

RéfleXions

en Médecine Oncologique

51

mars
2012
Tome 9



Cas clinique

Un clou impossible à planter



Néphrologie

Comment évaluer la fonction rénale
des patients traités pour un cancer ?



Soins de support

Apport de l'orthophonie
à la prise en charge
des patients en oncologie



Savoir prescrire

Savoir Prescrire :
spray nasal de fentanyl pectiné
(PecFent®)

Dossier

Onco-Gériatrie



Coordination scientifique :
Danièle Avenin



RÉDACTEURS EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris
Daniel BRASNU, HEGP, Paris
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris
Jean-Yves BLAY, Lyon
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse
Charles CHAPRON, Cochin, Paris
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris
Bernard CORTET, Lille
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris
Daniel DUSSET, Cochin, Paris
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris
Martin HOUSSET, HEGP, Paris
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris
Jerzy KLJANIENKO, Institut Curie, Paris
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris
Paul LEGMANN, Cochin, Paris
Jean-François MEDER, St Anne, Paris
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris
Françoise MORNEX, Lyon
Luc MOUTHON, Cochin, Paris
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux
Pascal PIEBOIS, Henri Mondor, Créteil
Eric PUJADE-LAURAIN, Hôtel Dieu, Paris
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne
Christian ROUX, Cochin, Paris
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif
Daniel SERIN, Avignon
Eric SOLARY, Dijon
Jean TREDANIEL, St Joseph, Paris
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

COMITÉ DE LECTURE

Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, Paris
Hervé CURE, Reims
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Hôpital Cochin, Paris
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
Site : <http://www.jbhsante.fr>
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Rita BERRADA
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)

Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2012

Adhérent au CESSIM

Les articles de "Réflexions en Médecine Oncologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

SOMMAIRE

3 Editio : Prise en charge des patients en oncologie gériatrique — *Danièle Avenin*

DOSSIER

ONCO-GÉRIATRIE

4 L'évaluation et la prise en charge gériatrique en oncologie — *S. Weill-Engerer*
6 Evaluation onco-gériatrique — *Eric Bouvard*
9 Radiothérapie en onco-gériatrie — *Françoise Pené*
12 Chimiothérapie de l'octogénaire : mythe ou réalité ? — *Isabelle Debrix*

CAS CLINIQUE

14 Un clou impossible à planter — *ME. Rougé Bugat et al.*

NÉPHROLOGIE

16 Comment évaluer la fonction rénale des patients traités pour un cancer ? — *Vincent Launay-Vacher*

SOINS DE SUPPORT

19 Apport de l'orthophonie à la prise en charge des patients en oncologie — *Evelyne Bretagne*

SAVOIR PRESCRIRE

21 Savoir Prescrire : spray nasal de fentanyl pectiné (PecFent®) — *Mario Di Palma*

3 ABONNEMENT

COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif
Julien DOMONT, IGR, Villejuif
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pierre KHALIFA, Paris

Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif
Florence RABILLON, Cochin, Paris
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

Prise en charge des patients en oncologie gériatrique

La prise en charge des patients âgés est une des priorités du plan cancer 2009-2013. Récemment, à la demande de l'Institut National du Cancer (INCa), 15 Unités de Coordination en Oncogériatrie (UCOG) ont été créées sur le territoire français afin de développer et d'optimiser cette prise en charge. Elles font suite aux unités pilotes qui ont permis le développement et l'évaluation d'un outil de dépistage de la vulnérabilité des patients âgés atteints de cancer (Oncodage G8), retenu désormais comme l'outil de screening à implanter dans toutes les structures de soins dévouées à l'oncogériatrie.

S'il est possible d'espérer un bénéfice à effectuer un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie aux personnes âgées atteintes de cancer, leur fragilité potentielle (fonctionnelle et psychosociale) impose de la dépister. Il est également nécessaire de connaître et de développer les filières et les structures de soins gériatriques pour optimiser et sécuriser leur prise en charge. La collaboration entre les oncologues et les gériatres est indispensable à la facilitation de l'accès des personnes âgées aux thérapeutiques les plus innovantes. Il faut établir des recommandations pour les patients âgés.

La recherche clinique se développe activement depuis quelques années avec des essais spécifiques à cette tranche d'âge cependant la tâche à accomplir reste immense. Aux côtés des groupes de recherches nationaux et internationaux (GERICO, EORTC, SIOG, ...*), les UCOG auront un rôle fondamental à jouer dans le développement de la recherche en oncogériatrie, en particulier la recherche de transfert vers une meilleure compréhension des mécanismes physio-pathologiques et thérapeutiques. Les échanges collaboratifs entrepris il y a plusieurs années au travers du G-EPOG devenu la SoFOG Société Française en Oncogériatrie ne peuvent que s'intensifier..

*mais également FFCD, GINECO, GELA, GERCOR, GFPC, GETUG

Bulletin d'abonnement Réflexions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

► Déductible de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Signature :



Créditez votre FMC : Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Les 150 premiers abonnés recevront gracieusement le livre
"la relation médecin-malade en cancérologie",
édition coordonnée
par le Pr François Goldwasser

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

L'évaluation et la prise en charge gériatrique en oncologie

SEBASTIEN WEILL-ENGERER

Service de gériatrie, hôpital Rothschild, Hôpitaux Universitaires Est Parisien,
Assistance Publique – Hôpitaux De Paris

résumé

Une filière gériatrique est la coordination de moyens de santé gériatriques dans le but de proposer, dans un territoire donné, une réponse adaptée aux besoins des patients âgés dans l'intégralité des parcours possibles. Les unités de coordination onco-gériatriques (UCOG) sont une modalité particulière de filière visant à coordonner et proposer des soins anticancéreux adaptés aux patients âgés.

mots-clés

Gériatrie,
Oncogériatrie,
Filière

La prise en charge des patients en gériatrie, outre les soins apportés à l'affection aiguë ou à l'affection principale initiale, nécessite la prise en compte, voire la prise en charge, de conditions annexes :

- les affections chroniques sous-jacentes
- la perte d'autonomie
- l'état cognitif et psychologique
- le contexte social

Dans le contexte institutionnel, le paysage gériatrique est composé de plusieurs structures dont les missions sont très différentes (Figure 1). Il s'y ajoute les structures de villes et les structures non spécifiquement gériatriques mais qui complètent les besoins.

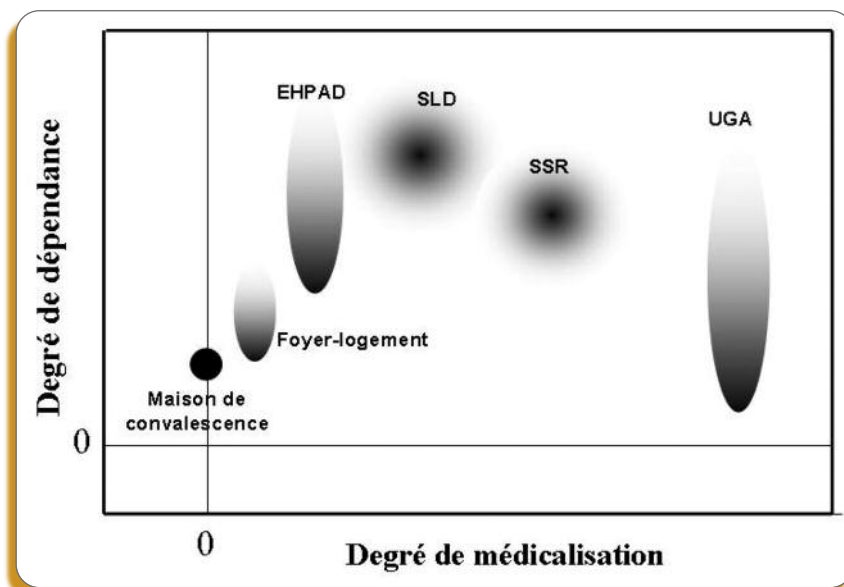


Figure 1 : Institutions à vocations gériatriques (EHPAD : établissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes (ex-maisons de retraite), SLD : soins de longue durée (ex-long séjour hospitalier), SSR : soins de suite et réadaptation (ex-moyen séjour), UGA : unité de gériatrie aiguë).

Les patients âgés se caractérisent fréquemment par une fragilité importante. Cette fragilité, conséquence d'un manque de réserve (métabolique, sociale,...) a deux conséquences. La première est la facilité et la rapidité avec laquelle un patient gériatrique décompensera un organe ou une fonction, parfois à l'occasion d'une affection annexe, ou atteindra les limites possibles de son autonomie. La seconde, à l'inverse, sera la difficulté et la lenteur avec laquelle un patient gériatrique pourra, à la suite d'une telle affection, retrouver son état de base antérieur, entraînant ainsi le patient dans le risque d'une spirale d'aggravation continue.

Les patients gériatriques sont généralement âgés de 75 ans et plus et se caractérisent par la coexistence de plusieurs pathologies chroniques invalidantes à l'origine d'une dépendance physique et/ou psychique ou d'un risque de dépendance majeure, et par l'intrication fréquente des pathologies neuro-dégénératives et somatiques et de problèmes sociaux surajoutés.

La filière gériatrique a pour but d'apporter, en amont de ces événements, les moyens de dépistage précoce, voire de prévention, de ces décompensations, et en aval les moyens d'adaptation des soins et des aides à un état devenu chronique et stable.

La filière de soins gériatriques hospitalière constitue une modalité d'organisation cohérente et graduée des soins gériatriques sur un territoire donné et a pour objet de couvrir l'intégralité des parcours possibles du patient âgé en tenant compte du caractère évolutif de ses besoins de santé et du niveau de recours au plateau technique^[1]. Elle s'inscrit dans une politique de réponse globale adaptée et continue aux besoins des patients. Elle permet une efficacité optimale de la prise en charge en **orientant rapidement le patient âgé en fonction de ses besoins**, soit au sein de la filière, soit vers un service de spécialité non gériatrique. Si le patient ne relève pas d'une prise en charge hospitalière, il doit être dirigé vers le dispositif d'orientation adéquat.

Sur un territoire donné, la filière a pour objectif de faire bénéficier les patients et les équipes soignantes d'un **avis gériatrique**, quel que soit le service d'hospitalisation demandeur dès lors qu'il relève de la zone de couverture de la filière mais qu'il ne comporte pas en propre de compétence gériatrique.

La filière de soins gériatriques assure également un rôle de « ressources » dans le domaine de la gériatrie pouvant intégrer les acteurs de ville et ceux du secteur médico-social et social.

Au cœur de cette filière se trouve la séquence hospitalière bien connue :

Unité gériatrique aiguë => Soins de suite gériatriques => Soins de longue durée

Une filière gériatrique se doit cependant forcément d'être élargie, et intégrer d'autres dispositifs et organisations, tant sociaux que médicaux :

> **vers les autres spécialités** : équipes mobiles gériatriques hospitalières

> **vers les patients de ville** : CLIC (Centre Locaux d'Information et de Coordination gérontologique), associations gérontologiques, réseaux de ville, EHPAD (Etablissements d'Hébergement de Personnes Agées Dépendantes, ex-maisons de retraite médicalisées), foyer-logements, services d'aide à la personne, SSIAD (Services de Soins Infirmiers à Domicile)

> **vers d'autres modalités de prise en charge gériatrique hospitalière** : hospitalisation de jour, consultation gériatrique hospitalière, unités gériatriques spécialisées d'hospitalisation (unité cognitivo-comportementale, unité onco-gériatrique, unité de soins palliatifs gérontologiques,...).

Les UCOG (Unités de Coordination en Oncogériatrie) sont une forme particulière de filière qui intègre et coordonne des ressources gériatriques et oncologiques (consultations (de gériatrie, d'oncologie et mixtes), hospitalisations (court séjour, soins de suite et hôpital de jour oncogériatriques), RCP oncogériatrique, éventuellement soins palliatifs) dans le but de permettre l'accès aux traitements anticancéreux à des patients âgés atteints de cancer ou d'hémopathie maligne.

L'existence de ces divers éléments ne définit une filière gériatrique que pour autant que leurs liens soient coordonnés dans la prise en charge d'un patient et son suivi. Une telle coordination ne peut se concevoir que si une structure dédiée existe. Lorsque la filière est sollicitée pour un avis gériatrique, c'est alors au gériatre référent de la filière qu'il revient d'organiser et coordonner la réponse adaptée.

En dehors d'une situation formalisée de telle sorte, le praticien (oncologue, gériatre, ou autre) ne peut prendre en charge un patient gériatrique au mieux de ses intérêts qu'à deux conditions : connaître l'existence de chacun des acteurs précités et situés dans son domaine géographique, et connaître précisément leurs moyens et missions. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. [http://www.parhtage.sante.fr/re7/idf/doc.nsf/\\$All/Circ_FiliereGeriatric](http://www.parhtage.sante.fr/re7/idf/doc.nsf/$All/Circ_FiliereGeriatric)

Evaluation onco-gériatrique

ERIC BOUVARD

Service de Gériatrie Aiguë - Hôpital Tenon - PARIS

résumé

La prise en charge des patients âgés atteints de cancers est pluridisciplinaire et impose pour les sujets fragiles ou vulnérables une collaboration étroite entre l'oncologue et le gériatre afin de mieux définir une stratégie thérapeutique et de permettre le parcours de soins le plus adapté aux patients. Plusieurs outils sont actuellement disponibles : évaluation gériatrique standardisée, mini-évaluation gériatrique, oncodage G8, RCP.

mots-clés

Patients âgés,
Cancers,
Evaluation gériatrique

Introduction

La prise en charge des patients âgés atteints de cancer est une préoccupation quotidienne pour l'oncologue mais également le gériatre. La population vieillit et l'incidence des cancers augmentent avec l'âge : 30,6% des cancers surviennent chez les hommes de plus de 75 ans, 31,4% pour les femmes ⁽¹⁾.

Le développement depuis quelques années de l'oncogériatrie conduit les praticiens en charge des patients âgés à se poser toujours les mêmes questions :

- le patient âgé va-t-il mourir avec ou de son cancer ?
- Le traitement proposé à la personne âgée atteinte de cancer va-t-elle lui apporter un gain de vie et un confort de vie ou lui gâcher ses derniers instants ?

L'âge de l'état civil n'est plus un critère restrictif de prise en charge pour les oncologues, de nombreuses publications montrent que des patients très âgés mais particulièrement robustes peuvent comme les plus jeunes bénéficier de polychimiothérapies.

Evaluation du patient âgé par l'oncologue

Rapidement, dès la première consultation l'oncologue peut définir 3 groupes de patients âgés :

> **Le groupe I** : patients autonomes, sans antécédent particulier, sans altération de l'état général, parfaitement intégrés dans la société que l'on pourrait appeler le « groupe au vieillissement harmonieux ».

> **Le Groupe II** : intermédiaire, patients présentant une dépendance relative, des troubles cognitifs légers et/ ou des comorbidités peu importantes.

> **Le Groupe III** : patients fragiles, dépendants pour les gestes de la vie quotidienne ayant besoin d'une aide ou institutionnalisés et/ou présentant plus de 3 comorbidités et/ ou ayant des troubles cognitifs sévères.

De ces trois groupes de patients décrits par Balducci et Extermann ⁽²⁾ en 2000, les 1^{er} et 3^{ème} groupes posent peu de problème, l'un va permettre une prise en charge complète du problème oncologique au même titre qu'un patient plus jeune, le 3^{ème} conduira la plupart du temps à une abstention du traitement du cancer et à mettre en place des soins à visée palliative.

C'est pour le 2^{ème} groupe, intermédiaire, que l'oncologue va avoir besoin éventuellement de la prise en charge gériatrique et d'une évaluation plus complète de son état.

Test de Screening

Pour différencier ces 3 groupes, l'oncologue dispose d'une mini évaluation gériatrique (MGE) à la recherche de **critères de fragilités** comprenant :

- L'âge >85 ans,
- Au moins un syndrome gériatrique : trouble de la marche ou chute, incontinence, confusion mentale ou démence, dénutrition.
- Plus de 3 comorbidités.
- La diminution d'au moins une des activités de la vie quotidienne : échelle de KATZ⁽³⁾.

Plus récemment un nouvel outil a été proposé : **oncodage G8**⁽⁴⁾, permettant une évaluation plus fine des patients par l'oncologue et de mieux détecter les patients fragiles à adresser au gériatre: score inférieur à 14 (**Tableau 1**).

Intervention gériatrique

La consultation gériatrique se déroulera au mieux dans le service d'oncologie. Le gériatre sera en relation directe avec l'oncologue et pourra répondre à un certain nombre de questions :

- Espérance de vie prévisible du patient sans cancer avec l'analyse détaillée des comorbidités
- Quelle est la qualité de la vie actuelle du patient ? Quelle est son autonomie physique ? Existe-t-il des troubles cognitifs ? Existe-t-il des troubles sensoriels ? Le patient présente-t-il un syndrome dépressif ?

- Il est également important de pouvoir bien définir par une bonne coopération entre les deux praticiens, gériatre et oncologue, la part dans une éventuelle dépendance (perte d'autonomie, altération de l'état général) qui revient au cancer et sa potentielle réversibilité sous traitement, et la part qui revient au syndrome gériatrique,
- comprendre l'interférence des différentes pathologies entre elles et en cas de traitements oncologiques

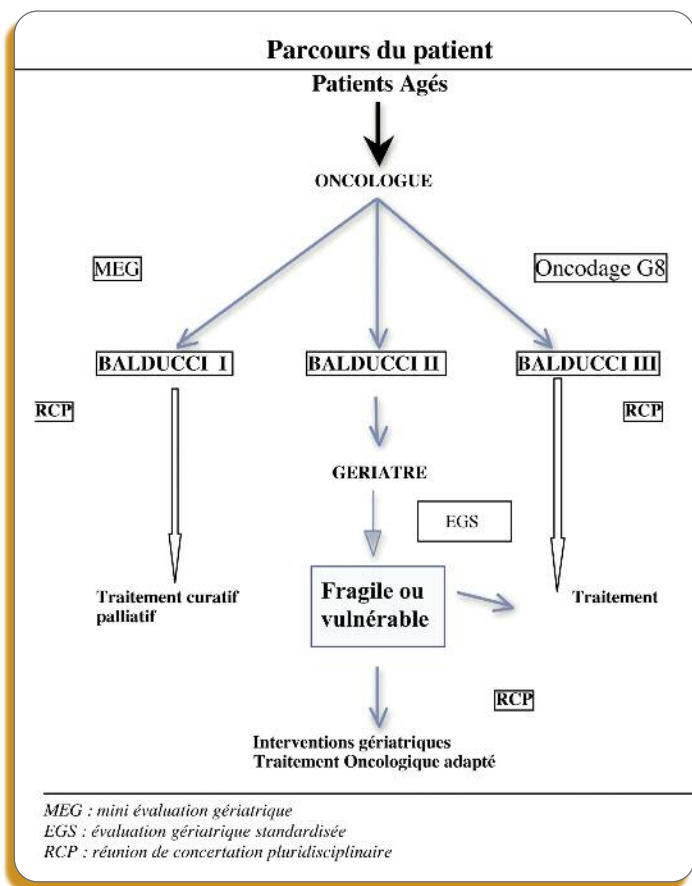
Quand réaliser l'évaluation gériatrique ?

La consultation avec le gériatre est donc indispensable mais ne doit pas allonger le parcours du patient ni alourdir sa prise en charge. Il est important qu'il puisse exister des consultations communes avec l'oncologue. Le praticien gériatre doit être très disponible et réactif. Les rendez-vous doivent être rapides. Il semble raisonnable que la consultation soit réalisée dans les 10 jours suivant la demande.

Dans l'idéal la consultation doit également pouvoir se faire en collaboration avec une assistante sociale qui évaluera les besoins à venir de la personne âgée. Dans ce domaine social, il est important de pouvoir

Items	Réponses possibles (1 réponse/question)	
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ?	Anorexie sévère	0
A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	Anorexie modérée	1
	Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids(<3mois)	Perte de poids >3 kg	0
	Ne sait pas	1
	Perte de poids entre 1 et 3kg	2
	Pas de perte de poids	3
Motricité	Du lit au fauteuil	0
	Autonome à l'intérieur	1
	Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	Démence ou dépression sévère	0
	Démence ou dépression modérée	1
	Pas de problème psychologique	2
Indice de masse corporelle (IMC – poids (taille) en kg/m) Poids = kg Taille = cm	IMC < 19	0
	19 ≤ IMC < 21	1
	21 ≤ IMC < 23	2
	IMC ≥ 23	3
Prend plus de 3 médicaments	OUI	0
	NON	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Moins bonne	0
	Ne sait pas	1
	Aussi bonne	2
	Meilleure	3
Age	> 85 ans	0
	80 - 85 ans	1
	< 80 ans	2
Total		

Tableau 1 : Oncodage G8



anticiper sur les difficultés prévisibles au cours de l'évolution de la maladie afin d'éviter les hospitalisations, de préserver au maximum l'autonomie et de faire entrer le patient dans une filière de soin adaptée à son état de dépendance présent et à venir.

Evaluation gériatrique standardisée (EGS)

L'évaluation gériatrique standardisée (EGS) comprend une évaluation : sociale (aidants, condition d'hébergement), nutritionnelle (perte de poids, IMC, albuminémie, MNA), des comorbidités (score de Charlson⁽⁵⁾, cummulatif illness rating scale⁽⁶⁾, polymédication), de l'équilibre (Get up and Go test), de l'autonomie (ADL, IADL). La recherche de dépression (DSM), de troubles sensoriels (vision, audition), recherche de troubles cognitifs (MMSE, test de l'horloge, test des 5 mots de Dubois, BREF), prévision de la compliance au traitement.

A la suite de ces consultations, chaque dossier quelle que soit la classification du patient doit être discuté en réunion de concertation pluri-disciplinaire en présence idéalement du gériatre avant la mise sous traitement ou la décision d'abstention thérapeutique et de soins palliatifs.

Un programme de soins médico social sera parallèlement élaboré et mis en place.

Conclusion

La réflexion autour d'un projet thérapeutique doit être multi-disciplinaire quelque soit l'âge du patient. Les preuves du bénéfice de l'intervention gériatrique dans la prise en charge des patients âgés atteints de cancer reste un sujet de recherche à développer dans les prochaines années, il existe à ce jour peu d'études prospectives publiées dans la littérature⁽⁷⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Belot T, Grosclaude P, Bossard N et al. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2008; 56 (3):159-75.
- 2- Balducci L, Extermann M. Management of the cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-37.
- 3- Katz S, Downs TD, Cash HR, Lawton MP. Progress in the development of the index of ADL. *Gerontology* 1970;10:20-30.
- 4- Soubeyran P and al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCODAGE project. *J Clin Oncol* 2011; 29: abst 9001.
- 5- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:1245-1251
- 6- Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the cumulative Illness Rating Scale in a geriatric population. *J Am Geriatric Soc* 1995;43:130-7.
- 7- Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J Gerontol A Bio Sci Med Sci* 2008;63:724-30.

Radiothérapie en onco-gériatrie

FRANÇOISE PENÉ

Service Radiothérapie Hôpital Tenon - Paris

résumé

La radiothérapie oncogériatrique est très redevable aux nouvelles techniques d'informatisation de la discipline (centrage par scanners-simulateurs, collimateurs multilames, dosimétrie à la tumeur, mais aussi aux organes sains avoisinants) ayant permis les traitements 3D généralisés, et l'arrivée de la radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) ainsi que de la tomothérapie. En effet, on aboutit de cette façon à des faisceaux plus étroits, mieux tolérés et donc particulièrement bien adaptés à des patients âgés. De la même façon, la recherche d'équivalence de doses en radiothérapie hypofractionnée permet de diminuer les déplacements de patients peu autonomes. Cette recherche d'équivalence n'est possible pour les traitements à visée curatrice que par le recours aux essais randomisés spécifiques comparant le traitement « classique », étalé sur plusieurs semaines à des équivalents biologiques plus concentrés dans le temps. Néanmoins, ces traitements ne sont pas dépourvus d'inconvénients pour les patients âgés du fait de leur durée de séance sensiblement plus longue et des contentions souvent nécessaires. Ces traitements restent donc malgré tout peu adaptés aux patients les plus âgés et/ou présentant des troubles cognitifs invalidants.

Définition et limites du problème

Du fait de l'évolution démographique de la population, actuellement, plus de la moitié des tumeurs malignes sont diagnostiquées chez le sujet de plus de 65 ans. Les cancers de la prostate, du sein, de la vessie, du poumon ainsi que les cancers rectaux et gynécologiques représentent à eux seuls plus de 90 % des cancers diagnostiqués au-delà de 70 ans⁽¹⁾. Or, ce sont des tumeurs où le traitement local par radiothérapie est bien souvent proposé pour compléter l'acte chirurgical, quand ce n'est pas pour le remplacer si l'état général du patient est jugé trop fragile pour une exérèse de la tumeur primitive. Néanmoins, les questions de tolérance immédiate -avec les mucites notamment- aussi bien que tardives (cardiovasculaires, digestives avec la malabsorption et ses carences...) font débat dans la plupart des cas. A ces questions conceptuelles d'indication s'ajoutent celles de la praticité de la radiothérapie (nombre de déplacements et leur retentissement sur la qualité de vie) et de l'intégration des nouvelles techniques (coût, relative rareté de la ressource, mais aussi meilleure protection des organes sains environnants). Pour répondre à ces multiples questions, l'adaptation de la radiothérapie aux sujets âgés devrait pouvoir s'appuyer sur des études spécifiques. Si dans certaines maladies fréquentes : sein, poumon, tumeurs pelviennes - des études dédiées commencent à apparaître, elles s'adressent généralement aux patients à vieillissement harmonieux et/ou âgés de moins de 75 ans et ne résolvent pas les problèmes inhérents aux patients plus fragiles, ou encore de ceux âgés de 85 ans, même en bon état apparent.

Les techniques

La radiothérapie 3D et surtout l'IMRT, voire la TOMOTHERAPIE délivrent une dose adaptée à la tumeur tout en épargnant au mieux les organes à risque avoisinants. Ces techniques permettent d'avoir un volume-cible le plus petit possible, donc une meilleure protection des organes à risque. Ceci est rendu réalisable par un centrage par scannographie puis calcul de caches personnalisés foca-

mots-clés

Oncogériatrie - Radiothérapie - Radiothérapie 3D - IMRT - Hypofractionnement

lisés avec collimateur multilames en pour la radiothérapie 3D. L'IMRT se définit par une planification inverse avec définition de contraintes dose-volume aux structures saines avoisinantes au même titre qu'au volume tumoral, par exemple, pour un cancer de prostate, vessie, rectum, sigmoïde, intestin grêle, têtes fémorales.... Le calcul des doses et de l'intensité de chaque faisceau se fait ensuite par l'application d'algorithmes mathématiques. Ceci aboutit à une épargne des tissus sains de l'ordre de 10 à 20% par rapport aux techniques 3D⁽²⁾, ce qui est bénéfique pour toutes les populations, mais particulièrement pour les plus âgés. Quant à la tomothérapie, elle associe un accélérateur linéaire à un scanner intégré, ce qui permet de guider l'irradiation par l'image. On aboutit ainsi à des faisceaux d'irradiation plus étroits ce qui entraîne des tolérances (digestives, pulmonaires...) bien meilleures, mais aussi une durée d'installation et une irradiation beaucoup plus longue ainsi qu'une nécessité de contentions pas toujours bien acceptées par les patients pour diverses raisons : arthrose, prothèses internes, troubles cognitifs ou neurosensoriels empêchant de comprendre la finalité de cette technicité.

■ Le problème du fractionnement

En radiothérapie, trois paramètres interdépendants interviennent : **La dose, le fractionnement et l'étalement**. Si le niveau de dose est lié au type histologique de la tumeur ainsi qu'à la stratégie globale (radiothérapie pré/ postopératoire ou associée à une chimiothérapie concomitante) l'étalement, lui, est en partie le choix du radiothérapeute, guidé par les contraintes d'état général, de conditions socio familiales et de comorbidités. L'étalement dit « classique » est généralement de 1,8 à 2 Gy par fraction pour 4 à 5 séances hebdomadaires, soit 8 à 10 grays pour 4 à 5 déplacements. De ce fait, dans de nombreux cas « l'acceptabilité » d'une radiothérapie chez le sujet âgé va reposer sur l'existence d'un patient valide ou d'un accompagnant familial ou institutionnel. La durée de la radiothérapie va donc s'apprécier différemment suivant que le patient âgé est autonome ou non. L'étalement et donc l'éventuelle fatigue liée aux déplacements fait souvent préférer une radiothérapie courte accélérée hypofractionnée à une radiothérapie classique. Car on n'hospitalise pas ou peu pour une radiothérapie : trop longue en nombre de semaines, trop courte en durée de séance. De ce fait, divers schémas alternatifs ont été étudiés, par exemple une fraction unique de 6 Grays hebdomadaire jusqu'à une dose totale de 30 à 36 Grays (pour 5 à 6 déplacements) plus faible que la dose classique mais avec sensiblement le même effet biologique qu'une dose totale de 65-70 Grays sur 7 semaines. Ce fractionnement donne d'excellents résultats immédiats avec un faible taux de rechutes, notamment dans les cancers du sein, et certaines tumeurs pelviennes⁽⁴⁾.

Quelques exemples cliniques

Outre le **cancer du sein** modèle souvent cité comme modèle d'études dédiées⁽³⁾ utilisant des fractions hebdomadaires pendant cinq à six semaines pour aboutir à d'excellents résultats oncologiques, fonctionnels et à long-terme, les **tumeurs pelviennes** ont été particulièrement étudiées⁽⁵⁾ depuis une dizaine d'années. On doit pour ces dernières séparer les tumeurs prostatiques qui du fait de leur bon pronostic, de leur fréquence, de la limitation générale des chirurgies curatrices aux patients de moins de 74 ans ont été de tout temps traitées par radiothérapie curatrice avec de très bons résultats, des autres tumeurs pelviennes (rectales, gynécologiques, vésicales...) nécessitant de plus grands faisceaux et entraînant plus de toxicités digestives^(7,8). Dans ces dernières tumeurs, l'augmentation de la toxicité peut annuler le gain attendu de radiothérapies adjuvantes et doit faire discuter celles-ci au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaires oncologiques avec présence d'un radiothérapeute. Citons deux autres domaines où des études spécifiques ont apporté de larges progrès en oncoradiogériatrie :

> **Les tumeurs cérébrales primitives** : après une phase où l'on disait la radiothérapie cérébrale contre-indiquée chez les patients de plus de 60 ans (risque de complications dégénératives précoces), de nombreuses études, randomisées ou rétrospectives ont démontré le contraire⁽⁹⁾ que ce soit en radiothérapie hypofractionnée, associée au témozolomide ou avec des techniques plus ponctuelles, telles le Cyberknife : la radiothérapie donne toujours une prolongation de la survie globale, avec un taux de complications identiques au sujet plus jeune. Sans ces études, on priverait toujours les patients âgés d'un traitement qui double la survie spontanée. Cet exemple montre le poids des idées préconçues et la nécessité absolue d'études dédiées dont le résultat ne doit pas être extrapolé par avance.

> **Les tumeurs bronchiques** : où les patients âgés exempts de comorbidités⁽¹⁰⁾ montrent une parfaite tolérance pulmonaire et une augmentation significative de la survie (survie à deux ans de 47 %, identique à celle rapportée dans la littérature pour des patients plus jeunes, significativement différente [$p < 0.0001$ %] de la survie des patients traités par soins de support). Quant aux patients présentant des comorbidités empêchant une radiothérapie semi-longue d'être effectuée, ils peuvent être traités par une ou deux fractions de 6 grays avec une bonne tolérance et une efficacité immédiate⁽¹¹⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Points clés

La radiothérapie oncologique en dehors de quelques localisations comme les tumeurs du sein et de la prostate reste en partis une « terra incognita ». Son développement ne peut se faire seul et nécessite la collaboration de scientifiques, de dosimétristes, mais aussi d'oncologues et de gériatres. De la même façon qu'en Oncogériatrie, les essais thérapeutiques que l'on souhaite sont gênés par le fait qu'une fois le résultat de ces essais publiés, la population à laquelle s'adressent ces essais « n'existe plus » par l'amélioration de l'état général des patients âgés, année par année, et fait repousser les limites d'âge de ce que nous pouvons, ou savons, ou osons.

►►►► Que retenir

La radiothérapie en général se révèle un traitement très souvent adapté au sujet âgé à condition de savoir adapter la dose et le fractionnement au cas particulier du patient, dans le cadre fixé par sa pathologie. De plus, les nouvelles techniques de « modulation d'intensité » cernant la zone à irradier et la radiothérapie hypo fractionnée se montrent particulièrement adaptées au sujet âgé comme en chimiothérapie le sont les thérapies ciblées.

Le Plan Cancer 2009-2013 fixe d'ailleurs un objectif de participation de 5% des plus de 75 ans aux essais cliniques, seule garantie d'un accès scientifique et où la balance risque-bénéfice de ce traitement peut se moduler au contexte particulier du sujet âgé.

RÉFÉRENCES

- 1) Vercelli M, Quaglia A, Casella C, et coll: Cancer in elderly patients: the population-based indexes in Europe (incidence, mortality survival and prevalence). *Am Oncol* 1998; 3:55-6.
- 2) Gerstner N, Wachter S, Knoke TH, et coll: The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol* 1999; 38: 421-4.
- 3) Kirova YM, Campana F, Savigoni A, et coll: Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 76-81.
- 4) Mac Laren DB, Morrey D, Mason MD. Hypofractionated radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother Oncol* 2009; 43: 171-4.
- 5) Pignon T, Horiot JC, Bolla M, et coll: Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother Oncol* 1997; 42:107-20.
- 6) Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, et coll. 3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2005; 76: 27-34.
- 7) Horiot JC. Radiation Therapy and the Geriatric Oncology Patient. *J Clin Oncol* 25 2007; 1930-35.
- 8) Fiorica F, Cartei F, Carrau B et coll. Adjuvant radiotherapy on older and oldest elderly rectal cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 49: 54-9.
- 9) Brada M and Stenning SP. Radiotherapy for malignant gliomas in the elderly. *Semin Oncol* 2003; 30: 63-7.
- 10) Fiorica F, Cartei F, Ursino S et coll. Safety and feasibility of radiotherapy treatment in elderly non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50: 185-91.
- 11) Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B. Short-term chemotherapy and palliative radiotherapy for elderly patients with stage IV non-small cell lung cancer: a phase II study. *Lung Cancer* 1999; 24: 1-9.

RÉFÉRENCES de l'article de la page 12

Chimiothérapie de l'octogénaire : mythe ou réalité ?

- 1) Folprecht G, Cunningham D, Ross P, et al. Efficacy of 5-fluorouracil in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 1330-8.
- 2) Folprecht G, Rougier P, Saltz L, et al. Irinotecan in first line therapy of elderly and non elderly patients with metastatic colorectal cancer: meta-analysis of four trials investigating 5FU and irinotecan. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1655; (abstr 3578).
- 3) Goldberg RM, Tabah-Fish, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4085-91.
- 4) Price TJ, Zammato D, Wilson K et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial an international randomized controlled trial of capecitabine, bevacizumab and Mitomycin C. *Ann Oncol* 2011.
- 5) Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non small cell lung cancer. IFCT 0501 randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378 9796, 1079-88).
- 6) Gridelli C, Brodowicz T, Langer CJ et al. Pemetrexed therapy in elderly patients with good performance status: Analysis of two phase III trials of patients with non small cell lung cancer. *Clin Lung cancer* 2012.
- 7) Laskin J, Crino L, Felip et al. Safety and efficacy of first line bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non small cell lung cancer: safety of avastin in lung cancer (MO 19390). *J Thorac Oncol* 2012, 7, 203-11.
- 8) Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3580-7.
- 9) Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073-81.
- 10) Tranchand B, Falandry C, Benoit Y et al. Pharmacologie des agents anticancéreux chez le sujet âgé : une aide à l'adaptation des doses. *Bull Cancer* 2008, 95: 21-7.
- 11) Lichtmann SM, Hurria A, Cirincione CT et al. Paclitaxel efficacy and toxicity in older women with metastatic breast cancer combined analysis of CALGB 9342 and 9840. *Ann Oncol* 2012, 23 (3), 632-38.
- 12) Muss D, Berry L, Cirincione C et al. (2008) Standard chemotherapy (CM for AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer patients aged 65 and older: results of CALGB/CTSU 49907.

Chimiothérapie de l'octogénaire : mythe ou réalité ?

ISABELLE DEBRIX

Service Oncologie - Hôpital Tenon - PARIS

résumé

Les études ayant évalué les pratiques de traitement par chimiothérapie ont montré que l'âge était un facteur indépendant qui influençait la décision de traitement. Les patients traités pour cancer sont souvent des patients âgés pour lesquels on ne dispose pas de données suffisantes concernant l'efficacité et la toxicité des chimiothérapies anticancéreuses car les essais cliniques incluent le plus souvent des patients de moins de 65 ans. Cependant, l'efficacité des chimiothérapies semble similaire à celle observée chez les patients plus jeunes. Néanmoins, le vieillissement est associé à des comorbidités et à des polymédications susceptibles de modifier la pharmacocinétique des médicaments. Une attention particulière est à prendre pour les médicaments ayant des toxicités hématologiques et rénales plus fréquentes chez les sujets âgés. L'incidence des cancers augmentant avec l'âge, le développement de l'évaluation oncogériatrique et la mise en place d'essais cliniques spécifiquement dédiés aux sujets âgés restent une nécessité.

mots-clés

Sujet âgé,
Chimiothérapie,
Efficacité,
Toxicité hématologique,
Fonction rénale

L'espérance de vie moyenne a presque doublé en un siècle. En 2011, une personne sur 6 avait plus de 65 ans et à 80 ans l'espérance de vie pour les femmes était encore de 9 ans. Si les tendances démographiques se maintiennent, une personne sur 3 aura plus de 60 ans en 2060. L'augmentation du nombre de cancer est parallèle à l'augmentation de l'espérance de vie et plus de la moitié des cancers survient après 70 ans.

Point clé

Paradoxalement, bien que les personnes âgées soient polytraitées, elles font aussi l'objet d'insuffisance de traitement et parmi les pathologies sous-traitées figure le cancer. Pourtant, l'efficacité des chimiothérapies chez les personnes âgées ne semble pas différente de celle observée chez les patients plus jeunes.

Résultats des études

Ainsi, dans le cancer colorectal, la méta-analyse de 22 essais cliniques européens comportant 16 % de patients de plus de 70 ans a mis en évidence que les taux de réponse, le temps jusqu'à progression et la survie d'une mono chimiothérapie comportant du 5FU étaient indépendants de l'âge^[1].

En association avec l'irinotécan, les résultats d'une analyse rétrospective issue de 3 essais cliniques portant sur 1 484 patients dont 20 % avaient plus de 70 ans n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité en fonction de l'âge^[2] mais les neutropénies sévères étaient plus fréquentes chez les patients âgés que chez les plus jeunes. Concernant l'oxaliplatine, les résultats d'une méta-analyse^[3] regroupant 3 742 patients dont 614 avaient plus de 70 ans ont montré que l'efficacité du FolFox4 par rapport au 5FU ne différait pas en fonction de l'âge.

La toxicité hématologique était la seule toxicité significativement plus élevée chez les patients âgés. Plus récemment, les résultats d'une étude ayant inclus 21 % de patients de plus de 75 ans a montré que l'association du bevacizumab à la capécitabine augmentait significativement le temps jusqu'à progression et que la fréquence de survenue des effets secondaires, y compris les accidents thrombo emboliques, étaient similaires à ceux observés chez les patients de moins de 75 ans^[4].

> **Dans le cancer bronchique non à petites cellules**, l'analyse de données issues de registres de cancers aux États-Unis entre 1991 et 1999 croisée avec celles du programme de soins des sujets âgés, Medicare, a aussi montré que le pourcentage de patients traités diminuait avec l'âge et que l'âge était un facteur pronostique indépendant de chimiothérapie.

Jusqu'en 2010, chez les personnes âgées, aucune étude n'avait démontré que les associations sans platine étaient plus efficaces que les monothérapies et les doublets à base de sels de platine étaient quant à eux réservés aux sujets jeunes et en bon état général. Depuis 2010, les résultats de l'étude de phase III menée par l'IFCT ayant spécifiquement inclus 451 patients âgés de 70 à 89 ans dont le Performance Status (PS) était compris entre 0 et 2 ont modifié ce paradigme [5]. Cette étude comparant en première ligne métastatique une monothérapie par vinorelbine ou gemcitabine à une bithérapie par paclitaxel hebdomadaire et carboplatine toutes les 4 semaines a montré que l'association augmentait significativement la survie sans progression et la survie globale. Les effets secondaires tels que la neutropénie et l'asthénie étaient néanmoins plus fréquents dans le bras bithérapie que dans le bras monothérapie. Concernant le pemetrexed, l'analyse rétrospective des résultats de 2 études randomisées de phase III ayant inclus respectivement 12,8% et 16% de patients de plus de 70 ans en bon état général (0<PS<1) a montré que son efficacité et sa tolérance était comparable entre les patients de plus de 65 ans et les plus jeunes [6]. L'analyse en sous groupe des 623 patients de plus de 65 ans inclus dans l'étude MO 19390 a montré que l'efficacité et la tolérance du bevacizumab associé à la chimiothérapie en première ligne métastatique étaient similaires entre les patients de plus de 65 ans et les plus jeunes [7].

> **Dans le cancer du sein**, comme précédemment, les résultats issus de données provenant de registres de cancer aux États-Unis ont montré que, si le traitement par chimiothérapie adjuvante avait augmenté au cours de ces 10 dernières années, il diminuait avec l'âge.

L'analyse rétrospective de 407 patientes âgées de plus de 80 ans et traitées pour cancer du sein en Suisse entre 1989 et 1999 a de plus montré que les doses étaient, dans la moitié des cas, inférieures à celles utilisées pour les patientes plus jeunes [8]. Les résultats d'analyses rétrospectives des données de différents essais cliniques randomisés ont montré que si la survie jusqu'à progression était indépendante de l'âge, la principale différence selon l'âge était la toxicité hématologique [9,11]. Par ailleurs, L'étude du CALBG/CTSU 49907 ayant comparé dans la population âgée un schéma standard de chimiothérapie de type CMF ou AC à la capecitabine a montré que ce dernier traitement était moins efficace notamment, chez les patientes non hormonosensibles.

Aspects pharmacologiques : particularité des sujets âgés [10]

La principale toxicité induite par les chimiothérapies cytotoxiques est une toxicité hématologique. Si l'incidence et la sévérité de la neutropénie augmentent après 70 ans, celle-ci est significativement plus modérée quand les patients ont reçu du G-CSF. La filtration glomérulaire diminuant avec l'âge, la fonction rénale doit être systématiquement évaluée, et les prescriptions comportant des médicaments éliminés par le rein ou des médicaments néphrologiques doivent être adaptées. La plupart des sujets âgés présentent des comorbidités impliquant des poly médicaments pouvant affecter la pharmacocinétique des médicaments anticancéreux à différents niveaux et inversement. Une attention particulière devra être portée aux médicaments métabolisés par les cytochromes P450 et aux médicaments à forte liaison aux protéines circulantes en raison de changements dans le rapport masse grasse/masse maigre et d'une hypo albuminémie plus fréquente chez les sujets âgés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Que retenir

Alors que le cancer est d'une manière générale, une pathologie du sujet âgé, les malades sont sous-traités en raison du manque d'études cliniques dédiées aux sujets âgés et de la crainte des effets secondaires. Pourtant, les études publiées ont montré que les résultats étaient similaires à ceux obtenus chez les patients plus jeunes. Néanmoins, une attention particulière est à prendre en compte pour les médicaments ayant des toxicités hématologiques et rénales plus fréquentes chez les sujets âgés.

Plus que l'âge, c'est l'état de santé individuel, les facteurs de comorbidités et les polymédications qui doivent être pris en considération. En effet, si certaines pathologies telles que le cancer sont insuffisamment traitées, à l'opposé, les sujets âgés font l'objet d'excès de traitement et de prescriptions inappropriées. Les médicaments le plus souvent en cause sont des médicaments d'utilisation courante tels que les anxiolytiques, les veino-toniques, les vasodilatateurs cérébraux, les inhibiteurs de la pompe à protons, les médicaments ayant des propriétés anti cholinergiques et certains antalgiques.

Références en page 11

Un clou impossible à planter

MARIE-EVE ROUGÉ BUGAT ⁽¹⁾, BRIGITTE ESCOURROU ⁽¹⁾, NICOLAS FRANCHITTO ⁽²⁾,
ERIC BIETH ⁽³⁾, DANIEL ROUGÉ ⁽²⁾, STÉPHANE OUSTRIC ⁽¹⁾

1 : Département Universitaire de Médecine Générale, Université Paul Sabatier, Faculté de Toulouse Rangueil, Toulouse

2 : Médecine Légale et Médecine Pénitencière, Pôle Santé-Société, 1, avenue Jean Pouilhès, Toulouse

3 : Génétique Médicale, Pôle Biologie, Hôpital Purpan, 330 Avenue de Grande Bretagne, Toulouse

résumé

Introduction : La fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) est une pathologie intéressante et rare. Elle engendre la création d'os dans un endroit inhabituel. L'impact d'une procédure chirurgicale ordinaire et d'une vaccination simple peut avoir des conséquences irréversibles sur des patients atteints de cette pathologie.

Cas Clinique : Un homme de trente ans a été victime d'une fracture complexe du fémur droit dans un accident de la voie publique. Le traitement orthopédique proposant un clou centro-médullaire a été impossible à réaliser en raison d'un obstacle infranchissable. Des examens radiologiques ont révélé d'anciennes ossifications hétérotopiques en rapport avec d'anciennes vaccinations de l'enfance, empêchant l'insertion du clou.

Conclusion : La prise en charge de patients atteints de FOP pose la question trans générationnelle de la vaccination et de la prise en charge en médecine générale. Nous proposons une conduite à tenir simple pour les soignants et les patients.

Introduction

Il n'y a pas beaucoup de pathologies qui créent de l'os de façon ectopique. Il semble impossible de savoir que les patients sont atteints de cette pathologie avant de réaliser un examen radiologique ou avant la survenue d'une complication de la maladie, sauf peut-être pour les enfants des patients. Dans ce cas, l'objectif sera d'avoir la bonne clé pour traiter les complications et d'empêcher leur survenue dans la mesure du possible.

Cas clinique

Un homme de 30 ans est victime d'un accident de la voie publique. Il présente une fracture comminutive du tiers supérieur du fémur droit. Le traitement orthopédique s'oriente vers un enclouage centro-médullaire. Celui-ci se heurte à un élément solide. Le protocole chirurgical est modifié au profit d'une ostéosynthèse par vis-plaque. Les clichés radiologiques et le scanner du bassin montrent l'existence d'ossifications organisées, anciennes, des moyens fessiers⁽¹⁾, empêchant l'introduction du clou (Figure 1).

A 15 mois de l'accident, il existe des phénomènes douloureux sacro-iliaques et lombo-sciatiques. L'examen retrouve

une douleur à la palpation des épineuses dorsales et du bassin, un enraidissement et une hypoesthésie des territoires S1 et L5 droits. L'électrophorèse des protéines sériques retrouve une hypergammaglobulinémie d'allure polyclonale⁽¹⁾. Les clichés radiographiques montrent le développement des ossifications para-articulaires de hanche droite et une stabilité de l'ossification para-articulaire coxale gauche.



Figure 1 : Reconstruction 3D scannographique du bassin et des deux fémurs.

Fracture du tiers supérieur du fémur droit et ossifications hétérotopiques verticales de l'épine iliaque supérieure antérieure s'étendant vers le bas sur 7,5 cm. On peut voir des changements dans le grand trochanter avec l'ossification périphérique et une petite ossification avec plusieurs fragments dans le moyen fessier. Une micro-calcification est aussi visible dans le moyen fessier gauche, à 2 cm de l'encoche sciatique.



Figure 2 : Reconstitution 3D scannographique du bassin et des deux fémurs à 3 mois.

On retrouve des formations hétérotopiques sur la face externe antérieure du tiers supérieur du fémur droit. Résection de l'os de l'épine iliaque et des calcifications périrochantériennes. Développement d'ossifications fémorales antérieures. Stabilité des ossifications hétérotopiques du moyen fessier gauche.

La scintigraphie osseuse montre des hyperfixations aux phases tissulaire et osseuse des deux berges de la fracture diaphysaire. La scintigraphie aux leucocytes marqués, ainsi que l'angiographie sont négatives. Le scanner mais plus précisément l'I.R.M. du bassin montre des ossifications intramusculaires fessières droites visibles sur l'ensemble des séquences, à distance du nerf sciatique, compatibles avec d'anciennes injections intramusculaires⁽²⁾. Le diagnostic de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) est évoqué^(1,2). Cependant, l'analyse du gène ACVR1 par le séquençage bidirectionnel des séquences codantes et des jonctions intron-exon a échoué pour détecter la mutation p.R206H ou une autre mutation. A ce jour, il s'agit du seul gène connu dont la responsabilité a été démontrée dans la FOP⁽³⁾. Toutefois,

une mutation dans les régions explorées du gène (introns ou des régions du promoteur), ou un réarrangement avec délétion d'une copie du gène ACVR1 ne peut pas être exclue. La physiopathologie de la maladie implique la surexpression de BMP4 par les lymphocytes B⁽⁴⁾, présente chez notre patient.

La persistance des phénomènes douloureux de la hanche induit la nécessité d'ôter le matériel d'ostéosynthèse et de réséquer les para-ostéopathies⁽⁵⁾. Toute chirurgie risquant d'aggraver le processus d'ossification excessive, il est décidé un traitement préopératoire par anticorps anti-CD20 (Mabthera®) pour fixer les lymphocytes à zéro⁽⁴⁾. L'analyse anatomopathologique des para-ostéopathies retrouve des remaniements fibro-inflammatoires non spécifiques⁽⁵⁾.

Trois mois après l'intervention chirurgicale l'examen neurologique est normal, la hanche est plus souple et les douleurs atténuées. Les radiographies retrouvent une récurrence dans la partie postérieure externe de l'articulation coxo-fémorale droite. Un assaut cortisonique associé à l'Etidronate disodique (Didronel®) est alors instauré⁽⁵⁾. Deux mois plus tard, les radiographies et le scanner ne montrant pas de nouvelle ossification, le traitement est arrêté (Figure 2). A cette date, le patient devient père d'un petit garçon.

Discussion

Les patients atteints de FOP présentent généralement, en plus de la mutation génétique, un hallux-valgus^(1,3,5), absent

ici et orientant plutôt vers une « FOP-Like ».

La question se pose de la vaccination chez son fils. Le dosage du BMP4 n'étant pas un facteur prédictif de la maladie⁽⁴⁾, et la génétique chez le père étant négative, nous n'avons pas de possibilité de dépistage. Par mesure de précaution, les injections intra-musculaires semblent devoir être évitées à proximité des articulations mais effectuées de préférence au milieu des cuisses⁽⁵⁾. Elles devront s'accompagner de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour éviter la formation d'éventuelles ossifications et se cantonner aux vaccins obligatoires.

Il doit être donné au patient une information sur le risque de traumatismes éventuels⁽²⁾ et sur le choix de la discipline sportive⁽⁴⁾. Le patient doit être en possession d'un document à remettre aux soignants signalant cette maladie et ses risques en cas d'accident⁽¹⁾. Une information large aux médecins généralistes sur la particularité et sur la contrainte connue de ce type de pathologie paraît utile.

Conclusion

Ce cas clinique s'est joué aux confins de l'hyperspécialisation médicale et du quotidien du patient et de sa famille. Les problématiques d'annonce, d'éducation thérapeutique, de prévention, et de soutien psychosocial ont pu être prises en compte grâce au rôle joué par le médecin généraliste. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1 Cramer SF, Ruehl A, Mandel MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a distinctive bone-forming lesion of the soft tissue. *Cancer* 1981; 48: 1016-21.
- 2 Lanchoney TF, Cohen RB, Roche DM, Zasloff MA, Kaplan FS. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pediatr* 1995; 126: 762-4.
- 3 Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor JM, Glaser DL, Carroll L. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat* 2009; 30: 379-90.
- 4 Altschuler EL. Consideration of Rituximab for fibrodysplasia ossificans progressiva. *Med Hypotheses* 2004; 63: 407-8.
- 5 Kocyigit H, Hizli N, Memis A, Sabah D. A severely disabling disorder: fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 273-5.

Comment évaluer la fonction rénale des patients traités pour un cancer ?

VINCENT LAUNAY-VACHER - PharmD

Service ICAR (Information Conseil Adaptation Rénale), Service de Néphrologie - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Méthodes d'évaluation de la fonction rénale

La définition de la maladie rénale chronique repose sur l'évaluation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) et/ou la recherche d'une anomalie morphologique rénale et/ou d'une anomalie du sédiment urinaire ou d'une protéinurie. La méthode de mesure de référence du DFG étant réalisée en hôpital de jour suivant une technique de clairance isotopique (coût élevé, nécessité d'un personnel formé et entraîné), des méthodes alternatives utilisables au quotidien sont utilisées en routine : dosage de la créatininémie pour calculer la fonction rénale à l'aide de formules d'estimation de la clairance de la créatinine telle que Cockcroft-Gault^[1] ou du DFG telle que la formule abrégée de l'étude Modification of Diet in Renal Disease (aMDRD)^[2], ou mesure de la clairance de la créatinine sur un recueil des urines des 24 heures.

La créatinine

La créatinine est utilisée comme reflet de la filtration glomérulaire car elle est éliminée uniquement par voie rénale et, dans le rein, essentiellement par filtration glomérulaire et très peu par sécrétion tubulaire. Ce paramètre essentiel de la mesure de la fonction rénale est une protéine qui dérive du métabolisme de la créatine, protéine du muscle. Le taux

plasmatique de la créatinine est par conséquent intimement lié à la masse musculaire. Elle est également très dépendante de l'âge et du sexe, qui font varier considérablement la masse musculaire. Toutes les situations dans lesquelles la masse musculaire ne correspond pas à celle attendue pour l'âge et le sexe exposent à de mauvaises interprétations du débit de filtration glomérulaire sur la base de la créatinine. Par ailleurs, le calcul de la clairance de la créatinine comme mesure du DFG est rendu imprécis par l'existence d'une réabsorption partielle de la créatinine et surtout d'une sécrétion tubulaire, qui s'accroît lorsque la fonction rénale diminue.

Formules d'estimation de la fonction rénale

L'utilisation d'une technique de clairance pour la mesure du DFG repose sur le fait que le marqueur utilisé n'est ni réabsorbé ni sécrété par le tubule. La créatininémie n'est pas non plus un marqueur optimal pour la mesure de la clairance de la créatinine. Enfin, la clairance de la créatinine mesurée est rarement exacte étant sous la dépendance du recueil des urines de 24 heures, exceptionnellement complet.

Des formules mathématiques d'estimation du DFG prenant en compte certains paramètres de variabilité de la fonction rénale ont été élaborées à partir de la créatininémie dont celle de

Cockcroft-Gault^[1] et celle, abrégée, de l'étude « Modification of Diet in Renal Disease (aMDRD)^[2]. La formule de Cockcroft-Gault inclut la créatininémie, l'âge, le sexe, et la masse pondérale dans son calcul. Elle a été déterminée dans une population masculine de 249 patients hospitalisés dont la fonction rénale était normale. Elle a été ensuite extrapolée à la population féminine. Elle surestime le DFG globalement d'environ 2 ml/min et doit être théoriquement ajustée à la surface corporelle. La formule aMDRD tient compte de l'âge et du sexe et introduit un facteur de correction pour les patients d'origine afro-américaine. Ce facteur de correction pour l'ethnie n'a pas été validé à ce jour chez nos patients dits « Afro-Européens », antillais et africains. Elle est ajustée à la surface corporelle. Elle sous estime globalement le DFG surtout chez les patients à fonction rénale normale et ne devrait en théorie pas être utilisée si le DFG attendu est supérieur à 60 ml/min/1.73m². Elle a d'ailleurs été validée initialement dans une population de patients de DFG < 60 ml/min/1.73m². Elle a ensuite été ré-évaluée en utilisant une technique de dosage de la créatinine calibrée par rapport à l'IDMS.

La formule MDRD ré-exprimée après utilisation de techniques de dosage de la créatinine, utilisables en routine et calibrées par rapport à la technique de référence est désormais recommandée pour améliorer la pratique.

Par ailleurs, chez les patients atteints de cancer, la formule aMDRD a montré tout son intérêt par rapport à la formule de Cockcroft-Gault, montrant qu'elle permet une évaluation plus précise de la fonction rénale^[3, 4]. De plus, elle permet une estimation fiable de la fonction rénale dans des populations de patients pour lesquels la formule de Cockcroft-Gault ne doit pas être utilisée : les patients obèses ou en surpoids et les sujets âgés de plus de 65 ans^[5].

Formule de Cockcroft-Gault [1] :

$\text{ClCr (mL/min)} = k \times ((140 - \text{Âge}) \times \text{Poids (kg)}) / \text{SCR (}\mu\text{mol/L)}$
 $k = 1,23$ (Homme) ou $1,04$ (Femme) ;
 ClCr = clairance de la créatinine ;
 SCR = créatininémie.

Formule aMDRD [2] :

$\text{DFG (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = k \times 186 \times (\text{SCR (mg/dL)})^{-1.154} \times (\text{Âge})^{-0.203}$
 $k = 1$ (Homme) ou $0,742$ (Femme); DFG = débit de filtration glomérulaire ;
 SCR = créatininémie.

▶▶▶▶ A retenir

- La créatininémie seule n'est pas un bon index de la fonction rénale. La mesure de la clairance de la créatinine est souvent faussée du fait d'un recueil urinaire incomplet. La fonction rénale doit être évaluée à l'aide de la formule de Cockcroft & Gault ou de la formule aMDRD (préférentiellement).

■ La cystatine C

La cystatine C, polypeptide basique de 13 kDa (faible poids) est librement filtrée par le glomérule grâce à sa taille et sa charge positive. Elle est exprimée par toutes les cellules nucléées de l'organisme. Elle est réabsorbée par les cellules tubulaires proximales et totalement catabolisée. Sa clairance est intimement corrélée au DFG mesuré par la clairance du Chrome EDTA (l'une des méthodes de référence). Elle appartient à la superfamille des cystatines et est

	Echantillon urinaire : Protéinurie / créatininurie (mg/l) (g/l)	Echantillon urinaire : Protéinurie / créatininurie (mg/l) (mmol/l)	Urines des 24h : (mg/24h)
Normale	<30 mg/g	<2 mg/mmol	<30
Microalbuminurie	(albuminurie) 30-300	(albuminurie) 2-22	30-300
Protéinurie	≥300 mg/g	≥22 mg/mmol	≥300

Tableau 1 : Valeurs normales et pathologiques de la protéinurie des 24 heures suivant la méthode de dosage

synthétisée et sécrétée par toutes les cellules nucléées humaines. Elle n'est pas significativement influencée par l'âge et le sexe ou l'inflammation. Son taux sérique augmente considérablement dans l'insuffisance rénale et elle a été proposée comme marqueur endogène du DFG. L'un de ses avantages est qu'une diminution modérée du DFG est associée avec une augmentation importante de son taux sérique. Sa sensibilité est donc plus importante que celle du dosage de la créatinine chez le patient atteint de cancer mais sa performance diagnostique semble inférieure à celle de la formule de Cockcroft-Gault. Son intérêt a été documenté chez le sujet âgé, diabétique, transplanté ainsi que chez le patient atteint de cancer à la fois chez l'adulte et chez l'enfant^[6-9].

Il faut noter qu'une étude a mis en évidence le fait que les variations de la masse musculaire peuvent influencer le dosage de la cystatine C. Par ailleurs, plusieurs formules d'estimation du DFG à partir de la cystatine C ont été publiées^[10-12] mais aucune n'a été validée chez des patients atteints de cancer.

■ Dépistage et mesure de la protéinurie

La protéinurie est la manifestation la plus fréquente des maladies rénales. Lorsque la protéinurie est importante, les patients décrivent souvent leurs urines comme troubles et remarquent la présence de mousse, secondaire à la présence de protéines dénaturées. Les bandelettes urinaires permettent

de dépister facilement la protéinurie mais l'examen de référence pour la quantification était jusqu'à présent la protéinurie des 24 heures. La découverte d'une protéinurie des 24 heures positive associée à un dépistage à la bandelette négatif doit faire évoquer une protéinurie constituée de chaînes légères d'immunoglobulines. Compte tenu de la difficulté de réalisation et du caractère contraignant du recueil des urines des 24 heures, il devient de plus en plus accepté dans la communauté néphrologique d'utiliser le rapport protéine/créatinine ou albumine/créatinine comme équivalent de la protéinurie des 24 heures. Dans les urines collectées sur 24 heures, la quantité de protéines est normalement inférieure à 100 mg/jour (Tableau 1).

Définition de l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ses méthodes de mesure sont de réalisation complexe et nécessitent une infrastructure spécifique. Leur utilisation en pratique clinique courante en est limitée, d'où le recours à des méthodes d'estimation du DFG et plus particulièrement, la mesure de la créatininémie et les formules d'estimation de la fonction rénale telles que Cockcroft-Gault^[1] qui tient compte de l'âge, du sexe et du poids du malade, ou la formule aMDRD^[2] (abbreviated Modification of

Diet in Renal Disease formula) qui nécessite l'âge, le sexe, et la créatininémie du patient.

Ces dix dernières années, une définition internationale de l'insuffisance rénale, ou maladie rénale, a été élaborée. Ces travaux ont débuté aux Etats-Unis, menés par le groupe de travail KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) de la National Kidney Foundation et ont été ensuite repris et validés à l'international par le groupe de travail des KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)^[13, 14] (Tableau 2).

Un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m² signe une insuffisance rénale, que la réduction du DFG soit ou non accompagnée d'autres signes biologiques ou cliniques. L'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois et est irréversible. On parle d'insuffisance rénale terminale lorsque le DFG est inférieur à 15 ml/min/1,73 m².

Conclusion :

Comment évaluer la fonction rénale chez les patients atteints de cancer

Chez les patients atteints de cancer, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la fonction rénale du patient à l'aide, de préférence, de la formule aMDRD ou, à défaut, de la formule de Cockcroft-Gault. La recherche d'une protéinurie à la bandelette urinaire doit également être un examen de routine. En cas de bandelette positive, la détermination de la protéinurie des 24 heures à l'aide du calcul du rapport Protéinurie/Créatininurie sur un spot urinaire est un élément indispensable pour orienter le diagnostic. Rappelons que les études IRMA-1 et IRMA-2 ont démontré la forte préva-

Stade	DESCRIPTION	Fonction rénale (ml/min/1,73m ²)
risque élevé	Existence de facteurs de risque de maladie rénale (diabète, hypertension, antécédents familiaux, sujet âgé,...)	≥ 90
1	Atteinte rénale (protéinurie, taille des reins,...) et DFG normal	≥ 90
2	Atteinte rénale et réduction « légère » du DFG	60 à 89
3	Réduction « modérée » du DFG	30 à 59
4	Réduction sévère du DFG	15 à 29
5	Insuffisance rénale terminale (dialyse ou transplantation nécessaires)	< 15

Tableau 2 : Définition et Stratification de la maladie rénale chronique

lence de l'insuffisance rénale dans deux populations de près de 5000 patients atteints de cancer chacune. Dans ces deux études la créatininémie était rarement élevée (7% des patients) alors que la fréquence d'un DFG inférieur à 90 était de 50% et celle d'un DFG inférieur à 60 (insuffisance rénale de stade 3 ou plus) était de 12%^[15, 16]. Dans l'étude IRMA-2, les patients présentant une

insuffisance rénale de stade 3 ou plus (DFG < 60) présentait une survie significativement réduite par rapport aux patients dont le DFG était supérieur à 60 : HR de 1,27 dans la population globale et de 1,42 dans la population des patients non-métastatiques^[16]. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976. 16(1): p. 31-41.
- Levey, A.S., 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. *Ann Intern Med*, 1999. 130(6): p. 461-70.
- Holweber, K., et al., Novel algorithm for more accurate calculation of renal function in adults with cancer. *Ann Pharmacother*, 2008. 42(12): p. 1749-57.
- Kleber, M., et al., Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice. *Ann Oncol*, 2007. 18(5): p. 950-8.
- Dawood, S. and A.U. Buzdar, The Seidman article reviewed. *Oncology*, 2006. 20(9): p. 991-992+997.
- Stabuc, B., et al., Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem*, 2000. 46(2): p. 193-7.
- Seronie-Vivien, S., et al., Contribution of the MDRD equation and of cystatin C for renal function estimates in cancer patients. *Med Oncol*, 2006. 23(1): p. 63-73.
- Al-Tonbary, Y.A., et al., Pretreatment cystatin C in children with malignancy: can it predict chemotherapy-induced glomerular filtration rate reduction during the induction phase? *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004. 26(6): p. 336-41.
- Bardi, E., et al., Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol*, 2004. 19(10): p. 1145-7.
- Filler, G. and N. Lepage, Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol*, 2003. 18(10): p. 981-5.
- Le Bricon, T., et al., Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem Lab Med*, 2005. 43(9): p. 953-7.
- Rule, A.D., et al., Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*, 2006. 69(2): p. 399-405.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(2 Suppl 1): p. S1-266.
- Levey, A.S., et al., Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2005. 67(6): p. 2089-100.
- Launay-Vacher, V., et al., Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer*, 2007. 110(6): p. 1376-84.
- Janus, N., et al., Prevalence of renal insufficiency in cancer patients: Data from the IRMA-2 study. *J Clin Oncol*, 2009. 27(15): p. abstr 9559.

Apport de l'orthophonie à la prise en charge des patients en oncologie

EVELYNE BRETAGNE - Orthophoniste, Institut de Cancérologie Gustave Roussy - Villejuif

résumé

Les séquelles des interventions et des traitements des cancers sont généralement lourdes. Dans les cancers ORL, elles entraînent la plupart du temps des troubles de la voix, de la parole et de la déglutition altérant, parfois à distance, la qualité de vie du patient. La prise en charge de ces troubles nécessite souvent l'intervention de l'orthophoniste afin de réhabiliter par un travail de rééducation et de techniques adaptées les fonctions essentielles que sont la communication et l'alimentation. Les traitements des cancers pulmonaires ou des tumeurs cérébrales peuvent aussi provoquer des dysfonctionnements nécessitant une rééducation. Au-delà de la technique l'objectif de l'orthophoniste est d'aider à l'amélioration de la qualité de vie du patient.

mots-clés

Rééducation,
Voix,
Parole,
Déglutition,
Qualité de vie

« L'orthophonie consiste à prévenir, évaluer et prendre en charge (...) par des actes de rééducation les troubles de la voix, de la parole et du langage écrit et oral... » (Décret n° 2202-721 du 02 mai 2002). Pour la plupart des gens, l'orthophonie s'adresse aux enfants présentant des difficultés d'orthographe, des retards de langage ou des troubles de l'articulation.... Le domaine de l'orthophonie est plus vaste. En oncologie, l'orthophoniste intervient de façon plus spécifique dans la prise en charge de troubles de la voix, de l'articulation ou de l'alimentation orale après des interventions mutilantes ou des traitements lourds. C'est donc surtout en Chirurgie Cervico Faciale et en ORL que le rôle de l'orthophoniste est le plus important. Mais l'on pourra faire appel à il/elle aussi dans les troubles séquellaires d'atteinte neurologique, pulmonaire ou thyroïdienne. L'orthophoniste évalue, rééduque, réhabilite, ré adapte. Cette prise en charge se décline sur trois grands axes : la voix, la parole et la déglutition.

La voix

Moyen de communication, et d'expression de la personnalité et des sentiments, le patient peut en être totalement privé à la suite d'une laryngectomie totale. Il faut alors mettre en

place une voix de remplacement trachéo ou oro œsophagienne afin de lui redonner la possibilité de communiquer autrement que par l'écriture, et de se faire entendre. Apprentissage long, difficile qui doit être débuté le plus tôt possible et dont le résultat n'est pas toujours à la hauteur des espérances du patient et de son entourage. Cette rééducation peut s'effectuer soit sous forme de stage en Centre Spécialisé soit chez une orthophoniste libérale habituée à ce type de prise en charge. Les deux possibilités pouvant être complémentaires.

La laryngectomie partielle, si elle ne prive pas de la voix, la modifie suffisamment pour que le patient soit gêné dans son quotidien ; la rééducation en re-sonorisant la voix et en l'intensifiant, permettra d'optimiser la qualité vocale. Elle peut débuter lors de l'hospitalisation post opératoire et doit se poursuivre après la sortie. C'est une prise en charge qui peut parfois être longue.

Dans les cancers de la thyroïde ou du poumon il n'est pas rare de voir apparaître des troubles vocaux temporaires (après thyroïdectomie) ou plus durables (dans les cancers du poumon) entraînant une dysphonie importante. La prise en charge orthophonique permettra d'améliorer la qualité vocale et respiratoire du patient. Ce sont des prises en charge plus ponctuelles visant surtout à réduire les séquelles des traitements.

La parole

Certaines interventions au niveau de la cavité buccale comme les glossectomies ou les pelvimandibulectomies perturbent l'élocution et par conséquent la compréhension du discours. Un travail de re-mobilisation de structures restantes, puis des exercices sur l'articulation permettront d'améliorer progressivement l'intelligibilité du patient.

Cette rééducation fonctionnelle devra être débutée le plus tôt possible.

Une des séquelles des traitements par radiothérapie, particulièrement dans les cancers de l'oropharynx et du cavum, est une diminution de la mobilité mandibulaire celle-ci peut s'installer progressivement, parfois à distance de la fin du traitement, et altérer en outre l'intelligibilité du patient. Une prise en charge débutée assez tôt, voire dès le début du traitement, avec des exercices de mobilisation active permet de prévenir l'installation d'un trismus ou de le limiter et de conserver une ouverture buccale confortable pour le patient

Les suites des traitements des tumeurs cérébrales (chirurgie et/ou radiothérapie) peuvent entraîner des difficultés d'élocution ou une détérioration de l'expression orale ou écrite nécessitant l'intervention de l'orthophoniste afin d'évaluer les troubles et de mettre en place une prise en charge adaptée.

La déglutition

Les troubles de la déglutition varient d'une intervention à l'autre selon les modifications anatomiques et fonctionnelles qu'elles entraînent.

Si il n'y a aucun trouble après une laryngectomie totale, la chirurgie partielle du larynx, parce qu'elle modifie la région anatomique intéressant le deuxième temps de la déglutition, occasionne un dysfonctionnement de la fermeture laryngée entraînant un risque de fausses routes majeur.

Les modifications physiologiques qu'entraînent les interventions bucco-pharyngées perturbent quant à elles le premier de temps de la déglutition (mastication, propulsion du bol alimentaire et gêne à la protection de sphincter laryngé par déficit du recul de la base de langue). La prise en charge de ces troubles va s'effectuer simultanément sur deux plans:

> **la (re)mobilisation** efficace des structures restantes par des exercices appropriés (praxies, mobilisation laryngée)

> **les essais de déglutition** avec un choix de textures et de postures adaptées.

Ces prises en charge, qui généralement débutent lors de l'hospitalisation post opératoire, peuvent quelque fois se poursuivre au-delà. Rééducation parfois longue dont l'objectif est de permettre au patient de retrouver une déglutition la plus fonctionnelle possible et une alimentation la plus proche de la normale.

Il est fréquent de voir apparaître des difficultés de déglutition au cours de la radiothérapie ou à distance de celle-ci. Le patient exprime alors une impossibilité à s'alimenter oralement.

Dans ce contexte il faut d'abord faire une évaluation des troubles mécaniques et des possibilités alimentaires (texture normale, mixée, liquide). Puis mettre en place une prise en charge sous forme de suivi ponctuel et/ou téléphonique avec une reprise progressive de l'alimentation orale s'il n'y a aucun trouble du mécanisme mais plutôt une gêne liée aux effets de la radiothérapie ou de la chimiothérapie (asialie, manque d'appétit, nausées).

Si il existe un vrai dysfonctionnement du mécanisme de la déglutition pouvant entraîner des risques vitaux (fausses routes, perte pondérale), une prise en charge classique est alors nécessaire (exercices et essais). Prise en charge qu'il est préférable d'envisager en centre de rééducation : la rééducation est plus intensive et plus sécurisante pour le patient.

Conclusion

L'orthophoniste est avant tout un rééducateur, en oncologie son rôle est d'évaluer les troubles et de permettre, par un ensemble de techniques adaptées, la réhabilitation ou la réadaptation de fonctions essentielles perturbées par des traitements lourds. Mais au-delà des actes de rééducation, la prise en charge orthophonique c'est aussi une écoute, un soutien, une ré-assurance permettant au patient une meilleure ré-insertion familiale, sociale et professionnelle et une qualité de vie la plus satisfaisante possible. L'orthophoniste n'est qu'un maillon d'une prise en charge multidisciplinaire ■

Conflits d'intérêts : aucun

Savoir Prescrire : spray nasal de fentanyl pectiné (PecFent®)

MARIO DI PALMA - Département Ambulatoire, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

Fentanyl et accès douloureux paroxystiques liés au cancer

Le fentanyl est un opioïde puissant qui a des propriétés antalgiques bien connues et est utilisé depuis de nombreuses années d'abord par voie transcutanée sous forme de patch, par voie intraveineuse et plus récemment par voie transmuqueuse orale et nasale.

De par ses propriétés lipophiles, le fentanyl a la capacité d'être rapidement absorbé par les muqueuses permettant un passage sanguin et un soulagement rapide des douleurs. L'administration par voie transmuqueuse, orale ou nasale du fentanyl limite le phénomène de premier passage hépatique et l'inactivation du principe actif (son métabolisme est essentiellement hépatique, sous l'action du cytochrome CYP3A4). Toutefois il convient de noter qu'avec les formes transmuqueuses orales la fraction déglutée non désirable du produit est plus importante qu'avec la voie nasale, accord professionnel, des trois sociétés savantes AFSOS, SFAP et SFETD (revue Douleurs février 2012).

Il existe actuellement 3 présentations du fentanyl par voie transmuqueuse buccale (bâtonnet ou comprimé), et 2 présentations de fentanyl en spray nasal. PecFent® est le plus récemment disponible.

La plupart des patients présentant des douleurs cancéreuses souffrent en fait de douleurs chroniques, plus ou moins permanentes malgré un traitement de fond considéré comme stable et équilibré, sur lesquelles viennent se greffer des « crises » chroniques aiguës, de survenue souvent brutale, prévisibles ou non prévisibles, spontanées ou provoquées, appelées « accès douloureux paroxystique » ou en anglais « breakthrough pain ». Les opioïdes par voie orale (Morphine, Oxycodone et Hydromorphone) ont un délai d'action en moyenne de 30 à 45 minutes, parfois plus, ce qui fait que le paroxysme de l'accès douloureux peut être atteint avant que le traitement ne commence à être efficace.

Le fentanyl par voie transmuqueuse, du fait de sa rapidité d'action (10 à 15 minutes), est particulièrement indiqué dans le traitement de ces accès douloureux paroxystiques liés au cancer. Il faut noter que si le produit actif est le même (citrate de fentanyl), les 5 galéniques actuellement disponibles ne sont pas interchangeables sans qu'un processus de titration complet soit refait systématiquement pour toute initiation ou changement de traitement (accord professionnel des trois sociétés savantes AFSOS, SFAP et SFETD, revue Douleurs, février 2012) et bon usage des fentanyl transmuqueux (HAS, septembre 2011).

Place de PecFent®

Le fentanyl en spray nasal pectiné est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients déjà traités par des opioïdes à libération prolongée (voie transcutanée ou orale) en traitement de fond et stabilisés, c'est-à-dire présentant au plus, 4 accès douloureux paroxystiques par jour. On rappelle que, par définition, la survenue de plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour, entraîne la réévaluation systématique du traitement opioïde de fond.

Les patients doivent recevoir au moins 60 mg par jour de Morphine orale ou 25 microgrammes par heure de Fentanyl transdermique ou 30 mg d'Oxycodone ou 8 mg d'Hydromorphone et ce pendant au moins une semaine à doses stables.

L'originalité de la galénique de PecFent® repose sur l'utilisation de pectine qui permet un contact relativement homogène entre le fentanyl et la muqueuse nasale sous forme d'une couche gélatineuse fine (la pectine se gélifie au contact des ions calcium de la muqueuse nasale), permettant une libération plus progressive du principe actif.

PecFent® est disponible en 2 présentations, 100 microgrammes par pulvérisation et 400 microgrammes par pulvérisation. Chaque flacon

permet de délivrer 8 doses. Un compteur de dose spécifique permet au patient et à l'équipe soignante de suivre précisément le traitement.

Le développement de PecFent® a fait l'objet de 3 études prospectives pivotales de phase III, une étude en double aveugle *versus* placebo⁽¹⁾, une étude comparative en double aveugle *versus* morphine orale à libération immédiate⁽⁵⁾ et une étude de tolérance et d'efficacité sur le long terme avec un suivi de 4 à 24 mois^(2,3).

Les effets secondaires rapportés avec PecFent® sont ceux habituellement observés avec les opioïdes : troubles digestifs à type de nausées et vomissements, sensations vertigineuses, constipation, céphalées, vertiges et étourdissements. Les réactions indésirables potentielles les plus graves associées aux morphiniques qui peuvent survenir en cas de surdosage sont : la dépression respiratoire, l'hypotension et l'état de choc.

Par ailleurs, il convient de noter que la tolérance nasale de PecFent® est tout à fait satisfaisante selon les données rapportées dans les essais cliniques qu'elle soit évaluée par les patients ou par les médecins.

Utilisation pratique

Il n'y a pas de relation linéaire entre la dose de fentanyl transmuqueux nécessaire pour soulager un patient lors d'un accès douloureux paroxystique et la dose de traitement de fond que ce patient reçoit. Une procédure de titration est obligatoire pour toute initiation d'un nouveau traitement : il est nécessaire de commencer par la dose la plus faible et d'augmenter ensuite progressivement les doses par palier afin de déterminer précisément la dose minimale efficace et bien tolérée.

Avec PecFent®, la dose initiale est de 100 microgrammes, soit une pulvérisation dans une narine. Si la dose est insuffisante, il ne faut pas administrer une nouvelle dose mais, lors de l'accès

douloureux paroxystique suivant, passer à la dose supérieure, c'est-à-dire une pulvérisation de 100 microgrammes dans chaque narine. Conformément aux modalités des essais cliniques, la possibilité d'administration d'une deuxième dose de PecFent® dans les 15 à 30 minutes suivant la première administration n'a pas été prévue lors de la procédure de titration^(1,2,3,5). Il convient cependant de noter qu'une fois les patients titrés avec succès : plus de 94 % d'entre eux n'ont pas besoin de traitement de secours et 90 % conservent la même posologie pour traiter chaque crise douloureuse au cours des 4 mois de suivi prévus dans l'étude au long cours^(2,3). Si au bout de 30 minutes environ, le soulagement est satisfaisant, c'est cette même dose qui sera retenue pour traiter les accès douloureux paroxystiques suivants. Dans le cas contraire, le patient s'administrera une pulvérisation de 400 microgrammes lors de l'épisode suivant, en cas de soulagement incomplet persistant, la prochaine dose administrée pour l'épisode

suivant sera de 1 pulvérisation de 400 microgrammes dans chaque narine, soit 800 microgrammes au total

La dose maximale étudiée par prise de PecFent® a été de 800 microgrammes, une pulvérisation de 400 microgrammes dans chaque narine. Il est recommandé d'attendre 4 heures avant de ré-administrer une nouvelle dose de traitement.

Un patient qui serait amené à s'administrer de façon répétée plus de 4 prises par jour de traitement doit rapidement contacter son médecin traitant pour réévaluer la situation.

PecFent® n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou en cas d'insuffisance rénale et hépatique, bien que dans les études cliniques il ne semble pas y avoir de toxicité particulière chez ce type de patient. ■

Comment prescrire

Médicament stupéfiant – ordonnance sécurisée

- Durée de prescription inférieure ou égale à 28 jours
 - Durée de délivrance limitée à 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une fois »
 - Présentation au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de rédaction pour une délivrance complète de l'ordonnance
- Décret n°2007-157 du 5 février 2007 modifiant le Code de la Santé Publique (JO du 7 février 2007)

Exemple d'ordonnance d'une initiation par PecFent®

La dose initiale de PecFent® pour traiter les accès douloureux paroxystiques est toujours de cent microgrammes, y compris chez les patients traités jusqu'alors avec d'autres produits à base de fentanyl.

> Titration : Obtention de la dose efficace

- En cas d'accès douloureux, une pulvérisation de cent microgrammes dans une narine. Si soulagement satisfaisant, garder ce dosage. Si soulagement insuffisant, deux pulvérisations de cent microgrammes, une dans chaque narine, lors du prochain accès douloureux paroxystique. Si soulagement satisfaisant, garder ce dosage.

Traitement maximum de quatre pics douloureux par jour, QSP sept jours : sept flacons.

La dose efficace de PecFent® doit être évaluée avec le patient au bout de quelques jours et cette dose peut être adaptée, à la hausse ou à la baisse, si nécessaire avec le médecin.

En cas de non soulagement avec une pulvérisation de cent microgrammes dans chaque narine, veuillez contacter votre médecin.

> Après obtention de la dose efficace Traitement maximum de quatre pics douloureux par jour.

Si la dose efficace est de une pulvérisation de cent microgrammes pour traiter un accès douloureux : **délivrer quatorze flacons pour vingt-huit jours** (à délivrer en une seule fois). Si la dose efficace est de deux pulvérisations de cent microgrammes, une dans chaque narine, pour traiter un accès douloureux : **délivrer vingt-huit flacons pour vingt-huit jours** (à délivrer en une seule fois).

En cas de traitement de plus de quatre accès douloureux par jour, contactez rapidement votre médecin.

Pour un complément d'information, se référer au RCP disponible sur le site internet de l'AFSSAPS.

Références

- 1- Russell K. Portenoy, Allen W. Burton et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain Pain (2010); doi:10.1016/j.pain.2010.07.028
- 2- Russell K. Portenoy MD, William Raffaeli MD et al. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients Journal of Opioid Management 2010, 319-328
- 3- Radbruch L, Torres LM, Ellershaw J et al. Long-term tolerability, efficacy and acceptability of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain Support Care Cancer – DOI 10.1007/s00520-11-1124
- 4- Watts P, Smith A, Pecsics, in situ gelling system for optimized nasal drug delivery Expert opinion Drug delivery (2009) 6 5
- 5- Davies A, Fallon M Consistency of efficacy, patient acceptability and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate release morphine sulfate in breakthrough cancer pain

>>> En pratique

Pour le médecin

- PecFent® est une nouvelle présentation du fentanyl en spray nasal indiqué dans les accès douloureux paroxystiques liés au cancer. L'originalité de la galénique est basée sur une technique de gélification de la pectine au contact des ions calcium de la muqueuse nasale. Ceci permet d'obtenir une diffusion rapide et modulée du fentanyl en adéquation avec la chronologie des accès douloureux paroxystiques liés au cancer⁽⁴⁾. La prescription doit être faite sur ordonnance sécurisée comme pour tous les opioïdes, limitée à 28 jours, avec délivrance fractionnée à 7 jours, sauf en cas de mention « délivrance en une fois ».

- PecFent® n'est pas recommandé en cas d'épistaxis, ou d'antécédent de radiothérapie des fosses nasales.

L'association à un traitement vaso-constricteur nasal n'est pas recommandée.

Pour le patient

- PecFent® est un spray nasal. Il est recommandé de bien suivre le mode d'emploi et les instructions données par le médecin. En cas de survenue de plus de 4 « crises » douloureuses par jour, il est nécessaire pour le patient de contacter son médecin traitant.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : PecFent® 100 µg et 400 µg/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale (pulvérisation nasale de fentanyl pectiné). **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque ml de solution contient 1 000 µg ou 4 000 µg de fentanyl (sous forme de citrate), administré par le système de gélification PecSys®. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES*** : PecFent® est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. Les patients sous traitement opioïde de fond sont ceux prenant au moins 60 mg/jour de morphine par voie orale, au moins 25 µg/h de fentanyl transdermique, au moins 30 mg/jour d'oxycodone, au moins 8 mg/jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde depuis au moins une semaine. **Posologie et mode d'administration*** : instauration et suivi du traitement par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer. Détermination individuelle de la posologie optimale de PecFent® pour chaque patient, c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique recherché avec un minimum d'effets indésirables. *Dose initiale* : une pulvérisation de 100 µg ; les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre épisode d'ADP par PecFent®. *Titration* : si la dose initiale prescrite est insuffisante, il pourra être demandé au patient de procéder à deux pulvérisations de 100 µg (une dans chaque narine) lors du prochain épisode d'ADP. Si cette dose n'est pas efficace, il est possible de prescrire au patient un flacon de PecFent® 400 µg/pulvérisation et de lui demander de passer à une seule pulvérisation de 400 µg lors de son prochain épisode d'ADP. Si cette dose n'est pas efficace, le patient peut passer à deux pulvérisations de 400 µg (une dans chaque narine). Une fois la dose efficace déterminée, celle-ci doit être confirmée sur deux épisodes consécutifs d'ADP. *Traitement d'entretien* : une fois la dose efficace établie pendant la phase de titration, les patients doivent continuer à prendre cette dose sans dépasser la posologie maximale de 4 doses par jour. *Réajustement de la dose* : en général, la dose d'entretien de PecFent® ne doit être augmentée que si la dose utilisée n'apporte pas un soulagement de la douleur satisfaisant lors de plusieurs accès consécutifs. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement opioïde de fond si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures. *Arrêt du traitement* : immédiatement si le patient ne présente plus d'ADP. Le traitement de la douleur chronique de fond doit être maintenu. **Contre-indications** : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Utilisation chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement opioïde. Dépression respiratoire sévère ou bronchopneumopathie obstructive sévère. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** : risque de dépression respiratoire. Possibilité d'effets indésirables plus graves en cas de BPCO. Administration avec précaution chez les patients sensibles aux effets intracrâniens de l'hypercapnie, notamment ceux présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Utilisation avec précaution chez les patients présentant une bradycardie. Prudence chez les patients insuffisants rénaux modérés à sévères. Risque d'accoutumance et de dépendance physique et/ou psychologique lors de l'administration répétée d'opioïdes. En cas d'épisodes récurrents d'épistaxis ou de gêne au niveau de nez, envisager une autre voie d'administration. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions***. **Grossesse et allaitement***. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines***. **Effets indésirables*** : les effets indésirables attendus sont les effets typiques des opioïdes. Le plus souvent, disparition ou diminution d'intensité avec la poursuite du traitement, une fois la titration réalisée avec succès. Les plus graves : dépression respiratoire ou circulatoire, hypotension, état de choc. **Surdosage*** : les symptômes attendus d'un surdosage de fentanyl par voie nasale devraient être de même nature que ceux du fentanyl par voie intraveineuse et des autres opioïdes. Ils résultent de son action pharmacologique, l'effet majeur le plus grave étant la dépression respiratoire. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**. **Propriétés pharmacodynamiques*** : analgésique opioïde, code ATC : N02A B03. **Propriétés pharmacocinétiques***. **Données de sécurité précliniques***. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES**. **Liste des excipients***. **Durée et précautions particulières de conservation*** : 3 ans. Après ouverture : 14 jours. Après dernier déclenchement de la pompe : 5 jours. Il doit être recommandé au patient d'inscrire la date de première utilisation dans l'espace prévu à cet effet sur l'étiquette de l'emballage extérieur avec sécurité enfant. **Nature et contenu de l'emballage extérieur*** : flacon (verre transparent de type I) muni d'une pompe doseuse avec compteur de doses sonore et capuchon de protection, dans un emballage extérieur avec sécurité enfant formant coque. **Précautions particulières d'élimination*** : remettre systématiquement les flacons utilisés ou non utilisés dans leur emballage extérieur avec sécurité enfant et les rapporter à la pharmacie. **CONDITIONS DE PRESCRIPTIONS ET DE DÉLIVRANCE**, stupéfiant : prescription limitée à 28 jours. Délivrance limitée à 7 jours sauf mention expresse du prescripteur. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. **Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché** : • **100 µg/pulvérisation** : 34009 496 663 3 1 - boîte de 1 flacon de 8 pulvérisations • **400 µg/pulvérisation** : 34009 496 666 2 1 - boîte de 1 flacon de 8 pulvérisations. Prix Public TTC : 59,96 €. Remb. Séc. Soc. 65%. Agréé Coll. **Date de première autorisation** : 31/08/2010. **Exploitant** : Archimedes Pharma France, 10-12 rue du Sergent Bobillot 92400 COURBEVOIE. Tél : 01 55 70 23 20 - Fax : 01 55 70 23 23

E-mail : informationmedicaleFR@archimedespharma.com

*Pour une information complète, se référer au RCP disponible sur le site internet de l'AFSSAPS

Pour toute demande d'information médicale, merci de contacter le département Affaires Médicales d'Archimedes Pharma France : Tél. : 01 55 70 23 20 - Fax : 01 55 70 23 23

ARCHIMEDES PHARMA FRANCE met à disposition des documents d'information pour favoriser le bon usage de PecFent® sur le site internet www.douleurarchimedespharma.com

