la masse maigre hydrique par rapport au poids total passe de 82% chez le sujet jeune à 64% chez le sujet âgé et la proportion de tissu adipeux augmente après 75 ans de 18 à 36% chez l'homme et de 33% à 48% chez la femme[6].
- l'eau intra cellulaire et l'eau totale diminuent respectivement de 8.4 et 17% entre 25 et 80 ans.[6]

Ces modifications entraînent donc une diminution du volume de distribution et de la demi vie pour les médicaments hydrosolubles et une expansion du volume de distribution et une augmentation de la demi vie pour les médicaments liposolubles [8].

1. Evaluation de l'état nutritionnel par les mesures anthropométriques :

Les paramètres anthropométriques sont des indicateurs spécifiques mais non sensibles de l'état nutritionnel d'un patient.

L'indice de masse corporel est l'index le plus fiable chez le sujet âgé (cf Tableau 1) Il est calculé selon la formule suivante :

IMC = Poids/(Taille)^2 avec le poids en kilo et la taille en mètres

Palier de l'OMS	**Maigreur**	**Normal**	**Surpoids**	**Obèses**
IMC	<18,5	18,5≤IMC<25	25≤IMC<30	≥30

Tableau 1 : Classification de l'IMC selon l'OMS

La mesure du poids est donc indispensable et doit être régulièrement effectuée au domicile et dans les institutions pour constituer une valeur de référence. Par la suite, au cours de l'hospitalisation, la pesée des malades âgés doit être systématique et régulière.

De même, la mesure de la taille est importante puisque l'on observe un tassement vertébral et un amincissement des disques inter vertébraux responsables d'une diminution de la taille par rapport à celle atteinte à l'âge adulte. Or la taille du patient intervient, au même titre que le poids, à la fois dans le calcul de l'IMC et dans celui de la surface corporelle, conditionnant ainsi les doses de chimiothérapie prescrites.

Questionner le patient concernant son poids et sa taille expose donc à un risque de surdosage lors de la prescription de la chimiothérapie.

2. Evaluation de l'état nutritionnel par les facteurs biologiques :

Selon les recommandations de l'ANAES (2003) concernant l'évaluation de l'état nutritionnel :

- ✓ d'un patient hospitalisé adulte : il n'est pas nécessaire de réaliser des dosages biologiques à titre systématique,
- ✓ d'un sujet de plus de 70 ans : le diagnostic de la dénutrition est facilité par le dosage de l'albumine et de la pré albumine dont les variations liées à l'âge sont faibles. Une valeur inférieure à 36g/l pour l'albumine, protéine de ½ vie longue (21j), indique un début de dénutrition chronique qui est considérée comme sévère lorsqu'elle atteint 30g/l, (Cf Tableau n°2)

Palier de l'OMS	Dénutrition dramatique	Dénutrition grave	Dénutrition modérée	Début de dénutrition	Normal
Albumine	<25g/l	25<=<30g/l	30<= <35g/l	35<= <38g/l	>38g/l

Tableau 2 : Classification de la dénutrition par la mesure de l'albuminémie selon l'OMS

Ces paramètres biologiques sont des paramètres sensibles mais non spécifiques de la dénutrition du patient. Ils doivent être interprétés en fonction du dosage des autres protéines, comme par exemple les marqueurs de l'inflammation: la protéine C réactive (CRP) et l'alpha 1 glycoprotéine acide.
La diminution des protéines plasmatiques, notamment de l'albumine, entraîne une modification du volume de distribution du médicament dans l'organisme. La fraction libre, qui est la quantité de molécule capable de se fixer sur les sites de liaison, est augmentée du fait d'un déséquilibre entre la fraction liée aux protéines et la fraction libre[3]

B. Rôle du foie dans l'épuration médicamenteuse :

Le foie est l'organe privilégié de la biotransformation des médicaments qui sont résorbés au niveau du tube digestif. Cette biotransformation conditionne leurs activités pharmacodynamiques, thérapeutiques ou toxiques qui sont le plus souvent corrélées à leur concentration dans l'organisme ou à celle de leurs métabolites.

1. La biotransformation hépatique :

a) Les étapes de la biotransformation :

Elle est réalisée par des systèmes enzymatiques contenus dans les hépatocytes et a pour but de transformer les molécules liposolubles en métabolites hydrosolubles, plus facilement éliminés par les milieux aqueux que sont l'urine, la bile, et la sueur.
Il existe 2 types de réactions enzymatiques [6]:

- ***Les réactions de fonctionnalisation ou type I*** : c'est une étape d'oxydation des médicaments qui conduit à la formation de métabolites qui peuvent être, soit directement éliminés s'ils ont atteint un degré d'hydrosolubilité suffisant, soit poursuivre le processus de métabolisation par la phase II. La phase I n'est pas obligatoire : certains médicaments

peuvent subir directement les réactions de conjugaison s'ils possèdent déjà les groupements fonctionnels nécessaires (COOH, OH, NH_2).

Exemple d'enzymes intervenant dans la phase I : les mono oxygénases du cytochrome p450

- ***Les réactions de conjugaison ou type II :*** elles aboutissent à la formation de substances conjuguées hydrosolubles et facilement éliminées.

  Exemple de réactions de phase II: sulfoconjugaison, acétylation, glucuroconjugaison.

Ces deux types de réactions sont dépendantes du bon fonctionnement des hépatocytes mais pas seulement !

En effet, la bio transformation des médicaments peut subir des facteurs de variation [6]:

- inter-individuelle : l'activité de certaines voies métaboliques est contrôlée génétiquement, conduisant à une capacité de métabolisation variable suivant les individus.
- intra-individuelle : des facteurs environnementaux, comme le tabac, certaines habitudes alimentaires, ou l'association à d'autres médicaments peuvent induire ou inhiber les enzymes responsables du métabolisme, provoquant, soit une augmentation, soit une diminution de la concentration du médicament, soit la formation accrue de métabolites toxiques.

b) Les conséquences de la biotransformation :

Spécialité pharmaceutique	Métabolite correspondant	Exemple de MAC
Active	Inactif	Daunorubicine
Active	Actif	Idarubicine
Inactive ou prodrogue	Actif	Capécitabine
Active	Toxique	Cyclophosphamide

Tableau 3 : exemples des conséquences de la biotransformation sur les médicaments anti cancéreux[6]

2. La clairance hépatique :

La clairance hépatique est composée de :

- **La clairance hépatique métabolique** qui est dépendante de 3 facteurs :
  - le débit sanguin hépatique
  - le coefficient d'extraction hépatique qui équivaut à la fraction du médicament éliminée par l'organe. Plus il est proche de 1, plus l'organe à la capacité d'épurer le médicament. Ce coefficient dépendant lui même de la fraction libre plasmatique (fonction du degré de fixation aux protéines plasmatiques) et du débit sanguin hépatique
  - la clairance métabolique intrinsèque du foie qui est la capacité du ou des systèmes enzymatiques à métaboliser le médicament.
- **la clairance biliaire :** capacité à éliminer une substance dans la bile. Elle devient une voie d'élimination importante pour les médicaments liposolubles de gros poids moléculaire. Elle est dépendante :
  - du débit biliaire
  - de la concentration biliaire au temps t
  - de la concentration plasmatique au même temps t

3. Cas particulier de la personne âgée :

Les changements en terme de métabolisation hépatique qui peuvent survenir au cours d'un vieillissement dit normal sont mal connus. Les fonctions du foie ne vieillissent pas toutes au même rythme.

Cependant, on peut constater :

- une baisse du poids du foie (2,2 kg à 20ans contre 1,2 kg à 80ans),
- une baisse de 40% de l'irrigation hépatique, mais son impact sur la métabolisation est difficilement évaluable du fait de la grande variabilité inter et intra-individuelle, [9]
- une diminution du débit sanguin hépatique de 0.3 à 1.5% par an, qui induit une diminution de la clairance hépatique si le médicament a un coefficient d'extraction hépatique élevé,[6]
- une diminution de l'efficacité de la biotransformation par la réduction du métabolisme oxydatif, touchant principalement les médicaments peu ou pas liés aux protéines plasmatiques (exemple : cyclophosphamide, ifosfamide[1])

- une diminution de la synthèse des protéines plasmatiques comme l'albumine et la pré albumine (-15%), surtout en cas de malnutrition, entraînant une augmentation des concentrations libres au détriment de celles liées , et mettant à disposition, au niveau du site d'action, une quantité plus importante de médicament. (exemple : étoposide, taxones[1]). Ce sont les médicaments ayant habituellement une fraction liée importante qui subissent les répercussions les plus grandes [10].
- une augmentation du pourcentage de cholélithiase : 15 à 20% des adultes en général contre 30 à 50% des personnes âgés de 75 ans, (dont 40 à 60% d'asymptomatiques), empêchant l'élimination par la bile de certains médicaments,[11]
- une modification de la clairance hépatique induite par une insuffisance rénale (réduction du flux sanguin hépatique, diminution de la liaison protéique),[6]

En pratique, les conséquences principales de la diminution de la fonction hépatique sont une augmentation de la biodisponibilité et de la demie vie d'élimination des médicaments.

4. Les paramètres biologiques permettant de quantifier la fonction hépatique et d'adapter les posologies :

Aucun marqueur biologique n'est utilisé en pratique pour définir la clairance hépatique.
Les paramètres qui sont utilisés dans le cadre des adaptations de posologies des MAC sont :

- les ASAT, les ALAT représentatifs de la cytolyse hépatique,
- la bilirubinémie représentative de la cholestase hépatique,
- parfois, l'albuminémie représentative d'une insuffisance hépatocellulaire.

5. Adaptation posologique des médicaments anticancéreux en fonction du bilan hépatique :

Les tableaux ci dessous sont la synthèse des données répertoriées au travers du :

- Vidal 2006 [12],
- Du dossier du CNIHM anticancéreux[13],

- GPR anticancéreux : le guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal [14] .
- Pharmacy formulary and therapeutic index [15],
- Guide pratique de pharmacocinétique clinique en oncologie[16],
- Traité de chimie thérapeutique[17],

a) Les anthracyclines :

DAUNORUBICINE	
Liaison aux protéines	ND
Métabolisation	Hépatique à 40% : ↳ daunorubinol très peu actif
Elimination	Essentiellement biliaire 10% urinaire
Adaptation recommandée (exprimée en pourcentage par rapport à la dose usuelle)	Bilirubine : 1,2- 3 mg/dl: 50% 3,1- 5mg/dl: 25% >5mg/dl : STOP ClCréat: <10ml /min =75%

DOXORUBICINE	
Liaison aux protéines	80 à 85%
Métabolisation	Hépatique. ↳doxorubinol peu actif
Elimination	Essentiellement hépatique 10% urinaire Grande variabilité intra individuelle
Adaptation recommandée	Bilirubine : 1,2- 3 mg/dl: 50% Bilirubine : 3,1- 5mg/dl: 25% Bilirubine : >5mg/dl :STOP γGT > 100 UI/ml : 50%

IDARUBICINE	
Liaison aux protéines	97%
Métabolisation	Hépatique : ↳ idarubinol (actif)
Elimination	Biliaire Urinaire (15%)
Adaptation recommandée	Bilirubine : > 5mg/dl =STOP ClCréat : 10-30ml/min = 75%

EPIRUBICINE	
Liaison aux protéines	ND
Métabolisation	Hépatique ↳épirubinol actif+ glucuroconjugaison
Elimination	Biliaire à 40 à 45% Urinaire : 9 à 10%
Adaptation recommandée	Bilirubine : 1,2- 3 mg/dl ou ASAT 2 à 4N : 50% Bilirubine : 3,1- 5mg/dl ou ASAT > 4N: 25% Bilirubine : >5mg/dl : STOP

b) Les vinca alcaloides :

VINBLASTINE	
Liaison aux protéines	75%
Métabolisation	Métabolisation par le cyt P450 CYP3A4 en désacethylvinblastine, dérivé actif.
Elimination	70% biliaire 15% urinaire
Adaptation recommandée	Bilirubine 1,5 - 3 mg/dl ou AST 60-180 : 50% Bilirubine 3 - 5 mg/dl : 25 % Bilirubine > 5,0 mg/dl ou AST > 180UI : STOP

VINCRISTINE	
Liaison aux protéines	75%
Métabolisation	Hépatique par les cyt P450 3A
Elimination	80% biliaire 20% urinaire
Adaptation recommandée	Bilirubine 1,5 - 3 mg/dl ou AST 60-180 : 50% Bilirubine 3 - 5 mg/dl : 25 % Bilirubine > 5,0 mg/dl ou AST > 180UI : STOP

VINDESINE	
Liaison aux protéines	Pas de données
Métabolisation	Hépatique par le cyt P450 3A
Elimination	50% biliaire <10% urinaire
Adaptation recommandée	Bilirubine : >30mg /l, adaptation recommandée

VINORELBINE	
Liaison aux protéines	13%
Métabolisation	Hépatique : ↳dérivé N oxydé (inactif) + dérivé désacétyl (actif)
Elimination	Biliaire (majoritaire) Urinaire (minoritaire)
Adaptation recommandée	Bilirubine 1,5 - 3 mg/dl ou ASAT 60-180 : 50% Bilirubine 3 - 5 mg/dl : 25 % Bilirubine > 5,0 mg/dl ou ASAT > 180UI : STOP

c) Autres médicaments anticancéreux à adaptation hépatique :

5 FLUORO URACILE	
Liaison aux protéines	< 30%
Métabolisation	Hépatique : ↳ dérivés inactifs
Elimination	Divergence selon les auteurs : Bilio fécale prédominante ou pulmonaire sous forme de CO2. Urinaire : minoritaire
Adaptation recommandée	Bilirubine > 5,0 mg/dl = STOP

AMSACRINE	
Liaison aux protéines	Pas de données
Métabolisation	Hépatique ↳conjugaison avec le glutathion
Elimination	Biliaire majoritaire urinaire
Adaptation recommandée	Bilirubine >20 mg/dl : 60% Bilirubine >50 mg/dl : STOP

BUSULFAN	
Liaison aux protéines	Données contradictoires : De faible liaison jusqu'à 87%
Métabolisation	Hépatique : ↳conjugaison avec le gluthation et formation de l'ion sulfonium, actif, lui même métabolisé en métabolites inactifs.
Elimination	Urinaire : 1 à 2% sous forme inchangée, 10 à à 50% sous forme de métabolites.
Adaptation recommandée	ND

ETOPOSIDE	
Liaison aux protéines	94%
Métabolisation	Hépatique : ↳minoritaire <10% (glucuro et sulfoconjugaison) Plasmatique : ↳ouverture du cycle lactone pour donné le principal métabolite
Elimination	Urinaire : 30 à 50% dont 25 à 50% sous forme inchangée. Fécale avec cycle entérohépatique
Adaptation recommandée	Cl Créat :10-50 ml/min :75% Cl Créat : <10 ml/min :50% Bilirubine : 1,5-3mg ou AST 60-180 UI : 50% Bilirubine : > 3mg : ou AST >180UI : STOP

IRINOTECAN	
Liaison aux protéines	65% pour l'irinotécan 90% pour son composé actif, le SN38
Métabolisation	Hépatique : ↳carboxylation en composé actif le SN38 puis métabolisation en composé inactif
Elimination	Urinaire dose dépendante : 20% à 60%
Adaptation recommandée	Bilirubine 1,5N-3N : 60% Grande variabilité inter et intra individuelle

METHOTREXATE	
Liaison aux protéines	50% à 60%, essentiellement albumine
Métabolisation	A faible dose, pas de métabolisation Hépatique : ↳A forte dose, métabolisation en 7OH-MTX grâce à une aldéhyde oxydase (moins actif que le méthotrexate et plus toxique pour le rein)

Elimination	-Urinaire : 60 à 90%, principalement sous forme inchangé Sécrétion tubulaire pour les fortes doses. -Elimination biliaire avec un cycle entérohépatique (10%)
Adaptation recommandée Différentes selon des auteurs.	GPR : Cl Créat 30-60 ml/min : 80% Cl Créat 10-30 ml/min : 50%
	Pharmacy formulary and therapeutic index: Cl Créat : 10-50 ml/min : 50% Cl Créat : <10 ml/min : Stop Bilirubine : 3,1-5mg/dl ou AST 180UI /L : 75% Bilirubine : > 5mg /dl : STOP

C. Rôle du rein dans l'élimination du médicament :

1. La clairance rénale :

Le rein est avec le foie, un organe épurateur majeur de l'organisme.

On distingue 3 mécanismes possibles au niveau rénal [6]:

- **La filtration glomérulaire**
- **La sécrétion tubulaire**
- **La réabsorption tubulaire**

La clairance rénale dépendant de ces 3 mécanismes :

$$\textbf{Cl rénale} = \textbf{Cl}_{\text{filtration}} + \textbf{Cl}_{\text{sécrétion}} - \textbf{Cl}_{\text{réabsorption}}$$

a) La filtration glomérulaire :

Elle est contrôlée par le débit sanguin et la pression de filtration. Le glomérule ne laisse passer que la fraction libre du médicament (fu), les protéines ne pouvant pas franchir la membrane, sauf en cas d'atteinte rénale.

La valeur du débit de filtration glomérulaire dFG chez un individu sain est comprise entre 80 et 120ml/min.

$$Cl_{filtration} = fu \times dFG$$

La clairance dépend donc entre autres [6]:

- de la fraction libre. Une augmentation de cette fraction libre par un déséquilibre (diminution des protéines de transport comme l'albumine) entraîne donc une augmentation de la clairance de filtration,
- de l'état du rein. Un rein âgé aura une capacité de filtration affaiblie par une diminution du nombre de néphrons fonctionnels et une perfusion sanguine défaillante.

b) La sécrétion tubulaire :

Elle nécessite l'existence de transporteurs actifs qui sont peu spécifiques, provoquant des phénomènes de saturation et de compétition.

Exemple de MAC sécrété par le rein : le methotrexate à forte doses.[9]

c) La réabsorption tubulaire :

Elle peut être active ou passive. Elle est influencée principalement par :

-le pH urinaire,

-la lipophilie et l'ionisation de la molécule,

-le volume urinaire : plus les urines sont concentrées, plus le gradient de concentration est fort et la réabsorption de la molécule importante ;

-le débit urinaire : plus le débit est lent et plus le temps de diffusion est grand, permettant la réabsorption.[9]

2. Cas particulier de la personne âgée :

De nombreuses études révèlent que l'excrétion rénale est fortement perturbée par le vieillissement, mais il est difficile de distinguer la part dûe au vieillissement de celle liée aux maladies survenues au cours de l'existence, comme l'hypertension artérielle.

On observe cependant :

- une réduction moyenne de la filtration glomérulaire de 1ml/min/1,73m²/an à partir de 40 ans[18] due à :
  - une baisse de la qualité et du nombre de néphrons fonctionnels.,
  - une diminution de 50% de la perfusion rénale[6].
- une réduction des capacités de sécrétion et de réabsorption des tubules rénaux.
- une diminution de la clairance de la créatinine endogène due, en partie, aux deux phénomènes précédemment cités [6].

L'étude de Lindeman et Al [19]menée chez 254 patients jugés indemnes de toute pathologie rénale montre qu'il existe, en réalité, 3 classes de personnes âgées :

- 1/3 avec une diminution de 2ml/min/1,73m²/an
- 1/3 avec une diminution de 1ml/min/1,73m²/an
- 1/3 ne présente aucune diminution de leur clairance de la créatinine

En conclusion, les modifications pharmacocinétiques induites par une défaillance rénale prévisible chez la personne âgée, sont une augmentation de la demi vie et une réduction de la clairance, conduisant à une accumulation des médicaments dans l'organisme. Les recommandations préconisées portent sur l'adaptation de la posologie des médicaments chez tous les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min[7].

3. Les paramètres biologiques permettant de quantifier la fonction rénale et d'adapter les posologies :

Le débit de filtration glomérulaire est affecté de manière plus précoce et plus marquée par le vieillissement que la réabsorption ou la sécrétion tubulaire.

Il peut être estimé grâce à la créatinine qui est une substance endogène, produite par le métabolisme normal des protéines. Elle n'est ni liée aux protéines, ni métabolisée et elle est librement filtrée par le glomérule, car elle ne subit pas de phénomène de réabsorption. Sa clairance totale est donc le reflet de la clairance de filtration glomérulaire [11].

Par contre, sa valeur plasmatique ne peut en aucun cas, à elle seule, estimer la fonction rénale car sa production est dépendante de la masse musculaire du patient. Comme nous l'avons indiqué précédemment, on observe une fonte musculaire chez le patient âgé et cancéreux provoquant

- une diminution de la créatinémie plasmatique si le patient a une fonction rénale normale,
- une valeur normale si le patient est en début d'insuffisance rénale[20]

La clairance rénale de la créatinine est estimée à 125ml/min/1,73m² chez un homme jeune et en bonne santé

Elle peut être évaluée par plusieurs formules :

- **La formule de Cockroft et Gault [21]**

$$\text{Cl Créat} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids corporel (en kg)}}{49 \times \text{créatinine sérique (mcmol/l)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ pour la femme})$$

L'unité de la clairance par cette formule est le ml/min.

Cette formule est le résultat d'une étude menée sur 249 hommes hospitalisés âgés de 18 à 92 ans. Elle tient compte de :

- l'âge (en années)
- du poids (en kilogrammes) excepté les cas d'obésité,
- du sexe (correction de l'équation par le facteur 0,85 qui tient compte des différences morphologiques entre homme et femme),
- de la créatininémie en µmol/l

Pour permettre une comparaison de la clairance de Cockroft et Gault avec la classification internationale des insuffisances rénales selon leur sévérité, dont l'unité est le ml/min/1,73m², il faut la ramener à la surface corporelle standard de 1,73m².

Plusieurs remarques peuvent être faites concernant cette formule :

- elle a montré ses limites chez les sujets âgés, notamment ceux ayant un cancer. D'après les études de Baracskay et coll[22], la corrélation entre le débit de filtration glomérulaire prédit par Cockroft et Gault et la mesure de la clairance du iothalamate chez 41 sujets âgés est faible,
- elle utilise le poids comme paramètre alors qu'il n'est pas représentatif de la masse musculaire et donc de la synthèse endogène de la créatinine, notamment chez le sujet âgé,
- elle n'est pas validée chez les patients obèses [23] car la relation masse musculaire/poids n'est pas linéaire,

L'utilisation du poids réel du patient fait donc craindre une mauvaise évaluation de la clairance à la créatinine chez les patients âgés, d'autant plus s'il est obèse. C'est pourquoi, Rigalleau et all [24] ont utilisé dans leur étude de prédiction de la filtration glomérulaire chez le patient diabétique, le poids moyen des sujets dans la population étudiée, soit 76 kg. Quant au traité de biopharmacie et de pharmacocinétique[9], il préconise l'utilisation du poids idéal (PI) du patient, selon la formule de Lorentz.

Poids idéal = 0,91 x (taille en cm – 152) + 45 kg pour la femme
+ 50 kg pour l'homme

- **<u>La formule de Levey ou MDRD (modification of diet in renal disease study):[25]</u>**

$Cl = 170 \times Créat^{-0,999} \times Age^{-0,176} \times U^{-0,170} \times Alb^{0,318}$ (x 1,180 si race noire)
(x 0,762 chez la femme)

L'unité de la clairance est le ml/min/1,73m². Elle est donc adaptée à son interprétation selon le système international.

Cette formule résulte d'une étude menée en 1999 sur 1628 patients insuffisants rénaux chroniques, d'âge moyen 50± 12 ans et comportant 60% d'hommes et 12% de patients noirs.

Elle tient compte :

- de l'âge (en années)
- du sexe (correction de l'équation par un facteur qui tient compte des différences morphologiques entre homme et femme),
- de la race (la masse musculaire d'une personne noire étant supérieure à celle d'une personne blanche de même poids, sa créatinémie est, elle aussi, plus élevée[26, 27]),
- de la créatinémie en mg/dl,
- de l'albuminémie en g/l,
- de l'urémie en mg/dl,

A la différence de la formule de Cockroft et Gault, la formule de Levey n'utilise pas le poids comme paramètre anthropomorphique pour estimer la clairance à la créatinine, mais l'albuminémie, marqueur du degré de dénutrition.

- **Autres formules :**
  - **Formule de Gates,** tient compte de la créatinémie, du sexe et de l'âge du patient.
  - **Formule de Walser,** tient compte de la créatinémie, du poids, du sexe et de l'âge du patient.
  - **Formule de Wright** tient compte de la créatinémie, de la surface corporelle, du sexe et de l'âge du patient.
  - **Formule de Jelliffe** tient compte de la créatinémie, du sexe et de l'âge du patient.

La National Kidney Foundation et l'ANAES recommandent l'utilisation soit de la formule de Cockroft, soit de la formule de Levey ou MDRD pour quantifier la filtration glomérulaire. Il est établi que la MDRD serait plus précise que Cockroft concernant l'estimation de la filtration glomérulaire chez les personnes âgées de plus de 65 ans [23] Cependant, la complexité de calcul qu'elle impose incite les cliniciens à privilégier la formule de Cockroft et Gault.

4. Adaptation posologique des médicaments anticancéreux en fonction de la clairance à la créatinine :

Les tableaux ci dessous sont la synthèse des données répertoriées à travers :

- Vidal 2006.[12]
- dossier du CNIHM anticancéreux[13],
- GPR anticancéreux : le guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal [14],
- Pharmacy formulary and therapeutic index,[15]
- Guide pratique de pharmacocinétique clinique en oncologie[16],
- Traité de chimie thérapeutique[17]

Les études réalisées sur chaque molécule afin de préconiser des adaptations de posologies ont utilisé comme formule de référence la formule de Cockroft and Gault. L'utilisation de la formule de Levey implique que son unité soit ramenée en ml/min en multipliant le résultat par le rapport surface corporelle du patient /1,73m².

CYCLOPHOSPHAMIDE	
Liaison aux protéines	30% pour cyclophosphamide 60% pour métabolite actif
Métabolisation	Hépatique : molécule inactive ↳Hydroxylation par le cyt P450 3A4 donnant le métabolite actif puis métabolisation en résidu toxique (acroléine ou en carboxyphosphamide inactif). Autoinduction du métabolisme lors d'administration fractionnée sur plusieurs jours.
Elimination	Urinaire : 60% à 80% sous forme de métabolite actif, 10% sous forme inchangée
Adaptation recommandée (Exprimée en pourcentage par rapport à la dose usuelle)	Cl Créat >10ml/min : 100% Cl Créat <10ml/min : 75%

IFOSPHAMIDE	
Liaison aux protéines	Faible fixation protéique
Métabolisation	Hépatique : molécule inactive ↳Hydroxylation par le cyt P450 3A4 donnant le métabolite actif puis métabolisation en résidu toxique (acroléine ou en carboxy ifosphamide inactif.) Autoinduction du métabolisme lors d'administration fractionnée sur plusieurs jours
Elimination	Urinaire : 5% sous forme inchangée, 40% sous forme de métabolites
Adaptation recommandée	Cl Créat 30-60 ml/min : 80% Cl Créat <10 ml/min: 50%

ARACYTINE	
Liaison aux protéines	14%
Métabolisation	Cellulaire : phosphorylation en composé actif triphosphaté

	Hépatique : désamination en composé inactif, l'araU. Attention, rétrocontrôle négatif de cette dégradation donc si forte dose, diminution de la dégradation.
Elimination	Urinaire : 70 à 80% sous forme d'araU, <10% sous forme inchangée.
Adaptation recommandée	Cl Créat < 30ml/min : pas de données pour les petites poso, pour fortes poso, 30 à 50%.

FLUDARABINE	
Liaison aux protéines	ND
Métabolisation	Phosphorylation intracellulaire en métabolites mono, di ou tri phosphate, ces derniers étant actifs
Elimination	Urinaire à 60%
Adaptation recommandée	ClCréat 30-70ml/min : 50% ClCréat <30ml/min : STOP

GEMCITABINE	
Liaison aux protéines	Faible fixation protéique
Métabolisation	Métabolisation intracellulaire en composé inactif (dFdU) par la cytidine désaminase et en composés actifs par des nucléosides kinases (dFdCDP et dFdCTP)
Elimination	Urinaire : 70% sous forme de dFdU et 5% sous forme inchangée
Adaptation recommandée	ND

ETOPOSIDE	
Liaison aux protéines	94%
Métabolisation	Hépatique : ↳minoritaire <10% (glucuro et sulfoconjugaison) Plasmatique : ouverture du cycle lactone pour donné le principal métabolite

Elimination	Urinaire : 30 à 50% dont 25 à 50% sous forme inchangée. Fécale avec cycle entérohépatique
Adaptation recommandée	Cl Créat 10-50 ml/min:75% Cl Créat : <10ml/min :50% Bilirubine : 1,5-3mg ou AST 60-180 UI : 50% Bilirubine : > 3mg ou AST >180UI : STOP

METHOTREXATE	
Liaison aux protéines	50% à 60%, essentiellement albumine
Métabolisation	- A faible dose, pas de métabolisation - Hépatique : ↳A forte dose, métabolisation en 7OH-MTX grâce à une aldéhyde oxydase (moins actif que le méthotrexate et plus toxique pour le rein)
Elimination	- Urinaire : 60 à 90%, principalement sous forme inchangée Sécrétion tubulaire pour les fortes doses. - Elimination biliaire avec un cycle entérohépatique (10%)
Adaptation recommandée Différent selon des auteurs.	GPR : Cl Créat 30-60 : 80% Cl Créat 10-30 : 50%
	Pharmacy formulary and therapeutic index: Cl Créat 10-50 ml/min : 50% Cl Créat <10 ml/min: Stop Bilirubine 3,1-5mg/dl ou AST 180UI /L : 75% Bilirubine > 5mg /dl : ne pas utiliser

CISPLATINE	
Liaison aux protéines	90 à 95%, liaison faiblement réversible
Métabolisation	Inactivation non enzymatique du platine lié aux protéines par liaison au groupe sufhydryle
Elimination	Urinaire : à 90% en deux phase, une rapide et une lente
Adaptation recommandée	Cl Créat 10-50ml/min : de 50% à 75% selon les auteurs.

CARBOPLATINE	
Liaison aux protéines	Faible liaison aux protéines
Métabolisation	Pas de métabolisation par le foie
Elimination	Urinaire à 70%
Adaptation recommandée	La dose nécessaire pour atteindre l'AUC cible est une des 3 formules suivantes : Calvert, Egorin et Chatelut

CAPECITABINE	
Liaison aux protéines	60% dont 35% à l'albumine
Métabolisation	Hépatique et tissulaire, donnant le 5FU et les métabolites de celui ci
Elimination	Urinaire à 95%
Adaptation recommandée	Cl Créat 30-50ml/min : 75% Cl Créat <30ml /min : STOP

BLEOMYCINE	
Liaison aux protéines	Pas de liaison
Métabolisation	Hydrolyse du groupe carboxamide de la partie terminale béta amino alanine.
Elimination	Urinaire pour 40 à 80% sous forme inchangée
Adaptation recommandée	Cl Créat 10-60 ml/min: 75% Cl Créat < 10 ml/min : 50%

II. Etude des prescriptions d'anticancéreux chez les patients de plus de 70 ans traités en hématologie au CHU de Toulouse entre 2000 et 2005:

A. Les objectifs de l'étude :

1. Objectif principal :

L'objectif de ce travail est d'évaluer la prise en charge du patient âgé (≥ 70 ans) traité par chimiothérapie, principalement pour une hémopathie maligne, dans les services d'hématologie du CHU de Toulouse entre 2000 et 2005

Pour y parvenir, nous nous sommes intéressés à :

- l'évaluation des fonctions métaboliques des patients âgés au travers de leur fonction rénale et de leur fonction hépatique,
- l'application des adaptations de posologies recommandées par la littérature quand elles sont nécessaires.

2. Objectifs secondaires :

Déterminer :

- quels sont les paramètres biologiques indispensables à la prise en charge d'un patient âgé recevant une chimiothérapie,
- quelles sont les molécules à risque

B. Sélection de la cohorte :

1. Critères d'inclusion :

- patient âgé de 70 ans et plus durant l'année de la première cure de chimiothérapie,
- patient traité pour une hémopathie maligne,
- patient recevant sa 1ere cure de chimiothérapie entre 2000 et 2005,
- patient ayant bénéficié dans les quinze jours précédant la 1ere cure de chimiothérapie d'un bilan biologique comportant :

- créatininémie
- urémie
- albuminémie
- ASAT
- ALAT
- bilirubinémie totale (BT)

- patient hospitalisé dans les services d'hématologie et dans les services de médecine interne du CHU de Toulouse PURPAN.

2. Critères d'exclusion :

- patient ayant déjà reçu une cure de chimiothérapie dans les deux dernières années précédent l'inclusion dans la cohorte
- patient traité uniquement par chimiothérapie orale.(en effet, les données concernant la taille ne sont pas renseignées pour ces patients car les posologies sont principalement calculées en fonction du poids et non de la surface corporelle).
- patient pour lequel un des critères biologiques requis manque au bilan préalable à la cure,
- patient hospitalisé dans un autre service que ceux cités ci-dessus.

C. Méthodologie :

1. Recueil des données patients

Les patients répondant aux critères d'inclusion ont été sélectionnés grâce aux deux logiciels du service de l'unité de pharmacie clinique oncologique (UPCO) dans lesquels sont saisies les prescriptions de chimiothérapie : CARCIGEST et CHIMIO.

Les données extraites sont :

- nom et prénom
- date de naissance
- sexe
- poids
- taille
- surface corporelle (calculée selon la formule de Dubois en fonction de la taille et du poids)

- service
- pathologie
- date d'inclusion
- nom du protocole
- dose de chaque cytotoxique préparé pour la première cure.

A l'issue de cette recherche, 238 patients ont été sélectionnés.

2. Recueil des données biologiques :

Le bilan biologique défini dans les critères d'inclusion a été recherché dans la base de données du service de biochimie. Ce bilan devait précédé la première cure de chimiothérapie d'au maximum quinze jours. Certains bilans provenant de laboratoires d'analyse biologique indépendants ont été retrouvés dans les dossiers « papiers » des patients.

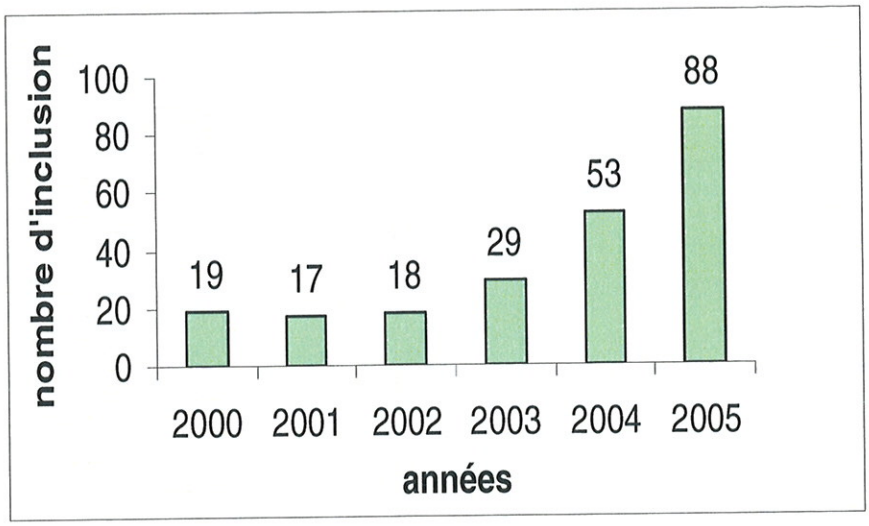
Parmi les patients sélectionnées, 14 ont été exclus de la cohorte car

- ✓ une ou plusieurs constantes n'avaient pas été analysées, principalement la bilirubine et l'albumine.
- ✓ le bilan biologique datait de plus de quinze jours ou n'a pas été retrouvé dans le dossier du patient.

D. Description de la cohorte :

1. Evolution des inclusions sur la période de l'étude :

Le nombre de patients âgés de plus de 70 ans et traités pour la première fois par chimiothérapie est en forte augmentation.



:

Figure 1: Evolution du nombre d'inclusions de 2000 à 2005

2. Age et sexe :

La cohorte est composée de 224 patients, avec un sexe ratio de 1.4 (130 hommes et 94 femmes).

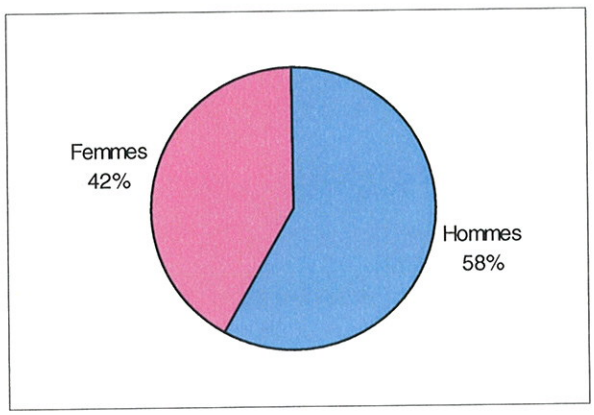


Figure 2 :Répartition Homme/Femme (sexe ratio) de la cohorte.

L'age moyen des patients de la cohorte est de 74,7 ans (70 ans -92 ans) +/- 4,5 ans.

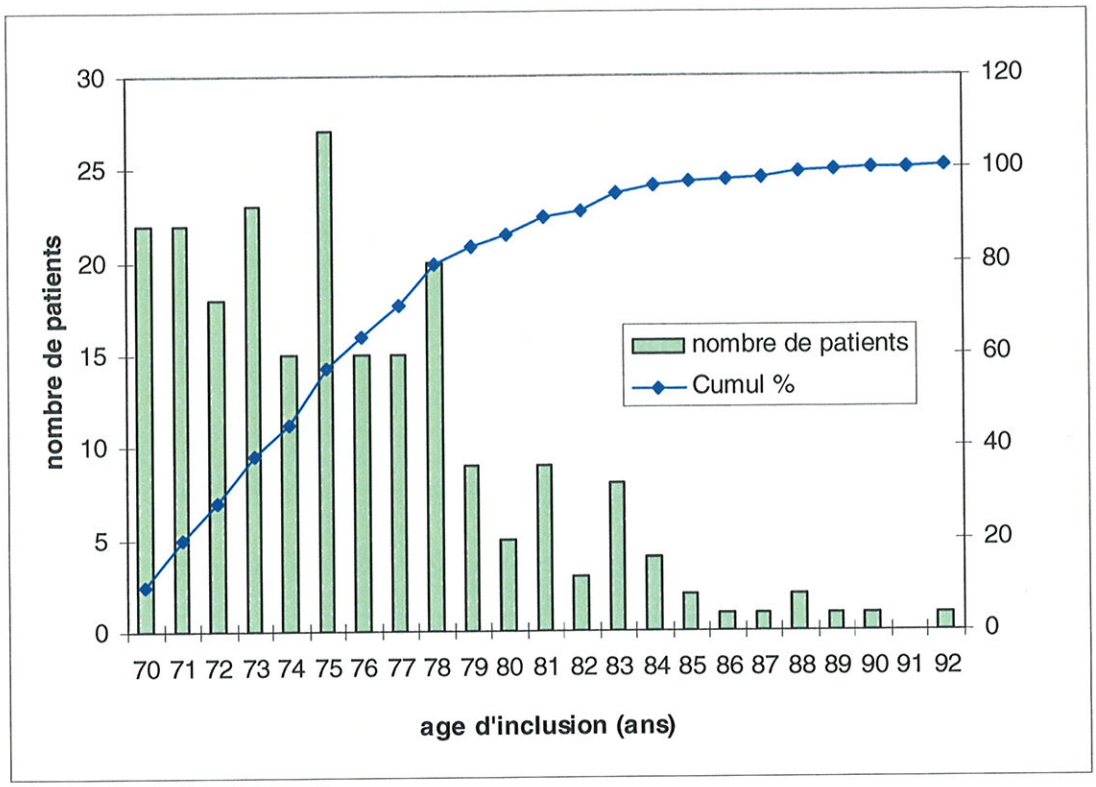


Figure 3: Répartition par âge de la cohorte

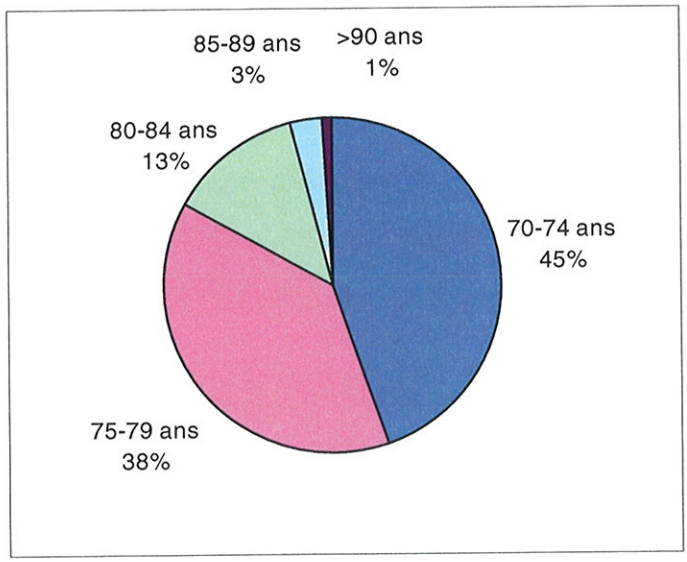


Figure 4: Répartition par tranche d'âge de la cohorte.

3. Pathologies rencontrées et protocoles utilisés:

a) Les pathologies traitées :

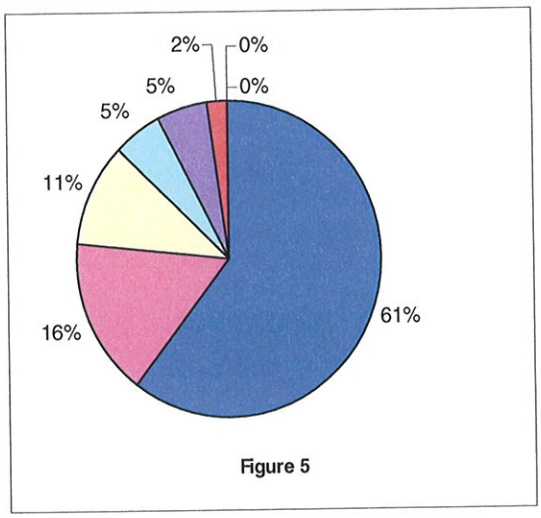
Les pathologies rencontrées et traitées pour la première fois après l'âge de 70 ans sont essentiellement, pour notre cohorte:

- des lymphomes non hodgkiniens (54%) (LNH),
- des leucémies aigues myéloblastiques (17%) (LAM),
- des leucémies lymphoïdes chroniques (13%) (LLC).

Ces données sont en accord avec celles trouvées dans la littérature qui montrent que l'incidence des hémopathies malignes est 10 fois plus élevée après 80 ans qu'avant 60 ans et que c'est dans la population des plus de 70 ans que l'on rencontre 40% des lymphomes non hodgkiniens (LNH), des leucémies et des myélomes [1].

On note cependant des différences de répartition selon les sexes :

- Aucune femme n'a été traitée pour des leucémies aigues lymphoblastiques (LAL) et des leucémies à tricholeucocytes.
- 61% des femmes de la cohorte sont traitées pour des lymphomes non hodgkiniens (LNH) contre seulement 46% des hommes. Cet inversement du sexe ratio a pu être vérifié dans la littérature.[1]



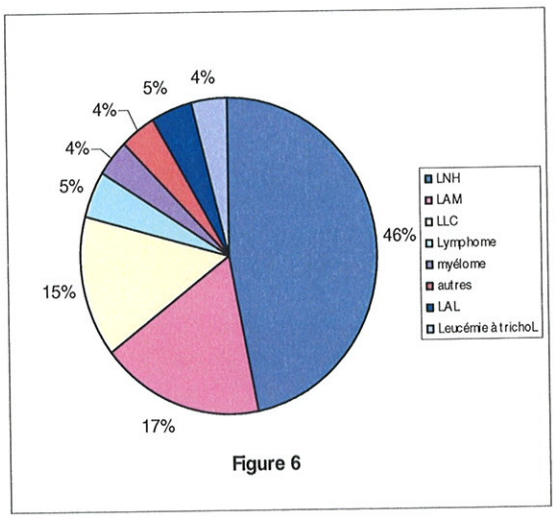


Figure 5: Répartition des pathologies dans la cohorte féminine

Figure 6: Répartition des pathologies dans la cohorte masculine

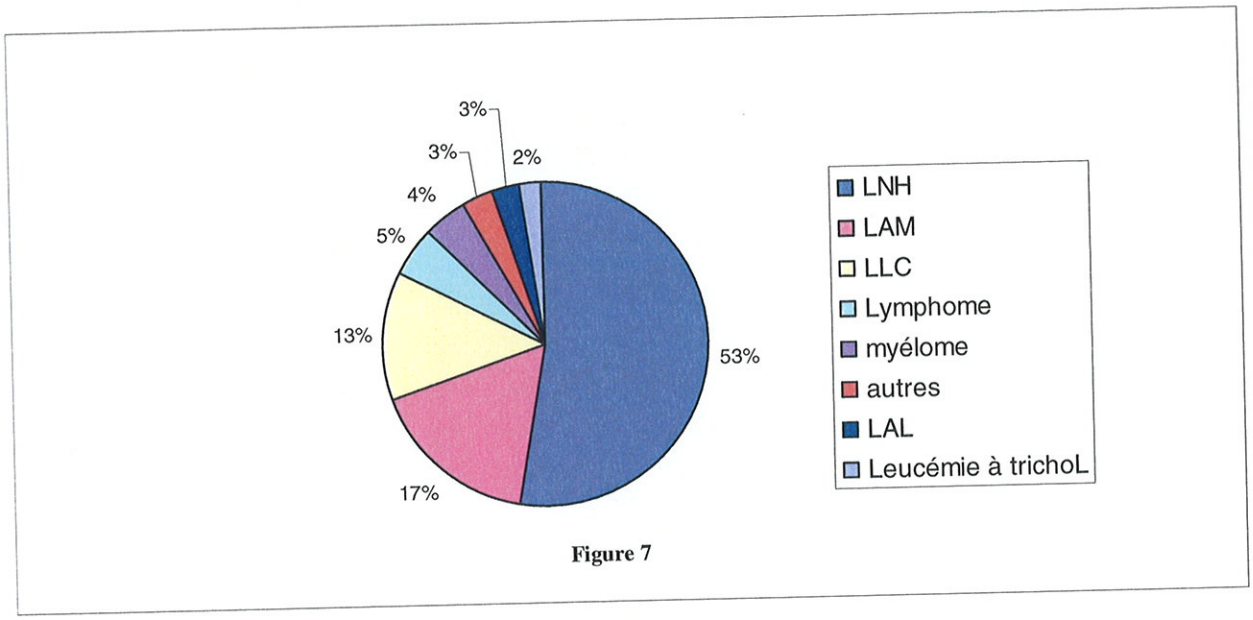


Figure 7: Répartition des pathologies dans la cohorte totale.

b) Evolution des inclusions par pathologies :

Durant les six années de l'étude, on s'aperçoit que ce sont les inclusions pour les LNH et les LAM qui sont responsables de l'augmentation globale des inclusions après 70 ans et ce, sur les trois dernières années. Ces données sont confirmées par la littérature qui montre une hausse de l'incidence des LNH depuis 20 ans. Cette augmentation régulière de 4,2% par an en Europe et jusqu'à 10% par an dans une étude française[28], est observée préférentiellement chez le sujet âgé.

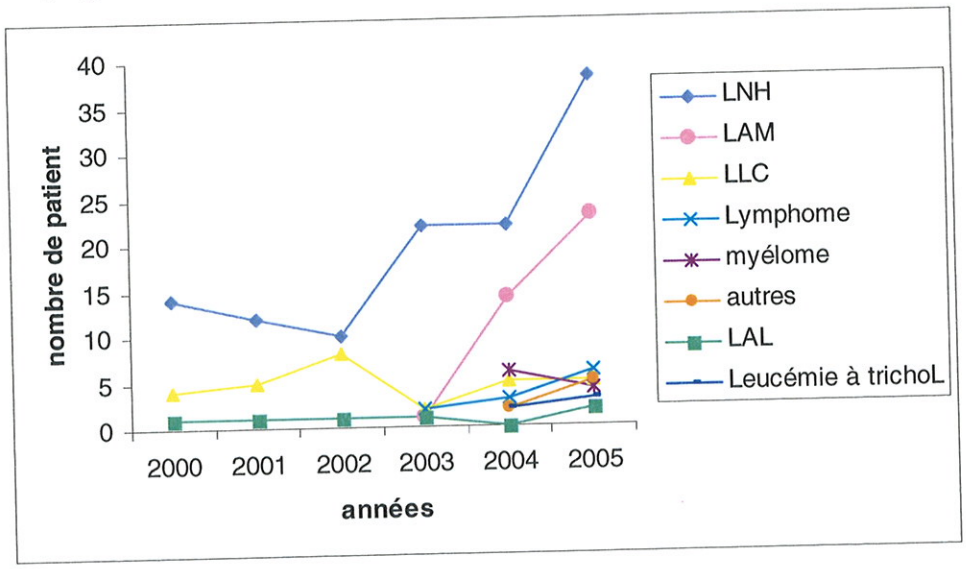


Figure 8: Evolution des inclusions par type de pathologie

c) **Protocoles utilisés :**

Nom du protocole	Pathologies	Composition	Nombre de patients inclus
CHOP ± Rituximab	LNH	▪ Cyclophosphamide ▪ Doxorubicine ▪ Vincristine ▪ Rituximab	39
Mini CHOP ± Rituximab	LNH	▪ Cyclophosphamide ▪ Doxorubicine ▪ Vincristine ▪ Rituximab	4
CEOP ± Rituximab	LNH	▪ Cyclophosphamide ▪ Farmorubicine ▪ Vincristine ▪ Rituximab	13
Mini CEOP ± Rituximab	LLC / LNH	▪ Cyclophosphamide ▪ Farmorubicine ▪ Vincristine ▪ Rituximab	19
Mini CHVP ± Rituximab	LLC / LNH	▪ Cyclophosphamide ▪ Doxorubicine ▪ Etoposide	5
COP	LLC / LNH /lymphome	▪ Cyclophosphamide ▪ Vincristine	7
CVP	LNH / lymphome	▪ Cyclophosphamide ▪ Vincristine	24
VMCP	Myélome	▪ Vincristine ▪ Alkéran ▪ Cyclophosphamide	4
VBAP	Myélome	▪ Vincristine ▪ BICNU ▪ Doxorubicine	2

Rituximab	LNH / Autres	▪ Rituximab	31
Fludara ± Rituximab	LLC / LNH	▪ Fludarabine ▪ Rituximab	25
LAM Sa	LAM	▪ Aracytine ▪ Idarubicine	38
VAD	Myélome / LAL	▪ Vincristine ▪ Doxorubicine	7
NIPENT	Leucémie à trichoL	▪ Pentostatine	6

Tableau 4 : Répartition des protocoles utilisés pour traiter la cohorte.

d) Fréquence d'utilisation des molécules dans la cohorte :

Molécules	Nombres de patients	Pourcentage de la cohorte
Vincristine	119	53%
Cyclophosphamide	117	52%
Rituximab	108	48%
Doxorubicine	57	25%
Idarubicine	38	17%
Aracytine	38	17%
Farmorubicine	32	14%
Fludarabine	25	11%
Nipent	6	3%
Etoposide	5	2%
Melphalan	4	1,7%
BICNU	2	1%

Tableau 5 : Répartition par MAC utilisées pour traiter notre cohorte.

Les molécules les plus utilisées sont le cyclophosphamide (52%), la vincristine (53%), le rituximab (48%) et la doxorubicine (25%).

4. Evaluation de l'état nutritionnel :

L'évaluation de l'état nutritionnel de nos patients a pu être mesurée à postériori par le recueil

- ✓ du poids et de la taille, permettant de calculer l'IMC,
- ✓ des facteurs biologiques avec la recherche de l'albuminémie.

a) Par les facteurs anthropométriques :

IMC	Maigreur	Normal	Surpoids	Obèses
Valeurs IMC	IMC <18,5	18,5≤IMC<25	25≤IMC<30	IMC ≥30
Cohorte totale	13	105	84	22
Homme	3	63	54	10
Femme	10	42	30	12

Tableau 6 : Répartition des patients de la cohorte selon l'IMC (la classification de l'OMS) :

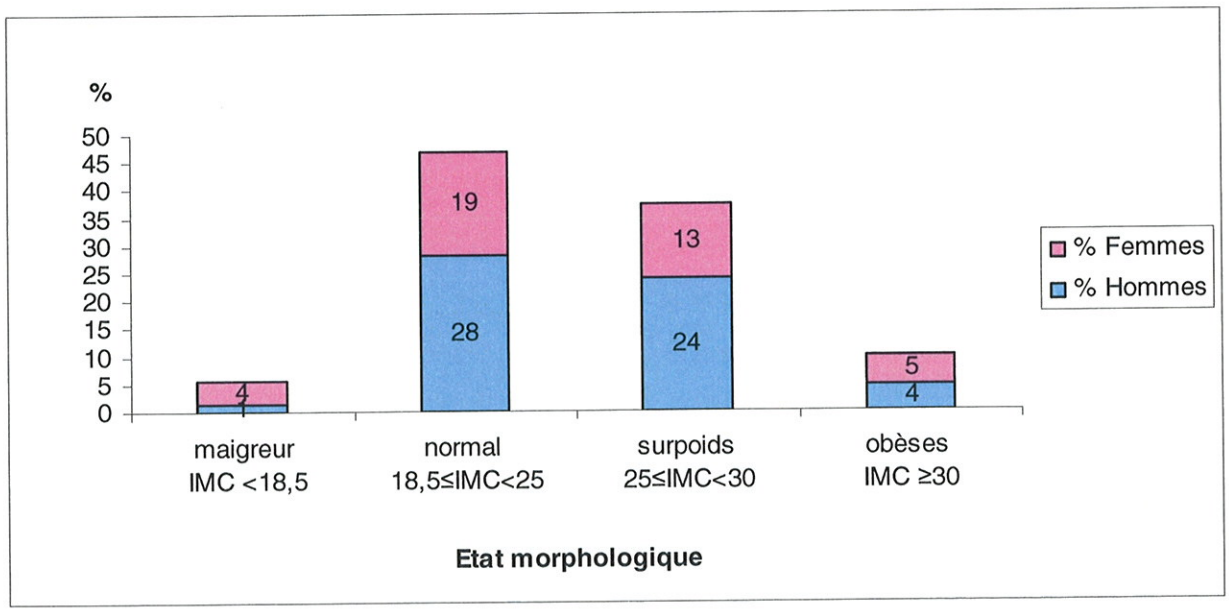


Figure 9: Répartition des patients de la cohorte en fonction du sexe et de l'IMC (classification de l'OMS) .

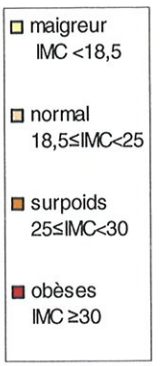


Figure 10

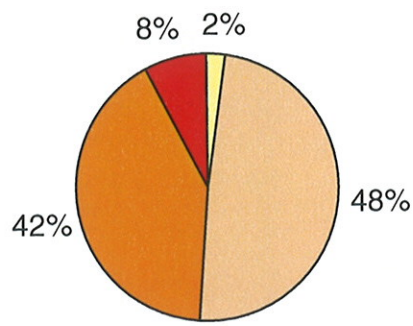


Figure 11

Figure 10 Répartition de l'IMC dans la cohorte féminine

Figure 11 : Répartition de l'IMC dans la cohorte masculine

La répartition de la cohorte par rapport aux IMC montre que :

- 5% de la population est maigre avec 11% des femmes contre 2.5 % des hommes.
- 46% de la population est en surpoids, dont 10% d'obèses, composés de 8 % des hommes contre 13% des femmes.

On peut remarquer que 24% des femmes se trouvent aux valeurs extrêmes des IMC, contre seulement 11% des hommes.

b) Par les facteurs biologiques :

Selon les recommandations de l'ANAES concernant l'évaluation de la dénutrition chez le sujet âgé, l'albuminémie préalable à la première cure de chimiothérapie a été recherchée afin de quantifier le degré de dénutrition du patient

Palier par l'OMS	Dénutrition dramatique	Dénutrition grave	Dénutrition modérée	Début de dénutrition	Normal
Albumine	<25g/l	25≤<30g/l	30≤ <35g/l	35≤<38g/l	>38g/l
Cohorte totale	7	26	55	51	85
Homme	5	17	29	32	47
Femme	2	9	26	19	38

Tableau 7 : Répartition de notre cohorte selon l'albuminémie et les paliers de l'OMS :

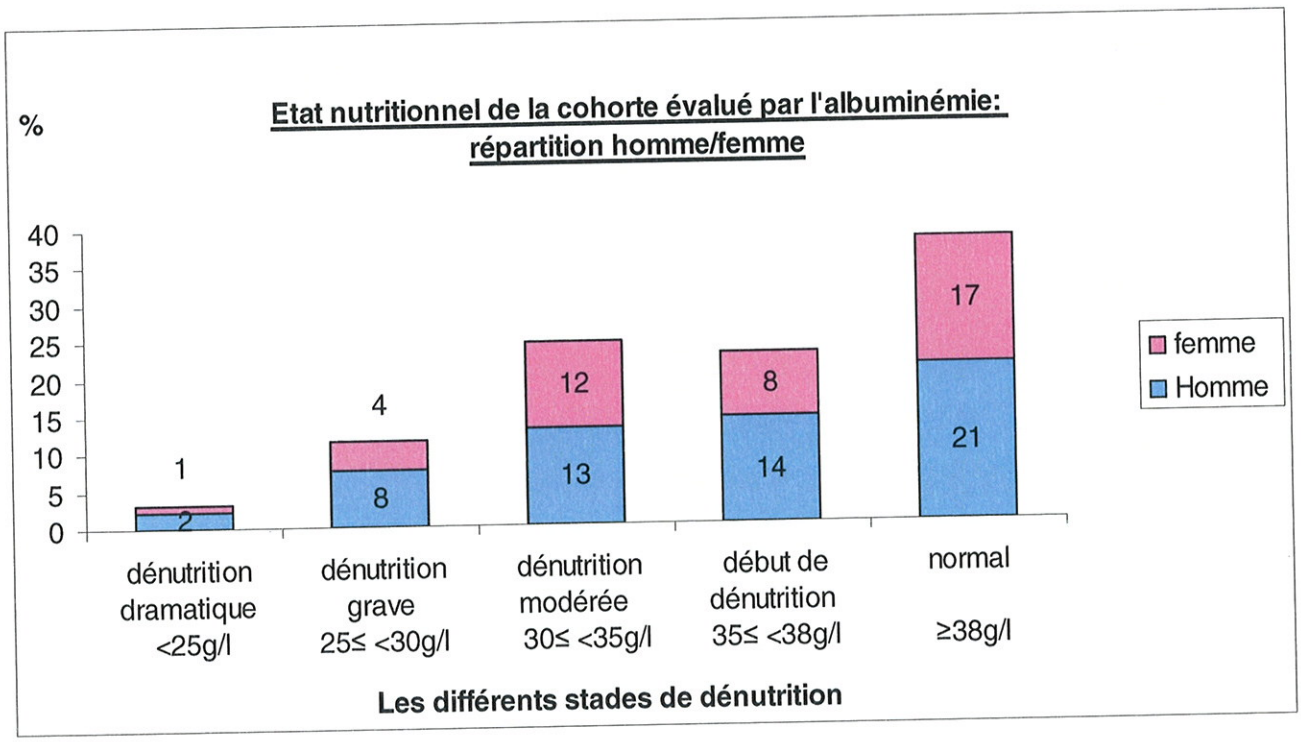
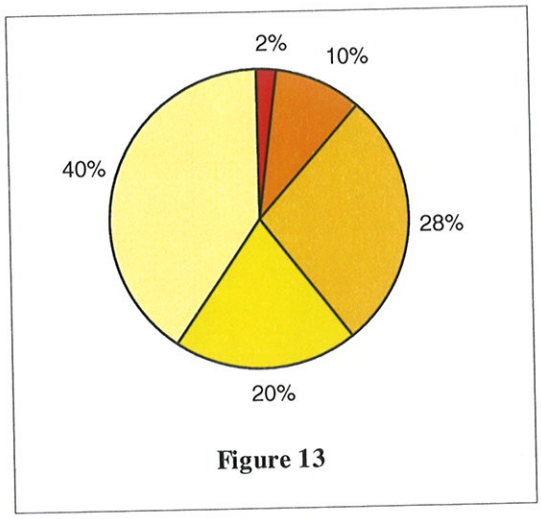


Figure 12 : Répartition de notre cohorte selon l'albuminémie et les paliers de l'OMS



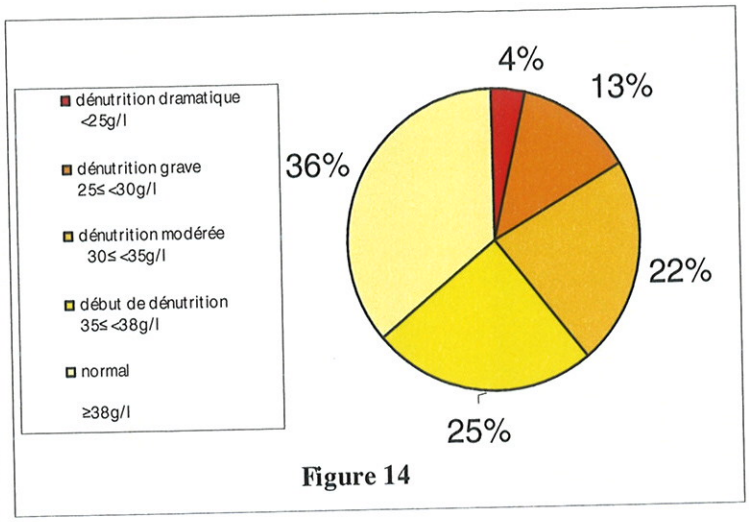


Figure 13: Répartition de l'albuminémie la cohorte féminine

Figure 14: Répartition de l'albuminémie de la cohorte masculine

Parmi les patients de la cohorte, 15%, tout sexe confondu, ont un degré de dénutrition grave si l'on considère leur l'albuminémie et seulement 38% sont considérés comme ayant une nutrition satisfaisante.

5. Evaluation de la fonction hépatique :

Afin d'évaluer leur fonction hépatique, nous avons pu extraire des dossiers biologiques des patients les données concernant :

- La bilirubine totale
- Les ALAT et les ASAT

Grades de l'insuffisance hépatique selon l'OMS		G0		G1		G2		G3		G4	
Transaminases en UI /l		<1,25N <50		1,25-2,5N 50-100		2,6-5N 100-200		5,1-10N 200-400		>10N >400	
ALAT Total		208		12		4		0		0	
Homme	Femme	117	91	10	2	3	1	0	0	0	0

ASAT Total		206		13		5		0		0	
Homme	Femme	117	88	9	4	4	1	0	0	0	0
Bilirubinémie totale en mol/l		21		21- 30		30- 50		50- 170		>170	
Total		209		11		3		1		0	
Homme	Femme	119	90	9	2	2	1	0	1	0	0

Tableau 8 : Répartition de la cohorte en fonction des transaminases ASAT et ALAT, de la bilirubinémie totale et en fonctions du sexe selon la classification de l'OMS.

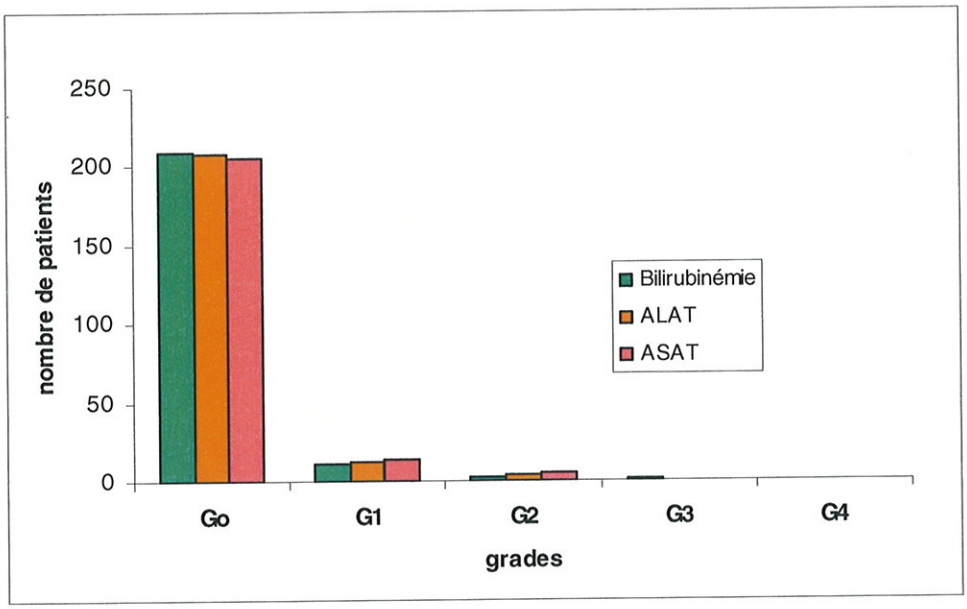


Figure 15: Répartition de la cohorte en fonction des transaminases (ASAT et ALAT), et de la bilirubinémie totale et selon la classification de l'OMS.

Parmi les patients de la cohorte, 93 % présentent une fonction hépatique normale.

Sur les 7% de patients ayant une fonction hépatique perturbée, 80 à 85% sont des hommes.

6. Evaluation de la fonction rénale :

a) Les données biologiques :

Les paramètres recueillis dans les dossiers patients et nécessaires au calcul des clairances de la créatinine sont :

- La créatininémie
- L'urémie.

Concernant notre cohorte, il a été admis que l'ensemble des patients était de race caucasienne car ce caractère n'a pu être retrouvé dans les dossiers patients.

(1) la créatininémie :

Nombre de patients	créatininémie **inférieure**	créatininémie **normale**	créatininémie **supérieure**	Moyenne mmol/l	Ecart type mmol/l	Min mmol/l	Max mmol/l
TOTAL	8	183	33	98	62	42	708
HOMMES	5	106	19	110	74	52	708
FEMMES	3	77	14	82	32	42	312
%	3,5	81,7	14,7				

Tableau 9 : Répartition de la cohorte selon la créatininémie.

Parmi les patients de la cohorte, 15% seulement présente une créatininémie augmentée. Mais la créatinémie seule n'est pas un marqueur représentatif de la fonction rénale chez le sujet âgé pour 2 raisons [20, 29]:

- la diminution de la masse musculaire, surtout chez la femme, qui implique une diminution de la synthèse de la créatinine,
- la diminution avec l'âge de l'excrétion urinaire, ce qui tend à augmenter la créatininémie.

En conséquence, la créatininémie s'élève d'autant plus tardivement au cours d'une insuffisance rénale que la masse musculaire est faible. Une valeur normale n'indique donc pas forcément une fonction rénale normale, surtout dans notre population. [1]

(2) *L'urémie :*

Nombre de patients	Urémie **inférieure**	urémie **normale**	urée supérieure	Moyenne Mmol/l	Ecart type Mmol/l	Min Mmol/l	Max Mmol/l
TOTAL	5	132	87	7 ,6	4,1	0,7	36
HOMMES	0	68	62	8,5	5	2,9	18
FEMMES	5	64	25	6,5	3,2	0,7	36
%	2%	59%	39%				

Tableau 10 : Répartition de la cohorte selon l'urémie.

Parmi les patients de la cohorte, 40% présente une valeur de l'urée plasmatique supérieure à la normale, dont 70% sont des hommes. Une hausse de l'urémie peut être due à un défaut d'élimination rénale et si l'urémie seule ne permet pas de refléter la capacité de filtration du rein, elle y contribue comme le montre l'équation de calcul de la clairance de la créatinine de Levey [25].

Une hausse de l'urémie peut aussi induire des modifications pharmacocinétiques en entrant en compétition avec les médicaments au niveau des sites de fixation sur les protéines plasmatiques et ainsi entraîner des modifications des fractions libres des médicaments[10].

Ces données, associées au poids, à l'âge et à l'albuminémie ont permis pour chaque patient de calculer la clairance à la créatinine selon les deux formules recommandées par la National Kidney Foundation et l'ANAES :

- **La formule de Cockroft et Gault ,**
- **La formule MDRD "Modification of diet in renal disease study".**

Les clairances obtenues ont été classées selon les grades d'insuffisance rénale décrits par la national Kidney Foundation (tableau 11). En l'absence d'adaptation de posologie au delà d'une clairance supérieure à 60ml/min/m², les grades 1 et 2 ont été regroupés pour la classification de notre cohorte.

Grades d'insuffisance rénale (IR)	G5 IR terminale	G4 IR avancée	G3 IR débutante	G2	G1
Clairance en ml/min/1,73m	<15	15-30	30-60	60 à 90	>90

Tableau 11 : classification des insuffisances rénales en fonction de la clairance à la créatinine selon la National Kidney Foundation

b) La formule de Cockroft et Gault (CG) :

Nous avons calculé pour notre cohorte deux applications de la formule de Cockroft et Gault :

- Première application (CGR): la formule habituellement utilisée avec le poids réel (PR)
- Deuxième application (CGA): la formule recommandée par le traité de biopharmacie [9]en remplaçant le poids réel par le poids idéal (PI) sauf dans deux situations :
  - Les patients maigres : si le poids réel est inférieur au poids idéal, alors le poids réel a été conservé.
  - Les patients obèses (IMC>30) : le poids idéal a été pondéré par le poids réel pour donner le poids de dosage (PD), selon la formule appliquée par Traynor et al dans les adaptations de posologies d'aminosides chez les patients obèses[30]

$$PD = PI + (PR - PI) \times 0,4$$

Afin de pouvoir comparer, pour chaque patient, les valeurs obtenues grâce à la formule de Cockroft et Gault à la classification internationale des insuffisances rénales selon la National Kidney Foundation, les valeurs ont été ramenées à une surface corporelle standard de 1,73m² en divisant par la surface corporelle patient et en multipliant par 1,73 [31].

Cl Créat en ml/min/1,73m²	<15	15-30	30-60	>60	Moyenne	Ecart type	Min	Max
Total	3	6	123	92	56.8	16.8	7.2	103.4
Homme		5	71	52	56.5	17.5	7.2	103.4
Femme	1	1	52	40	57.1	15.5	13.5	95.9

Tableau 12 : Classification de la clairance à la créatinine de notre cohorte selon Cockroft et Gault en utilisant le poids réel.

Cl Créat en ml/min/1,73m²	<15	15-30	30-60	>60	Moyenne	Ecart type	Min	Max
Total	5	1	149	59	50.3	15.4	7.2	100.00
Homme	4	6	82	38	50.5	15.9	7.2	100.00
Femme	1	5	67	21	50.0	14.8	10.6	82.2

Tableau 13 : Classification de la clairance à la créatinine de notre cohorte selon Cockroft et Gault en utilisant le poids adapté.

c) **La formule de Levey ou MDRD (modification of diet in renal disease study):**

Cl Créat en ml/min/1,73m²	<15	15-30	30-60	>60	Moyenne	Ecart type	Min	Max
Total	4	7	108	122	58.2	18.3	5.3	113.1
Homme	3	5	65	57	57 .5	19.0	5.3	106.5
Femme	1	2	43	48	59.1	17.3	12.1	113.1

Tableau 14 : Classification de la clairance à la créatinine de notre cohorte selon MDRD

d) **Comparaison des 3 méthodes de calculs et du degré de concordance entre elles :**

(1) Test statistique choisi :

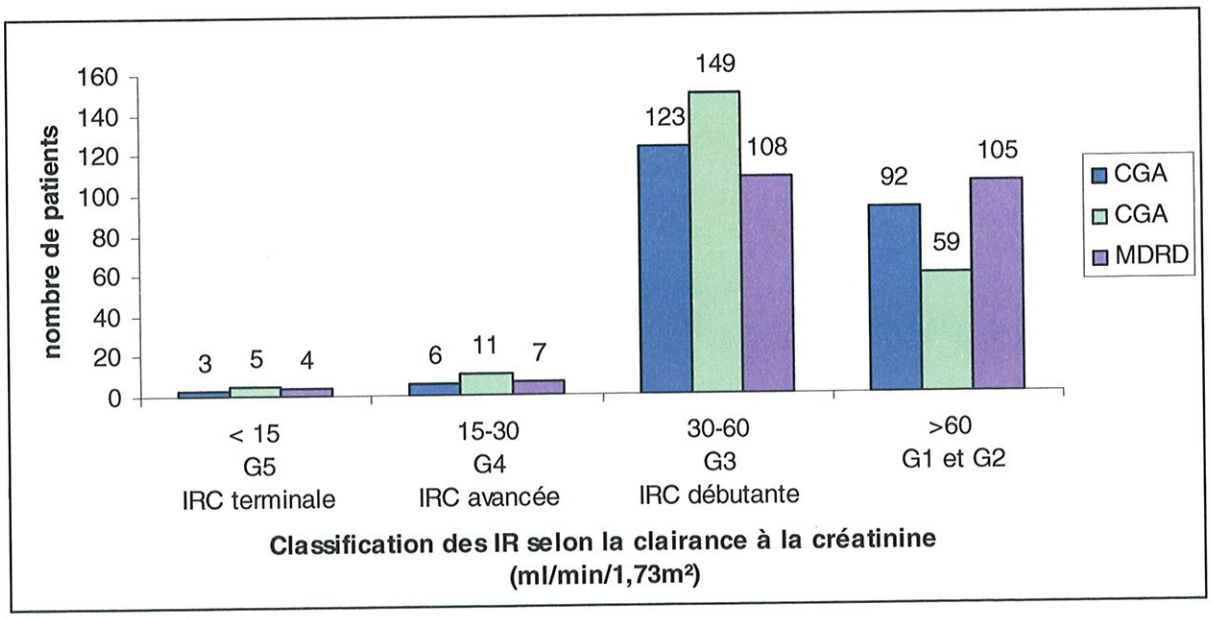


Figure 16: Comparaison de la classification des 3 méthodes de calculs de la clairance à la créatinine selon la National Kidney Foundation.

Nous avons cherché à savoir si les 3 méthodes de calculs de clairances classaient un même patient dans la même catégorie d'insuffisance rénale.

Nous avons choisi comme test statistique le Kappa de Cohen qui permet de déterminer le degré d'accord entre plusieurs juges :

- Kappa ≤ 0,20 : accord mauvais
- Kappa ≥ 0,60 : accord bon à excellent, (identifié en rouge dans les tableaux de corrélations suivants).

Ce test a été appliqué à chaque fois entre 2 types de clairance

- Cl CG poids réel (CGR) et Cl CG poids adapté (CGA),
- Cl CG poids réel (CGR) et Cl MDRD,
- Cl CG poids adapté (CGA) et Cl MDRD.

Nous avons appliqué ce test à plusieurs sous groupes :

- En fonction de l'IMC (classification de l'OMS),
- En fonction du sexe et de l'IMC.

(Dans les tableaux suivants, les sous groupes où aucun patient n'a été inclus sont indiqués par le sigle NA.)

(2) Résultats :

(a) Pour un IMC inférieur à 18, 5 (patients dénutris):

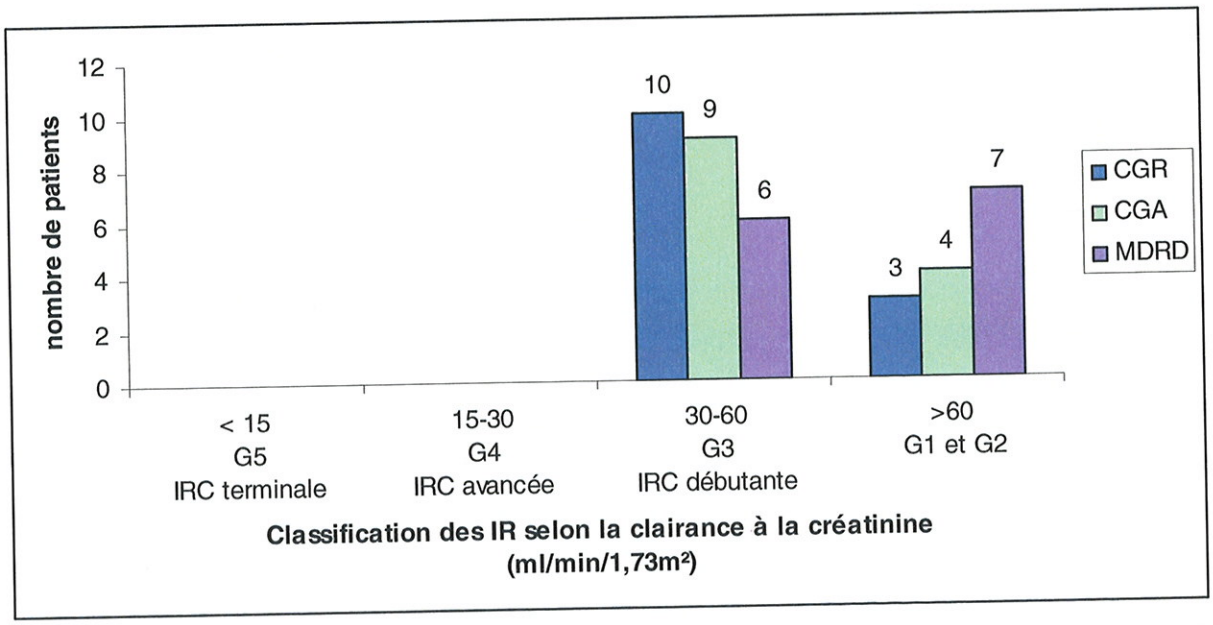


Figure 17: Comparaison de la classification des 3 méthodes de calculs de la clairance à la créatinine pour un IMC < 18,5

Comparaison Catégories Insuffisance rénale	CG R versus CG A		CG R versus MDRD		CG A versus MDRD	
	Homme	**Femme**	**Homme**	**Femme**	**Homme**	**Femme**
<15 n = 0	NA		NA		NA	
	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15-30 n = 0	NA		NA		NA	
	NA	NA	NA	NA	NA	NA
30-60 n compris entre 6 et 10	0.81		0.41		0.55	
	1	0.74	1	0.29	1	0.44
≥60 n compris entre 3 et 7	0.81		0.41		0.55	
	1	0.74	1	0.29	1	0.44

Tableau 15 : Corrélation pour un IMC inférieur à 18,5

Les résultats obtenus pour les 13 patients de la cohorte (5.8%) montrent une excellente corrélation entre les 3 méthodes pour les hommes dont la clairance est supérieure à 30 ml/ml. Par contre, il n'y a pas de corrélation pour cette même catégorie de clairance concernant les femmes.

(b) Pour un IMC compris entre 18, 5 et 25 (patients normaux):

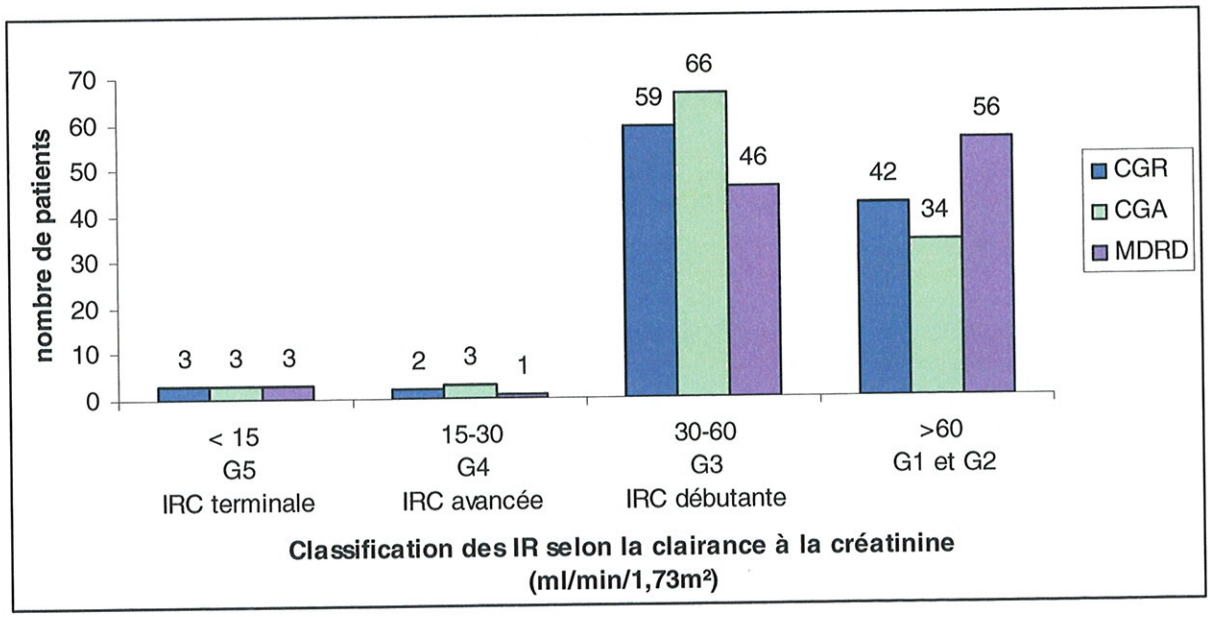


Figure 18 : Comparaison de la classification des 3 méthodes de calculs de la clairance à la créatinine pour un IMC compris entre 18,5 et 25

Comparaison Catégories Insuffisance rénale	CG R versus CG A		CG R versus MDRD		CG A versus MDRD	
	Homme	**Femme**	**Homme**	**Femme**	**Homme**	**Femme**
<15 n =3	1		1		1	
	1	1	1	1	1	1
15-30 n compris entre 1 et 3	0.8		0.66		0.49	
	1	0.66	1	0	1	0
30-60 n compris entre 46 et 66	0.78		0.64		0.48	
	0.9	0.59	0.62	0.67	0.54	0.39
≥60 n compris entre 33 et 55	0.79		0.66		0.51	
	0.9	0.61	0.62	0.71	0.53	0.48

Tableau 16 : Corrélation pour un IMC compris entre 18,5 et 25

Les résultats obtenus pour 105 patients de la cohorte (47%) montrent :

- une excellente corrélation entre CGR et CGA et entre CGR et MDRD pour les hommes quelle que soit la valeur de clairance,
- un degré de corrélation moins bon, mais cependant satisfaisant, pour les femmes pour ces mêmes comparaisons
- la corrélation non satisfaisante entre la méthode MDRD et CGA quelle que soit la clairance et le sexe.

(c) Pour un IMC compris entre 25 et 30 (patients en surpoids):

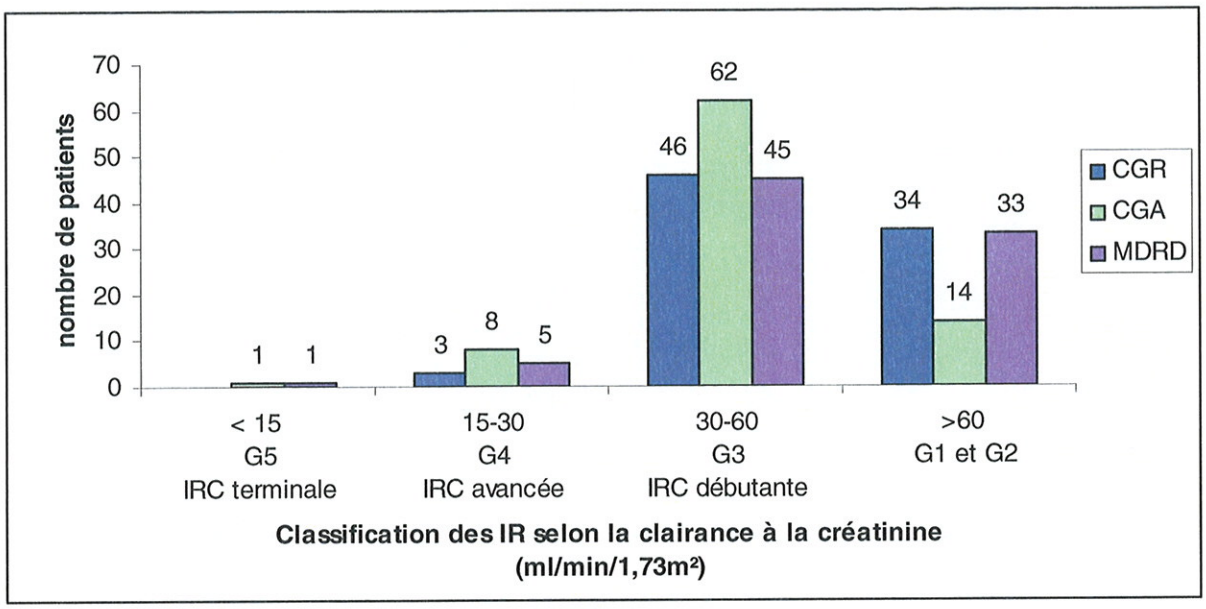


Figure 19: Comparaison de la classification des 3 méthodes de calculs de la clairance pour un IMC compris entre 25 et 30

Comparaison / Catégories Insuffisance rénale	CG R versus CG A		CG R versus MDRD		CG A versus MDRD	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
<15	0		0		1	
n = 0 à 1	0	NA	0	NA	1	NA
15-30	0.33		0.48		0.75	
n = 3 à 8	0.46	0	0.65	0	0.73	0.78
30-60	0.33		0.69		0.46	
n = 45 à 61	0.56	0	0.65	0.73	0.68	0.17
≥60	0.44		0.75		0.47	
n = 14 à 35	0.64	0.18	0.67	0.87	0.72	0.18

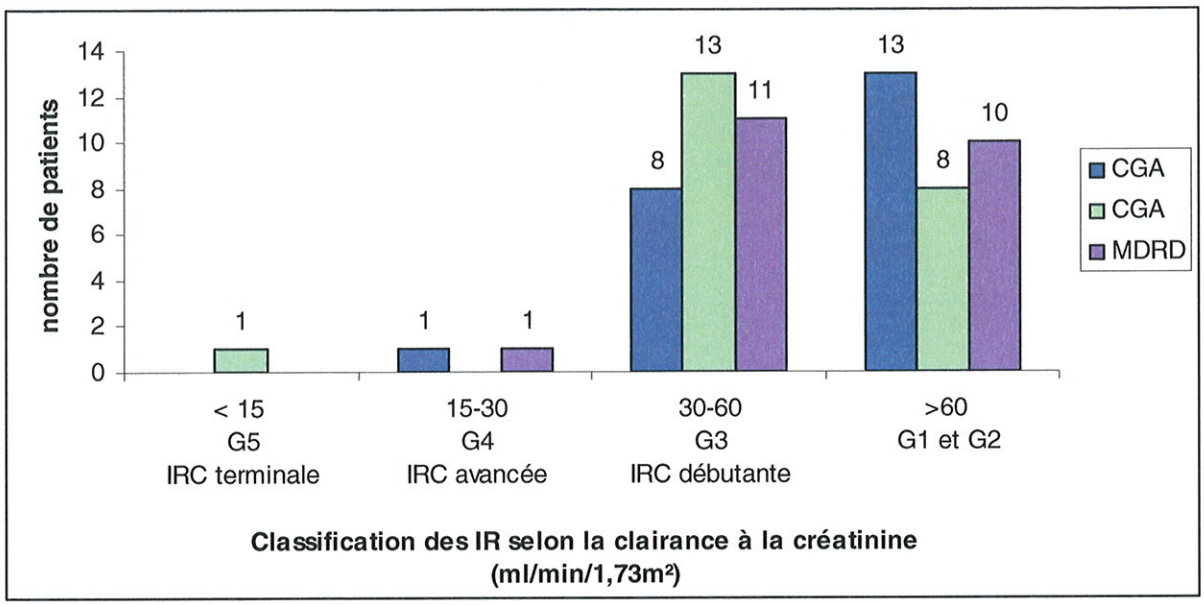
Tableau 17 : Corrélation pour un IMC compris entre 25 et 30:

Parmi les 84 patients de la cohorte (37%), on observe une excellente corrélation

- entre CGR et MDRD pour les clairances de la créatinine supérieures à 30ml/min.

- entre CGA et MDRD pour les clairances de la créatinine comprises entre 15 et 30ml/min quel que soit le sexe et pour les clairances de la créatinine supérieures à 30ml/min pour les hommes.

(d) <u>Pour un IMC supérieur à 30 (patients obèses):</u>



<u>Figure 20: Comparaison de la classification des 3 méthodes de calculs de la clairance à la créatinine pour un IMC supérieur à 30</u>

Comparaison / Catégories Insuffisance rénale	CG R versus CG A		CG R versus MDRD		CG A versus MDRD	
	Homme	**Femme**	**Homme**	**Femme**	**Homme**	**Femme**
<15 n = 0 à 1	0		NA		0	
	0	NA	0	NA	1	NA
15-30 n = 0 à 1	0		1		0	
	0	NA	0.78	NA	0.62	NA
30-60 n = 8 à 13	0.33		0.69		0.46	
	0.44	0.68	0.78	0.68	0.62	1
≥60 n = 8 à 13	0.44		0.75		0.47	
	0.44	0.68	0.80	0.68	0.60	1

<u>Tableau 18 : Corrélation pour un IMC supérieur à 30:</u>

Parmi les 22 patients de la cohorte (10%), on observe une excellente corrélation, quel que soit le sexe, entre CGR et MDRD et entre CGA et MDRD pour les clairances de la créatinine supérieures à 30ml/min. La corrélation entre CGR et CGA n'est excellente que pour les femmes dans cette même catégorie.

E. Adaptations de posologies:

1. Les adaptations applicables selon les données de la littérature :

a) Par protocole :

(1) Le CHOP :

CHOP± Rituximab	**Cyclo phosphamide 750 mg/m²**	**Doxorubicine 50 mg/m²**			**Vincristine 1.4 mg/m²**		
Adaptation	Cl <10ml/min	BT : 1,2- 3 mg/dl	BT : 3,1- 5 mg/dl	BT : >5 mg/dl	BT 1,5 – 3 mg/dl ou AST 60-180UI	BT 3 - 5 mg/dl	BT > 5,0 mg/dl ou AST > 180UI
%Dose/ dose totale	75%	50%	25%	Stop	50%	25 %	Stop
Patient 1		✓					
Patient 2		✓					
Patient 3		✓			✓		
Patient 4		✓			✓		
Patient 5					✓		
Patient 6					✓		

Tableau 19 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole CHOP.(en jaune, les adaptations selon la fonction rénale, en orange, les adaptations selon la fonction hépatique

Les adaptations préconisées concernent la vincristine et /ou la doxorubicine et sont dictées par le bilan hépatique. Elles correspondent à 16% des prescriptions de CHOP et recommandent une réduction de posologie de 50%.

(2) Le COP :

COP	**Cyclophosphamide 300 à 600 mg/m²**	**Vincristine 1 à 1.5 mg/m²**		
Adaptation	Cl <10ml/min	BT 1,5 - 3 mg/dl ou AST 60-180UI	BT 3 - 5 mg/dl	BT > 5,0 mg/dl ou AST > 180UI
%Dose/ dose totale	75%	50%	25 %	Stop
Patient 1		✓		
Patient 2		✓		
Patient 3		✓		

Tableau 20 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole COP.

Les adaptations préconisées concernent la vincristine et sont dictées par le bilan hépatique. Elles correspondent à 42% des prescriptions de COP et recommandent une réduction de posologie de 50%.

(3) Le mini CEOP :

Mini CEOP ± Rituximab	**Cyclo phosphamide 750 mg/m²**	**Farmorubicine 25mg/m²**	**Vincristine 1 mg/m²**

Adaptation	Cl <10ml/min	BT 1,2- 3 mg/dl Ou AST 2N-4N	BT : 3,1- 5 mg/dl AST > 4N	BT : >5 mg/dl	BT 1,5 - 3 mg/dl ou AST 60-180UI	BT 3 - 5 mg/dl	BT > 5,0 mg/d ou AST > 180UI
%Dose/ dose totale	75%	50%	25%	Stop	50%	25 %	Stop
Patient 1		✓			✓		
Patient 2		✓					
Patient 3		✓					

Tableau 21 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole mini CEOP.

Les adaptations préconisées concernent la vincristine et/ou la farmorubicine et sont dictées par le bilan hépatique. Elles correspondent à 15% des prescriptions de mini CEOP et recommandent une réduction de posologie de 50%.

(4) La Fludarabine :

Fludarabine	Fludarabine 25 mg/m²			
Adaptation	Cl 30-60 ml/min			Cl <30ml/min
%Dose/ dose totale	50%			Stop
Calcul Clairance	**CG R**	**CG A**	**MDRD**	
Patient 1	✓	✓	✓	
Patient 2	✓	✓	✓	
Patient 3	✓	✓	✓	
Patient 4	✓	✓	✓	
Patient 5	✓	✓	✓	
Patient 6	✓	✓	✓	

Patient 7	✓	✓	✓	
Patient 8	✓	✓	✓	
Patient 9	✓	✓	✓	
Patient 10	✓	✓	✓	
Patient 11	✓	✓	✓	
Patient 12	✓	✓	✓	
Patient 13	✓	✓	✓	
Patient 14	✓	✓		
Patient 15		✓	✓	
Patient 16		✓	✓	
Patient 17		✓		
Patient 18		✓		
Patient 19		✓		

Tableau 22 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole Fludara.

Les adaptations préconisées sont dictées par le bilan rénal. Elles correspondent à un pourcentage compris entre 56 et 76% des prescriptions de Fludarabine, selon la formule de clairance appliquée et recommandent une réduction de posologie de 50%.

(5) *Le mini CHVP :*

Mini CHVP ± Rituximab	**Cyclo phosphamide 600 mg/m²**	**Doxorubicine 25 mg/m²**			**Etoposide 100mg/m²**			
Adaptation	Cl <10 ml/min	BT 1,2- 3 mg/dl Ou AST 2N-4N	BT : 3,1- 5 mg/dl ou AST > 4N	BT : >5 mg/dl	Cl 10-5(ml/min	BT 1,5 – 3 mg/dl ou AST 60-180UI Ou Cl <10ml/mi	BT 3 - 5 mg/dl	BT > 5,0 mg/dl ou AST > 180UI
%Dose/ dose totale	75%	50%	25%	Stop	75%	50%	25 %	Stop
Patient 1					✓			
Patient 2					✓			
Patient 3					✓			

Tableau 23 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole mini CHVP.

Les adaptations préconisées concernent l'étoposide et sont dictées par le bilan rénal. Elles correspondent à 60% des prescriptions de mini CHVP, et recommandent une réduction de posologie de 75%.

(6) Le VAD :

VAD	Doxorubicine 9 mg/m²			Vincristine 0.4 mg/m²		
Adaptation	BT : 1,2- 3 mg/dl	BT : 3,1- 5 mg/dl	BT : >5 mg/dl	BT 1,5 - 3 mg/dl ou AST 60-180UI	BT 3 - 5 mg/dl	BT > 5,0 mg/dl ou AST > 180UI
%Dose/ dose totale	50%	25%	Stop	50%	25 %	Stop
Patient 1	✓			✓		
Patient 2	✓			✓		

Tableau 24 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole VAD.

Les adaptations préconisées concernent la vincristine et la doxorubicine et sont dictées par le bilan hépatique. Elles correspondent à 28% des prescriptions de VAD, et recommandent une réduction de posologie de 50%.

(7) Le VMCP :

VMCP	Cyclo phosphamide 110 mg/m²	Melphalan 5,5 mg/m²		Vincristine 1 mg/m²		
Adaptation	Cl <10 ml/min	Cl 10-50 ml/min	Cl <10 ml/min	BT 1,5 - 3 mg/dl ou AST 60-180UI	BT 3 - 5 mg/dl	BT > 5,0 mg/dl ou AST > 180UI

%Dose/ dose totale	75%			75%			50%			50%	25 %	Stop
Calcul clairance	CGR	CGA	MDRD	CGR	CGA	MDRD	CGR	CGA	MDRD			
Patient 1	✓	✓	✓				✓	✓	✓			
Patient 2		✓		✓		✓		✓				
Patient 3				✓	✓	✓						

Tableau 25 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole VMCP.

Les adaptations préconisées concernent le cyclophosphamide et le melphalan. Elles sont dictées par le bilan rénal. Elles correspondent à 75% des prescriptions de VMCP, et recommandent une réduction de posologie de 75% pour le cyclophosphamide et de 75 à 50% pour le melphalan, suivant la formule de clairance utilisée.

(8) Le VBAP :

VBAP	**Carmustine 30mg/m²**	**Doxorubicine 30 mg/m²**			**Vincristine 1mg/m²**		
Adaptation	Pas d'adaptation pour cette posologie	BT 1,2- 3 mg/dl	BT : 3,1- 5 mg/dl	BT : >5 mg/dl	BT 1,5 - 3 mg/dl ou AST 60-180UI	BT 3 - 5 mg/dl	BT > 5,0 mg/dl ou AST > 180UI
%Dose/ dose totale		50%	25%	Stop	50%	25 %	Stop
Patient 1					✓		

Tableau 26 : Adaptation posologique recommandée par la littérature pour les patients ayant reçu un protocole VBAP.

L'adaptation préconisée concerne la vincristine. Elle est dictée par le bilan hépatique Elle correspond à 50% des prescriptions de VBAP et recommande une réduction de posologie de 50%.

(9) Récapitulatif :

Protocoles	Nombre d'adaptations posologiques préconisées	Pourcentage par protocole
CHOP ± Rituximab	6	16%
Mini CHOP ± Rituximab	0	0
CEOP ± Rituximab	0	0
Mini CEOP ± Rituximab	3	15%
Mini CHVP ± Rituximab	3	60%
COP	3	42%
CVP	0	0
VMCP	3	75%
VBAP	1	50%
Mabthéra	0	0
Fludarabine ± Rituximab	14 à 19	56% à 76%
LAM Sa	0	0
VAD	2	28%
NIPENT	0	0

Tableau 27. Récapitulatif des adaptations posologiques applicables sur les 224 prescriptions (en orangé, les adaptations hépatique ; en jaune, les adaptations rénales)

b) **Par molécule :**

Molécules	Nombre d'adaptations potentielles	Pourcentage
Fludarabine	Entre 14 et 19	Entre 54 et 76%
Melphalan	3	75%
Etoposide	3	60%
Doxorubicine	6	11%
Vincristine	11	9%
Farmorubicine	3	9%
Cyclophosphamide	2	2%

Tableau 28: Adaptation posologique recommandée par la littérature par molécule.

Les molécules générant le plus d'adaptation sont la fludarabine, l'étoposide et le melphalan.

2. Les adaptions réalisées :

Protocole	Nombre de patients adaptés	% de patients adaptés sur le protocole	% Dose administrée / pleine dose	Molécules ayant été adaptées	Justifiée (J) ou non justifiée (NJ) selon le bilan biologique
CHOP± Rituximab	2	5%	66%	Cyclophosphamide Vincristine Doxorubicine	NJ NJ NJ
			66%	Cyclophosphamide Vincristine Doxorubicine	NJ NJ NJ
Mini CHOP± Rituximab	0	0%			
CEOP ± Rituximab	1	8%	60%	Cyclophosphamide	NJ
Mini CEOP	0	0%			

± Rituximab					
Mini CHVP ± Rituximab	0	0%			
COP	4	57%	75%	Cyclophosphamide	NJ
			50%	Cyclophosphamide	NJ
			0%	Vincristine (remplacée par Etopophos)	J
			0%	Vincristine (remplacée par Etopophos)	NJ
CVP	5	21%	50% 50%	Cyclophosphamide Vincristine	NJ
			60% 60%	Cyclophosphamide Vincristine	NJ
			60%	Cyclophosphamide	NJ
			66% 0%	Cyclophosphamide Vincristine (remplacée par Etopophos)	NJ
			0%	Vincristine (remplacée par Etopophos)	NJ
VMCP	1	25%	50%	Vincristine Alkéran Cyclophosphamide	NJ NJ NJ
VBAP	2	100%	0%	Vincristine (remplacée par Etopophos)	J
			50%	Vincristine BICNU Doxorubicine	NJ NJ NJ
Rituximab	0	0%			
Fludarabine ± Rituximab	3	12%	70%	Fludarabine	J
			55%	Fludarabine	NJ
			55%	Fludarabine	J
LAM Sa	0	0%			

VAD	0	0%			
NIPENT	0	0%			

Tableau 29 : Adaptations réalisées.

Sur les 224 prescriptions, 18 adaptations ont été réalisées, soit 8% des protocoles prescrits. D'après les données de la littérature et les bilans biologiques recueillis, seules 4 adaptations étaient justifiées et concernaient la vincristine et la fludarabine

F. Discussion :

1. Concernant l'évaluation de la cohorte :

La cohorte a été évaluée rétrospectivement à partir des données saisies dans les logiciels de prescriptions des chimiothérapies et dans la base de données du serveur de biochimie. Très peu de données ont été recherchées dans les dossiers « papiers » des patients, notamment les données concernant les pathologies associées, les co-morbidités, les facteurs socio culturels. Ces données difficilement standardisables et donc difficilement interprétables auraient été cependant nécessaires à une évaluation plus globale du patient et auraient permis l'analyse de la stratégie thérapeutique employée par le clinicien pour certains patients critiques.

L'âge à partir duquel nous avons considéré le patient âgé a été fixé à 70 ans. En effet, pendant de nombreuses années, la majorité des essais cliniques optait pour cette limite d'âge dans leurs critères d'inclusion, conduisant à une absence de données concernant la tolérance de cette population vis à vis des médicaments anticancéreux [32]. De plus, les recommandations concernant la prise en charge du cancer de la personne âgée préconisent une évaluation gériatrique systématique des patients de plus de 70 ans [33], car les auteurs considèrent qu'en l'absence de marqueurs physiologiques de l'âge, c'est l'augmentation de la prévalence, après l'âge de 70 ans, des co-morbidités, des syndromes gériatriques et des défaillances fonctionnelles qui fixe cette valeur comme seuil acceptable [8].

a) L'évaluation nutritionnelle :

Selon la classification des indices de masse corporelle (IMC) de l'OMS, seulement 6% de notre population présenterait une malnutrition sévère, avec un sexe ratio de 0,33. Cependant, le Mini

Nutritionnal Assesment (MNA) [34] et certains auteurs [35] codent, chez la personne âgée, un début de dénutrition lorsque l'IMC est inférieur à 22, ce qui représenterait alors 25% de notre population.
L'évaluation nutritionnelle de notre cohorte n'a été réalisée que sur deux paramètres : l'IMC et l'albumine sérique. Or le degré de corrélation entre ces deux facteurs pour notre cohorte est très mauvais (r = 0,2). Il n'y a donc aucune corrélation entre ces deux paramètres. Il aurait été intéressant de pouvoir vérifier la corrélation entre le test MNA complet et l'albuminémie. Cependant, l'albuminémie étant aussi le témoin potentiel d'une insuffisance hépatocellulaire ou d'une inflammation (ce qui est le cas dans le cancer), il est probable que la corrélation entre ces deux autres paramètres ne soit pas, elle non plus, satisfaisante.
Il est néanmoins nécessaire d'apprécier ces deux marqueurs :

- Le MNA offre la possibilité de classer les patients dénutris et à risque de l'être avec une bonne sensibilité. Leur prise en charge précoce permettra une meilleure tolérance de la chimiothérapie.
- L'albuminémie entrant aussi dans les paramètres pharmacocinétiques des médicaments en tant que protéine de transport, sa diminution contribue à une augmentation de la fraction libre de la molécule liée et potentialise sa liaison avec les sites de fixation. Son dosage permet donc pour certaines molécules, comme par exemple l'étoposide, d'éviter un surdosage.

b) L'évaluation hépatique :

Aucune recommandation concernant l'évaluation hépatique n'a été réellement retrouvée dans la littérature. Tous les auteurs font état d'une fonction hépatique relativement stable avec l'âge, ce qui a pu être vérifié avec notre cohorte qui est composée de 93% de grade 0, et de 5% de grade 1 pour l'insuffisance hépatique.
Cependant, les adaptations de posologie retrouvées dans la littérature montrent une réduction précoce des doses en fonction des transaminases et surtout de la bilirubine. On observe donc une adaptation systématique dès lors que le patient est classé en grade 1pour l'un ou l'autre de ces deux marqueurs.
Cette évaluation simple, conduite de manière systématique, permet donc de moduler facilement les posologies des médicaments anticancéreux à adaptation hépatique, notamment les antracyclines et les vinca alcaloïdes dont les effets indésirables comme la cardiotoxicité et la neurotoxicité sont fréquemment attendus chez les sujets âgés.

c) L'évaluation rénale :

C'est l'évaluation la plus importante mais aussi la plus délicate à réaliser. En effet, la fonction rénale influence la fonction de métabolisation hépatique, tout en jouant son rôle prédominant dans l'élimination des médicaments et de leurs métabolites.

Son évaluation a donné lieu à de nombreuses formules, ayant pour caractéristique commune l'utilisation de la créatinniémie. Cependant, aucune ne permet une estimation exacte par rapport à une mesure à l'Iothalamate radiomarqué. Les deux formules recommandées par la National Kidney Foundation et l'ANAES sont la MDRD et la formule de Cockroft. Elles classent néanmoins 29,2% des patients pour la MDRD et 32,4%pour Cockroft dans des catégories d'insuffisance rénale inexactes[36, 37]. Elles doivent tout de même être préférées à une simple évaluation par la créatinémie seule qui est un marqueur imparfait de la fonction rénale chez le patient âgé, comme le montre les résultats dans notre cohorte où 15% présente une créatinémie augmentée alors que les calculs de la clairance à la créatinine selon Cockroft classent 59% des patients comme ayant une clairance inférieure à 60ml/min

Les calculs de clairance effectués sur l'ensemble de la cohorte avec les deux formules ont permis de mettre en évidence une bonne corrélation entre la formule de Cockroft et la MDRD pour les patients présentant une clairance supérieure à 30ml/min. L'effectif de la cohorte ayant une clairance inférieure à cette valeur n'est pas assez important pour prouver une corrélation satisfaisante ou non. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés dans la littérature.

La lettre d'Icar [36], qui répertorie plusieurs études [37, 38] comparant les deux équations avec les valeurs de clairance mesurées par l'Iothalamate radiomarqué, décrit la formule MDRD comme la plus juste pour les hommes alors que la formule de Cockroft serait plus adapté pour certaines catégories de femme. Dans notre étude, il est impossible de définir la supériorité d'une formule par rapport à une autre, ne sachant pas la valeur exacte de la clairance de la créatinine.

La formule de Cockroft que nous avons choisie de tester en utilisant le poids adapté n'a montré aucune supériorité par rapport à Cockroft poids réel, même pour les patients en surcharge pondérale (IMC>25) et obèses (IMC>30). La lettre d'ICAR préconise l'utilisation de Cockroft pour toutes les catégories d'IMC sauf lorsqu'elle est supérieure à 30 où il vaut mieux utiliser la formule MDRD.[38]

L'utilisation de la méthode MDRD, bien que validée par la littérature comme plus fine, présente néanmoins deux inconvénients :

- Les adaptations de posologies préconisées dans la littérature ont été validées pour des clairances calculées par Cockroft (ml/min). L'emploi de la formule de Levey dont l'unité est le ml/min/1,73m² nécessite donc une pondération en multipliant la valeur obtenue par la surface corporelle du patient divisée par la surface corporelle standard (1,73m²) afin d'obtenir le

ml/min. Or, la particularité de la MDRD est justement de ne pas faire intervenir le poids dans le calcul de la clairance, ce qui présente un intérêt majeur dans une population où les caractéristiques physiques sont perturbées par rapport à l'adulte standard.

- Son calcul complexe ne peut être réalisé au chevet du patient, contrairement à la formule de Cockroft pour laquelle il existe des réglettes particulièrement utiles en pratique courante.

En conclusion, il faut attendre que de nouvelles études utilisant la formule de Levey valident les adaptations préconisées avec la formule de Cockroft pour que l'intérêt de cette formule prime sur le confort offert par cette dernière.

2. Concernant les adaptations de posologie :

La cohorte décrite dans notre étude ne reflète pas réellement la population de personnes âgées atteinte d'une pathologie cancéreuse.

En effet, les patients ayant reçu ces cycles de chimiothérapie ont, pour la plupart, été adressés au service d'hématologie :

- Soit après avoir été pré sélectionnés par les centres hospitaliers périphériques. Leur état physique et psychologique a donc été jugé compatible avec une chimiothérapie intensive.
- Soit par la nécessité vitale d'une prise en charge urgente.

De ce fait, on peut estimer que notre cohorte comporte deux catégories de personnes âgées :

- Celle qui, d'après Balducci , possède des fonctions organiques identiques à celles d'adultes plus jeunes et chez qui il est possible de pratiquer des doses standard de chimiothérapie.
- Celle qui a des fonctions organiques très perturbées mais qu'il est nécessaire de traiter face à la gravité de la maladie.

Il est donc difficile de juger les adaptations de posologies qui ont été réalisées sur les 8% de la cohorte. Si seulement quatre étaient justifiées après analyse des paramètres biologiques, les autres patients ont pu bénéficier de réduction de posologie sur des critères qui n'ont pas été pris en compte dans l'analyse de notre cohorte.

Il faut cependant noter que cinq adaptations réalisées portaient sur la suppression de la vincristine au profit de l'étoposide. Si les toxicités de ces deux molécules sont différentes, leurs adaptations de posologies sont similaires : elles sont toutes les deux à adapter en fonction de la bilirubinémie et des transaminases. Le choix de l'étoposide est d'autant plus critiquable qu'il est aussi à adapter en fonction de la créatininémie. Pour trois des cinq adaptations, le bilan rénal ne permettait pas d'utiliser

l'étoposide à pleine dose Le report de prescriptions doit donc être argumenté par une hypersensibilité du patient à la vincristine, sans bilan biologique perturbé.

Concernant les adaptations applicables selon les données de la littérature, plusieurs nuances sont à apporter :

- Les adaptations de posologie des MAC ne sont pas ou peu décrites dans les différents ouvrages de références comme le vidal [12]. Il est donc difficile pour le clinicien de trouver une information rapide et précise concernant la conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, comme le montre l'étude de V Launay Vacher [4]. C'est pourquoi une société internationale d'oncologie gériatrique s'est récemment constituée afin d'apporter des recommandations concernant les adaptations de posologies chez les patients âgés et notamment ceux insuffisants rénaux [31, 39]
- Comme nous l'avons énoncé précédemment, l'absence de données concernant l'examen clinique et la gravité de la pathologie ne nous permettent pas d'affirmer que l'usage de la pleine dose n'était pas justifié. En effet, il est prouvé que dans certaines pathologies cancéreuses du sujet âgé comme les LAM et les LNH, la prévalence des mécanismes de résistances aux médicaments par les glycoprotéines membranaires MDR1 est de 59% contre 17% chez les sujets jeunes. Il est donc justifier de conserver une dose standard, tout en combattant les effets indésirables par les moyens dont nous disposons comme les facteurs de croissance hématopoïétiques, les protecteurs cardiaques ou vésicaux, les anti émétiques.
- Les protocoles CHOP, CEOP, CHVP existent aussi en version «mini » où les posologies sont réduites. L'utilisation de ces « mini » protocoles est donc en soi une adaptation de posologie. Cependant, ces protocoles sont majoritairement choisis afin d'éviter des toxicités prévisibles comme la toxicité vésicale ou la cardiotoxicité et conduisent à la réduction du cyclophosphamide et des antracyclines, tout en épargnant la vincristine. Or la vincristine et la doxorubicine ont toutes les deux une adaptation préconisée en fonction du bilan hépatique, alors que le cyclophosphamide n'est à adapter qu'en cas d'insuffisance rénale terminale. Il faut donc être vigilant dans l'emploi de ces protocoles qui peuvent s'avérer ne pas être adaptés à une fonction d'élimination défaillante.

  Dans notre cohorte, 28 patients ont été traités par des protocoles « mini » dont 6 ont été classés par notre analyse comme devant être adaptés.

  Sur ces 6 adaptations,

  - ✓ 3 concernaient la farmorubicine avec une adaptation de 50%. Or le fait de choisir le protocole Mini CEOP, plutôt que le CEOP pleine dose assure cette réduction de

50%. L'adaptation a donc bien été réalisée. Cependant, la dose de cyclophosphamide aurait pu être une dose standard à la vue du bilan biologique.

- ✓ 3 concernaient l'étoposide avec une adaptation préconisée de 75%. Or dans le mini CHVP, seules les posologies de la doxorubicine et du cyclophosphamide sont réduites. La réduction n'a donc pas été réalisée par le choix du protocole mini.

3. Les améliorations proposées pour une meilleure prise en charge du patient âgé traité par chimiothérapie :

Cette étude permet de mettre en évidence plusieurs axes de travail concernant la prise en charge du patient âgé et la prescription des MAC :

- ❖ Le patient âgé doit bénéficier d'une évaluation globale à l'aide des outils utilisés par les équipes de gériatrie afin de tenir compte des co-morbidités associées à son cancer pour le choix de la thérapeutique à mettre en place. La formation de l'unité mobile de gériatrie, qui se propose de faire partager son expérience aux différents services du CHU de Toulouse semble être une solution à court terme, laissant le temps aux oncologues de se familiariser avec ces tests gériatriques.

- ❖ L'accès du pharmacien aux données biologiques des patients permettrait à ce dernier de proposer des adaptations de posologie, laissant au médecin le choix de les suivre ou non. Ce partenariat peut s'instaurer par la mise en place du serveur de biochimie dans l'unité de pharmacie clinique et oncologique ou par la saisie des critères biologiques hépatiques et rénaux dans le logiciel de prescription des chimiothérapie, CHIMIO®. Cependant, ce dernier ne permet pour l'instant que le calcul de la clairance à la créatinine par Cockroft et Gault. Des modifications du logiciel devront donc être prises en compte afin d'adapter cette outil aux modalités requises pour l'ajustement des posologies.

CONCLUSION :

Le choix du traitement de chimiothérapie d'une personne âgée ne doit pas se faire en fonction de l'âge chronologique mais en fonction de l'âge physiologique. Pour y parvenir, une évaluation précise de la fonction hépatique par le dosage de la bilirubine et des transaminases et du degré de dénutrition par le test du MNA semble nécessaire. L'évaluation la plus délicate à réaliser est celle de la fonction rénale. En l'absence de confirmation des ajustements de posologies préconisées par la littérature avec la formule de Levey, elle doit être réalisée par l'équation de Cockroft, qui associe à une facilité de calcul à de nombreuses données d'adaptations validées. Un partenariat plus efficace entre les équipes pharmaceutiques et les équipes médicales permettra d'optimiser la réalisation des ajustements posologiques lorsqu'ils sont nécessaires.

Annexe1

Nestlé Nutrition INSTITUTE

Evaluation de l'état nutritionnel
Mini Nutritional Assessment MNA™

Nom: Prénom: Sexe: Date:

Age: Poids, kg: Taille en cm: Hauteur du genou, cm:

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

Dépistage

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

B Perte récente de poids (<3 mois)
0 = perte de poids > 3 kg
1 = ne sait pas
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
3 = pas de perte de poids ☐

C Motricité
0 = du lit au fauteuil
1 = autonome à l'intérieur
2 = sort du domicile ☐

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

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

F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²)
0 = IMC <19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23 ☐

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

12 points ou plus	normal pas besoin de continuer l'évaluation
11 points ou moins	possibilité de malnutrition – continuez l'évaluation

Evaluation globale

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

H Prend plus de 3 médicaments
0 = oui 1 = non ☐

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

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

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

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

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

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

N Manière de se nourrir
0 = nécessite une assistance
1 = se nourrit seul avec difficulté
2 = se nourrit seul sans difficulté ☐

O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)
0 = malnutrition sévère
1 = ne sait pas ou malnutrition modérée
2 = pas de problème de nutrition ☐

P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?
0,0 = moins bonne
0,5 = ne sait pas
1,0 = aussi bonne
2,0 = meilleure ☐,☐

Q Circonférence brachiale (CB en cm)
0,0 = CB < 21
0,5 = CB ≥ 21 ≤ 22
1,0 = CB > 22 ☐,☐

R Circonférence du mollet (CM en cm)
0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31 ☐

Evaluation globale (max. 16 points) ☐☐,☐
Score de dépistage ☐☐
Score total (max. 30 points) ☐☐,☐

Appréciation de l'état nutritionnel

de 17 à 23,5 points	risque de malnutrition	☐
moins de 17 points	mauvais état nutritionnel	☐

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10:456-463.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geront 2001; 56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA)-Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.

© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M

For more information : www.mna-elderly.com

08/98 F

BIBLIOGRAPHIE

1. MORERE JF and RAINFRAY. M, *Cancer du sujet âgé*, ed. P. Springer. 2001. 216.
2. RIES L, KOSARY C, and HANKEY B, *Cancer statistics review, 1975-1995.* National cancer institute, 1998.
3. GAUJARD S, et al., *le maniement des médicaments anticancéreux chez les malades agés.* Presse med, 2005. **34**: p. 673-80.
4. LAUNAY-VACHER V, et al., *Prescription des médicaments anti cancéreux chez le patient insuffisant rénal.* Oncologie, 2004. **6**.
5. BALDUCCI L and EXTERMANN M, *Management of cancer in the older person: a practical approach.* the oncologist, 2000. **5**: p. 224-37.
6. HOUIN, *PHARMACOCINETIQUE*, ed. M. Paris. 1990. 352.
7. LAUNAY-VACHER V, *Adaptation de la posologie des anticancéreux chez le patients insuffisant rénal.* eurocancer, 2002: p. 275-6.
8. BALDUCCI L and EXTERMANN M, *Cancer chemotherapy in the older patient* CANCER, 1997. **80**: p. 1317-22.
9. LEBLANC PP, et al., *Traité de biopharmacie et de pharmacocinétique.* 3e édition ed, ed. P. VIGOT. 1997. 396.
10. LAUNAY VACHER V and DERAY G, *Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale.* oncologie, 2004. **6**.
11. TIMIRAS, *Vieillissement et gériatrie: les bases physiologiques.* 2 ed, ed. P. MALOINE. Vol. 1. 1997. 695.
12. *Dictionnaire Vidal 2006*, ed. e.d. vidal. 2006.
13. Centre national hospitalier d'information sur le médicament, *Dossier du CNHIM- médicaments utilisés en cancérologie.* 5 ed. 2004.
14. LAUNAY-VACHER V, MERCADAL L, and DERAY G, *GPR anticancéreux. Guide de prescription des médicaments chez le patients insuffisant rénal.* 3 ed, ed. m.i. Paris. 2004.
15. MD ANDERSON CANCER CENTER, *pharmacy formulary and therapeutic index.* 2004.
16. TRANCHAND, *Guide pratique de pharmacocinétique en oncologie.* 2 ed, ed. F.R. Paris. 1997. 588.
17. Association française des enseignants de chimie thérapeutique, *Traité de chimie thérapeutique: médicament anti tumoraux et perspectives dans le traitement des cancers*, ed. T.e.D. Paris. 2003.
18. ROWE JW, et al., *The effect of age on creatinine clairance in men: a cross sectional and longitudinal study.* J Gerontol, 1976. **31**: p. 155-163.
19. LINDEMAN, *Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age.* J Am Geriatr Soc, 1985. **33**: p. 278-85.
20. BERLAND Y and DUSSOL B, *Néphrologie pour l'interne*, ed. P. Elsevier. 1998. 268.
21. COCKROFT DW and GAULT MH, *Prediction of creatinin clearance from serum creatinin.* Nephron, 1976. **16**: p. 31-41.
22. BARACSKAY D, et al., *Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population.* Clin nephrol, 1997. **47**: p. 222-228.
23. VERHAVE JC, et al., *Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index.* Am J kidney dis, 2005. **46**: p. 233-241.
24. RIGALLEAU V, et al., *a simplified Cockroft-gault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabétic patients.* diabetes and metabolism, 2006. **32**: p. 56-62.
25. LEVEY AS, et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation.modification of diet in renal disease study group* Annals of internal medecine, 1999. **130**(6): p. 461-470.

26. COHEN SH, et al., *Body elemental compositioj: comparaison between black et white adults.* Am J Physiol, 1977. **232**: p. E119-E122.
27. WORRAL JG, et al., *Racial variation in serum creatinine kinase unrelated to lean body mass.* Br J Rheumatol, 1990. **29**: p. 371-373.
28. CARTWRIGHT R, et al., *The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992.* Eur J Cancer, 1999. **3**: p. 627-33.
29. SWEDKO PJ, et al., *Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients.* arch intern med, 2003. **163**: p. 356-360.
30. TRAYNOR A, NAFZIGER A, and BERTINO J, *aminosides dosing weight correction factors for patients of various body sizes;*. American society of microbiology, 1995: p. 545-548.
31. LAUNAY VACHER V, et al., *Renal insufficiency en elderly cencer patients: international society of geriatric oncology clinical practice recommandations.* annals of oncology, 2007.
32. MONFARDINI, *Prescribing anti cancer drugs in elderly cancer patients.* Eur J Cancer, 2002. **38**: p. 2341-2346.
33. BALDUCCI L and YATES J, *General guidelines for management of older patients with cancer.* oncology, 2000. **14**.
34. GUIGOZ Y, V.B., GARRY PJ, *Mini Nutritional Assessment: a pratical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients.*, ed. f.a.i.i. geriatrics. 1997.
35. CONSTANS T, ALIX E, and DARDAINE V, *Dénutrition du sujet âgé. malnutrition protéino-énergétiques: méthodes diagnostiques et épidémiologiques.* Presse med, 2000. **29**: p. 2171-6
36. Societé de Néphrologie et société francophone de Dialyse, *la lettre d'ICAR.* 2005.
37. POGGIO Ed, et al., *Performance of the modification of diet renal disease and Cockroft Gault equation in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease.* J Am Soc Nephrol, 2005. **16**: p. 459-66.
38. FROISSART M, et al., *Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockroft-Gault equations for estimating renal function.* J Am Soc Nephrol, 2005. **16**: p. 763-773.
39. LICHTMAN SM, et al., *International society of geriatric oncology recommandations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency.* European journal of cancer, 2007. **43**(1): p. 14-34.

BON A IMPRIMER N° 3344

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé :

L'allongement de la vie, associé à la hausse de l'incidence des cancers, permet de prédire qu'en 2020, 60% des cancers auront lieu chez des patients de plus de 70ans. Or la prise en charge thérapeutique du cancer de la personne âgée est difficile, d'une part à cause de l'hétérogénéité de cette population en matière de métabolisation et d'élimination et d'autre part, à cause de l'absence de données en matière d'adaptation de posologie. Une étude rétrospective des prescriptions d'anticancéreux chez les patients âgés de plus de 70ans et traités dans les services d'hématologie a été menée au CHU de Toulouse entre 2000 et 2005. Les bilans biologiques précédents la chimiothérapie ont été recherchés afin de permettre une évaluation de la fonction rénale à travers le calcul de la clairance à la créatinine selon les méthodes de Cockroft et Gault et de la MDRD, et une évaluation de la fonction hépatique. Ces bilans biologiques ont été comparés aux valeurs retrouvées dans la littérature, à partir desquelles des adaptations de posologie concernant les médicaments anticancéreux étaient préconisées. Ainsi, sur la cohorte de 224 patients, 18 réductions de posologies ont été réalisées par les cliniciens. Or, selon les recommandations de la littérature et d'après leur bilan biologique, 48 adaptations auraient dû être appliquées. La mise en place d'une évaluation biologique systématique selon des critères pertinents, associée à des référentiels concernant les adaptations de posologies des anticancéreux permettra une meilleure prise en charge du patient âgé.

Titre en anglais :

Dose adjustment of anti-cancer drugs in elderly patients: study of the prescriptions of haematology patients treated at Toulouse university hospital between 2000 and 2005.

Discipline- Spécialité Doctorale: Pharmacie

Mots Clés: adaptation posologique - patients âgés - médicament anticancéreux.

Intitulé et adresse de l'UFR ou du laboratoire :

Faculté des sciences pharmaceutiques de LIMOGES

2, rue du Dr Marcland, 87025 LIMOGES CEDEX

ESPACE REPRO - TOULOUSE
05 61 25 72 36