



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2015

FACULTE DE PHARMACIE DE NANCY

THESE

Pour l'obtention du

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 4 Décembre 2015

Apport du pharmacien en oncogériatrie.
Illustration à travers la prise en charge du cancer du sein
de la femme âgée traité par inhibiteurs de l'aromatase

Par Mademoiselle **Chloé HAUPLOMB**

Née le 1^{er} mars 1990

Membres du Jury

Président et co-directeur : Monsieur François BONNEAUX, Maître de conférences

Directeur : Docteur Hubert ROUSSELOT, Praticien hospitalier, Oncogériatre

Juges : Monsieur Emile CHENOT, Pharmacien
Madame Patricia GUIRLINGER, Pharmacien

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS**Section****Discipline d'enseignement****PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAILOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Hubert ROUSSELOT,

Oncogériatre à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, directeur de thèse.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, d'avoir participé à sa réalisation et de m'avoir encadrée. Je tiens également à vous remercier pour votre confiance ainsi que pour le temps précieux que vous m'avez accordé.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur François BONNEAUX,

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy, président du jury et co-directeur de thèse.

Merci d'avoir fait l'honneur de codiriger cette thèse et d'en présider son jury.

Veuillez accepter ici le témoignage sincère de mon respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur Emile CHENOT,

Pharmacien à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Merci pour votre implication et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame Patricia GUIRLINGER,

Pharmacien d'officine.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce projet et pour votre gentillesse.

Veuillez trouvez ici, l'expression de mes sentiments respectueux.

A Mireille KEMP,

Infirmière à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Je vous remercie pour vos conseils et votre participation.

A Julie et à toutes les personnes du SISSPO (Service Interdisciplinaire de Soins de Support pour Patients en Oncologie),

Merci pour votre accueil et votre gentillesse.

Merci à tous mes professeurs de la Faculté de Pharmacie de Nancy pour m'avoir transmis leurs savoirs et leur intérêt pour les sciences de la vie et de la santé.

Merci à tous mes Maîtres de Stages pour m'avoir communiqué leur passion du métier.

*A mes parents, merci pour ce que vous êtes et ce que vous faites pour nous.
Voir l'amour et la fierté dans vos yeux est ma plus belle récompense.*

*A mes sœurs Valentine et Alice,
Je vous aime plus que tout.*

*A Nicolas, merci pour ton soutien, tes encouragements, ta patience
et bien plus encore... Avec tout mon amour.*

*A Delphine, Sonia, Clément, Sophie, Sarah, Alex, Tiphaine, Margaux et les autres,
Merci pour ces six années géniales et inoubliables.*

*A Jean-Claude et Gladys,
Merci pour votre aide, votre soutien et votre gentillesse.*

*A toi, Victor, il n'y a pas une fois où je n'ai pas pensé à toi en poussant les portes de l'ICL.
Tu resteras à jamais dans mes pensées.*

TABLE DES MATIERES :

Table des matières	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	

PARTIE I : ONCOGERIATRIE

1. Concept :	9
1.1 Définition :	9
1.2 Epidémiologie:	10
1.3 Projet de vie de la patiente et parcours de soins :	11
2. La patiente âgée :	12
2.1 Définition de la patiente âgée :	12
2.2 Droits de la patiente âgée et questionnements éthiques:	14
3. L'oncogériatrie en France :	15
3.1 Plans cancer :	15
3.2 Unités en oncogériatrie :	16
4. Evaluation gériatrique standardisée :	17
4.1 Le G8 : un outil de dépistage :	20
4.2 Déroulement de l'évaluation gériatrique approfondie :	21

PARTIE II : CANCER DU SEIN DE LA FEMME AGE

1. Particularités du cancer du sein de la femme âgée :	26
1.1 Particularités liées au vieillissement :	26
1.1.1 Particularités physiologiques :	26
1.1.2 Particularités pharmacocinétiques :	28
1.1.3 Particularités pharmacodynamiques :	32
1.1.4 Particularités cliniques :	32
1.2 Particularités du cancer du sein de la femme âgée :	34
1.2.2 Généralités :	34
1.2.3 Physiopathologie :	36
1.2.4 Décision thérapeutique :	36
2. Prise en charge thérapeutique :	38

2.1	Traitement locorégional :	38
2.1.1	Chirurgie :	38
2.1.2	Radiothérapie :	38
2.2	Traitement médical adjuvant :	39
2.2.1	Chimiothérapie :	40
2.2.2	Anticorps monoclonaux :	41
2.2.3	Hormonothérapie :	41
2.3	Traitement médical néo-adjuvant :	43
2.3.1	La chimiothérapie :	43
2.3.2	L'hormonothérapie :	43
2.4	Cancer du sein métastatique :	44
2.5	Traitement palliatif :	44
3.	Prise en charge non médicamenteuse :	45
3.1	Reconstruction mammaire :	45
3.2	Soins de supports :	45
3.3	Suivi :	46

PARTIE III : INHIBITEURS DE L'AROMATASE ET RISQUE IATROGENE

1.	Polymédication de la personne âgée cancéreuse :	48
1.1	Polymédication et consommation de médicaments :	48
1.2	Risque iatrogène :	50
1.3	Perspectives d'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des personnes âgées :	53
1.3.1	Prescription :	53
1.3.2	Dispensation :	54
1.3.3	Observance :	55
1.3.4	Contrôle de l'automédication : place du pharmacien.....	58
1.3.5	Listes de médicaments potentiellement inappropriés :	58
2.	Les inhibiteurs de l'aromatase :	59
2.1	Pharmacologie :	59
2.1.1	L'aromatase :	59
2.1.2	Les inhibiteurs de l'aromatase :	60
2.2	Inhibiteur de l'aromatase ou Tamoxifène ?	62
2.3	Tolérance :	62
2.3.1	Retentissement osseux des inhibiteurs de l'aromatase :	63
2.3.2	Prévention de la perte osseuse :	66
2.3.3	Usage des bisphosphonates :	68

2.3.4	Autres effets secondaires :	71
2.3.5	Pharmacovigilance :	74
2.4	Risque iatrogène sous inhibiteurs de l'aromatase :	74

PARTIE IV : APPORT DU PHARMACIEN EN ONCOGERIATRIE

1.	Place actuelle du pharmacien en oncogériatrie :	77
1.1	Aux Etats Unis :	77
1.2	En France :	78
2.	Pharmacien hospitalier :	79
2.1	Prévention de la iatrogénie médicamenteuse :	79
2.2	Prévention des troubles osseux liés aux inhibiteurs de l'aromatase :	80
2.3	Education thérapeutique de la patiente :	81
2.4	Intérêt d'une intervention pharmaceutique :	82
2.5	Elaboration d'un support pour l'évaluation pharmaceutique :	83
3.	Pharmacien d'officine :	83
3.1	Généralités :	83
3.2	Prévention et gestion des effets indésirables à l'officine :	88
3.3	Rôle du pharmacien dans l'observance du traitement par IA :	89
3.4	Pharmacien et conciliation thérapeutique :	90
3.5	Interventions pharmaceutiques :	91
3.6	Entretien pharmaceutique à l'officine	92

Conclusion

Annexes

Bibliographie

Références Internet

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Carte de répartition des unités en oncogériatrie en France en août 2013 (INCa)	17
Figure 2 : Outil Oncodage ou G8 (INCa septembre 2012)	21
Figure 3 : Etapes de la pharmacocinétique et facteurs pouvant l'influencer.	28
Figure 4 : (à gauche) Répartition des patients en fonction des résultats du G8 [ONCOLOR 2014].	37
Figure 5 : (à droite) Répartition des patients dans les différents groupes gériatriques (selon Balducci) en fonction des résultats de l'EGS. [ONCOLOR 2014].	37
Figure 6 : Arbre décisionnel pour le traitement par hormonothérapie du cancer du sein. [ONCOLOR, 2014]	42
Figure 7 : Structure stéroïde de l'exémestane, inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (type I) et analogue de l'androstènedione. [Yahiaoui, 2005]	61
Figure 8 : Structures variées et triazolées des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (type II), à gauche l'anastrozole et à droite le létrozole. [Yahiaoui, 2005]	61
Figure 9 : Lien entre concentration en vitamine D après 3 mois de traitement par inhibiteur de l'aromatase et pourcentage de perte de densité minérale osseuse (BMD) au bout d'un an. [Servitja S., et al. 2015]	67
Figure 10 : Proposition de prise en charge des patientes recevant un inhibiteur de l'aromatase en fonction de la densité minérale osseuse. [Debiais, 2011].	68
Figure 11 : Interactions entre les professionnels de santé, autour du patient, dans la prévention des risques iatrogènes. [Aapro M., Audisio R., Hurria A., et al. 2010].	77

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Taux d'incidence du cancer pour 100 000 personnes et en fonction de la tranche d'âge et du sexe, en 2012. [INCa. 2013].....	10
Tableau II : Survie brute et nette (%) du cancer du sein, à 1, 3, 5 et 10 ans en fonction de l'âge. [INVS 2013].....	11
Tableau III : Recommandations concernant le choix de l'hormonothérapie dans le cancer du sein [HAS, 2010]	42
Tableau IV : Classification des inhibiteurs de l'aromatase.....	60
Tableau VI : Classification des bisphosphonates.	69
Tableau VII : Indications des bisphosphonates	70
Tableau VIII : Fiche d'aide à la dispensation d'un inhibiteur de l'aromatase à l'officine.	86
Tableau IX : Gestion des effets indésirables à l'officine.	88

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADL	Activities of Daily Living
AIM	Accident Iatrogène Médicamenteux
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOG	Antenne d'OncoGériatrie
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BNPV	Base Nationale de PharmacoVigilance
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale of Geriatrics
COMEDIMS	COmission du MEDicament et des DIpositifs Médicaux Stériles
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DMO	Densité Minérale Osseuse
EAL	Exploration d'une Anomalie Lipidique
EGA	Evaluation Gériatrique Approfondie
EGS	Evaluation Gériatrique Standardisée
EIM	Evènement indésirable médicamenteux
EMA	European Medicines Agency
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
GDS	Geriatric Depression Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL-cholestérol	High Density Lipoprotéine cholestérol
HEDIS	Healthcare Effectiveness Data and Information Set
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor-2
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-Coenzyme A
HPST	Hôpital Patient Santé Territoire
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICL	Institut de Cancérologie de Lorraine
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique

LDL-cholestérol	Low Density Lipoprotein cholestérol
LH	Luteinizing Hormone (ou Hormone Lutéinisante)
LH-RH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
mmHg	Millimètre de Mercure
MMS	Mini Mental Status
MNA	Mini Nutritional Assessment
MPI	Médicaments Potentiellement Inappropriés
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NR	Non Renseigné
OMeDIT	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAM	Problèmes Associés aux Médicaments
PAS	Pression Artérielle Systolique
PPS	Programme Personnalisé de Soins
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RH	Récepteurs Hormonaux
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
SFAP	Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs
SNC	Système Nerveux Central
TDM	TomoDensitoMètrie
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TMS	Troubles Musculo-Squelettiques
UCOG	Unité de Coordination en OncoGériatrie
ULCOG	Unité Lorraine de Coordination en OncoGériatrie
UPCOG	Unité Pilote de Coordination en OncoGériatrie

INTRODUCTION :

Près d'un tiers des cancers touche des personnes âgées de plus de 75 ans et d'après les projections démographiques, cette proportion devrait atteindre 50% d'ici 2050 [INCa 2009]. Les enjeux en termes de santé publique sont importants puisque cette population nécessite une prise en charge oncogériatrique spécifique, faisant intervenir différents professionnels de santé et nécessitant des moyens adaptés. Cette problématique a d'ailleurs été intégrée dans les différents plans cancers successifs lancés par le gouvernement et des unités de coordination en oncogériatrie (UCOG) ont été créées.

Parallèlement à ce phénomène, le pharmacien, s'est vu attribuer de nouvelles missions de santé publique à travers la loi HPST de 2009. Avec ces nouvelles responsabilités, son intégration dans les UCOG et la mise sur le marché de nombreuses spécialités anticancéreuses disponibles à l'officine, le pharmacien se doit de se former et d'apporter sa contribution au sein des équipes oncogériatriques et multidisciplinaires.

Afin de mettre en évidence l'apport du pharmacien, qu'il soit hospitalier ou officinal, dans une telle équipe, nous avons choisi l'exemple du cancer du sein de la femme âgée traité par inhibiteurs de l'aromatase (IA). Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme avec un taux d'incidence de 88,0 et un taux de mortalité de 15,7 pour 100 000 personnes-années en 2012 [INCa 2013]. Les inhibiteurs de l'aromatase sont, quant à eux, des traitements ambulatoires disponibles à l'officine, pour lesquels le pharmacien a un rôle important de conseil et de suivi.

Durant ce travail, nous avons consulté 74 dossiers de patientes âgées de l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL), pour qui un traitement du cancer du sein, quel que soit le stade, par inhibiteurs de l'aromatase était envisagé ou débuté depuis peu de temps. Cette étude observationnelle nous a permis de mettre en évidence les étapes du parcours de soins des patientes pour lesquelles l'intervention d'un pharmacien est nécessaire afin d'optimiser leur prise en charge.

Dans une première partie nous définirons l'oncogériatrie et nous aborderons les différents problèmes rencontrés dans la prise en charge des personnes âgées atteintes d'un cancer. Dans une seconde partie nous nous intéresserons aux particularités du cancer du sein de la femme âgée. Ensuite, une troisième partie sera consacrée aux inhibiteurs de l'aromatase et à leurs risques iatrogènes, notamment musculo-squelettiques. Enfin, dans la dernière partie de ce travail, nous mettrons en avant l'apport du pharmacien dans la prise en charge pluridisciplinaire du cancer du sein de la femme âgée traitée par inhibiteurs de l'aromatase suite aux investigations menées à l'ICL. Nous proposerons un support pour l'évaluation pharmaceutique des patientes par un pharmacien hospitalier, ainsi que des outils nécessaires à la dispensation des inhibiteurs de l'aromatase, à la réalisation d'entretiens pharmaceutiques et au suivi des patientes à l'officine.

PARTIE I : ONCOGERIATRIE :

1. Concept :

Le vieillissement de la population est un phénomène démographique majeur. L'âge est un des facteurs de risques principaux de développer un cancer. Ce dernier est de plus en plus considéré comme une maladie du sujet âgé. L'évolution démographique contribue à une augmentation considérable des cas de cancer chez les sujets âgés. Le taux d'incidence des cancers chez les femmes de 65 ans et plus était de 1278,4 pour 100 000 personnes en 2012, alors que celui des cancers chez les femmes tous âges confondus, la même année, était de 252,2 pour 100 000 personnes-années [INCa 2013]. Ainsi, de nos jours près d'un tiers des cancers concerne des personnes âgées de plus de 75 ans. Le cancer du sujet âgé est donc un problème de santé publique actuel qui va s'amplifier dans les années à venir.

C'est suite à ces constations que le gouvernement a intégré ce sujet dans ses différents plans cancers et que l'Institut National du Cancer (INCa) a mis en place sur le territoire français des unités de coordination en oncogériatrie (UCOG) dont les objectifs sont d'adapter les traitements aux patients âgés, de promouvoir leur prise en charge, de contribuer à la recherche en oncogériatrie et de soutenir la formation et l'information sur ce sujet.

1.1 Définition :

Le terme d'oncogériatrie serait né en 1983 lors d'un symposium intitulé « Perspectives on prevention and treatment of cancer in the elderly ». Ce symposium réunissait le National Cancer Institute et le National Institute of Ageing et posait le problème de la spécificité de la prise en charge du patient âgé atteint de cancer ainsi que de la nécessité d'avoir recours à des compétences particulières. L'oncogériatrie résulte du rapprochement de deux spécialités complémentaires : la gériatrie et l'oncologie pour une approche globale de la personne âgée atteinte de cancer. [Yancik R., *et al.* 1983]

Dans un premier temps, l'oncogériatrie a rassemblé des oncologues sensibilisés aux spécificités de prise en charge de leurs patients âgés. Mais rapidement, la nécessité de travailler de manière multidisciplinaire s'est fait ressentir. Le patient âgé cancéreux présente des particularités qui font que sa prise en charge ne peut se limiter au seul soin du cancer. L'objectif global de la démarche est d'assurer une prise en charge adaptée et optimale à chaque patient âgé atteint de cancer et cela est possible grâce à une collaboration entre les professionnels de santé : oncologues, gériatres, médecins généralistes, pharmaciens et d'une manière plus large, l'ensemble des acteurs de santé intervenant à un moment ou à un autre

dans l'évaluation de l'état du patient ou dans la conduite du traitement. Ainsi la prise en charge doit prendre en compte le patient dans sa globalité. [INCa. 2009]

Un des problèmes rencontré dans la prise en charge des patients âgés atteints de cancer est l'absence de données fondées sur des preuves du fait de leur sous-représentation dans les essais cliniques. Il existe un réel manque d'études et de publications sur la pathologie cancéreuse et les traitements du sujet âgé alors que la fréquence des cas de cancer dans cette population est élevée. En effet, la majorité des études validant des protocoles en cancérologie est réalisée chez des patients de moins de 65 ans, alors que près de la moitié des cancers apparaît après 65 ans. Or, en l'absence d'études, les recommandations pour la population générale ne peuvent pas être extrapolées aux personnes âgées. [Broekhuizen K., *et al.* 2015] Pour remédier à cela, un des quatre objectifs des UCOG est de contribuer au développement de la recherche en oncogériatrie.

1.2 Epidémiologie:

Tableau I : Taux d'incidence du cancer pour 100 000 personnes et en fonction de la tranche d'âge et du sexe, en 2012. [INCa. 2013]

	HOMME	FEMME
65 ans et +	2539,2	1278,4
65 - 74 ans	2328,8	1114,9
75 - 84 ans	1768,8	1117,1
85 ans et +	2828,7	1488,0

L'incidence du cancer chez le sujet âgé, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas diagnostiqués, en 2012 en France et par tranche d'âge de plus de 65 ans est illustré dans le tableau I. Le cancer est considéré comme une maladie du sujet âgé car son incidence augmente au cours de la vie. Toujours en 2012, 58,9% de la totalité des cancers, tous âges confondus, ont été estimés chez des personnes de 65 ans et plus. Cependant, l'âge de survenue est très dépendant de la localisation du cancer. En ce qui concerne la mortalité, 73% de la totalité des décès par cancer ont été observés chez des sujets de 65 ans et plus en 2012 en France. [INCa. 2013]

La fréquence des cancers augmente avec l'âge mais la polypathologie fréquente des personnes âgées, diminue la part du cancer dans l'ensemble des causes de mortalité. Ce paradoxe met en évidence un sujet majeur de la gériatrie, celui des comorbidités.

Toutefois, la survie relative des patients cancéreux de plus de 75 ans reste tout de même inférieure à celle des patients plus jeunes.

Les cancers les plus fréquents en 2012 chez les personnes âgées de plus de 65 ans, sont chez l'homme : le cancer de la prostate (35 509 cas), le cancer du côlon-rectum (16 167

cas), et le cancer du poumon (15 808 cas). Chez la femme, il s'agit : du cancer du sein (22 368 cas), du cancer côlon-rectum (13 762 cas) et du cancer du poumon (5 718 cas). [INCa 2013]

Le cancer du sein est le premier cancer en termes d'incidence chez la femme. En 2012, 48 763 nouveaux cas ont été estimés tous âges confondus, soit près de 14% de l'ensemble des cancers et 31,5% des cancers féminins. Son incidence augmente de manière significative avec l'avancée en âge. Ainsi, plus de la moitié des nouveaux cas survient chez les femmes âgées de 50 à 74 ans, et 46% des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes de 65 ans et plus. L'incidence maximale est observée entre 60 et 69 ans et l'âge médian est de 63 ans. Toujours en 2012, son taux d'incidence était estimé à 88,0 pour 100 000 personnes-années. [INCa 2013]

D'après l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), la survie nette, c'est-à-dire la survie observée si la seule cause de décès possible était le cancer du sein, diminue avec l'âge à partir de 45 ans, elle est de 83% à 10 ans chez les femmes de 45 à 54 ans, et de 65% seulement pour les femmes de 75 ans et plus (tableau II).

Cependant cette survie nette n'est que de 75% à 10 ans chez les femmes de moins de 45 ans.

En ce qui concerne la survie brute, c'est-à-dire la survie toutes causes de décès confondue, celle-ci n'est que de 28% chez les femmes de 75 ans et plus, ce qui met en évidence une fois encore, l'importance des comorbidités dans cette population.

Tableau II : Survie brute et nette (%) du cancer du sein, à 1, 3, 5 et 10 ans en fonction de l'âge. [INVS 2013]

	1 an		3 ans		5 ans		10 ans	
	brute	nette	brute	nette	brute	nette	brute	nette
[15 ;45[98 [98-99]	98 [98-99]	92 [91-92]	92 [91-93]	86 [85-86]	86 [85-87]	74 [73-75]	75 [74-76]
[45 ;55[98 [98-99]	99 [98-99]	93 [93-94]	94 [94-94]	89 [88-89]	90 [89-90]	80 [79-81]	83 [82-83]
[55 ;65[97 [97-98]	98 [98-98]	91 [91-92]	93 [92-93]	86 [85-86]	88 [88-89]	75 [74-76]	80 [79-81]
[65 ;75[96 [95-96]	97 [97-97]	87 [87-88]	91 [90-91]	80 [80-81]	86 [85-87]	64 [63-65]	76 [75-77]
[75 ;++[87 [86-87]	92 [92-93]	69 [68-69]	83 [82-84]	54 [53-55]	76 [74-77]	28 [27-29]	65 [62-68]
Tous	95 [95-96]	97 [97-97]	87 [86-87]	91 [90-91]	79 [79-80]	86 [85-86]	65 [65-65]	76 [76-77]

1.3 Projet de vie de la patiente et parcours de soins :

Il est indispensable de voir avec la patiente comment elle envisage sa prise en charge et quelles sont ses attentes. De nos jours, la majorité des personnes âgées atteintes de cancers accepte les traitements proposés. De même que pour les adultes plus jeunes, une information claire et précise doit être donnée. En effet, les souhaits des patients âgés ont été analysés dans une étude qui a montré qu'ils n'étaient pas réfractaires à entreprendre un

traitement « lourd » lorsque celui-ci leur était exposé de manière précise sans omettre les effets indésirables. [Extermann M., *et al* 2003]

Une fois le diagnostic posé et la situation cancérologique analysée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), la patiente va entrer dans un parcours personnalisé de soins (PPS) et idéalement être guidée au sein d'une plateforme d'oncogériatrie. Cette plateforme peut faire partie d'un réseau virtuel d'oncogériatrie autour duquel différents professionnels de santé : oncologues, gériatres, médecins généralistes, infirmières mais aussi pharmaciens, peuvent participer.

L'objectif de la personnalisation du parcours de soins est la distinction des patientes pour lesquelles la quantité de vie sera privilégiée et celles pour lesquelles c'est la qualité de vie qui sera privilégiée. Ainsi :

- Les patientes les plus vulnérables (frail) bénéficieront de plus de soins de support dans l'objectif d'améliorer leur qualité de vie,
- Les patientes les plus valides (fit) bénéficieront de plus de traitement spécifiques dans l'objectif de prolonger leur vie. [Colloca G., *et al*. 2015]

La pathologie cancéreuse nécessite une prise en charge multiprofessionnelle et multidisciplinaire, dans le sens où la prise en charge pourra nécessiter le recours à différents spécialistes en oncologie mais aussi la participation d'autres professionnels de santé en plus des oncologues, pour prendre en charge les pathologies associées au cancer. L'intervention des pharmaciens, des diététiciens ou des assistants sociaux est recommandée afin de rendre les traitements accessibles, plus sûrs et efficaces. Enfin, de par leur proximité et leur souci du bien être des patients, les infirmiers ont un rôle primordial dans la prise en charge des personnes âgées atteintes de pathologie cancéreuse. [Aapro M., *et al*. 2010]

2. La patiente âgée :

2.1 Définition de la patiente âgée :

Il est très difficile au vu de la complexité et de l'hétérogénéité des situations de retenir l'âge « en soi » ou âge chronologique comme critère pour les choix thérapeutiques. Définir un seuil à partir duquel les personnes sont considérées comme trop âgées pour un traitement optimal n'est pas éthique.

L'âge chronologique ne suffit pas toujours à appréhender la population âgée. En effet, du fait de la grande variabilité des situations, il est impératif de tenir compte de l'âge physiologique des individus.

Il paraît évident qu'une personne de 65 ans sans comorbidité paraîtra « plus jeune » qu'une personne du même âge avec une ou plusieurs comorbidités. C'est pourquoi la personne âgée est également définie comme toute personne de 75 ans et plus, ou toute personne de 65 ans et plus souffrant d'une ou plusieurs comorbidités. [OMéDIT Centre 2014]

Les notions de santé, de fragilité et de qualité de vie interfèrent avec la seule notion de chronologie. Il est donc important de distinguer l'âge chronologique de l'âge biologique. Les individus ne vieillissent pas tous au même rythme, pour certains, le vieillissement se fait dans la continuité de l'âge mûr, sans perte sociale ou maladie, pour d'autres, il s'accompagne de restrictions d'activités, d'un repli sur eux-mêmes, de maladies et d'une perte d'autonomie. C'est cette hétérogénéité de la vieillesse qui en fait une notion difficile à définir et à étudier.

L'âge chronologique ou âge « administratif », est déterminé à partir de la date de naissance de l'individu et ne reflète qu'en partie le vieillissement personnel. L'âge physiologique, encore appelé âge biologique, renseigne sur l'état fonctionnel ou physiologique exact de l'individu. Il peut d'ailleurs correspondre à l'âge chronologique. Mais, la grande hétérogénéité de la population fait que certaines personnes paraissent plus vieilles que leur âge chronologique. Ce sont des personnes qui sont physiologiquement plus âgées que ne le voudrait leur âge chronologique. Ainsi, l'état général des patients importe plus que l'âge pour établir un pronostic et choisir une thérapeutique.

La fragilité est un concept reconnu en gériatrie mais difficile à définir. Cette notion recouvre à la fois un syndrome clinique et un processus croissant de vulnérabilité prédisposant au déclin fonctionnel. Ce concept permettrait d'apprécier et de mieux comprendre l'hétérogénéité de la population âgée en offrant la possibilité d'avoir une meilleure compréhension de la santé de la personne âgée autrement que par l'analyse médicale. La fragilité pourrait se définir comme « une diminution de l'homéostasie et de la résistance face au stress, qui augmente la vulnérabilité et les risques d'effets néfastes, tels que la progression d'une maladie, des chutes, des incapacités et la mort prématurée, par baisse des réserves fonctionnelles. » [INCa. 2009]

Les travaux de Fried [Fried *et al.* 1998] et ceux d'autres auteurs comme Arveux, Trivalle ou Rockwood, illustrent les incertitudes au sujet de ce concept de fragilité.

Fried retient une approche pragmatique de la fragilité reposant sur des critères fonctionnels accordant beaucoup de poids à l'état musculosquelettique : syndrome clinique pour lequel au moins 3 des critères suivants sont retrouvés :

- Réduction de la force musculaire,
- Fatigue,
- Réduction de l'activité,
- Perte de poids récente et involontaire,

- Ralentissement de la vitesse de marche.

Pour Arveux, la fragilité résulte de l'interaction entre des facteurs physiques, neuropsychologiques, sociaux et environnementaux.

Pour Rockwood un déséquilibre fonctionnel serait à l'origine de la fragilité. Toujours selon Rockwood, il n'existe pas une définition de la fragilité mais plusieurs.

Enfin, pour Trivalle, la fragilité serait un état intermédiaire entre un vieillissement habituel et un vieillissement pathologique. [Dramé M., *et al.* 2004]

Un sujet âgé fragile est un sujet dont les capacités à faire face à une agression même minime sont réduites. Ce sont des sujets à haut risque de décompensation et de perte d'autonomie. La fragilité est très répandue dans la population gériatrique et est considérée comme un facteur de risque de développer divers problèmes de santé. Ce syndrome est associé à un risque accru de mortalité, d'institutionnalisation, de chutes et d'hospitalisations.

La qualité de vie est un concept subjectif et complexe permettant d'exprimer sa satisfaction par rapport à sa condition de vie. C'est donc une notion difficile à définir qui est influencée par de nombreux facteurs tels que : l'état physique et psychologique de la personne, sa situation sociale et économique ou encore ses origines culturelles et ses aspirations de vie. La personne peut qualifier sa qualité de vie en fonction de l'importance qu'elle porte à chacun de ces aspects. Cette qualification reflète la perception que la personne a d'elle-même et de son environnement en fonction de sa santé. Cette qualité de vie est donc variable d'un individu à un autre mais également pour un même individu au cours de sa vie. [Barbeau G., *et al.* 1991]

Enfin, la santé des sujets âgés est également dépendante du patrimoine génétique, de la sénescence et des critères socio-économiques. Rappelons que selon l'OMS, la santé se définit comme étant un « état complet de bien-être physique, mental et social ; cette définition pouvant inclure la présence de maladie ou d'infirmité ».

2.2 Droits de la patiente âgée et questionnements éthiques:

En oncogériatrie, les questionnements éthiques sont nombreux et il est essentiel de mettre en évidence l'importance du devoir d'information et de gestion de la décision des patientes âgées en oncologie. La prise en charge oncogériatrique ne se limite pas aux seuls soins du cancer comme pourrait le penser les patients, mais sous-entend également l'exploration plus ou moins systématique de domaines comme les fonctions cognitives pour lesquels les patients ne se sont pas nécessairement préparés. Le plan de soins s'étend au-delà du traitement du cancer et ne pourra se faire qu'avec l'accord du patient. [INCa 2009]

Afin d'analyser les souhaits exprimés par la patiente par rapport aux éventuels traitements, il convient d'évaluer trois points :

- L'aptitude de la personne à prendre des décisions médicales pour elle-même,
 - L'avis du patient ou de la personne de confiance,
 - L'importance de désigner une personne de confiance lorsque cela est nécessaire.
- [ONCOLOR 2014]

3. L'oncogériatrie en France :

En France, le travail multidisciplinaire en oncogériatrie est encouragé par le gouvernement dans ses différents plans cancers qui préconisent notamment une optimisation de la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer, et par l'Institut National du Cancer (INCa) qui a permis le financement d'unités pilotes de coordination en oncogériatrie.

3.1 Plans cancer :

Le premier plan cancer, 2003-2009, a été lancé le 24 mars 2003 par le Président de la République Jacques Chirac. Son objectif principal est la prévention et la diminution de la mortalité par cancer de 20% en 2007. Déjà, il y est mentionné le problème de la prise en charge du patient âgé atteint de cancer. Ainsi la mesure 38 de ce plan s'intitule : « mieux adapter les modes de prise en charge et les traitements aux spécificités des personnes âgées ». C'est également à l'occasion de ce premier plan cancer qu'a été créé l'Institut National du Cancer ou INCa le 9 août 2004.

Suite à ce premier plan cancer, un deuxième, le plan cancer 2009-2013 a vu le jour. Il a pour but de consolider les acquis du plan précédent et d'ouvrir de nouvelles voies. Il se structure autour de cinq grands axes : « recherche », « observation », « prévention et dépistage », « soins » et l'axe « vivre pendant et après le cancer ». Des organisations ont été créées pour la prise en charge des enfants, des personnes âgées et des personnes atteintes de cancers rares. La personnalisation de la prise en charge, avec la mise en place des Programmes Personnalisés de Soins (PPS) et de l'après cancer a été expérimentée, et la participation aux essais cliniques a progressé. Il y est également question, là encore, de l'oncogériatrie, dans la mesure 23.4 : « amélioration de la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer ».

Enfin, le troisième plan cancer, plan cancer 2014-2019, a été lancé le 4 février 2014 par le Président de la République François Hollande. Il a pour objectif de donner à chacun en France, les mêmes chances de guérir et de mettre le plus rapidement possible les innovations au service des malades. La prévention et le dépistage restent également une priorité de ce troisième plan cancer. Enfin, la poursuite des actions déjà engagées pour la prise en charge

des personnes âgées est prévue dans ce nouveau plan qui assure l'évolution des formations et des pratiques professionnelles et incite à la recherche en oncogériatrie.

Chaque plan a amené une dynamique bénéfique dans la solidarité et la lutte contre le cancer et a permis des avancées majeures dans ce domaine.

[INCa 2014]

3.2 Unités en oncogériatrie :

Afin de répondre aux mesures des plans cancer et notamment suite à la mesure 38 du plan cancer 2003-2007 dont l'objectif est de mieux adapter les modes de prise en charge et les traitements aux spécificités des personnes âgées, l'INCa a initié un appel à projets en 2005 visant à créer des unités pilotes de coordination en oncogériatrie (UPCOG). Suite à cela, 15 UPCOG réparties sur l'ensemble du territoire français ont vu le jour depuis 2006. Elles ont été mises en place dans le but de développer la recherche, de diffuser les bonnes pratiques en oncogériatrie et de permettre d'optimiser la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancers.

Dans le but de poursuivre le développement de l'oncogériatrie, l'INCa et la DGOS ont décidé de mettre fin à cette période pilote en lançant depuis 2011, des appels à projets visant à soutenir le déploiement national d'unités de coordinations en oncogériatrie (UCOG). Leur objectif est d'améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer, de rendre la prise en charge oncogériatrique accessible sur l'ensemble du territoire et d'optimiser les compétences grâce à une coordination accrue entre les différents acteurs et professionnels de santé. Il existe actuellement 24 UCOG sur le territoire français, et 4 antennes d'oncogériatrie (AOG) ont également été créées dans les régions ne bénéficiant pas d'UCOG, dans un objectif de réduction des inégalités de santé. La figure 1 donne la répartition de ces unités sur le territoire français en 2013.

Les quatre principales missions des UCOG sont de :

- Mieux adapter les traitements des patients âgés atteints de cancer par des décisions conjointes oncologues-gériatre.
- Promouvoir la prise en charge de ces patients dans la région afin de la rendre accessible à tous.
- Contribuer au développement de la recherche en oncogériatrie.
- Soutenir la formation et l'information en oncogériatrie.

Les AOG ont pour but d'assurer la partie « soins » des missions des UCOG. En particulier adapter le traitement anticancéreux et prendre en charge les pathologies gériatriques dans tous les établissements autorisés pour le traitement du cancer.

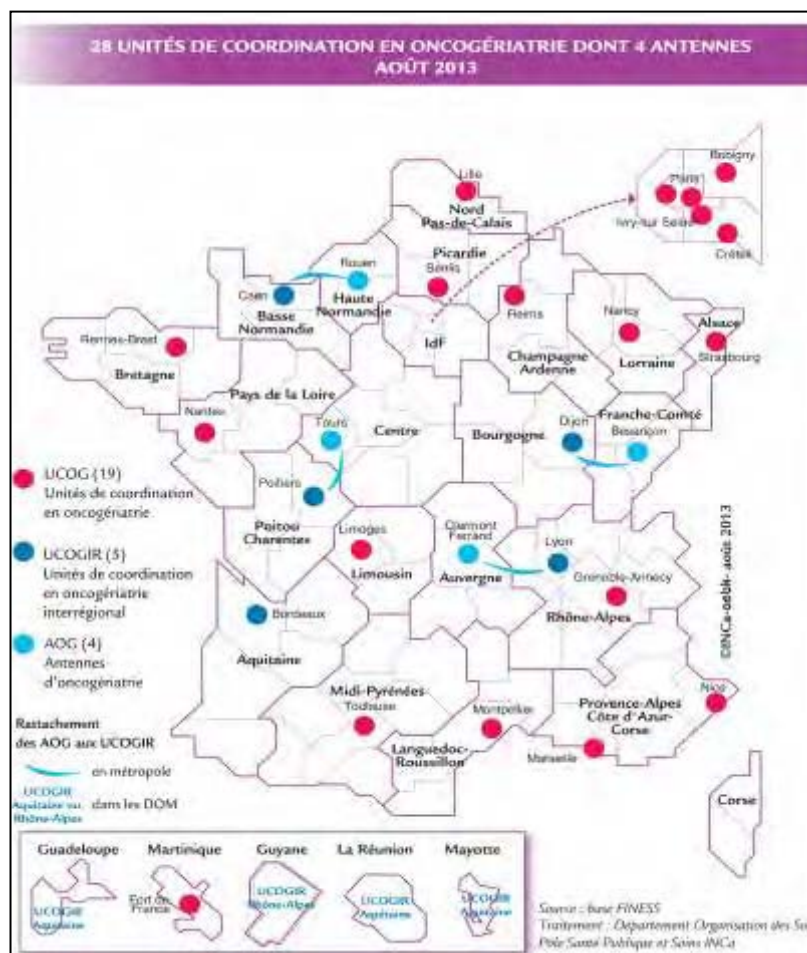


Figure 1 : Carte de répartition des unités en oncogériatrie en France en août 2013 (INCa)

En Lorraine, le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nancy et l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) de Vandœuvre-lès-Nancy ont répondu à l'appel d'offre de l'INCa en janvier 2013 et forment désormais l'unité Lorraine de coordination en oncogériatrie (ULCOG). Ses objectifs sont notamment, d'adapter la prise en charge des patients âgés atteints de cancer et de lutter contre le sous-diagnostic et le retard de diagnostic.

4. Evaluation gériatrique standardisée :

La grande hétérogénéité de la population gériatrique requiert une prise en charge personnalisée afin d'optimiser et d'adapter le traitement à l'état et à l'âge physiologique du patient et non pas à son âge chronologique. En effet, la présence de comorbidités, de dépendances fonctionnelles, de troubles psychocognitifs, d'une dénutrition, d'une polymédication, d'un contexte social précaire peuvent interférer avec une prise en charge « classique » du cancer et nécessiter un Programme Personnalisé de Soins (PPS).

Avant d'élaborer le programme personnalisé de soins, il est donc indispensable de connaître les caractéristiques du cancer mais également celles de la patiente. Pour cela,

l'évaluation gériatrique standardisée (EGS), est une méthode d'évaluation validée et standardisée de l'état de santé d'une personne âgée. Elle permet d'obtenir une estimation de la globalité des paramètres de son état de santé. Il s'agit d'une évaluation multidisciplinaire destinée à identifier la nature et l'intensité des problèmes potentiels et des affections fréquentes d'une personne âgée pouvant interagir avec sa prise en charge oncogériatrique, et si possible d'expliquer et de résoudre ces problèmes par l'intermédiaire d'un plan d'intervention. Dans leur parcours de soins, les personnes âgées peuvent donc bénéficier d'une évaluation multidisciplinaire permettant d'aider, avec les résultats du bilan oncologique, à la décision thérapeutique prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette évaluation vise à dégager et à hiérarchiser les priorités dans l'organisation des soins et à personnaliser la prise en charge.

L'objectif de cette évaluation gériatrique standardisée (EGS) est d'évaluer le rapport bénéfice/risque des différentes options thérapeutiques possibles en fonction des ressources du patient. Les motivations ainsi que la qualité de vie du patient sont évaluées dans le but d'élaborer avec lui un projet de soins et un projet de vie. L'objectif étant de traiter le patient dans son ensemble tout en respectant le principe fondamental : « *Primum non nocere* ». (*D'abord ne pas nuire*)

L'EGS s'appuie sur l'utilisation d'outils et d'échelles validés qui permettent de mesurer l'état nutritionnel, l'état thymique, le risque de chute ou encore les fonctions cognitives et faciliter le dépistage de la fragilité, afin de mettre en évidence des déficits qui devront être corrigés avant la mise en place d'un traitement personnalisé. Il existe des recommandations émises par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pour une évaluation optimale des patients âgés atteints de cancer :

- L'estimation des comorbidités pouvant interférer avec le traitement du cancer,
- L'estimation des problèmes économiques et sociaux pouvant interférer avec le traitement du cancer,
- L'évaluation de la dépendance (activités de la vie quotidienne (ADL) et activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL)) et de l'autonomie c'est-à-dire de la capacité à se gérer soi-même,
- Identification des personnes âgées fragiles pour lesquelles le traitement spécifique devra être adapté et dans certains cas exclusivement palliatif,
- L'évaluation des capacités cognitives notamment, permettant de dépister des troubles cognitifs susceptibles de limiter les traitements lourds et invasifs et de compromettre la compliance et le suivi des traitements.
- L'évaluation de l'état nutritionnel (MNA : mini nutritional assessment, albuminémie) et un support nutritionnel précoce adapté,
- Le dépistage d'un syndrome dépressif notamment par la Geriatric Depression Scale (GDS), qui pourrait majorer les difficultés de prise en charge et de suivi.

Selon Balducci et Extermann, trois groupes de patients peuvent être distingués :

- I- Le groupe « vieillissement harmonieux » dans lequel les patients sont dépourvus de syndrome gériatrique, de comorbidités importantes et de dépendance,
- II- Le groupe « vieillissement usuel » qui comporte des patients dépendants pour au moins un item de l'IADL, ou des patients avec des comorbidités n'engageant pas le pronostic vital ou bien des patients sans syndrome gériatrique grave et/ou non contrôlé,
- III- Le groupe « vieillissement pathologique » dans lequel nous retrouvons des patients de plus de 85 ans ou des patients dépendants pour au moins un item de l'ADL, ou avec une comorbidité sévère entraînant une limitation constante de la vie courante ou des patients avec un ou plusieurs syndromes gériatriques.

Toujours selon Balducci, le préalable à tout traitement anticancéreux chez un patient âgé, est la réponse aux questions suivantes :

- Quelle est la place du cancer parmi l'ensemble des problèmes de santé du patient ? Cette question met en évidence le problème des comorbidités.
- Le patient va-t-il mourir du cancer ou avec le cancer ? Il s'agit là de s'interroger sur le pronostic.
- Le patient va-t-il souffrir de son cancer ? Sa qualité de vie est-elle menacée ? Il s'agit de se questionner sur la qualité de vie du patient.
- Le patient peut-il tolérer le traitement de son cancer sans risque de complications potentiellement fatales ? Est-il en mesure de supporter un traitement potentiellement agressif susceptible de prolonger sa vie ? Cette question pose le problème de l'évaluation de la balance bénéfice / risque.

Les réponses à ces questions permettent de proposer un PPS comportant :

- Plus de soins de support chez les plus vulnérables (frail) et une réflexion oncologique dont l'objectif est l'amélioration de la qualité de vie,
- Plus de traitements spécifiques chez les plus valides (fit) en l'absence de signes de vulnérabilité avec pour objectif de prolonger la vie. [Balducci L., et al. 2000]

D'après l'Institut National du Cancer, ces évaluations gériatriques permettent une augmentation de la survie, une diminution de l'institutionnalisation, des ré-hospitalisations et une amélioration de l'autonomie fonctionnelle, des conditions sociales, de l'état cognitif et thymique, de l'état nutritionnel, ainsi que de la qualité de vie des patients. Tout ceci, associé à une diminution des coûts médicaux associés. [INCa 2009]

4.1 Le G8 : un outil de dépistage :

Parmi la population gériatrique susceptible de bénéficier de l'EGS, une partie ne le nécessite pas. Il s'agit des patients âgés ayant un vieillissement harmonieux sans comorbidités à risque de décompensation ou complications correspondant à la première catégorie de la classification de Balducci. Ainsi, pour éviter une perte de temps, une première étape de dépistage a été envisagée afin de détecter les personnes âgées ne nécessitant pas d'EGS. Il s'agit du questionnaire G8 présenté dans la figure 2. Contrairement à l'EGS, ce questionnaire est donc proposé à toutes les personnes de 70 ans et plus. Son objectif est de dépister, grâce à un test simple et rapide, quels sont les patients qui doivent bénéficier d'une EGS et d'une consultation adaptée avant de commencer le traitement anticancéreux. Il se présente comme un questionnaire noté sur 17 et composé de 8 items : sept items du Mini-Nutritional Assessment (MNA) et un item sur l'âge chronologique. Le temps moyen nécessaire à son remplissage est estimé à moins de dix minutes et il peut être réalisé par tous les soignants ou un attaché de recherche clinique. Un score inférieur ou égal à 14/17 doit faire craindre une vulnérabilité ou une fragilité gériatrique nécessitant une consultation adaptée et une évaluation gériatrique approfondie telle qu'une EGS ou éventuellement une EGA : évaluation gériatrique approfondie par le recours à d'autres spécialistes selon l'état clinique : cardiologue, pneumologue, psychiatre, etc...

Cet outil, validé par l'étude ONCODAGE [Soubeyran P., *et al.* 2011], intervient dans la mise en œuvre de l'action 23.4 : « améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer. » du plan cancer 2009-2013. Il a été spécifiquement validé en oncologie générale sur une cohorte de 1668 patients. Il présente une sensibilité de 76,6% et une spécificité de 64%. Le G8 a été identifié comme étant un meilleur outil de dépistage en termes de sensibilité que le score VES13 pré-existant. Il permet d'établir un premier filtre et d'identifier les personnes âgées nécessitant une EGS pour une meilleure organisation du parcours de soins. [Soubeyran P., *et al.* 2014] [Saint-Paul de Vence 2011]

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : <80
	SCORE TOTAL	0 – 17

Figure 2 : Outil Oncodage ou G8 (INCa septembre 2012)

4.2 Déroulement de l'évaluation gériatrique approfondie :

L'évaluation gériatrique approfondie s'adresse aux patients ayant eu un score inférieur ou égal à 14/17 au questionnaire G8 servant d'étape de dépistage. Les patients concernés par cette évaluation sont des patients à risque de vulnérabilité et nécessitant une évaluation complète. Le but de l'évaluation gériatrique approfondie est d'évaluer à la fois les risques encourus par le patient du fait de la maladie cancéreuse et de faire le point sur les pathologies associées, l'état fonctionnel, cognitif et thymique ainsi que sur le mode de vie du patient. Cette évaluation permet d'aboutir à une connaissance précise de l'état de santé, d'adapter les thérapeutiques et de mettre en place des stratégies préventives efficaces visant à maintenir un état de santé et d'autonomie optimaux. Elle permet de gérer la complexité des comorbidités, de mieux appréhender la suite de la prise en charge des patients et d'éclairer les décisions thérapeutiques. Le but est de déterminer un programme médicosocial personnalisé de soins et de permettre le maintien à domicile des patients dans les meilleures conditions possibles. La collaboration entre oncologues et gériatres est la base d'une prise en charge optimale de ces patients. [INCa 2009]

L'EGS dure en moyenne une heure et se fait par le gériatre et/ou une infirmière formée. Durant cette évaluation, plusieurs thèmes sont abordés sous forme de questionnaires ou de

petites épreuves que le patient doit réaliser. Ces thèmes reprennent les recommandations du National Comprehensive Cancer Network pour une évaluation optimale des patients âgés atteints de cancer.

Examen physique :

L'examen physique est la première étape de l'évaluation gériatrique standardisée. Il tient compte des spécificités gériatriques et peut être complété par des examens complémentaires simples. Le médecin en profite également pour faire l'anamnèse complète du patient afin de reconstruire minutieusement son historique médical.

Comorbidités :

Toutes les pathologies associées au cancer doivent être recherchées du fait des nombreuses contre-indications aux traitements anticancéreux : insuffisance cardiaque, insuffisance rénale ou encore neuropathie. Une réévaluation précise des traitements est également indispensable dans la plupart des cas du fait du grand nombre de médicaments prescrits après 70 ans. Pour cela, il existe des index permettant une cotation : l'index de Charlson qui estime l'importance des comorbidités mais de façon insuffisante et imprécise, ou de préférence à l'aide de la Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G), notamment utilisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, qui donne une cotation entre 0 et 4 en fonction de l'existence et de la gravité de l'atteinte de 14 systèmes ou organes différents. [Salvi F., *et al.* 2013]

Mobilité :

Les chutes font parties des grands syndromes gériatriques et sont, avec les troubles de l'équilibre, fréquents dans le grand âge. L'étude de la marche et de l'équilibre chez la personne âgée est primordiale car toute restriction de mobilité est source de perte d'indépendance et de morbidité. Pour cela il existe des outils adaptés et utilisables lors de l'EGS :

- Le test : « Timed Get Up and Go » :

La personne âgée est assise dans un fauteuil avec accoudoirs, bien adossée. Elle porte ses chaussures habituelles et utilise si nécessaire son aide technique usuelle (canne), mais ne doit bénéficier d'aucune autre assistance. Ses bras reposent sur les accoudoirs et son aide technique est à portée de main. On lui demande alors de se lever, de traverser la pièce (3 mètres), de faire demi-tour et de revenir s'asseoir dans le fauteuil. Cet exercice est chronométré et le risque de chutes est coté de 0 (aucun risque) à 5 (risque majeur). Un score supérieur à 3 ou un temps de réalisation supérieur à 20 secondes témoignent d'un risque de chute évident qui pourra être réduit après avoir fait une étude sémiologique des troubles, par

des interventions adaptées, notamment par le recours à des séances de kinésithérapie adaptée au risque de chute ou au « syndrome post-chute ».

- *Le test de l'appui unipodal :*

La personne âgée doit tenir en position d'appui unipodal pendant plus de 5 secondes, pieds nus sur un sol dur. La réussite de cette épreuve est en faveur d'un excellent équilibre. Cela permet de déterminer les sujets les plus à risque de chute.

Etat nutritionnel :

L'évaluation de l'état nutritionnel de la personne âgée est fondamentale dans la prise en charge oncogériatrique. Il est apprécié par un test appelé Mini Nutritional Assessment (MNA) qui comporte 30 items fondés sur l'association de paramètres anthropométriques (indice de masse corporelle, circonférence brachiale, circonférence du mollet, perte de poids récente), d'une évaluation globale (autonomie, motricité, fonctions cognitives, maladies aiguës, escarres), de paramètres diététiques (habitudes alimentaires et boissons, anorexie) et d'une évaluation subjective de la santé. Ce test prend entre 5 et 15 minutes et permet de classer les sujets comme non dénutris (score > 24) ou dénutris (score <17). Les sujets compris entre ces deux scores sont considérés comme à risque de dénutrition et doivent recevoir des conseils diététiques ou une aide adaptée. Si dénutrition il y a, celle-ci sera confirmée par les dosages de l'albuminémie et de la pré-albuminémie. Ces dosages faisant partie intégrante du bilan de dénutrition.

Etat fonctionnel :

L'état fonctionnel conditionne la qualité de vie de la personne âgée. Son évaluation est importante pour apprécier les difficultés matérielles que pourra rencontrer le patient au cours de la prise en charge de sa maladie et le retentissement sur la vie quotidienne des troubles cognitifs. En effet, l'autonomie des patients dans la vie quotidienne doit être préservée le plus possible. Certaines maladies (AVC, polyarthrose, insuffisance cardiaque) ont un retentissement direct et rapide sur l'état fonctionnel et conditionnent en partie les décisions thérapeutiques. L'état fonctionnel est évalué grâce à deux scores :

- *Le score des ADL (Activities of Daily Living) de Katz :*

Ce score permet d'apprécier l'autonomie de la personne dans les activités de base de la vie quotidienne : la toilette, l'habillage, la possibilité d'aller aux toilettes, la locomotion, la continence et l'alimentation. Le score va de 0 (totalement dépendant) à 6 (totalement autonome). Il permet de définir la quantité d'aides à mettre en place le cas échéant.

- *Le score IADL (Instrumental Activities of Daily Living) de Lawton :*

Ce score permet d'apprécier l'autonomie de la personne dans les activités instrumentales de la vie quotidienne concernant plus la capacité de vivre seule de manière indépendante : la capacité à utiliser le téléphone, la capacité à faire les courses, la capacité à préparer les repas, l'entretien de la maison, la lessive, la capacité à utiliser les moyens de transports, la responsabilité pour la prise de médicaments et la capacité à gérer son budget.

Fonctions cognitives :

Les éventuels troubles cognitifs du patient sont dépistés grâce au test MMS : Mini Mental Status de Folstein. Ce test comporte 30 items qui renseignent sur l'orientation temporo-spatiale, la mémoire, l'attention et les capacités constructives. Il ne permet pas de détecter les altérations cognitives latentes ni de porter un diagnostic étiologique précis, mais il donne une évaluation quantitative de l'état cognitif de la personne. Les facteurs pouvant influencer le score sont le niveau socioculturel, le nombre d'années d'études effectuées, et l'âge. Un score inférieur à 24/30 doit entraîner une recherche étiologique retraçant l'ancienneté des troubles, appréciant leur retentissement sur la vie sociale, la thymie, ainsi qu'une recherche d'autres signes neurologiques associés tels que hallucinations, chutes, syndrome extrapyramidal, troubles de la déglutition. Ce bilan peut être complété par une IRM cérébrale ou à défaut par une TomoDensitoMétrie (TDM) cérébrale à la recherche de lésions vasculaires, tumorales ou autres.

Etat thymique :

La dépression est courante chez les personnes âgées et peut prendre divers aspects. Anhédonie, autodépréciation, sentiment d'être inutile, conviction de ne pas pouvoir guérir sont des expressions fréquentes d'un état dépressif qui ne doit pas être attribué seulement à l'âge ou à la découverte du cancer. La Geriatric Depression Scale (GDS) permet d'évaluer et de dépister cet état. Ce questionnaire comprend 30 items mais il existe également des versions plus courtes : le GDS 15, en quinze items, et le Mini GDS en quatre items, utilisées dans certains pays dont la France.

Evaluation socioculturelle :

L'environnement social et familial est très important dans la vie d'une personne âgée et conditionne en partie la qualité de vie de cette personne. Connaître la composition et la disponibilité de l'entourage est primordial pour envisager la prise en charge de la personne âgée atteinte de cancer. Un entourage présent et coopérant peut permettre à une personne de vivre longtemps à domicile tout en étant malade et dépendante. A l'inverse, un manque de soutien familial ou amical peut orienter rapidement la personne vers une prise en charge institutionnelle. Connaître le niveau socioculturel de la personne permet d'envisager la

compréhension et l'implication de la personne dans sa prise en charge, et éventuellement de prévoir les aides nécessaires à son bon déroulement. Enfin, l'appréciation des revenus permet de mettre à disposition de la personne les allocations disponibles. Afin d'évaluer tous ces critères, il existe des questionnaires reprenant tous les items. Ces problématiques justifient la présence d'assistants sociaux dans l'équipe multidisciplinaire responsable de la prise en charge oncogériatrique.

PARTIE II : CANCER DU SEIN DE LA FEMME AGÉE

1. Particularités du cancer du sein de la femme âgée :

1.1 Particularités liées au vieillissement :

Le manque d'étude clinique dans cette population ainsi que l'augmentation de l'espérance de vie, font que les médecins et pharmaciens se trouvent de plus en plus confrontés à des situations particulières pour lesquelles il n'existe pas de règle de prescription ou de dispensation. En effet, au cours de l'avancée dans l'âge, des modifications importantes se produisent, notamment au niveau physiologique, pharmacocinétique, pharmacodynamique et clinique, qui font que la personne âgée peut présenter des particularités par rapport à une personne plus jeune. Il est donc primordial de définir et de connaître toutes ces modifications afin que le sujet âgé puisse bénéficier d'une prise en charge optimale et adaptée.

1.1.1 Particularités physiologiques :

Les modifications physiologiques associées au vieillissement concernent notamment le tissu conjonctif, les systèmes cardiovasculaire, rénal, digestif, nerveux et sensoriel, ainsi que le tissu osseux. Ces modifications sont liées au vieillissement intrinsèque et sont variables d'un tissu à l'autre, d'un organe à l'autre et d'un individu à l'autre. Dans le cadre de ce travail, nous évoquerons en particulier les modifications des systèmes rénal, osseux et gastro-intestinal. En effet, le vieillissement rénal et gastro-intestinal influence la pharmacocinétique de certains médicaments ainsi que le choix des formes galéniques. Quant aux modifications du système osseux, elles sont importantes à prendre en compte lorsque l'on envisage un traitement par inhibiteur de l'aromatase.

Modifications du système rénal :

Avec l'âge, les reins diminuent de taille, ils perdent environ 20% de leur masse par rapport à un adulte jeune, avec notamment une perte néphronique. Cette perte est à l'origine de modifications fonctionnelles, en particulier une diminution de la filtration glomérulaire, appréciée par la clairance de la créatinine, mais qui n'engendre pas systématiquement de perturbation métabolique. Cependant, la diminution du flux sanguin rénal, les modifications artérielles et artériolaires intra-rénales ainsi que des changements dans le contrôle du métabolisme du sel et de l'eau aboutissent à une altération des mécanismes d'adaptation avec l'âge. [Wang X., *et al.* 2014]

Tous ces changements mettent en évidence la vulnérabilité particulière des personnes âgées face à des situations à risque telles qu'une insuffisance cardiaque sans restriction sodée

ou non traitée, face à des périodes de stress physique ou psychologique, une insuffisance d'apports hydriques ou des troubles digestifs, et autres, pouvant favoriser une déshydratation extracellulaire rapide. L'insuffisance rénale fonctionnelle est habituelle chez les sujets âgés, en particulier au cours d'infections, de syndrome inflammatoire, d'hypertension artérielle ou de diabète, ainsi qu'en cas de prise de certains médicaments. [Morère et Rainfray, 2007].

C'est pourquoi il est important de pouvoir apprécier la fonction rénale chez les personnes âgées. Pour cela la formule la plus recommandée dans cette population pour estimer le débit de filtration glomérulaire est la formule « Modification of the Diet in Renal Disease » (MDRD) ainsi que sa formule simplifiée. [Saint-Paul de Vence 2011] Il est d'autant plus important d'estimer la fonction rénale des personnes âgées, que certains médicaments nécessitent une adaptation posologique en fonction du débit de filtration glomérulaire, en particulier les médicaments à élimination rénale ou à marge thérapeutique étroite. [Daroux, et al, 2009]

La meilleure formule pour estimer la fonction rénale chez le sujet âgé est donc celle du MDRD, cependant, les monographies sont exprimées à partir de la formule de Cockcroft et Gault, ce qui pose problème en pharmacocinétique.

Modifications du tissu osseux :

La masse osseuse diminue progressivement après 40 ans. La femme est particulièrement touchée par ce phénomène. En effet, la ménopause peut être à l'origine d'ostéoporose et expose cette population à un risque accru de fractures. La perte osseuse est maximale dans les dix ans suivant la ménopause et ses mécanismes ne sont pas bien connus. Il s'agirait à la fois d'une carence en œstrogène, et de modifications de la régulation du remodelage osseux. De plus, les carences en vitamine D ou en calcium, chez les sujets âgés sont fréquentes, en particulier chez les personnes vivant en institution et ne pouvant plus sortir. Ces carences contribuent à aggraver la perte osseuse. Celle-ci peut néanmoins être limitée grâce à un traitement de supplémentation vitamino-calcique. [Morère et Rainfray, 2007].

Ces modifications sont d'autant plus importantes à prendre en compte lorsque l'on envisage un traitement par inhibiteurs de l'aromatase chez la femme âgée atteinte d'un cancer du sein. En effet, la carence œstrogénique engendrée par ces traitements vient s'ajouter à celle préexistante, avec pour conséquence un risque majoré de survenue de troubles osseux.

Modifications du système digestif :

Les modifications du système digestif, liées au vieillissement, prennent une importance particulière lorsqu'on envisage l'utilisation des médicaments. Près de 80% des médicaments sont utilisés par voie orale, dont les inhibiteurs de l'aromatase prescrits dans le cancer du sein de la femme âgée. Or, les changements observés au niveau digestif peuvent se traduire par des effets sur la cinétique du médicament et imposent des limites dans le choix des

médicaments, notamment en ce qui concerne leur forme galénique. Le taux de renouvellement des cellules de la muqueuse gastrique est réduit et la muqueuse gastrique s'amincit. Avec l'âge, il existe également, un manque de coordination entre l'ouverture des sphincters et les mouvements péristaltiques, notamment entre l'œsophage et l'estomac. Cela entraîne une modification du transit de la nourriture, des sensations de plénitude ou des brûlures de l'œsophage. De plus, après administration per os, les médicaments solides sont d'avantage retenus dans l'œsophage entraînant un risque d'ulcération. Les modifications au niveau du colon sont responsables de constipation et de diverticulose. Enfin, après 50 ans, il se produit une réduction importante des sécrétions salivaires affectant la digestion.

Ces modifications digestives sont à l'origine d'un ralentissement de la vidange gastrique pouvant perturber la cinétique des médicaments. [Barbeau, *et al*, 1991]

1.1.2 Particularités pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique se définit comme l'étude, en fonction du temps et de la dose administrée, du devenir du médicament dans l'organisme. Elle rend compte de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination de la substance administrée (figure 3). Sa connaissance permet de mieux appréhender la réponse pharmacologique aux médicaments, d'adapter les posologies et d'optimiser un traitement médicamenteux. L'objectif fondamental étant l'individualisation des traitements.

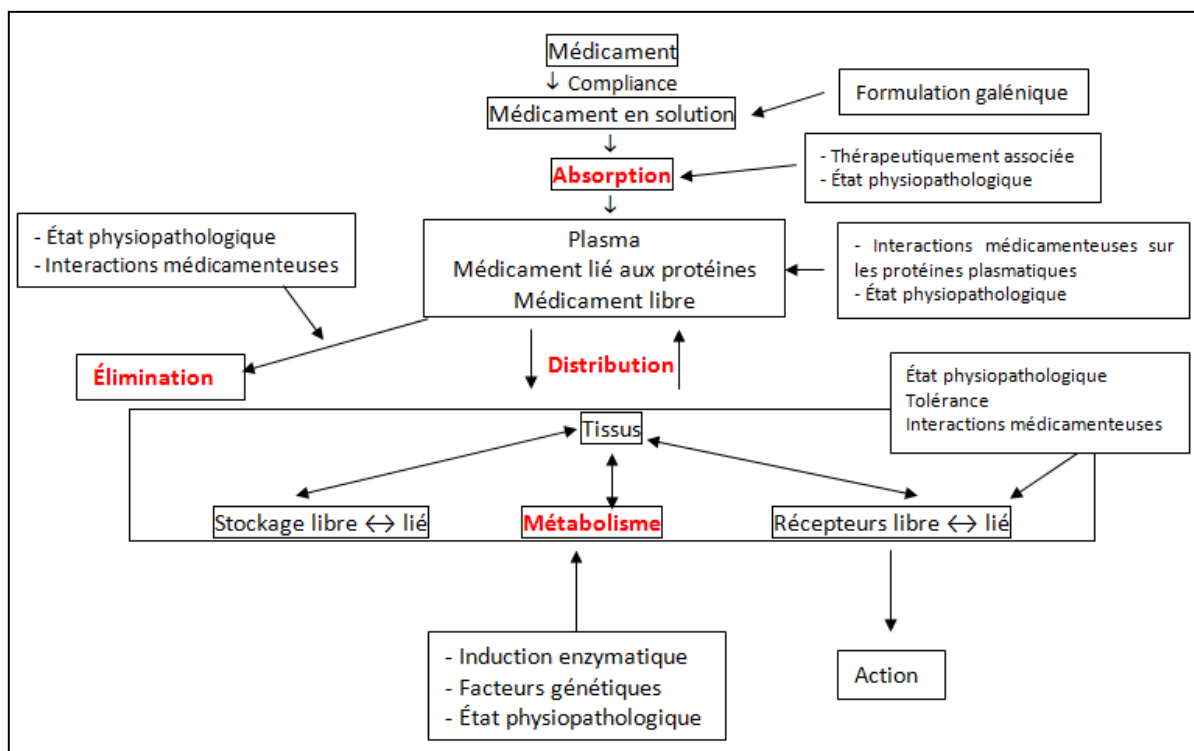


Figure 3 : Etapes de la pharmacocinétique et facteurs pouvant l'influencer.

L'étude de la pharmacocinétique est d'autant plus importante chez les personnes âgées que le vieillissement s'accompagne de transformations entraînant l'affaiblissement et le

ralentissement de la plupart des fonctions de l'organisme. Aussi, plusieurs facteurs tels que le régime alimentaire, l'exercice physique, le patrimoine génétique, la polymédication et les maladies chroniques augmentent l'ampleur de ces changements physiologiques. Ainsi, physiologiquement, la plupart des paramètres pharmacologiques sont touchés par le vieillissement, mais à des degrés divers selon les personnes et avec des conséquences cliniques variables. La figure 3 rappelle les différents facteurs pouvant influencer la cinétique d'un médicament. Le pharmacien, par sa formation, est à même de comprendre et de proposer une adaptation des traitements aux particularités pharmacocinétiques des personnes âgées insuffisants rénaux, ce qui fait de lui, un acteur primordial dans la prise en charge médicale et thérapeutique de ces patients.

Les paramètres pharmacocinétiques les plus touchés au cours du vieillissement, sont le volume de distribution, le métabolisme hépatique et l'élimination rénale.

Absorption :

- *Voie orale :*

Le vieillissement s'accompagne d'une modification du pH gastrique, d'une diminution de la surface d'absorption, d'un ralentissement de la vidange gastrique et de la motilité intestinale ainsi que d'une baisse du débit sanguin splanchnique. Tous ces changements physiologiques ont pour conséquence une vitesse d'absorption des médicaments souvent plus lente chez les personnes âgées et des concentrations plasmatiques maximales atteintes plus tardivement. Toutefois, la biodisponibilité des médicaments ne semble pas être modifiée de façon importante. [Aiache, *et al*, 1997]. Par ailleurs, le système gastro-intestinal de la personne âgée est souvent perturbé par d'autres facteurs que le vieillissement : la maladie, la polymédication, les habitudes alimentaires, la dysphagie, le reflux gastro-intestinal, la dyspepsie, la constipation, etc. Les modifications physiologiques du vieillissement s'ajoutent à ces conditions pour expliquer les variations interindividuelles observées dans l'absorption des médicaments. [Barbeau, *et al*, 2003].

Distribution :

- *Volume de distribution :*

A poids constant, le vieillissement entraîne des modifications de la composition corporelle se traduisant par une baisse de la masse maigre, qui comprend la masse protéique (ou masse musculaire), la masse osseuse et la masse de l'eau, et une augmentation de 30 à 50% de la masse grasse. Il en résulte une augmentation du volume de distribution et de la demi-vie des médicaments liposolubles, comme les benzodiazépines, qui a pour conséquences d'augmenter les risques d'accumulation et de relargage prolongé. Parallèlement, cela entraîne une baisse du volume de distribution des médicaments hydrosolubles et donc une majoration du risque de surdosage. Dans les deux cas, il est

nécessaire d'adapter les posologies des médicaments, en particulier s'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, anticoagulants...).

- *Liaison aux protéines :*

Le vieillissement contribue à une baisse de la concentration en albumine sérique d'environ 10% qui est associée à une augmentation d'environ 10% de la fraction libre de nombreux médicaments. Cette diminution est toutefois insuffisante pour entraîner des répercussions cliniques majeures chez une personne âgée en bonne santé. Cependant, la présence d'une ou plusieurs maladies chroniques et la dénutrition, fréquente chez les patients âgés, sont des facteurs contribuant à l'hypoalbuminémie. Cette hypoalbuminémie est responsable d'une baisse de la fixation des médicaments fortement liés à l'albumine (digitaliques, sulfamides hypoglycémiantes, anti-vitamines K, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-épileptiques...) s'ajoutant à la baisse physiologique et augmentant ainsi leur fraction libre active et donc potentiellement, leur toxicité.

Métabolisme :

Avec l'âge la masse hépatique et le débit sanguin hépatique diminuent, et l'activité des cytochromes P450 est modifiée. Des modifications physiologiques notables au niveau du premier passage hépatique apparaissent, notamment une baisse de l'effet filtre.

Il en résulte des modifications de la pharmacocinétique des médicaments davantage marquées chez la population âgée dénutrie et fragile. C'est pourquoi la connaissance de ces processus est essentielle notamment pour évaluer le rapport bénéfice / risque de chaque médicament administré à la personne âgée.

Élimination :

Le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques au niveau du système rénal pouvant être à l'origine d'une concentration plasmatique potentiellement toxique si le médicament est éliminé essentiellement par extraction rénale.

Ces modifications physiologiques rendent nécessaire une évaluation de la fonction rénale, et plus particulièrement de la filtration glomérulaire. L'insuffisance rénale fonctionnelle étant fréquente dans la population âgée.

Si le médicament est éliminé par voie rénale sous sa forme active, l'importance d'estimer la fonction rénale est d'autant plus grande. En effet, si l'élimination rénale est diminuée, le médicament ou le métabolite actif risque de s'accumuler dans l'organisme. Des adaptations posologiques sont donc parfois recommandées pour certaines molécules en gériatrie pour éviter un risque accru de toxicité. L'ajustement de la posologie en fonction de la fonction rénale consiste à adapter la posologie d'un médicament afin de maintenir l'effet

pharmacologique recherché, d'éviter certains effets indésirables et de réduire au minimum le coût du médicament. Il existe trois façons d'ajuster la posologie d'un médicament :

- Diminuer la dose :
 - Lorsque l'efficacité est liée à une concentration plasmatique minimale reconnue ou si l'augmentation de l'intervalle posologique entraînerait une diminution de l'efficacité thérapeutique ou une trop grande variation dans les concentrations plasmatiques.
- Augmenter l'intervalle posologique :
 - Si le médicament a une demi-vie d'élimination longue.
 - S'il est important d'obtenir une concentration plasmatique sous un certain seuil afin d'éviter une toxicité potentielle.
 - Si l'atteinte d'un pic de concentration plasmatique est essentielle pour l'obtention d'une efficacité optimale.
- Combiner les deux premières solutions.

L'adaptation posologique se fait en fonction du degré d'atteinte rénale déterminé par la clairance de la créatinine et l'efficacité de cet ajustement thérapeutique est vérifiée en surveillant la réponse clinique du patient. [Aiache, *et al*, 1997].

- *Demi-vie d'élimination :*

D'une manière générale, l'ensemble des modifications pharmacocinétiques liées à l'âge tend à allonger la demi-vie d'élimination plasmatique et à augmenter les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments. Il est donc souvent nécessaire de diminuer les posologies ou d'espacer les rythmes d'administration, plus particulièrement pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. De plus, la prescription de spécialités à demi-vie courte doit être préférée. Enfin, lorsque l'effet attendu n'est pas requis de façon urgente, le traitement sera de préférence débuté à faible posologie puis la dose sera augmentée de manière progressive. [McLean A-J., *et al*. 2004]

Pharmacocinétique des inhibiteurs de l'aromatase :

La résorption digestive des inhibiteurs de l'aromatase est rapide, leur fixation aux protéines plasmatiques varie de 40% pour l'anastrozole à 90% pour l'exémestane. Ils subissent un métabolisme hépatique important responsable de la formation de métabolites inactifs éliminés par voie urinaire. Leur demi-vie d'élimination plasmatique est longue (de 24 à 50h), ce qui autorise une posologie à un comprimé par jour, et l'état d'équilibre est atteint au bout de 7 jours. [Vidal 2015]

La pharmacocinétique des inhibiteurs de l'aromatase n'est pas influencée par l'âge. Cependant, les personnes âgées sont très souvent polymédiquées et la connaissance des

modifications pharmacocinétiques secondaires à l'âge est importante dans la prévention des événements indésirables médicamenteux. [Thériaque 2015]

1.1.3 Particularités pharmacodynamiques :

La réponse pharmacodynamique à un médicament est dépendante du nombre de récepteurs et de leur affinité avec le médicament, des mécanismes de transmission des signaux, de la réponse cellulaire et de l'équilibre homéostatique. Les changements physiologiques du vieillissement peuvent donc modifier la réponse de l'organisme aux médicaments. Ils entraînent parfois une augmentation de la sensibilité des personnes âgées aux médicaments ou, à l'inverse, une diminution de leur effet. D'une manière générale, ils rendent la population âgée plus vulnérable aux effets indésirables des médicaments. Parmi les modifications pharmacodynamiques observées chez la personne âgée il y a une toxicité hématologique plus grave avec les antinéoplasiques, une sédation plus marquée avec les benzodiazépines, neuroleptiques, antidépresseurs et antiépileptiques, ou encore des saignements plus fréquents avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. [Barbeau, *et al*, 2003] Les principaux systèmes de neurotransmission : cholinergique, dopaminergique, adrénergique et GABAergique, sont concernés par le vieillissement.

1.1.4 Particularités cliniques :

Certaines particularités cliniques ou fonctionnelles ont une fréquence plus élevée chez les personnes âgées, ou sont rencontrées exclusivement dans cette population. Ces particularités résultent de facteurs multiples et ont pour conséquence un risque accru de dépendance fonctionnelle ou d'institutionnalisation. Il s'agit des syndromes gériatriques. Leur prise en charge est multifactorielle et nécessite une approche globale du patient.

Les chutes :

La chute est définie comme étant le fait de tomber par inadvertance à un niveau inférieur, avec ou sans perte de connaissance, et pour une cause autre que l'installation brutale d'une paralysie, une crise d'épilepsie ou sous une poussée externe. Chez les personnes âgées, les chutes sont plus fréquentes, plus souvent graves et presque toujours multifactorielles. Au-delà des conséquences physiques, la chute, par le traumatisme psychologique et la peur qu'elle provoque, entraîne d'un point de vue individuel, une perte de confiance, une restriction d'activité, une perte d'autonomie pouvant conduire à la dépendance et à l'institutionnalisation. Ainsi, il existe un syndrome post-chute caractérisé par une sidération des automatismes et une peur incontrôlée de tomber qui peut s'installer après une ou plusieurs chutes. Les facteurs de risque de chute sont nombreux et souvent associés chez une même personne :

- Les troubles de la marche et de l'équilibre d'origine périphérique ou centrale,

- Les troubles visuels,
- Les troubles cognitifs,
- Les troubles du rythme ou de la conduction cardiaque.
- La iatrogénie : par exemple, les anxiolytiques et hypnotiques, notamment les benzodiazépines à longue demi-vie, les antihypertenseurs qui peuvent être à l'origine d'hypotensions orthostatiques, les anti-histaminiques H1 et certains relaxants musculaires pouvant être responsables de somnolences et donc de chutes, mais aussi les vasodilatateurs cérébraux ou les antiparkinsoniens. Ces médicaments se trouvent d'ailleurs dans la liste de Laroche répertoriant les médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française. [Laroche M-L, *et al.* 2009]

Une évaluation des traitements des patientes est donc primordiale pour prévenir tout risque de décompensation ultérieure lié à la prise de médicaments. En cela, la présence d'un pharmacien au sein de l'équipe oncogériatrique semble pertinente.

Les troubles cognitifs :

Les troubles cognitifs sont fréquents chez les personnes âgées. Il en existe de nombreuses sortes, du simple déficit d'attention au syndrome démentiel complet évolué. Ils peuvent être à l'origine d'une altération aiguë, globale, fluctuante et potentiellement réversible de l'activité psychique, d'origine métabolique ou médicamenteuse ou à un état démentiel chronique. Les démences sont actuellement le principal motif d'entrée en institution et donc de dépendance. [Morère et Rainfray, 2007].

L'annonce du diagnostic de cancer ainsi que la prise en charge thérapeutique chez de telles patientes sont particulièrement difficiles. La coopération entre différents professionnels de santé et l'implication de l'entourage proche sont étroitement liées à la bonne réalisation du projet de soins. [INCa. 2009]

La dépendance :

De nombreuses maladies liées au vieillissement (AVC, démence, arthrose évoluée, dégénérescence maculaire liée à l'âge, maladie d'Alzheimer) sont susceptibles d'entraîner des incapacités physiques ou mentales à l'origine de la dépendance. La dépendance est évaluée sur les capacités à être autonome pour les actes de la vie quotidienne ou des activités instrumentales plus élaborées. La dépendance physique peut être très longtemps prise en charge à domicile. La dépendance psychique en revanche est beaucoup plus difficile à gérer au domicile du fait de troubles du comportement et de la nécessité d'encadrer et de stimuler ces patients une bonne partie de la journée. [Morère et Rainfray, 2007].

Polymédication :

La polymédication est de plus en plus fréquente avec l'avancée dans l'âge. Ce phénomène s'explique par la présence d'un nombre de comorbidités plus important dans la population âgée, nécessitant la prescription de plusieurs médicaments à la fois. De plus, le recours à l'automédication, aux compléments alimentaires et aux médecines alternatives (phytothérapie, homéopathie, aromathérapie...) est également plus fréquent chez les personnes âgées. Or, la polymédication représente un réel facteur de risque d'accident iatrogène. Ainsi il a été rapporté que :

- Les patients cancéreux de 70 ans et plus prennent chacun, en moyenne 11 médicaments sans rapport avec le cancer,
- Le risque d'interactions médicamenteuses croît de manière exponentielle à partir de 5 médicaments par patient par jour,
- Plus le patient consomme de médicaments, plus le risque d'interaction est certain,
- La polymédication représente une cause majeure de morbidité et de mortalité iatrogènes.

[Aapro M., *et al.* 2010]

La polymédication des personnes âgées est maintenant reconnue comme un syndrome gériatrique à part entière. En cela, son évaluation devrait faire partie intégrante de l'évaluation oncogériatrique. [Lichtman S-M. 2015]

Il s'agit d'une liste non exhaustive puisqu'il existe de nombreux autres syndromes gériatriques tels que l'amaigrissement, la dénutrition, l'altération de l'état général, les troubles du sommeil, la déshydratation, la douleur ou encore les problèmes de dysphagie qui compliquent encore d'avantage la prise en charge des personnes âgées.

Tous ces changements peuvent compliquer la prise en charge des personnes âgées, notamment en ce qui concerne la réponse aux médicaments. En effet, la population gériatrique possède une plus grande sensibilité aux accidents iatrogènes. C'est pourquoi la coopération entre médecins et pharmaciens doit être privilégiée pour une prise en charge médicale et thérapeutique optimale.

1.2 Particularités du cancer du sein de la femme âgée :

1.2.2 Généralités :

Dépistage :

En 2004 le dépistage organisé du cancer du sein a été généralisé à l'ensemble de la population des femmes de 50 à 74 ans et consiste en la réalisation d'une mammographie tous les deux ans et en un examen clinique. [HAS 2011] Or, environ 20% des cancers du sein se

déclarent après 75 ans, soit au-delà de la tranche d'âge bénéficiant du dépistage organisé. Pour ces femmes, le dépistage individuel et un suivi gynécologique régulier devraient être recommandés. D'autant plus que l'examen clinique de palpation et la mammographie sont facilités chez la femme âgée du fait, principalement de l'involution adipeuse des glandes mammaires, et que plus la maladie est détectée à un stade précoce, plus le pronostic est favorable. D'une manière générale, le cancer du sein chez la femme âgée pourrait être facilement détecté s'il existait un dépistage adapté. Or il persiste aujourd'hui un retard significatif de prise en charge. L'absence de dépistage organisé, la présence de comorbidités et la banalisation des symptômes sont responsables d'un retard de diagnostic du cancer du sein après 74 ans et d'un moins bon pronostic.

Diagnostic :

Avec l'âge la glande mammaire connaît une involution adipeuse. La pathologie bénigne (kystes, adénofibromes, mastite inflammatoire...) est rare et donc toute masse palpable est suspecte d'être cancéreuse. Cette involution adipeuse facilite par ailleurs l'examen clinique et la mammographie. [Morère et Rainfray., 2007]. Pourtant, aux Etats-Unis, plus de 85% des femmes âgées détectent leur cancer du sein elles-mêmes, 12% sont détectés par le médecin et seulement 3% par une mammographie systématique.

Le problème qui se pose est que le diagnostic de cancer du sein chez la femme âgée est posé tardivement. Il est établi lors d'un examen clinique, à un stade évolué, et la présence de métastases au moment du diagnostic est fréquente. Ce retard s'explique par un plus long délai de consultation et l'absence de mammographie de dépistage systématique pour les patientes de 75 ans et plus, mais aussi par la présence de comorbidités et d'une dépendance. Or, la mammographie détecte plus de 97% des cancers du sein de la femme âgée et sa sensibilité ainsi que sa valeur prédictive positive pour la détection des cancers mammaires augmentent avec l'âge en raison de la diminution de la densité mammaire. [Jalaguier-Coudray *et al*, 2013] Le suivi mammographique des femmes âgées semble donc efficace et permettrait un diagnostic plus précoce. L'absence de dépistage systématique dans cette population est un vrai problème à l'origine du diagnostic tardif et de la prise en charge plus complexe qui en découle. C'est dans ce contexte que le rôle d'information des professionnels de santé comme le médecin généraliste ou le pharmacien prend tout son sens. En effet, ce rôle est mis en évidence dans le travail de thèse de Louis-Marie Ecomard dans lequel il explique qu'une meilleure information des patientes est un point-clef pour un diagnostic plus précoce des cancers du sein chez les personnes âgées. [Ecomard L-M, 2013]

1.2.3 Physiopathologie :

Facteurs de risque :

D'un point de vue épidémiologique, le risque de cancer du sein augmente avec l'âge, mais il existe également d'autres facteurs de risque :

- Une première grossesse tardive,
- Une ménopause tardive,
- Une surcharge pondérale chez la femme ménopausée,
- Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause en particulier l'association œstro-progestative administrée en continu. [Morère et Rainfray, 2007].

Particularités physiologiques :

D'après les études sur la biologie des cancers du sein, les patientes âgées ont d'avantage de tumeurs de bas grade, un envahissement ganglionnaire moindre et des récepteurs hormonaux plus souvent positifs que les patientes plus jeunes. Ainsi, les praticiens ont pendant longtemps considéré le cancer du sein de la femme âgée comme étant relativement peu agressif et indolent. Par conséquent, les traitements envisagés étaient généralement moins agressifs que ceux des patientes plus jeunes. Cependant, il est maintenant établi que le cancer du sein des femmes âgées peut être tout aussi agressif que celui de patientes plus jeunes et le traitement ne doit pas être envisagé différemment selon l'âge de la patiente mais être adapté en fonction des facteurs histologiques pronostiques, de l'état fonctionnel et des comorbidités. [INCa. 2009]

1.2.4 Décision thérapeutique :

L'espérance de vie croissante ainsi que l'amélioration de la prise en charge des comorbidités permettent de constater que le cancer du sein des femmes âgées est actuellement sous traité par rapport à la population plus jeune. Les patientes âgées ne bénéficient malheureusement pas des avancées thérapeutiques les plus récentes. Le manque de représentation de cette population dans les essais cliniques fait qu'il n'existe que peu de référentiels de traitements propres aux personnes âgées. La prise en charge thérapeutique demeure encore beaucoup empirique. [INCa. 2009]

Les femmes âgées atteintes de cancer du sein doivent avoir les mêmes possibilités de traitements que les femmes plus jeunes. Après une étape de criblage (questionnaire G8) permettant de sélectionner les patientes nécessitant une évaluation gériatrique, la personne âgée rentre dans un parcours de soin personnalisé (figure 4). La prise en charge thérapeutique doit être définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire qui doit être adressé au médecin traitant.

En fonction des résultats de l'évaluation oncogériatrique, les femmes âgées sont réparties dans un des trois groupes de population défini par Balducci, ce qui conditionne la suite de la prise en charge (figure 5). Parmi ces trois groupes, deux d'entre eux bénéficieront d'un traitement optimal soit standard, soit adapté en fonction de la fragilité de la personne. Ces patientes pourront alors avoir recours à un traitement locorégional, adjuvant ou néo-adjuvant. Une hormonothérapie adjuvante par inhibiteurs de l'aromatase est alors indiquée pour les femmes ménopausées exprimant des récepteurs hormonaux positifs. Le troisième groupe quant à lui représente les patientes pour lesquelles une prise en charge optimale n'est pas indiquée du fait de trop lourdes comorbidités, de démence, d'un âge très avancé ou encore d'un refus du traitement chirurgical. Pour ces femmes, dans le cas où leur tumeur exprime des récepteurs hormonaux positifs, une hormonothérapie exclusive par inhibiteurs de l'aromatase est alors indiquée. La prise en charge est dite palliative ou symptomatique et l'objectif est de soulager la patiente et de préserver au maximum sa qualité de vie. En traitement exclusif, les inhibiteurs de l'aromatase seront prescrits jusqu'à ce qu'un échappement thérapeutique soit observé, leur efficacité étant limitée dans le temps.

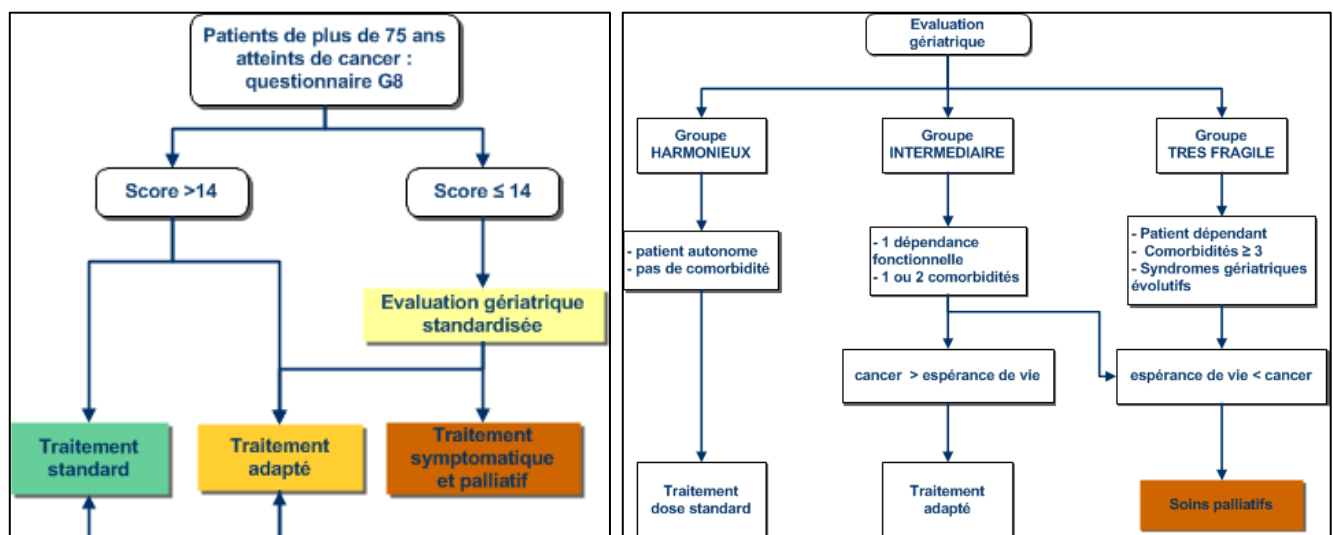


Figure 4 : (à gauche) Répartition des patients en fonction des résultats du G8 [ONCOLOR 2014].

Figure 5 : (à droite) Répartition des patients dans les différents groupes gériatriques (selon Balducci) en fonction des résultats de l'EGS. [ONCOLOR 2014].

Cependant, les objectifs de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein de la femme âgée sont les mêmes que pour la femme plus jeune :

- Conduire un traitement adapté à la patiente et au stade de sa maladie,
- Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques,
- Préserver la qualité de vie : le besoin en soins de support (en particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse) est systématiquement recherché,
- Proposer un soutien à la patiente et à son entourage,

- Accompagner la patiente et son entourage dans l'acquisition et le maintien des compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge. [HAS, 2010]

2. Prise en charge thérapeutique :

2.1 Traitement locorégional :

2.1.1 Chirurgie :

Le principal traitement du cancer du sein repose sur la chirurgie, l'objectif étant la conservation mammaire c'est-à-dire une mastectomie partielle. Cependant, il arrive que le traitement conservateur ne soit pas indiqué, voire contre indiqué. Les critères de non-indication du traitement conservateur sont les suivants :

- Le cancer du sein inflammatoire : il nécessite une mastectomie totale après chimiothérapie néo-adjuvante,
- La taille tumorale : le rapport taille tumorale / volume mammaire doit être un élément important dans la décision. Une tumeur de taille « limite » peut cependant basculer vers un traitement conservateur après une chimiothérapie ou hormonothérapie néo-adjuvante,
- La multifocalité, le caractère diffus ou lobulaire de la tumeur,
- Le carcinome endocanalaire diffus,
- Une mutation du gène BRCA,
- Le refus de la conservation par la patiente : la décision de traitement doit être partagée avec la patiente et sa volonté respectée. [Héry, *et al*, 2007]

Dans ces cas, c'est la mastectomie totale ou chirurgie non conservatrice, qui est pratiquée. L'âge ne fait pas partie des critères de non-inclusion au traitement conservateur. La technique de chirurgie des femmes âgées ne diffère pas de celle des femmes plus jeunes. Cependant, une mastectomie partielle nécessite par la suite une radiothérapie complémentaire ce qui représente un élément capital dans la décision du type de chirurgie. En effet, même s'il existe la possibilité d'adapter la radiothérapie chez les personnes âgées (technique d'hypofractionnement des doses par exemple), celle-ci reste cependant difficilement accessible.

Le choix de la chirurgie pour les femmes âgées se fera donc aussi en fonction de la capacité de la personne à suivre ces séances de radiothérapie.

2.1.2 Radiothérapie :

L'autre type de traitement locorégional est la radiothérapie. Ses indications sont définies en fonction du type de chirurgie : conservatrice ou non.

- Après un traitement conservateur, l'irradiation du sein est systématique en postopératoire.
- Après un traitement non conservateur, l'irradiation de la paroi thoracique est indiquée en cas d'envahissement ganglionnaire. De plus, dans certains cas, l'irradiation des aires ganglionnaires peut être indiquée.

En ce qui concerne la radiothérapie chez les personnes âgées, il n'existe pas de preuve d'une moindre efficacité ou d'une toxicité supérieure par rapport aux personnes plus jeunes. [ONCOLOR 2014] Toute patiente âgée peut donc bénéficier d'un traitement locorégional complémentaire par radiothérapie au même titre qu'une patiente plus jeune. Pour les personnes âgées démentes ou avec des troubles cognitifs, une évaluation de la capacité à réaliser les séances de radiothérapie dans de bonnes conditions doit être faite. La décision d'abstention de la radiothérapie ne doit, si possible, pas se faire sur simple consultation du dossier, et concerne généralement des patientes très fragiles avec un mauvais pronostic du fait des comorbidités et une espérance de vie courte. Il existe des schémas de radiothérapie adaptés pour les personnes âgées.

Il existe cependant une grande inobservance des personnes âgées en ce qui concerne la radiothérapie. Elle est notamment justifiée par la dépendance de ces personnes, leur éloignement géographique du centre de traitement et leur difficulté à effectuer les déplacements itératifs.

2.2 Traitement médical adjuvant :

Un traitement médical adjuvant correspond au traitement anticancéreux administré après le traitement locorégional. Les traitements de référence sont la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie. L'indication dépend des caractéristiques de la tumeur : surexpression ou non de HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), présence des récepteurs hormonaux et indice de prolifération cellulaire. Elle dépend également de la balance bénéfices / risques. L'âge, la taille tumorale, le grade ou le statut ganglionnaire sont des facteurs pouvant influencer ce traitement.

La participation à un essai thérapeutique est recommandée d'une manière générale ; les personnes âgées en sont malheureusement souvent exclues, d'où le manque de représentation de cette population dans la littérature, mais la situation semble évoluer progressivement depuis les différents plans cancers.

Les hésitations sont plus fortes pour le traitement adjuvant des personnes âgées, notamment pour la prescription des chimiothérapies. La complexité de l'évaluation coût/bénéfice étant particulièrement complexe dans cette population. [INCa 2009]

2.2.1 Chimiothérapie :

L'intérêt de la chimiothérapie adjuvante chez les patientes de plus de 70 ans est démontré chez les patientes dont la tumeur n'exprime pas de récepteurs hormonaux (RH-). En revanche, pour les patientes dont la tumeur exprime des récepteurs hormonaux (RH+), le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est incertain au regard de l'impact d'une hormonothérapie optimale. La chimiothérapie adjuvante pour ces patientes doit rester une option en cas de facteurs de mauvais pronostic. [Saint-Paul de Vence 2009]

Le peu de représentation des personnes de plus de 70 ans ne permet pas d'évaluer le bénéfice de ces chimiothérapies dans cette catégorie de population. De plus, les comorbidités et les déficits de fonctions organiques des personnes âgées peuvent influencer la tolérance des traitements, être responsables d'une moins bonne survie et réduire ou annuler les bénéfices du traitement adjuvant.

L'âge en soi ne doit pas influencer la décision de chimiothérapie adjuvante. Les schémas de chimiothérapie possibles chez les patientes âgées sont les suivants :

- 6 cures de CMF (Cyclophosphamide + Méthotrexate + 5-FU)
- Les anthracyclines de première génération : 4 cures de AC (Doxorubicine + Cyclophosphamide)
- Les schémas avec taxanes et sans anthracyclines : 4 cures de TC (Docétaxel + Cyclophosphamide)

La capecitabine en monothérapie n'est pas recommandée et les schémas séquentiels n'ont pas été évalués chez les personnes âgées.

Le traitement est débuté dans les 3 à 6 semaines après la chirurgie. Les anthracyclines semblent montrer un avantage en termes de survie globale chez les patientes postménopausées mais aussi une plus grande fréquence des cardiomyopathies après 70 ans. Les taxanes sont responsables de plus de toxicités chez les femmes âgées comparativement aux femmes plus jeunes ; cependant, ils peuvent être associés aux anthracyclines chez les patientes bien portantes et à haut risque ou bien remplacer les anthracyclines afin de minimiser le risque cardiaque. [Saint-Paul de Vence 2009]

Il n'existe pas de recommandations claires et il convient de rester prudent. [INCa 2009]
Il existe des schémas d'administration variés en fonction du protocole de traitement choisi. Classiquement la chimiothérapie se déroule en 4 à 6 cures espacées de 21 jours.

La pose d'un site implantable ou de voie veineuse centrale est recommandée et des facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être indiqués. De plus, avant chaque cure, un bilan standard doit être réalisé.

Ce dernier comprend :

- Un examen clinique (température, poids, taille, surface corporelle, état général, examen de l'abord veineux, mesure de la pression artérielle et examen cutané) et une évaluation de la tolérance de la précédente cure,
- Un hémogramme dont l'interprétation tient compte de l'administration ou non de facteurs de croissance hématopoïétiques.

Selon les molécules prescrites d'autres examens peuvent être nécessaires, ils sont renseignés dans le résumé des caractéristiques du produit. En fonction des résultats de ce bilan, il peut être décidé le report ou l'ajustement de la chimiothérapie. [HAS, 2010]

2.2.2 Anticorps monoclonaux :

Le recours à une thérapie ciblée peut être indiqué en cas de surexpression de HER2. Le traitement de référence est alors un anticorps monoclonal : le trastuzumab associé à de la chimiothérapie [ONCOLOR, 2014] Cependant, encore une fois, il n'existe que peu d'études ayant inclus des patientes de plus de 60 ans et celles-ci semblent montrer un moindre bénéfice dans ce groupe. Enfin, cet anticorps possède une toxicité cardiaque à prendre en compte en particulier après l'utilisation d'anthracyclines (avec un risque de toxicité cardiaque cumulative) ou en cas de pathologie cardiaque. [INCa 2009]

2.2.3 Hormonothérapie :

L'hormonothérapie bénéficie d'une bonne connaissance. Elle est indiquée en cas de tumeur hormonosensible. Il existe trois types d'hormonothérapie :

- Les antiestrogènes : le Tamoxifène (NOVALDEX) et le Fulvestrant (FASLODEX) : inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs,
- Les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens ou non stéroïdiens : inhibition de la synthèse des œstrogènes par blocage de l'enzyme aromatase,
- Le recours à un analogue de la LH-RH (hors AMM), la chirurgie ou l'irradiation peuvent être envisagés pour supprimer la synthèse ovarienne des œstrogènes chez les femmes non ménopausées.

Le choix de l'hormonothérapie se fait en fonction du statut ménopausique de la patiente (figure 6). Les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas indiqués chez les femmes non ménopausées, il s'agit de l'hormonothérapie de référence chez les femmes âgées ménopausées. [ONCOLOR, 2014]

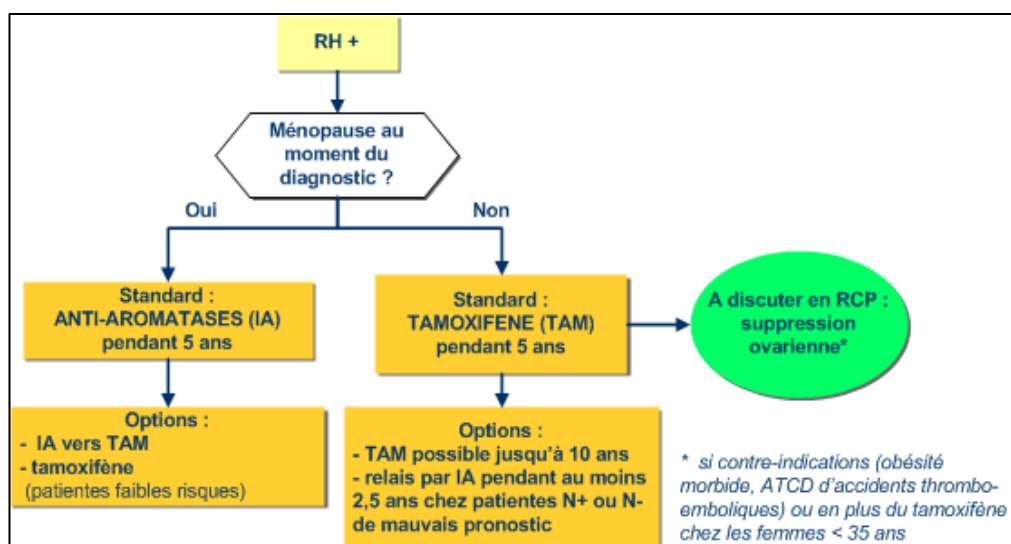


Figure 6 : Arbre décisionnel pour le traitement par hormonothérapie du cancer du sein. [ONCOLOR, 2014]

Tableau III : Recommandations concernant le choix de l'hormonothérapie dans le cancer du sein [HAS, 2010]

	Femme non ménopausée	Femme ménopausée
Tamoxifène	Pendant 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> • 2/3 ans, en alternance avec un inhibiteur de l'aromatase pour une durée totale de l'hormonothérapie d'un minimum de 5 ans • ou seul, pendant 5 ans en cas de contre-indication ou d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase
Inhibiteurs de l'aromatase	Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> • pendant 5 ans • ou après le tamoxifène pour une durée totale d'un minimum de 5 ans de l'hormonothérapie
Suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes	Indication discutée au cas par cas et de préférence par une technique non définitive	non indication

Le tableau II résume les recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant le choix de l'hormonothérapie dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme. Les inhibiteurs de l'aromatase représentent l'hormonothérapie de choix chez la femme ménopausée.

Une hormonothérapie exclusive est proposée aux patientes âgées avec des récepteurs hormonaux positifs seulement, après avis du gériatre, et dans les cas suivants :

- Espérance de vie réduite (< 2-3ans),
- Patientes considérées comme trop « fragiles » pour une chirurgie, après évaluation gériatrique approfondie,
- En cas de refus de la chirurgie.

Le choix du tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase se fait en fonction des effets secondaires potentiels.

2.3 Traitement médical néo-adjuvant :

Un traitement médical néo-adjuvant correspond à un traitement administré avant la chirurgie. Le but étant d'une manière générale, de réduire, le plus possible, la taille de la tumeur afin de pouvoir pratiquer la chirurgie dans les meilleures conditions. Parmi les traitements néo-adjuvant du cancer du sein il y a la chimiothérapie et l'hormonothérapie :

2.3.1 La chimiothérapie :

La chimiothérapie néo-adjuvante n'améliore pas la survie globale par rapport à la chimiothérapie adjuvante mais permet un meilleur taux de conservation mammaire. Il s'agit d'un standard dans certaines situations et doit être mis en route rapidement notamment lorsque le risque métastatique est important :

- Pour les patientes désireuses d'une conservation mammaire, lorsque cela est impossible d'emblée. Il est important de préciser qu'une femme âgée peut être tout aussi désireuse d'une conservation mammaire qu'une femme plus jeune. Tout comme une femme jeune ne souhaite pas forcément un traitement conservateur. L'avis de la patiente est primordial.
- Dans le cas de tumeurs inflammatoires du sein.

Dans tous les autres cas, il s'agit d'une option.

La chimiothérapie néo-adjuvante nécessite au préalable une consultation chirurgicale afin d'établir une description détaillée de la tumeur. Son administration se fait sur des preuves histologiques avec la détermination des facteurs pronostiques. [ONCOLOR, 2014]

2.3.2 L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie néo-adjuvante constitue une option face à une tumeur fortement hormonosensible chez une patiente ménopausée. Elle doit être encouragée en cas de tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux positifs, de grade I ou II, avec une faible prolifération et en l'absence de chirurgie conservatrice possible d'emblée pour des raisons de taille. Dans ces conditions, l'hormonothérapie néo-adjuvante permet d'éviter la mastectomie dans un à deux cas sur trois. [Saint-Paul de Vence 2009]

Cette option doit être discutée en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) en fonction notamment de l'âge, du type histologique ou de la taille tumorale. Le principe et l'indication de l'hormonothérapie néo-adjuvante sont les mêmes qu'en situation adjuvante. [ONCOLOR, 2014]

2.4 Cancer du sein métastatique :

Puisqu'il ne sera pas curatif, le traitement des formes métastatiques du cancer du sein doit être le moins toxique possible, l'objectif étant de privilégier la qualité de vie. Les patientes doivent être encouragées à participer à un essai thérapeutique. Le traitement est décidé en concertation avec la patiente et en considérant le bénéfice clinique attendu et le risque de toxicité lié à la thérapie. Le traitement doit être adapté à l'agressivité clinique et biologique du cancer et à l'état général de la patiente. Ainsi, sont évalués :

- Le délai entre le traitement adjuvant et l'apparition des métastases,
- Le type de traitement adjuvant,
- La présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou une surexpression de HER2,
- Le type de métastases,
- L'état général de la patiente,
- Les comorbidités.

L'hormonothérapie est le traitement de première intention chez les patientes âgées métastatiques présentant des récepteurs hormonaux positifs. Dans ce cas, les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés en traitement exclusif et poursuivis le plus longtemps possible. Si le traitement utilisé devient inefficace, il est possible de changer d'inhibiteur de l'aromatase autant de fois que nécessaire. Lorsque plus aucun inhibiteur de l'aromatase n'est efficace, la poursuite du traitement par tamoxifène sera alors discutée.

En cas d'hormonorésistance, de récepteurs aux œstrogènes négatifs ou de maladie très évolutive, c'est la chimiothérapie qui sera privilégiée. Pour les patientes surexprimant HER2, le choix se portera, en fonction des récepteurs hormonaux, soit sur une association thérapie ciblée et chimiothérapie, soit sur une association thérapie ciblée et hormonothérapie. Une monothérapie par trastuzumab n'est pas recommandée. [Saint-Paul de Vence 2009]

L'âge n'influence pas la réponse et la tolérance à la chimiothérapie en cas de cancer métastatique ou de tumeur avancée. [ONCOLOR, 2014]

2.5 Traitement palliatif :

La société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) définit les soins palliatifs comme étant « des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle. Les soins palliatifs et l'accompagnement sont interdisciplinaires. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution. La formation et le soutien des soignants et des bénévoles font partie de cette démarche. » Ainsi, la prise en charge palliative de la personne âgée atteinte

de cancer nécessite une évaluation complète de ses besoins et de ses attentes. Cette évaluation concerne les symptômes physiques, en particulier la douleur, les symptômes psychologiques, la situation sociale, les besoins spirituels et l'accompagnement des proches. [INCa. 2009]

Chez les patientes dont l'état général est déjà très altéré au moment de la découverte du cancer mammaire et chez celles pour qui la maladie progresse en dépit d'un traitement bien conduit, seule une prise en charge symptomatique est envisageable. En effet, un pronostic vital en jeu à court terme, de l'ordre de quelques semaines à quelques mois, du fait de la forte progression métastatique du cancer du sein ou de comorbidités menaçantes, fait classer les patientes dans le groupe 3 de la classification Balducci. Cette situation implique le recours à un accompagnement et à des soins de confort afin de privilégier la qualité de vie dans le respect des grands principes éthiques. Dans ces situations, soit l'hormonothérapie déjà instaurée n'est plus efficace (hormonorésistance), soit elle n'est pas encore utilisée mais ne trouvera plus sa place en raison d'un délai d'efficacité supérieur au temps de survie estimé, en effet, le bénéfice clinique d'une hormonothérapie orale n'apparaît que trois à quatre mois après l'instauration du traitement.

3. Prise en charge non médicamenteuse :

3.1 Reconstruction mammaire :

La reconstruction mammaire a toute sa place dans la prise en charge du cancer du sein ; elle doit être évoquée systématiquement avec toutes les patientes lors de l'annonce de la maladie et proposée après, ou pendant, la prise en charge de la maladie. Cependant, en pratique, les femmes âgées sont moins concernées par cette pratique et sont d'avantage préoccupées par la guérison. En revanche, l'annonce de la mastectomie reste un véritable traumatisme pour la femme quelque soit son âge.

3.2 Soins de supports :

Les soins de support font partie intégrante de la stratégie de prise en charge et doivent être envisagés à tous les stades de la maladie : l'annonce du diagnostic, les phases curative et palliative, ainsi qu'à la guérison et au-delà. Ces soins sont définis en oncologie comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques lorsqu'il y en a ». Leur but est d'assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients que ce soit sur les plans physique, psychologique et social en prenant en compte la diversité de leurs besoins et ceux de leurs proches. Cela consiste à prendre en charge les effets indésirables des traitements

oncologique, à prendre en charge la douleur, les troubles de la nutrition, la fatigue, mais cela consiste également en un soutien psychologique et social à tout moment. [HAS, 2010]

L'évaluation des besoins est réalisée dès l'annonce de la maladie et implique tout le personnel soignant et parfois même le recours à des équipes spécialisées : équipes douleur, psycho-oncologie, nutrition, soins palliatifs, service social, rééducation et réadaptation fonctionnelle, socio-esthétique, etc. le concept de soins de support suppose donc une approche pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle.

Le pharmacien a grandement sa place pour participer aux soins de support et son rôle va prendre de l'importance dans les années à venir. Pour les femmes traitées pour un cancer du sein, il peut intervenir dans la détection des effets indésirables des traitements ambulatoires comme l'hormonothérapie. Il peut aussi proposer des prothèses mammaires externes pour les femmes qui ne souhaitent pas de reconstruction mammaire ou en attendant la reconstruction mammaire différée. Il intervient également dans la prise en charge des lymphœdèmes lorsque cela est nécessaire. Grâce à sa proximité, il est souvent le premier professionnel de santé à qui les patientes traitées en ambulatoire peuvent se confier, avant d'être éventuellement redirigés vers d'autres soignants. De plus, le développement de la pharmacie clinique permet au pharmacien de renforcer davantage ses fonctions de thérapeute et d'expert du médicament en optimisant les choix thérapeutiques, la dispensation et l'administration des médicaments aux patients, en formulant des « avis pharmaceutiques » dans le but de sécuriser les prescriptions et d'optimiser la prise en charge d'un point de vue thérapeutique et économique, en permettant la coordination entre la ville et l'hôpital lors de la sortie des patients et en participant au suivi des patients par le biais de consultations pharmaceutiques. [Rey J-B., *et al.* 2015]

La Ligue nationale contre le cancer déplore deux défauts majeurs dans le système de soins des malades atteints de cancer. Le premier concerne le manque de coordination entre les soignants, les structures de soins, la ville et l'hôpital, pouvant entraîner une discontinuité des soins. Le deuxième concerne le manque de prise en compte du vécu psychologique et social du malade et de son entourage. Les soins de support pourraient permettre de résoudre en partie ces deux défauts. [INCa. 2009]

3.3 Suivi :

La surveillance des patientes traitées pour un cancer du sein localisé est basée sur le risque de récurrence locale. Ainsi, après un traitement conservateur, le risque de récurrence locale est de 7 à 19% à dix ans et persiste toute la vie avec une incidence annuelle de 1%. La détection précoce des récurrences locales a un impact bénéfique sur la survie. C'est pourquoi un suivi régulier des patientes après leur traitement oncologique est primordial. Le schéma de surveillance après le traitement d'un cancer du sein repose sur des anamnèses, des mammographies et des examens physiques réguliers. Les examens physiques sont à réaliser tous les 3 à 6 mois pendant trois ans puis tous les 6 à 12 mois pendant 2 ans et annuellement

par la suite. Une surveillance mammographique doit être réalisée un an après la mammographie initiale et au moins 6 mois après la fin de la radiothérapie pour les femmes ayant subi une chirurgie conservatrice. Ensuite, une mammographie annuelle doit être effectuée, sauf indication différente. [Khatcheressian J-L., *et al.* 2012]

En ce qui concerne l'âge des patientes, dans l'évaluation des facteurs de risque de récurrence, seule la tranche d'âge inférieure à 40 ans est prise en compte. En effet, un jeune âge au diagnostic constitue un facteur de risque indépendant de récurrence locale. Ainsi, il n'existe pas de recommandations spéciales pour le suivi des femmes âgées après traitement d'un cancer du sein. Après un traitement standard, les modalités de la surveillance sénologique ne seront donc pas différentes de celles d'une femme plus jeune. Cependant, chez les femmes âgées avec de lourdes comorbidités la surveillance peut être adaptée parallèlement à celle des comorbidités.

Les recommandations concernant la prise en charge du cancer du sein chez la femme âgée sont de ne pas « sous-traiter » ces patientes mais aussi de ne pas les « sur-traiter ».. Il en est de même concernant la surveillance et le suivi après traitement. En effet, aucune donnée de la littérature ne permet d'alléger le schéma classique de surveillance post-traitement des femmes âgées par rapport aux femmes plus jeunes. [Doutriaux-Dumoulin *et al.*, 2013]

PARTIE III : RISQUE IATROGENE ET INHIBITEURS DE L'AROMATASE

1. Polymédication de la personne âgée cancéreuse :

Du fait d'un nombre souvent important de problèmes de santé, beaucoup de personnes âgées se voient prescrire et consomment de nombreux médicaments. La polymédication était définie jusque là comme l'utilisation par un patient et par jour, d'un nombre inapproprié de médicaments. Désormais, et de plus en plus, la polymédication tend à inclure également la présence de situations iatrogènes dites « à risque », comme l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés, la présence de prescriptions inappropriées ou encore la présence de redondances thérapeutiques. Cette « nouvelle » définition permet de mieux appréhender les situations rencontrées dans la pratique clinique. Ainsi, un patient prenant cinq médicaments par jour, sans médicament potentiellement inapproprié, n'est pas dans la même situation qu'un patient prenant cinq médicaments par jour dont un ou plusieurs médicaments potentiellement inappropriés.

Les patients âgés atteints de cancer sont d'autant plus à risque de polymédication et d'effets indésirables qu'ils sont fragilisés par la maladie et que le traitement du cancer est associé à de nouvelles prescriptions : des traitements anticancéreux mais aussi des traitements symptomatiques dans le cadre des soins de support. Le risque d'interactions médicamenteuses est donc décuplé. [Maggiore R-J., *et al.* 2010]

1.1 Polymédication et consommation de médicaments :

Les personnes âgées sont connues pour être des gros consommateurs de médicaments. D'après la caisse nationale d'assurance maladie, en 2001, la population des plus de 65 ans représentait 16% de la population et consommait 39% des médicaments prescrits en ville, et cette consommation ne cesse d'augmenter. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que la fréquente polypathologie du sujet âgé conduit généralement à une polymédication provenant à la fois de prescriptions médicamenteuses et de l'automédication. Les études montrent en effet que les sujets âgés présentent en moyenne quatre à six maladies chroniques associées pouvant être à l'origine d'incapacités, de dépendance et de polymédication. Les résultats de l'enquête santé et protection sociale confirment ces observations en affirmant que parmi les personnes âgées de 65 ans et plus, vivant à domicile :

- 67% avaient acquis au moins un produit pharmaceutique en un mois contre 35% pour les moins de 65 ans, et cette proportion augmentait avec l'âge.

- La consommation moyenne journalière s'établissait à 3,6 médicaments par personne, cette proportion augmentait avec l'âge et les femmes consommaient en moyenne plus que les hommes.
- En un mois, 8,6% achetaient au moins un médicament sans ordonnance et 4% des médicaments acquis par les personnes âgées l'étaient sans ordonnance.

La consommation pharmaceutique était dominée par les médicaments à visée cardiovasculaire puis venait les médicaments de l'appareil digestif, les antalgiques et les médicaments du système nerveux central. [Legrain S., HAS. 2005]

En ce qui concerne les personnes âgées vivant en institution, aucune donnée nationale n'est disponible, mais il semble que la consommation de médicaments y soit importante.

Le principal prescripteur chez les personnes âgées est le médecin généraliste et il a été démontré que le nomadisme médical était lié à un plus grand nombre de prescription de médicaments. Les personnes âgées sont amenées à consulter également un ou plusieurs spécialistes qui peuvent aussi être à l'origine de prescriptions médicamenteuses. La multiplication du nombre d'ordonnances et le manque de communication entre les différents prescripteurs sont des facteurs de risque iatrogène. Cependant, les personnes âgées sont fidèles à leur pharmacie, en cela le pharmacien a un rôle important dans la détection des redondances et des incohérences thérapeutiques. De plus, le nombre de médicaments est associé, logiquement, à une fréquence plus importante de médicaments potentiellement inappropriés. Le nombre de médicaments a également été mis en relation avec une moins bonne observance. Or, l'inobservance est un problème avéré chez les sujets âgés car elle a été associée à une augmentation des hospitalisations, de la morbidité et de la mortalité. Enfin, les médicaments d'automédication (phytothérapie, compléments alimentaires, médecines alternatives, médicaments hors ordonnance) devraient systématiquement être comptés dans le nombre de médicaments, d'autant plus qu'il s'agit d'une pratique courante chez les personnes âgées. [Maggiore R-J., *et al.* 2010]

La polymédication favorise la survenue d'accidents iatrogènes et d'effets indésirables. Un médicament doit être prescrit ou délivré avec prudence et avec un rapport bénéfice / risque connu dans la population concernée. Ainsi, chaque médicament apporte son risque propre et celui d'interférer avec d'autres molécules déjà « consommées ». La consommation journalière moyenne de médicaments chez les personnes âgées est de plus de 3 médicaments, or à partir de 3 médicaments par jour, les possibilités d'interactions sont complexes et difficilement prévisibles. D'autant plus que l'incidence d'effets indésirables est d'autant plus importante que la consommation de médicaments est grande et que la durée de prescription est longue. La survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses est également multipliée en cas de nomadisme médical mais aussi de mauvaise observance.

Pourtant, il est possible de limiter les risques de la polymédication chez la personne âgée, notamment en respectant certaines étapes :

- Evaluer de manière approfondie tous les médicaments pris par le patient en vérifiant les indications, les posologies et les dosages,
- Inclure de manière systématique dans l'évaluation, tous les médicaments d'automédication pris par le patient (médicaments hors prescription, compléments alimentaires, médecines alternatives...),
- Evaluer de manière préventive les interactions potentielles entre le traitement du patient et le traitement anticancéreux envisagé afin de limiter le risque d'accidents iatrogènes,
- Avoir recours à des logiciels informatiques d'aide à l'analyse pharmaceutique,
- Maintenir une communication active entre tous les professionnels de santé intervenant dans la prise en charge du patient,

Toute nouvelle prescription ou toute nouvelle consultation doit être l'occasion de réévaluer le traitement. [Maggiore R-J., *et al.* 2010]

La polymédication du sujet âgé reste fréquente et est à l'origine d'un risque important d'interactions médicamenteuses. Une attention particulière doit être apportée à toute instauration d'une nouvelle spécialité, notamment s'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite ou mis sur le marché récemment. Le manque d'études cliniques sur cette population est un problème majeur dans l'évaluation du rapport bénéfice / risque des thérapeutiques chez les personnes âgées. La coopération entre professionnels de santé et le travail multidisciplinaire font partie des étapes indispensables pour la prévention des risques iatrogènes des personnes âgées cancéreuses.

1.2 Risque iatrogène :

La polymédication est le principal facteur de risque iatrogène chez les personnes âgées. Le vieillissement s'accompagne de modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques évidentes, de mieux en mieux connues et qui concernent de nombreux médicaments. Ces changements accompagnés de la fréquente polymédication sont un véritable danger pouvant conduire à des Evénements Indésirables Médicamenteux (EIM) ou bien à des Accidents Iatrogènes Médicamenteux (AIM), pourtant en majorité évitables grâce à une parfaite connaissance des mécanismes pharmacologiques et grâce à l'attention particulière de chaque professionnel de santé intervenant dans la prise en charge.

La iatrogénie correspond à l'ensemble des « conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé ».

Un EIM correspond à toute situation pour laquelle un effet délétère est associé à l'utilisation d'un médicament. Selon la HAS, les EIM sont en grande partie évitables par une prise en charge appropriée et par le repérage précoce des patients à risques comme les personnes âgées. Des défauts de surveillance clinique, un manque d'information ou d'éducation des patients ou bien des difficultés de coordination entre les professionnels de santé sont souvent identifiés comme étant à leur origine. Les EIM sont fréquents en gériatrie, et sont une cause de morbidité, d'hospitalisations et de perte de la qualité de vie importante chez ces personnes, pouvant conduire dans les cas les plus graves au décès. Il s'agit donc un véritable enjeu de santé publique de par leurs conséquences cliniques et économiques importantes. [Belmin, *et al.* 2013]

Pour limiter les risques d'EIM, l'utilisation de certains médicaments est déconseillée voire contre indiquée chez les personnes âgées en raison d'un rapport efficacité / tolérance délétère. Il existe des listes de Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) pour les personnes âgées. D'autres médicaments nécessitent une adaptation posologique en tenant compte de la situation individuelle de chaque patient, notamment par rapport à la fonction rénale ou à l'état de nutrition. Il est donc important d'avoir connaissance de ces modifications pour adapter les traitements.

A l'opposé, réduire systématiquement la dose de tout médicament chez une personne âgée n'est pas une solution, cela pouvant conduire à des concentrations non optimales, une inefficacité du traitement et une perte de chance thérapeutique pour le patient. Des études montrent d'ailleurs que les groupes de patient les plus âgés sont ceux qui sont le plus insuffisamment traités. Enfin, pour beaucoup de médicaments, les conséquences des modifications pharmacologiques liées à l'âge ne sont pas encore connues et cela en raison de l'absence d'études cliniques réalisées dans cette population. [Belmin, *et al.* 2013]

L'OMS définit les accidents iatrogènes médicamenteux (AIM) comme « tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament utilisé chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques. » Cette définition ne prend donc pas en compte les échecs thérapeutiques, les intoxications accidentelles ou volontaires, les abus, mésusages ou erreurs médicamenteuses et suppose une prescription, une délivrance et une administration appropriées et donc l'intervention d'un professionnel de santé. [Cecile, *et al.* 2009]

Enfin, l'erreur médicamenteuse correspond quant à elle, à l'écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'EM englobe l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament et peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament et aboutir à un EIM.

Les études sur la iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé varient beaucoup en terme de critères d'inclusion. Cependant, il apparaît que 10% des hospitalisations du sujet âgé

soient liée à la survenue d'un accident médicamenteux. La fréquence des AIM augmente avec l'âge des patients. Cela peut s'expliquer par le fait que le diagnostic d'accident iatrogène médicamenteux chez les personnes âgées est plus tardif que chez des personnes plus jeunes. Les signes cliniques de ces événements sont généralement atypiques et les symptômes souvent méconnus au milieu d'une situation clinique riche et complexe. De plus, les personnes âgées ne rapportent pas toujours les effets indésirables dont elles sont victimes. Enfin, la grande hétérogénéité de la population âgée fait que tous les sujets âgés ne sont pas exposés au même risque médicamenteux. D'une manière générale, tout événement inhabituel survenant chez un patient âgé doit faire rechercher en premier lieu une cause médicamenteuse. [Legrain S., *et al.* 2005]

Les facteurs de risque d'AIM chez les personnes âgées sont :

- Les modifications des facteurs physiologiques individuels, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.
- La polypathologie (la présence de plus de deux pathologies chroniques).
- La présence d'une ou plusieurs pathologies augmentant le risque iatrogène : l'insuffisance rénale, la dénutrition, une pathologie cardiovasculaire, la démence, les troubles locomoteurs et sensoriels.
- La polymédication
- L'utilisation inappropriée de médicaments, c'est-à-dire l'utilisation de médicaments considérés inefficaces ou dont les risques potentiels sont supérieurs aux bénéfices potentiels.
- Une durée d'hospitalisation supérieure à 14 jours.
- Un ou plusieurs antécédents d'AIM.
- L'âge avancé : supérieur à 85 ans.
- Les prescripteurs multiples.
- Les facteurs sociaux : l'isolement social, la précarité, la dépendance, la perturbation des habitudes de vie peuvent influencer l'observance et la surveillance des traitements.
- La survenue d'une pathologie aigue.

A l'origine de la iatrogénie médicamenteuse, trois situations sont fréquemment retrouvées : l'erreur thérapeutique (mauvaise indication, non-respect des contre-indications, posologie excessive ou traitement trop prolongé), la mauvaise observance du traitement ou l'automédication inappropriée. [Aquino, *et al.* 2014]. Ces trois situations doivent devenir les trois axes à étudier afin de réduire la iatrogénie médicamenteuse et afin d'améliorer la prise en charge des personnes âgées.

La iatrogénie médicamenteuse ainsi que la non-adhésion et le sous traitement représentent les principaux Problèmes Associés aux Médicaments (PAM). Ces PAM sont favorisés par la polypathologie et la polymédication et sont donc particulièrement fréquents chez les sujets âgés. Le manque de coordination entre les différents professionnels de santé et secteurs, le manque d'information et d'éducation thérapeutique des patients et les prescriptions sous-optimales sont les principaux mécanismes à l'origine de ces PAM. [HAS 2014]

1.3 Perspectives d'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des personnes âgées :

1.3.1 Prescription :

La prescription est une étape essentielle du circuit du médicament et de l'activité médicale qui doit être conforme aux données scientifiques mais aussi à l'intérêt du patient. L'optimisation du traitement chez le sujet âgé est un enjeu de santé publique important dans la pratique quotidienne afin de diminuer le risque iatrogène, de favoriser l'observance et d'éviter les prescriptions inutiles.

C'est dans ce contexte que la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des recommandations sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, dans lesquelles elle décrit trois anomalies de prescription chez le patient âgé : l'excès de traitement ou « overuse », la prescription inappropriée ou « misuse » et l'insuffisance de traitement ou « underuse » [Legrain S., HAS. 2005]

- L'excès de traitement : il concerne l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication (prescription de benzodiazépines sans tenir compte des modifications physiologiques du sommeil liées à l'âge), ou dont le service médical rendu (SMR) est insuffisant, c'est-à-dire n'ayant pas prouvé leur efficacité (comme les vasodilatateurs cérébraux).
- La prescription inappropriée : cela concerne l'utilisation de médicaments dont les risques chez la personne âgée dépassent les bénéfices attendus. Ces médicaments sont réunis sur une liste qui doit servir d'outil d'aide à la prescription.
- L'insuffisance de traitement correspond à l'absence d'instauration de traitement efficace chez les patients ayant une pathologie pour laquelle des traitements ont démontré leur efficacité. De nombreuses publications récentes soulignent l'insuffisance de prescription, chez le patient âgé, de médicaments ayant prouvés leur efficacité. C'est ainsi que des pathologies telles que l'hypertension artérielle, la fibrillation auriculaire, la dépression, l'ostéoporose, sont parfois sous traitées chez les personnes âgées. Or, selon la HAS, une réduction à l'aveugle de la polymédication chez la personne âgée n'est pas souhaitable.

De plus, une prescription optimale chez le patient âgé devrait comporter l'intégration en une seule ordonnance de l'ensemble des prescriptions médicamenteuses délivrées à la personne, une révision régulière des maladies actives du patient et une révision régulière de l'indication, de la posologie de chaque médicament et de leur durée de prescription. Enfin, la recherche systématique de maladies fréquentes en gériatrie, souvent sous traitées ou mal traitées (ostéoporose, déficit en vitamines D, hypertension artérielle, fibrillation auriculaire, dépression...), devrait être effectuée régulièrement, tout comme la recherche des interactions médicamenteuses potentielles. [Belmin, *et al.* 2013]

Le rôle du prescripteur ne s'arrête pas là et la prévention de la iatrogénie se poursuit même au-delà de la prescription. Ainsi, le suivi clinique et para-clinique du patient, l'évaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance du traitement et l'arrêt temporaire ou définitif de certains médicaments sont également des étapes importantes d'une prise en charge médicamenteuse optimale de la personne âgée.

En septembre 2014 la HAS a également publié une fiche et une note méthodologique sur le thème de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des prescriptions médicamenteuses chez la personne âgée et dans le but de limiter les EIM. Ces publications détaillent l'élaboration d'un protocole pluri-professionnel entre les acteurs ambulatoires et hospitaliers pour se conformer à cette pratique. [HAS 2014]. Parmi les points clé de ce protocole la HAS mentionne le conseil pharmaceutique pour sécuriser la gestion des traitements et maladies, ainsi que la consultation du dossier pharmaceutique pour établir la liste des médicaments pris par les patients. Le pharmacien a donc toute sa place dans la lutte contre la iatrogénie.

1.3.2 Dispensation :

La dispensation pharmaceutique est la deuxième étape essentielle dans le circuit du médicament et dans la prévention de la iatrogénie. Elle comprend l'analyse pharmaceutique c'est-à-dire la vérification de la conformité de l'ordonnance tant d'un point de vue législatif que pharmaceutique, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des conseils liés au bon usage des médicaments dispensés. Elle prend donc en compte la vérification des indications et des éventuelles interactions médicamenteuses.

Le pharmacien doit être particulièrement attentif lorsqu'il dispense des médicaments à une personne âgée. Il est un acteur majeur dans la lutte contre la iatrogénie :

- Il doit consulter l'historique médicamenteux ou le dossier pharmaceutique du patient à chaque dispensation. Ainsi il doit tenir compte des situations cliniques qui risquent d'être aggravée par la prise de médicaments, et vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses.

- Il doit avoir connaissance des objectifs thérapeutiques propres au sujet âgé, qui sont généralement moins stricts que chez l'adulte jeune afin d'éviter les malaises (pression artérielle systolique inférieure à 150 mmHg, hémoglobine glyquée, HbA1c, inférieure à 8)
- Il doit adapter la forme galénique au patient en tenant compte par exemple des difficultés visuelles, des problèmes rhumatologiques ou des troubles de la déglutition.
- Il doit éviter de changer de marque de générique lors des renouvellements pour diminuer le risque d'erreurs et de confusions.
- Il doit faciliter et vérifier l'observance du traitement. Pour cela, il peut établir des plans de prise ou conseiller l'achat d'un pilulier.
- Il doit avoir le réflexe iatrogénique. Toute altération de l'état de santé d'une personne âgée sans explication évidente doit lui faire envisager une cause médicamenteuse. Il doit également toujours se poser la question de l'existence d'un événement intercurrent pouvant être à l'origine d'un déséquilibre du traitement (forte chaleur, épisode aigu de fièvre, deuil, déménagement...)
- Il doit être très prudent face à l'achat de médicaments en libre accès et il doit déconseiller, tant qu'il le peut, l'automédication. [Le Moniteur des pharmacies, n°2935, 2012]

1.3.3 Observance :

L'observance du régime médicamenteux se définit comme le respect de la fréquence, de l'intensité et de la durée d'un comportement vis-à-vis d'un traitement. Cette définition concerne avant tout les médicaments de prescription, même si l'ajout de médicaments en libre accès peut être considéré comme contribuant à l'inobservance. Fidélité et adhésion au traitement peuvent être considérées comme des synonymes de l'observance. A l'opposé, l'inobservance, ou non-adhésion au traitement, représente l'abandon de traitement, la sous-consommation, la surconsommation, l'omission, la prise inadéquate du traitement, des ordonnances non remplies ou l'absence de visite de suivi. L'inobservance peut donc être intentionnelle et délibérée, tout comme elle peut être non voulue. [Barbeau, *et al.* 2003].

Les personnes âgées sont, pour de nombreuses raisons, particulièrement à risque d'inobservance. Or, le défaut d'observance peut favoriser la survenue d'effets indésirables par surdosage ou sevrage intempestif et conduire à des échecs thérapeutiques exposant alors à la prescription de médicaments supplémentaires avec des conséquences potentielles en termes de iatrogénie et de surcoût financier. Le défaut d'observance dans la population âgée est un enjeu de santé publique, 21% des accidents médicamenteux lui seraient imputable. La responsabilisation et l'éducation thérapeutique du patient sont primordiales dans le respect de

l'adhésion au traitement. Le pharmacien participe à la lutte contre l'inobservance. [OMéDIT Centre 2014]

L'âge est un facteur favorisant l'inobservance, mais il existe d'autres facteurs qui viennent s'ajouter :

- Le nombre, la durée et la complexité des prescriptions,
- Le manque d'information,
- L'incapacité à prendre (incapacité physique) ou à comprendre (incapacité cognitive) le traitement,
- L'absence de perception ou la sous-estimation de la gravité potentielle de la maladie,
- Le déni de la maladie,
- La présence d'un effet indésirable non signalé par le patient,
- Le manque de communication entre professionnels de santé (entre prescripteurs ou entre prescripteur et soignant par exemple),
- Un syndrome dépressif,
- Des problèmes financiers,
- Les hospitalisations,
- Les génériques.

L'observance n'est pas un acte naturel, c'est une décision personnelle qui exige de la discipline. L'observance n'est pas un comportement acquis, et ce comportement est variable selon les patients et pour un même patient, en fonction des circonstances. Ainsi, un patient peut être observant de manière temporaire ou continue. C'est pourquoi, les professionnels de santé doivent encourager régulièrement ce comportement, d'autant plus chez les personnes âgées très polymédiquées. Pour cela, le pharmacien est un acteur majeur de proximité et peut évaluer régulièrement l'observance par un questionnaire simple permettant de détecter si le patient a vécu une période d'inobservance. Il peut promouvoir et faciliter l'observance en établissant des plans de prises cohérents, en écrivant lisiblement sur les conditionnements, en évitant de changer de générique à chaque renouvellement, en proposant des piluliers, ou en cherchant à savoir si un tiers peut éventuellement aider à l'administration. En conclusion, l'observance est avant tout une affaire d'équipe, de collaboration et de confiance entre les professionnels de santé entre eux et avec le patient. [Barbeau, *et al.* 2003].

Le questionnaire de Morisky est un exemple d'outil permettant d'évaluer l'observance :

QUESTIONNAIRE DE MORISKY	Jamais/ rarement	De temps en temps	Parfois	Fréquemment	Tout le temps
Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement ?					
Durant les deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre traitement ?					
Avez-vous déjà stoppé votre traitement sans prévenir votre médecin parce que vous vous sentiez moins bien lorsque vous le preniez ?					
Lorsque vous voyagez ou que vous sortez de chez vous, vous arrive-t-il d'oublier de prendre avec vous votre traitement ?					
Avez-vous pris votre traitement hier ?					
Lorsque vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il de ne pas prendre votre traitement ?					
Vous arrive-t-il d'éprouver des difficultés à rester fidèle à votre plan de traitement ?					
A quelle fréquence vous arrive-t-il d'oublier de prendre tout votre traitement ?					

Un point est attribué pour chaque réponse positive. Un score supérieur à 2 permet de dire que le patient est inobservant. Un score de 1 ou 2 correspond à une observance moyenne, et un score de 0 équivaut à une bonne observance. [Morisky D-E., *et al* 1986]

L'observance du régime médicamenteux est un problème pour environ 50% des personnes âgées. Les professionnels de santé ont un rôle important à jouer dans la promotion de l'observance qui devrait permettre de prévenir en partie la iatrogénie.

1.3.4 Contrôle de l'automédication : place du pharmacien

L'automédication se définit comme la prise de médicaments en l'absence de prescription médicale. Elle se présente généralement sous deux formes : soit par consommation de médicaments en libre accès, ne nécessitant pas d'ordonnance, soit par consommation de médicaments de l'armoire à pharmacie familiale. Il s'agit d'un comportement relativement fréquent chez les personnes âgées. La place du pharmacien dans le contrôle de l'automédication est essentielle, il est le professionnel de santé le plus à même de contrôler la consommation de médicaments des personnes âgées. Il a le devoir de déconseiller l'achat de médicaments accessibles sans ordonnance lorsqu'il le juge nécessaire, et il peut contrôler le retour des boîtes de médicaments vides ou périmées. Tous les médicaments ne nécessitant pas d'ordonnance ne sont pas forcément en libre accès et toute dispensation nécessite un minimum de conseil et de rappel posologique de la part du pharmacien. Les médicaments les plus souvent concernés sont les antalgiques, l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdien et les laxatifs. Mais l'automédication concerne également la prise de compléments alimentaires ou le recours aux médecines alternatives comme la phytothérapie, l'aromathérapie, etc. Ainsi, 54 à 78% des personnes âgées ont recours à ces produits. Leur utilisation aurait des conséquences importantes et sous-estimées dans la pratique clinique. En effet, les compléments alimentaires augmentent le risque de polymédication et d'interactions médicamenteuses. [Maggiore R-J., *et al.* 2012]

L'automédication ne fait pas l'objet d'une interdiction stricte, mais doit systématiquement être recherchée. Le patient doit être informé et conscient des risques auxquels il s'expose.

1.3.5 Listes de médicaments potentiellement inappropriés :

Pour aider à la prévention de la iatrogénie des outils ont été créés. Ils sont destinés aux médecins lors de leurs prescriptions mais également aux pharmaciens lors de leurs validations pharmaceutiques. C'est le cas des listes de médicaments potentiellement inappropriés :

Les Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) sont des médicaments dont le rapport bénéfice / risque est défavorable. Leur utilisation chez les personnes âgées comporte un risque élevé de morbidité et de mortalité. Ces MPI doivent être évités chez les personnes de plus de 75 ans d'une manière générale et dans la mesure du possible, d'autant plus qu'il existe souvent d'autres solutions thérapeutiques plus sûres. En gériatrie, la notion de MPI a été introduite au début des années 1990 par Beers et ses collaborateurs qui publient une première liste de MPI en 1991. Depuis, plusieurs listes ont été établies, régulièrement mises à jour en fonction des connaissances des effets des médicaments chez les personnes âgées et adaptées aux situations médicales des différents pays (Canada, Australie, Irlande, Norvège, France). La liste française, établie par un consensus d'experts, s'applique aux personnes à partir de 75 ans, elle est constituée de 34 critères dont 29 médicaments ou classes

médicamenteuses potentiellement inappropriés et de 5 situations cliniques particulières. 25 critères correspondent à un rapport bénéfice/risque défavorable, 1 critère à une efficacité discutable, et 8 critères à la fois à un rapport bénéfice/risque défavorable et à une efficacité discutable. Une alternative est proposée pour chaque critère. (Annexe 1) Cette liste de MPI peut servir d'outil épidémiologique pour évaluer la qualité de la prescription en gériatrie. Elle sert également de guide aux prescripteurs en permettant d'alerter sur des situations à risque iatrogénique, et sur des associations à éviter chez les personnes âgées. Cependant, inapproprié ne signifie pas contre-indiqué et il est possible, dans des situations bien particulières qu'un MPI soit quand même prescrit. [Laroche M-L., *et al.* 2008]

La liste des MPI est une liste non exhaustive de médicaments à service médical rendu insuffisant pour les personnes âgées, mais il existe d'autres médicaments non mentionnés dans cette liste et dont l'utilisation dans cette population est contestée ou à manier avec prudence. Ainsi, d'autres outils de screening existent également les critères STOPP and START, la liste établie par l'OMedIT-Centre (Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations thérapeutiques) ou encore la HEDIS (Healthcare Effectiveness Data and Information Set). Ces différents outils de screening représentent une base de critères courants et cliniquement validés dans la littérature et il n'existe pas de recommandation à utiliser l'un de ces outils plutôt que l'autre. Pour une analyse optimale, il est cependant conseillé de les utiliser de manière complémentaire, car il existe des différences notables entre ces outils. [Nightingale G., *et al.* 2015]

2. Les inhibiteurs de l'aromatase :

Les cancers du sein de la femme âgée ont la particularité d'être plus hormonosensibles que chez les femmes plus jeunes. [Diab S-G., *et al.* 2000] L'hormonothérapie est donc une alternative thérapeutique intéressante dans cette population de patientes. Il existe trois types d'hormonothérapies suivant le statut ménopausique de la patiente. Les inhibiteurs de l'aromatase représentent l'hormonothérapie de référence chez les femmes ménopausées.

2.1 Pharmacologie :

2.1.1 L'aromatase :

L'aromatase est un complexe enzymatique avec une activité spécifique et réversible, permettant la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes. Ce complexe est retrouvé dans différents tissus comme l'ovaire, le placenta, le foie, les muscles, le tissu adipeux et dans le tissu tumoral mammaire, en particulier dans le cas de tumeurs hormonosensibles. L'aromatase intervient dans le développement, la reproduction, la différenciation sexuelle, les métabolismes osseux et lipidiques et dans les fonctions cérébrales.

Chez la femme, avant la ménopause, l'aromatase exerce son activité principalement au niveau des ovaires et constitue la plus importante source en œstrogènes. Après la ménopause, les œstrogènes ne proviennent plus des ovaires mais principalement de la conversion des androgènes surrénaliens (androstènedione et testostérone) sous l'effet de l'aromatase des tissus périphériques notamment les tissus adipeux et les muscles. Cette réaction d'aromatisation périphérique est majorée dans certaines circonstances telles que l'obésité. C'est cette aromatisation périphérique qui sera inhibée lors d'un traitement par antiaromatase. Il est donc nécessaire de bien vérifier au préalable le statut ménopausique de la patiente : les dosages de la LH, de la FSH et de l'œstradiol sont justifiés en cas de doute. [Fatfouta, 2010]

2.1.2 Les inhibiteurs de l'aromatase :

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) ou antiaromatases, comme leur nom l'indique, possèdent une action anti-tumorale en inhibant de façon sélective l'activité de l'aromatase dans les tissus périphériques et dans la tumeur mammaire. Il existe des inhibiteurs stéroïdiens et non stéroïdiens, ainsi que trois générations d'inhibiteurs de l'aromatase, classés ainsi en fonction de l'ordre chronologique de leur développement :

Tableau IV: Classification des inhibiteurs de l'aromatase.

	Inhibiteurs non stéroïdiens (type II)	Inhibiteurs stéroïdiens (type I)
1^{ère} génération	Aminoglutethimide	Testolactone
2^{ème} génération	Fadrazole	Formestane
3^{ème} génération	Anastrozole et Létrozole	Exemestane

Les produits utilisés en première intention actuellement dans le traitement du cancer du sein de la femme ménopausée exprimant des récepteurs hormonaux, correspondent à la troisième génération d'inhibiteurs de l'aromatase. Il s'agit de l'exémestane (Aromasine®), de l'anastrozole (Arimidex®) et du létrozole (Fémara®). Ces principes actifs sont eux-mêmes répartis en deux sous-groupe selon leur structure chimique (figures 7 et 8), et leur mode d'action : les inhibiteurs stéroïdiens ou de type I (exémestane) et les inhibiteurs non stéroïdiens ou de type II (anastrozole et létrozole).

Il est important de préciser que ces médicaments n'interfèrent pas avec la synthèse des hormones surrénaliennes.

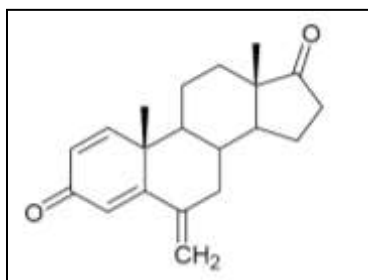


Figure 7 : structure stéroïde de l'exémestane, inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (type I) et analogue de l'androstènedione. [Yahiaoui, 2005]

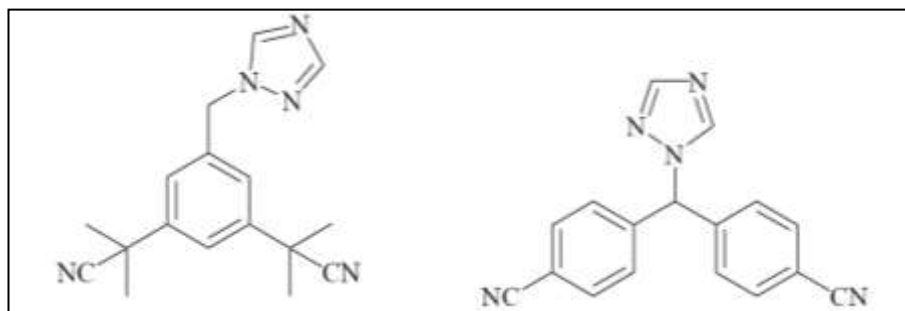


Figure 8 : structures variées et triazolées des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (type II), à gauche l'anastrozole et à droite le létrozole. [Yahiaoui, 2005]

Les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération possèdent des propriétés pharmacocinétiques comparables et agissent tous via une suppression presque totale de la production d'œstrogène endogène observée dans les mêmes délais environ pour les trois molécules (de 2 à 4 jours pour les IA de type II et d'environ 7 jours pour l'IA de type I). Ils sont administrés par voie orale, ce qui permet un traitement ambulatoire des patientes. Ils possèdent une bonne biodisponibilité et leur demi-vie d'élimination est relativement longue (41h pour anastrozole, 27h pour exemestane et 4 jours pour létrozole) autorisant une seule prise quotidienne ce qui facilite l'observance thérapeutique des patientes. [Buzdar A-U., *et al.* 2002]

Les inhibiteurs stéroïdiens de type I, dont le seul représentant est l'exémestane, sont des analogues structuraux de l'androstènedione qui se lient de façon compétitive et irréversible grâce à une liaison covalente, au site catalytique de l'aromatase à la place de l'androstènedione. Ils sont appelés également « inhibiteurs suicides » ou « inactivateurs ». L'inconvénient de cet inhibiteur stéroïdien est de présenter une activité androgénique indésirable. C'est notamment cet effet indésirable, qui a encouragé la recherche, le développement et la synthèse d'autres molécules : les inhibiteurs non stéroïdiens ou inhibiteurs de type II, dont sont issus l'anastrozole et le létrozole. [Buzdar A-U., *et al.* 2002]

2.2 Inhibiteur de l'aromatase ou Tamoxifène ?

Les deux principaux types d'hormonothérapie utilisés dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant sont les inhibiteurs de l'aromatase et le tamoxifène. Pendant longtemps, l'hormonothérapie de référence tant chez les femmes non ménopausées que ménopausées a été le tamoxifène appartenant à la classe des anti-œstrogènes. Cependant, les derniers essais comparatifs entre le tamoxifène et les antiaromatases, convergent toutes pour conclure à une amélioration significative de la survie sans récurrence pour le groupe avec antiaromatases. En effet, dans la méta analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) publiée en octobre 2015 dans The Lancet, et qui porte sur l'étude comparative de plusieurs groupes de patientes ménopausées traitées pendant 5 ans soit par inhibiteurs de l'aromatase, soit par tamoxifène, soit par tamoxifène puis par inhibiteurs de l'aromatase, les inhibiteurs de l'aromatase réduisent le taux de récurrences du cancer du sein de 30% et le taux de mortalité à 10 ans d'environ 15% par rapport au tamoxifène. De plus, bien que les inhibiteurs augmentent le risque de fractures par rapport au tamoxifène, ils diminuent le risque de développer un cancer de l'endomètre. [EBCTCG, 2015]

Les inhibiteurs de l'aromatase représentent de nos jours le traitement adjuvant de référence du cancer du sein de la femme ménopausée exprimant des récepteurs hormonaux [EBCTCG, 2015]. Ils sont également indiqués en « première ligne métastatique » dans le traitement exclusif, symptomatique et palliatif du cancer du sein chez les patientes ne pouvant pas bénéficier d'un traitement optimal. Dans ces deux cas, l'objectif du traitement est certes différent mais sa surveillance est la même.

2.3 Tolérance :

La tolérance des inhibiteurs de l'aromatase a été évoquée dans plusieurs études (études ATAC, BIG 1-98 et MA-17) de façon détaillée et le profil des effets indésirables à court terme est maintenant bien défini.

Cependant, contrairement au tamoxifène pour lequel il existe un recul d'une trentaine d'années sur les effets indésirables, il persiste beaucoup d'inconnues en ce qui concerne les effets à long terme des inhibiteurs de l'aromatase. La déplétion œstrogénique provoquée par les inhibiteurs de l'aromatase est tellement marquée qu'il n'existe aucune situation physiologique comparable.

Par comparaison au tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase entraînent moins d'effets indésirables thromboemboliques, moins de pertes gynécologiques et de troubles utérins ainsi qu'une moindre prise de poids. Cependant, les inhibiteurs de l'aromatase sont responsables d'effets musculo-squelettiques incluant accentuation de l'ostéoporose et myalgies-arthralgies,

reconnus et importants à prendre en considération. [Servitja S., *et al.* 2015] Ces effets indésirables peuvent faire interrompre le traitement. Ils ont en commun d'accélérer la perte osseuse post ménopausique et sont associés à un risque fracturaire accru. Les patientes doivent donc bénéficier d'une surveillance régulière de la Densité Minérale Osseuse (DMO) et recevoir une supplémentation en calcium et en vitamine D voir un traitement par bisphosphonates si cela est nécessaire et possible, en particulier chez les patientes les plus âgées et s'il existe des facteurs de risques osseux associés.

2.3.1 Retentissement osseux des inhibiteurs de l'aromatase :

Physiologie osseuse :

L'os est un organe en perpétuel renouvellement et son remodelage est assuré par l'activité séquentielle, complémentaire et en équilibre de cellules spécialisées : les ostéoblastes qui favorisent la formation osseuse, et les ostéoclastes qui favorisent la résorption osseuse. Cet équilibre est à l'avantage des ostéoblastes au moment de la croissance et de l'adolescence, puis s'inverse avec l'âge pour être finalement responsable d'une perte osseuse physiologique à partir de 30 ans. Cette perte osseuse est accentuée au moment de la ménopause avec l'installation de la carence œstrogénique. En effet, les œstrogènes agissent sur le métabolisme osseux en inhibant la résorption osseuse induite par les ostéoclastes et en stimulant la formation osseuse via les ostéoblastes. La perte osseuse au moment de la ménopause s'accélère de manière significative puis ralentit au bout de 5 à 10 ans, sans pour autant revenir au rythme d'origine.

Risque fracturaire des antiaromatases :

Après la ménopause, l'activité aromatase périphérique constitue le mécanisme majeur de production d'œstrogènes et par là-même, de la trame osseuse. Les inhibiteurs de l'aromatase vont à l'encontre de ce phénomène ce qui entraîne une réduction systémique et locale de la production d'œstrogènes responsable d'un déséquilibre osseux en faveur d'un catabolisme accru, associé à un risque fracturaire augmenté. Leur utilisation prolongée est donc un facteur de risque osseux non négligeable.

La perte osseuse durant la première année sous antiaromatase serait de 6 à 8%, d'où l'importance de rechercher des facteurs de risque ostéoporotiques avant la mise en place du traitement, et d'effectuer un suivi osseux régulier. En effet, le retentissement osseux des inhibiteurs de l'aromatase peut s'ajouter à une éventuelle prise de corticoïdes ou encore à une carence en calcium ou en vitamine D. [Debiais, 2011]

Plusieurs études ont comparé le risque fracturaire des inhibiteurs de l'aromatase et avec celui du tamoxifène :

- L'étude ATAC a évalué la tolérance de l'anastrozole seul, du tamoxifène seul et de l'association des deux molécules :
 - Le nombre de fractures observées est plus important chez les patientes traitées par anastrozole en comparaison avec le tamoxifène (11% versus 7,7% ; $p < 0.0001$).
 - Une diminution de la DMO lombaire et de la hanche est observée de manière significative chez les patientes recevant de l'anastrozole (6,1% au niveau lombaire et 7,2% au niveau de la hanche) ; alors que chez les patientes recevant du tamoxifène, c'est un gain de DMO de 2,8% au niveau lombaire et de 0,74% au niveau de la hanche, qui est observé.
 - Après 100 mois de suivi, il n'y a pas d'augmentation du taux de fractures après les cinq ans de traitement, chez les patientes ayant reçu l'anastrozole.
 - Après 2 ou 3 ans de tamoxifène, les patientes recevant de l'anastrozole pendant 3 ou 2 ans supplémentaires, présentent un taux de fractures plus important que celles poursuivant le tamoxifène jusqu'à 5 ans. [Howell A., et al. 2005]
- L'étude MA-17 a évalué la tolérance du létrozole chez des patientes recevant après 5 ans de tamoxifène, soit du létrozole, soit un placebo :
 - Après une médiane de suivi de 30 mois, une augmentation significative du nombre de nouveaux cas d'ostéoporose chez les patientes sous létrozole (8,1%) comparativement aux patientes sous placebo (6,0%) est observée ($p = 0,003$). [Goss P-E., et al. 2003]
- L'étude BIG 1-98 a évalué pendant 5 ans la tolérance du létrozole, du tamoxifène, du létrozole puis du tamoxifène et du tamoxifène puis du létrozole :
 - A 25,8 mois de suivi moyen, une augmentation significative du nombre de fractures cliniques sous létrozole (5,7%) par rapport au tamoxifène (4,0%) est observée ($p < 0.001$). [Coates A-S., et al. 2007]
- L'étude IES a évalué l'efficacité de l'exémestane après 2 ou 3 ans de tamoxifène par rapport à la poursuite du tamoxifène jusqu'à 5 ans :
 - Après une médiane de suivi de 55,7 mois, une augmentation significative de l'ostéoporose est rapportée dans le groupe exémestane (7,3%) par rapport au groupe tamoxifène (3,1%). De plus, le nombre de fracture est plus élevé dans le groupe exémestane (4,3%) par rapport au groupe tamoxifène (3,1%) ($p = 0,03$). [Coombes R-C., et al. 2007]

Pour conclure, les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération, de type I ou de type II, ont une action similaire sur le métabolisme osseux. Ils sont responsables d'une augmentation significative de la perte osseuse et des fractures chez les patientes

ménopausées traitées. Cependant, l'effet des inhibiteurs de l'aromatase est souvent comparé dans les études, au tamoxifène et pas à un placebo. De plus, l'absence de données sur l'état du squelette avant traitement peut être reprochée. Enfin, il n'existe pas de comparaison directe entre les différents inhibiteurs de l'aromatase. [Mortimer J-E., *et al.* 2003]

En pratique, le risque osseux des inhibiteurs de l'aromatase, bien que supérieur à celui du tamoxifène, reste faible et ne permet pas de retenir de contre indication à l'instauration du traitement. De plus, grâce aux différentes études réalisées, les effets osseux des inhibiteurs de l'aromatase sont relativement prévisibles, ce qui permet d'identifier les patientes à haut risque d'ostéoporose et de les prendre en charge le plus précocement possible.

Troubles musculo-squelettiques :

Les bouleversements hormonaux qui accompagnent la ménopause sont également à l'origine d'une symptomatologie associant douleurs musculaires et articulaires, aussi appelés troubles musculo-squelettiques. Ces symptômes ont une prévalence maximale entre 50 et 59 ans et ont tendance à régresser avec un traitement hormonal substitutif de la ménopause mais celui-ci est contre indiqué chez les femmes ayant eu un cancer du sein.

Durant les premières semaines après l'instauration d'un traitement par inhibiteurs de l'aromatase, ces troubles musculo-squelettiques se trouvent exacerbés pour de nombreuses patientes. Cela serait dû à la chute brutale et quasiment totale des taux plasmatiques d'œstradiol qui posséderait une action immunomodulatrice et anti-nociceptive. [Fatfouta, 2010]

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patientes sous exémestane sont les arthralgies (18%). D'une manière générale, sont classés dans les effets indésirables très fréquents (>10%) de l'exémestane : les douleurs articulaires et musculo-squelettiques, qui incluent principalement les arthralgies puis des douleurs au niveau des membres, de l'ostéoarthrite, des douleurs dorsales, de l'arthrite, des myalgies et des raideurs articulaires. Le risque ostéoporotique et l'élévation du risque fracturaire sont classés dans les effets indésirables fréquents (>1%, < ou = à 10%).

En ce qui concerne l'anastrozole, les douleurs (arthralgies) et raideurs articulaires d'intensité légère ou modérée, l'arthrite et le risque ostéoporotique sont classés dans les effets indésirables très fréquents. Ainsi, dans l'étude ATAC qui compare l'anastrozole au tamoxifène, les douleurs/raideurs articulaires étaient retrouvées dans 35,6% des cas dans le groupe anastrozole, contre 29,4% pour le tamoxifène.

Enfin, de la même façon, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous létrozole sont les arthralgies (>10%), puis les myalgies, douleurs osseuses, l'ostéoporose et les fractures osseuses (entre 0 et 10%). [Thériaque 2015]

2.3.2 Prévention de la perte osseuse :

La prévention des troubles osseux liés à l'usage des inhibiteurs de l'aromatase commence avant même l'initiation du traitement, grâce à une évaluation initiale du risque ostéoporotique de la patiente et la mise en place de mesures adaptées lorsque cela est nécessaire. Il est important de rechercher les facteurs de risque de fracture, ou facteur de risque osseux, de la patiente et de réaliser une ostéodensitométrie de référence avant l'instauration du traitement ainsi qu'un dosage de la vitamine D et du calcium. Les facteurs de risque osseux principaux sont les suivants :

- Antécédents de corticothérapie au long cours,
- Maigreur (IMC < 19),
- Ostéoporose familiale,
- La prise de médicaments ostéopéniants,
- Douleurs types arthralgies / myalgies (troubles musculo-squelettiques),
- Intoxication éthylique et / ou tabagique,
- Ménopause précoce, avant 40 ans,
- Carence en calcium et / ou en vitamine D,
- Ostéopénie ($-2,5 < T\text{-score} < -1$),
- Antécédents d'ostéoporose,
- Sédentarité,
- Antécédents de fracture, notamment de fracture de basse énergie,
- Prothèse de hanche et / ou de genou.

En plus des mesures hygiénodietétiques qui comportent notamment la correction d'éventuelles carences en calcium et en vitamine D, un traitement par bisphosphonates doit être discuté au cas par cas en fonction du risque individuel. [Debiais, 2011] La prévention se poursuit ensuite par une surveillance régulière de l'état osseux pendant le traitement avec notamment un suivi de la DMO afin de dépister précocement une perte osseuse pour une prise en charge précoce. [Fatfouta, 2010]

En plus des effets indésirables osseux des inhibiteurs de l'aromatase, les femmes âgées avec un cancer du sein sont également plus sujettes à une carence en vitamine D. Dans son étude, Sonia Servitja [Servitja S., *et al.* 2015] a observé que 88% des patientes avaient un taux en vitamine D inférieur à 30 ng/mL avant l'instauration du traitement. Il en est de même pour la densité minérale osseuse. En effet, toujours dans cette étude, avant l'instauration du traitement, 26% des patientes avaient une DMO normale, 53,7% présentaient une ostéopénie et 19,4% des patientes présentaient de l'ostéoporose. Enfin, cette étude suggère qu'une concentration en vitamine D supérieure ou égale à 40 ng/mL après trois mois de

supplémentation a un effet protecteur sur la perte osseuse induite par les inhibiteurs de l'aromatase (figure 9), d'où l'importance de la supplémentation chez ces patientes.

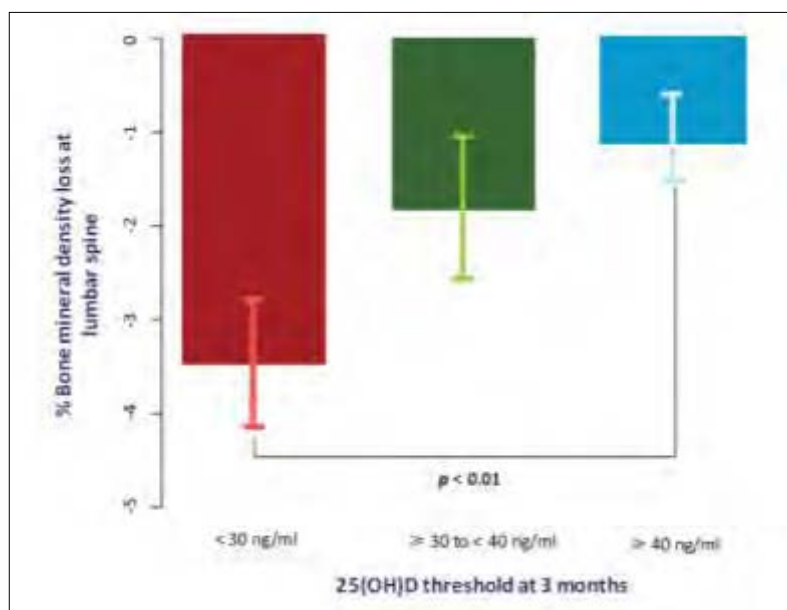


Figure 9 : Lien entre concentration en vitamine D après 3 mois de traitement par inhibiteur de l'aromatase et pourcentage de perte de densité minérale osseuse (BMD) au bout d'un an. [Servitja S., et al. 2015]

Plusieurs études proposent différents types de prise en charge des patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase en fonction de leurs facteurs de risque osseux et en particulier, en fonction du T-score.

Le T-score correspond à l'écart qui existe entre la densité minérale osseuse chez un patient et la densité minérale osseuse théoriquement normale d'un adulte jeune, du même sexe et au même endroit du squelette. Un groupe d'experts anglais [Reid D-M, et al. 2008] propose un traitement par bisphosphonates en cas de T-score < -2 ou d'antécédent de fracture vertébrale ; si le T-score est compris entre -1 et -2, la DMO est remesurée à 24 mois et un traitement est proposé en cas de perte annuelle de DMO supérieure à 4% ou de DMO alors inférieure à -2.

D'autres recommandations [Body JJ., et al. 2008] préconisent un traitement par bisphosphonates en cas de T-score < -2,5 ou de fracture par fragilité et chez les patientes ostéopéniques, en fonction de la sévérité de l'ostéopénie et de la présence d'autres facteurs de risque.

Enfin, une troisième recommandation [Hadji P., et al. 2009] préconise un traitement par bisphosphonates en cas de T-score < -2 et s'il est supérieur ou égal à -2 et qu'il n'existe pas d'autre facteur de risque, une mesure de DMO sera refaite un ou deux ans plus tard. Alors, si la perte annuelle de DMO est supérieure ou égale à 5%, un traitement par bisphosphonates doit être discuté. [Debiais, 2011]

En conclusion, il semble logique de proposer un traitement par bisphosphonates chez les femmes traitées par un inhibiteur de l'aromatase en cas d'antécédent de fracture par fragilité osseuse, de DMO basse ($T\text{-score} \leq -2,5$) et en cas d'ostéopénie en fonction de la sévérité de l'ostéopénie et de la présence d'autres facteurs de risque. La figure 10 récapitule une prise en charge possible des patientes sous inhibiteurs de l'aromatase en fonction de la densité minérale osseuse et des facteurs de risque osseux. Cependant, il existe de nombreuses contre indications aux bisphosphonates dans la population des femmes âgées, en particulier liées à l'état dentaire et à l'insuffisance rénale.

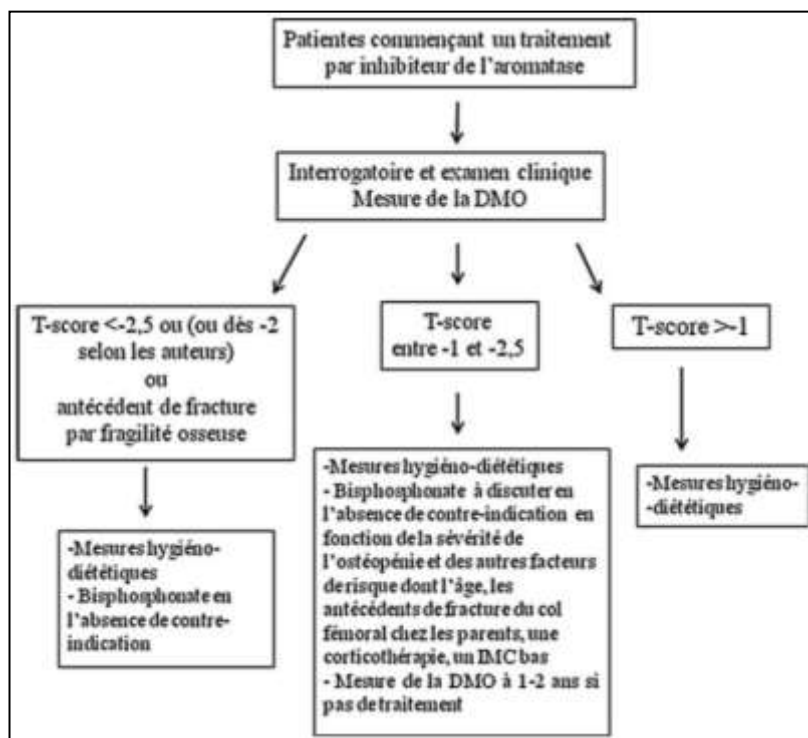


Figure 10 : Proposition de prise en charge des patientes recevant un inhibiteur de l'aromatase en fonction de la densité minérale osseuse. [Debiais, 2011]

2.3.3 Usage des bisphosphonates :

Les bisphosphonates sont des molécules ayant une affinité plus ou moins importante pour le tissu osseux et un effet anti-ostéoclastique. Il existe deux familles de bisphosphonates : les non amino-bisphosphonates et les amino-bisphosphonates (tableau VI). Ces deux familles possèdent des caractéristiques chimiques communes mais une puissance d'action différente.

Tableau V : Classification des bisphosphonates.

Les non amino-bisphosphonates	Les amino-bisphosphonates
<ul style="list-style-type: none"> - Clodronate (acide clodronique) - Etidronate (acide étidronique) - Tiludronate (acide tiludronique) 	<ul style="list-style-type: none"> - Alendronate (acide alendronique) - Ibandronate (acide ibandronique) - Pamidronate (acide pamidronique) - Risédronate (acide risédronique) - Zolédronate (acide zolédronique)

Les bisphosphonates réduisent la résorption osseuse en inhibant l'activité des ostéoclastes, sans effet inhibiteur sur la minéralisation osseuse. Ils entraînent donc une diminution du remodelage osseux et un gain progressif de la masse osseuse. Ils se fixent rapidement sur le tissu osseux, ont une action retardée et sont lentement éliminés par voie urinaire sous forme inchangée. Cela justifie un rythme d'administration relativement lent.

Effets indésirables et contre indications des bisphosphonates :

Les effets indésirables rencontrés sont le plus souvent des troubles digestifs avec un risque important d'ulcération œsophagienne en cas de prise orale en particulier en position allongée ou avec peu d'eau. De rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont également été rapportés, notamment à l'occasion d'extraction dentaire chez des patients cancéreux sous chimiothérapie, radiothérapie ou corticoïdes. Il s'agit d'un effet indésirable très grave qui contre indique l'utilisation de ces molécules chez des personnes avec un mauvais état bucco-dentaire, qui peut être retrouvé chez des personnes âgées. Afin d'éviter cet effet indésirable, l'état bucco-dentaire des patientes doit être vérifié et surveillé. De plus, il est conseillé de prendre le comprimé à jeun, 30 minutes à 1 heure avant le premier repas, avec un grand verre d'eau en position debout et assise et de ne pas s'allonger dans l'heure qui suit.

Enfin il existe un risque d'hypocalcémie en cas de surdosage, une administration de gluconate de calcium peut être alors nécessaire.

Les bisphosphonates sont également contre indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique et sévère. La fonction rénale des personnes âgées doit donc être vérifiée et surveillée régulièrement au cours du traitement.

Efficacité des bisphosphonates :

Les études pré-cliniques semblent démontrer que les amino-bisphosphonates, en particulier l'acide zolédronique, ont une activité ostéoclastique supérieure aux non amino-bisphosphonates. En clinique, les bisphosphonates ont démontré leur efficacité dans le traitement et la prévention des événements osseux secondaires à la prise en charge du cancer du sein. [Héry, *et al*, 2007].

Selon la posologie et la molécule utilisée les indications des bisphosphonates diffèrent :

Tableau VI : Indications des bisphosphonates

	Clodronate	Etidronate	Tiludronate	Alendronate	Ibandronate	Pamidronate	Risédrone	Zolédronate
Maladie de Paget		X	X			X	X	
Ostéoporose post-ménopausique		X		X	X		X	X
Ostéoporose masculine				X			X	X
Prévention primaire ostéoporose post ménopausique chez femmes à haut risque				X			X	
Prévention perte osseuse sous corticoïdes		X		X			X	X
Hypercalcémies induites par des tumeurs	X	X			X	X		X
Prévention complications osseuses chez patients atteints de pathologie maligne avec atteinte osseuse								X
Ostéolyses malignes	X					X		
Myélome stade III avec lésion osseuse						X		

L'efficacité de plusieurs bisphosphonates sur la prévention de la perte osseuse secondaire à un traitement par inhibiteur de l'aromatase, a d'ailleurs été vérifiée dans

différentes études : l'étude Sabre, ainsi que les essais Z-FAST et ZO-FAST. [Van Poznak C., *et al.* 2010]; [Brufsky A., *et al.* 2008]. Il ressort de ces études que les amino-bisphosphonates suivant : Ibandronate et Acide zolédronique sont efficaces sur la perte osseuse secondaire à un inhibiteur de l'aromatase. Le Risédronate est encore en cours d'expertise.

Cas du dénosumab :

Le dénosumab (Prolia®, Xgeva®) est un anticorps monoclonal humain ciblant le ligand du RANK, le RANKL. Il se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Prolia® est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes après la ménopause et chez les hommes à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées, il réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.

Xgeva® est indiqué, chez l'adulte, dans la prévention des complications osseuses chez les patients présentant des métastases osseuses de tumeurs solides.

Prolia® est aussi efficace voire plus que les bisphosphonates (Ibandronate et Acide zolédronique) à la posologie de 60 mg tous les six mois, avec une augmentation significative de la DMO à un et deux ans. Cependant, il possède des effets indésirables plus marqués avec notamment des ostéonécroses de la mâchoire et des hypocalcémies. L'ANSM, dans une lettre adressée aux professionnels de santé en septembre 2014, a d'ailleurs mis à jour les informations de sécurité d'emploi afin de minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie, en insistant notamment sur l'importance d'une bonne hygiène buccodentaire et d'un contrôle régulier de la calcémie. [Thériaque 2015] [ANSM 2014]

2.3.4 Autres effets secondaires :

Effets cardiovasculaires :

Les œstrogènes endogènes possèdent un effet cardioprotecteur qui diminue après la ménopause. Les femmes non ménopausées ont d'ailleurs un risque cardiovasculaire plus bas que celui des hommes, à facteurs de risque équivalents. Cette baisse est accélérée lors de l'instauration d'un traitement par inhibiteurs de l'aromatase et de la réduction rapide d'œstradiol circulant qu'ils induisent. Les inhibiteurs de l'aromatase seraient responsables d'une altération du profil lipidique et seraient donc à l'origine d'un facteur de risque cardiovasculaire. [Fatfouta, 2010]

Une analyse des résultats de la littérature conclut à une non-variation ou une augmentation du cholestérol total avec l'anastrozole et le létrozole, et à une non-variation ou à une baisse du cholestérol total avec l'exémestane. De plus, le HDL-cholestérol diminuerait

sous exémestane, ne varierait pas avec le létrozole et augmenterait avec l'anastrozole. [Mortimer J-E., *et al.* 2003]

Il est important de savoir que la définition des événements cardiovasculaires n'est pas toujours homogène dans les études. De plus, la plupart des études ont été faites par comparaison au tamoxifène, qui est connu pour diminuer le cholestérol total et le LDL-cholestérol et pour augmenter les triglycérides, mais dont l'arrêt entraîne aussi des modifications des paramètres lipidiques. Le tamoxifène est également connu en clinique pour avoir un effet bénéfique sur la survenue d'événements coronaires, mais qui en revanche augmente l'incidence des AVC, des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires. Les inhibiteurs de l'aromatase, par comparaison au tamoxifène, auraient quant à eux, un effet bénéfique sur la survenue des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. [Héry, *et al.*, 2007]

En ce qui concerne la conduite à tenir face à l'instauration d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase, compte tenu du potentiel délétère sur le profil lipidique mais aussi des bénéfices attendus de ces traitements, il semble utile de pratiquer un bilan lipidique (EAL = Exploration des Anomalies Lipidiques) à jeun avant la prescription d'un inhibiteur de l'aromatase, de renouveler ce bilan à 6 mois, puis annuellement et de suivre les recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies. Une recherche de facteurs de risque cardiovasculaire est également indiquée lors de l'instauration du traitement. Cependant, aucune recommandation officielle n'existe à ce jour. Compte tenu du rapport bénéfice / risque, il n'y a pas de contre indication à un traitement par inhibiteurs de l'aromatase, en cas de dyslipidémie initiale modérée ou d'augmentation du LDL-cholestérol sous inhibiteur de l'aromatase. Les situations d'hypercholestérolémies franches sont à discuter au cas par cas et en fonction des autres facteurs de risques cardiovasculaires. Enfin, en cas d'élévation du LDL-cholestérol, sous inhibiteur de l'aromatase, au-delà des seuils recommandés, et si le maintien du traitement est l'option choisie, il n'y pas lieu de penser que les traitements hypolipémiants, notamment les inhibiteurs de l'HMG-CoA ou statines, seraient moins efficaces ou plus mal tolérés que dans d'autres situations. [Héry, *et al.*, 2007]

Risque néoplasique : cancer de l'endomètre :

Le risque de développer un cancer de l'endomètre sous inhibiteurs de l'aromatase est significativement moins important que sous tamoxifène. Cela a été démontré dans plusieurs études comparatives dont l'étude ATAC et dans les essais de phase III des inhibiteurs de l'aromatase. [Fatfouta, 2010] [Mortimer J-E., *et al.* 2003]

Syndrome climatérique :

Le syndrome climatérique, caractéristique de la chute d'œstradiol lors du passage à la ménopause, associe bouffées de chaleur, sueurs diurnes et nocturnes. Lors de l'instauration d'un traitement par inhibiteurs de l'aromatase, même plusieurs années après l'installation de la ménopause, les symptômes du climatère peuvent réapparaître. Ils sont alors responsables d'effets indésirables cliniques pouvant altérer la qualité de vie des patientes déjà fragilisées. [Fatfouta, 2010] L'étude ATAC nous apprend que les femmes sous inhibiteurs de l'aromatase sont moins victimes de bouffées de chaleur que les femmes traitées par tamoxifène. Leur incidence est d'ailleurs inférieure à celle des SERMS. [Mortimer J-E., *et al.* 2003]

Troubles cognitifs :

L'œstradiol aurait un effet neuro-protecteur, c'est pourquoi il est légitime de s'interroger sur le risque d'une altération accélérée des fonctions cognitives par les inhibiteurs de l'aromatase. Certaines études ont montré que les inhibiteurs de l'aromatase, en particulier l'anastrozole, seraient plus néfastes que les SERMS au niveau cognitif. Cependant, d'autres études sont nécessaires avant de pouvoir réellement conclure quant à l'influence des inhibiteurs de l'aromatase sur la sphère cognitive. [Agrawal K., *et al.* 2010]

Des effets indésirables encore méconnus ?

En octobre 2013, l'ANSM publiait dans son bulletin de pharmacovigilance avoir reçu une déclaration par un patient puis un courrier citoyen informant de la survenue d'effets indésirables de types troubles auto-immuns, troubles dépressifs et troubles cognitifs. Alerté par ce courrier, l'ANSM a lancé une recherche dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), qui a mis en évidence 12 cas de pathologies auto-immunes, 3 cas de troubles cognitifs et 5 cas de dépression. Concernant les effets indésirables de dépressions et les troubles cognitifs, l'ANSM a demandé au laboratoire titulaire de l'AMM une revue et une analyse de l'ensemble des observations recueillies au niveau mondial. En ce qui concerne le signal « pathologie auto-immune », une évaluation est en cours et consiste en :

- La recherche d'un mécanisme d'induction de pathologie auto-immune basée sur une revue de la littérature scientifique, notamment sur les études animales,
- La recherche de cas similaires publiés sur une revue de la littérature scientifique,
- La mise en œuvre de détections automatisées sur les données de la BNPV de 2000 à 2010.

Il ressort de ces travaux que les œstrogènes sont immunomodulateurs et qu'une déprivation en œstrogène telle que celle engendrée par les inhibiteurs de l'aromatase ou par la ménopause favorise la survenue de pathologies auto-immunes. Un éventuel excès de risque

lié au traitement par inhibiteur de l'aromatase doit être étudié et évalué. Ce signal est remonté jusqu'au niveau de l'Agence Européenne du Médicament (EMA : European Medicines Agency), afin qu'une évaluation commune soit menée. [ANSM, 2013]

2.3.5 Pharmacovigilance :

Selon l'article 5444-1 du Code de la Santé Publique, la pharmacovigilance a pour objet « la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain ».

Tous les professionnels de santé, ainsi que toute entreprise ou organisme exploitant des médicaments ont l'obligation de faire une déclaration de pharmacovigilance lorsqu'un nouvel effet indésirable (réaction nocive et non voulue) dû à un médicament est détecté chez un patient. Le patient peut lui-même effectuer cette déclaration tout comme les associations de patients. Tout effet indésirable doit être déclaré. La déclaration se fait auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de la région concernée. [ANSM 2015]

2.4 Risque iatrogène sous inhibiteurs de l'aromatase :

Les inhibiteurs de l'aromatase, Exémestane (AROMASINE), Anastrozole (ARIMIDEX) et Létrozole (FEMARA), présentent peu de risques d'interactions médicamenteuses mais leurs effets indésirables font que leur association avec d'autres médicaments ostéopéniants nécessite des précautions particulières.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont contre indiqués avec le tamoxifène, les autres anti-œstrogènes et tous les médicaments contenant des œstrogènes. En effet, ces médicaments sont capables de diminuer les concentrations plasmatiques des antiaromatases. De plus, l'action des œstrogènes va à l'encontre de celle des inhibiteurs de l'aromatase, leur association est donc contradictoire.

L'Exémestane est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 et il a été montré dans une étude que son association avec la rifampicine, puissant inducteur de ce cytochrome, entraînait une réduction des concentrations en Exémestane. Son association avec les médicaments inducteurs du cytochrome P450 comme la rifampicine, les anticonvulsivants et les préparations à base de millepertuis est donc à éviter.

L'Anastrozole inhibe les cytochromes CYP450 1A2, 2C8/9 et 3A4 mais les études n'ont pas démontré de risque d'interactions médicamenteuses particulières entre l'Anastrozole et d'autres médicaments.

Le Létrozole est métabolisé en partie par les cytochromes P450 2A6 et 3A4, il est également inhibiteur enzymatique des cytochromes P450 2A6 et 2C19. Il est donc

recommandé d'être prudent en cas d'association concomitante du Létrozole avec des médicaments dont l'élimination dépend de ces cytochromes.

Au vu de leurs effets sur les cytochromes, l'association des inhibiteurs de l'aromatase avec des médicaments à marge thérapeutique étroite est une précaution d'emploi. Une surveillance clinique particulière est à envisager afin de détecter tout sur- ou sous-dosage. [Thériaque 2015] Enfin, l'utilisation concomitante de charbon, argiles, silicones ou d'antiacides (sels d'aluminium, de calcium, de magnésium) avec les inhibiteurs de l'aromatase est déconseillée car ces médicaments peuvent diminuer la résorption digestive des inhibiteurs de l'aromatase. Dans les cas où leur prescription est maintenue, ils doivent être pris à distance des antiaromatase (deux heures avant ou une heure après).

L'association des inhibiteurs de l'aromatase avec des médicaments susceptibles d'aggraver leurs effets indésirables musculo-squelettiques ou de potentialiser un trouble osseux pré-existant est également à prendre en compte et nécessite une surveillance particulière. Les principaux médicaments ostéopénians sont :

- Les glucocorticoïdes, surtout lorsqu'ils sont administrés sur de longues durées : cortisone, hydrocortisone, prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, triamcinolone, bétaméthasone, dexaméthasone, cortivazol.
- Les hormones thyroïdiennes,
- Le méthotrexate,
- Les anticoagulants : héparines et anticoagulants oraux. Pour ces médicaments, le risque est supposé car les études diffèrent et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'existence ou non d'un risque d'ostéopénie. [Ferrière K., Rizzoli R. 2007]
- La ciclosporine quant à elle, peut être à l'origine de troubles musculo-squelettiques tels que des myalgies et des crampes musculaires, une faiblesse musculaire ou encore une myopathie. Son association avec un inhibiteur de l'aromatase est donc également à prendre en compte. [Thériaque 2015]

La recherche de facteurs de risque autres que médicamenteux est également recommandée avant la mise en place d'un traitement par inhibiteurs de l'aromatase afin d'analyser le risque osseux global de la patientes et d'adapter sa prise en charge.

Enfin, la prévention des troubles osseux et le suivi des patientes sous inhibiteurs de l'aromatase passent par des examens réguliers tels que :

- Un examen physique pour vérifier l'état ostéo-articulaire,
- Une ostéodensitométrie afin de contrôler la densité minérale osseuse de la patiente,

- Des dosages en particulier du calcium et de la vitamine D afin d'évaluer la nécessité de mettre en place un traitement de supplémentation.

La prévention des risques iatrogènes et osseux sous inhibiteurs de l'aromatase participe à renforcer l'adhésion au traitement des patientes, leur observance et conditionne la réussite du traitement.

PARTIE IV : APPORT DU PHARMACIEN EN

ONCOGERIATRIE :

1. Place actuelle du pharmacien en oncogériatrie :

1.1 Aux Etats Unis :

Les Etats Unis sont précurseurs en oncogériatrie notamment grâce à Lodovico Balducci, l'un des pionniers de la discipline. Dès le début, Lodovico Balducci insiste sur le rôle de la multidisciplinarité dans la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer. Parmi l'équipe multidisciplinaire qu'il décrit, le pharmacien trouve une place spécifique dans l'optimisation des traitements médicamenteux et la prévention des risques iatrogènes. En effet, d'après plusieurs études, la polymédication des sujets âgés qu'ils soient atteints ou non de cancer est toujours mieux encadrée lorsqu'un pharmacien fait partie de l'équipe médicale. Le pharmacien a un rôle central dans la prise en charge de ces personnes en participant à la détection des médicaments potentiellement inappropriés, des interactions médicamenteuses et des erreurs de prescription. Il fait partie intégrante de l'équipe oncogériatrique centrée sur le patient. La coopération et la communication et les interactions entre professionnels de santé est essentielle dans la prévention des accidents iatrogènes. [Aapro M., *et al.* 2010]

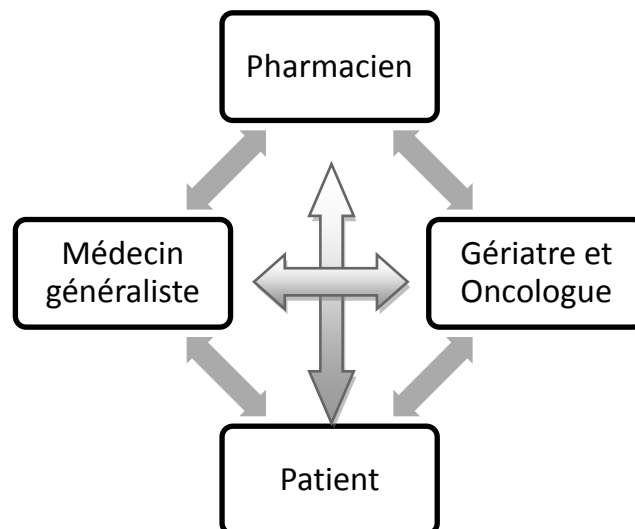


Figure 11 : interactions entre les professionnels de santé, autour du patient, dans la prévention des risques iatrogènes.[Aapro M., et al. 2010]

1.2 En France :

En France, le pharmacien n'occupe pas encore une place systématique en oncogériatrie. Cependant, dans le dernier état des lieux du suivi du dispositif de prise en charge et de recherche clinique en oncogériatrie de janvier 2015, nous apprenons que parmi les professionnels de santé qui se sont formés en oncogériatrie (DU, DIU) en 2013, 10% d'entre eux étaient des pharmaciens. La formation des professionnels de santé en oncogériatrie est l'une des missions des UCOG. Cela laisse espérer une évolution prochaine de la place du pharmacien dans les équipes oncogériatriques. [INCa 2015]

Les pharmaciens ont conscience du rôle qu'ils ont à jouer dans la prise en charge oncogériatrique des patients. Ainsi, les pharmaciens hospitaliers sollicitent une collaboration avec les gériatres sur des domaines comme la prévention de la iatrogénie ou l'évaluation du rapport efficacité/tolérance des chimiothérapies. [Antoine V., *et al.* 2015]

La iatrogénie médicamenteuse étant très fréquente dans la population gériatrique, l'intégration d'un pharmacien aux équipes oncogériatriques est de plus en plus justifiée et certaines UCOG envisagent l'instauration d'un entretien pharmaceutique dans le parcours de soins des patients âgés cancéreux. Cet entretien serait le moment idéal pour faire une anamnèse médicamenteuse du patient, une évaluation complète des traitements et aboutir à la rédaction d'un avis pharmaceutique. C'est l'objet d'une étude réalisée au sein de l'UCOG de Lyon. Cette étude a permis de formaliser et d'évaluer l'intérêt d'un avis pharmaceutique chez les patients bénéficiant d'un entretien pharmaceutique. Les résultats mettent en évidence une optimisation de la prise en charge médicamenteuse des sujets âgés atteints de cancer ainsi que la nécessité de développer des programmes d'éducation thérapeutique sur le thème de l'observance médicamenteuse. [Aitichou M., *et al.* 2014]

Durant l'élaboration de cette thèse, nous avons eu l'occasion de consulter 74 dossiers de patientes âgées de l'Institut de Cancérologie de Lorraine relevant d'un traitement par inhibiteurs de l'aromatase, adjuvant ou exclusif, quel que soit le stade de leur maladie. Cette étude portait sur des patientes en amont ou en début d'instauration du traitement et les documents consultés étaient les suivants :

- Les courriers de consultations médicales internes et/ou externes,
- Le compte rendu de la RCP,
- Les ordonnances d'hospitalisation et/ou les ordonnances extérieures,
- Les bilans biologiques.

Ce travail de recherche nous a permis de relever différentes situations inappropriées nécessitant l'intervention du pharmacien hospitalier et/ou du pharmacien officinal afin d'optimiser la prise en charge de ces patientes. Ceux-ci sont exposés dans la suite de ce mémoire. Ainsi, le pharmacien hospitalier doit intervenir dans la prévention de la iatrogénie et

des risques osseux liés aux inhibiteurs de l'aromatase et participer à l'éducation thérapeutique de la patiente. Le pharmacien d'officine quant à lui, a un rôle à jouer dans le suivi du traitement, la prévention des effets indésirables, la promotion de l'observance ou encore dans la continuité des soins et la communication entre les différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge.

Le but de ces observations est la mise en place de solutions adaptées pour limiter le risque d'apparition d'évènements indésirables médicamenteux pouvant conduire à une mauvaise observance thérapeutique voire même à l'arrêt du traitement. L'une de ces solutions est la participation d'un pharmacien dans les équipes d'oncogériatrie et la mise en place d'un entretien pharmaceutique lors de l'évaluation oncogériatrique des patientes.

2. Pharmacien hospitalier :

2.1 Prévention de la iatrogénie médicamenteuse :

La polymédication importante et connue des personnes âgées, accompagnée de comorbidités plus ou moins graves est à l'origine d'un risque iatrogène réel dont la prévention est primordiale pour le bien être des patientes. Suite à notre investigation à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, nous avons noté que sur 74 patientes dont nous avons consulté le dossier, 77% prenaient au moins 5 médicaments par jour, et 40% avaient au moins un médicament potentiellement inapproprié de prescrit. Les médicaments potentiellement inappropriés les plus retrouvés dans les prescriptions étaient : en premier lieu les benzodiazépines puis les antihypertenseurs centraux, les vasodilatateurs cérébraux ou encore les hypnotiques et les médicaments du système gastro-intestinal (antispasmodiques).

La visite du patient en service de gériatrie avant la mise en place d'un traitement par inhibiteurs de l'aromatase peut être l'occasion pour le pharmacien clinicien d'effectuer un entretien pharmaceutique. Lors de cet entretien, il devra analyser le traitement en vérifiant l'indication, la posologie, la cohérence de chaque médicament en fonction des comorbidités et si besoin, de la fonction rénale de la patiente, les éventuelles interactions médicamenteuses existantes ou potentielles avec les inhibiteurs de l'aromatase, et la présence de médicaments potentiellement inappropriés. L'entretien pharmaceutique devra alors aboutir à un avis pharmaceutique transmis à l'équipe médicale.

De plus, suite à nos investigations, il apparaît qu'une des difficultés rencontrées lors de l'évaluation gériatrique et de la prise en charge des patientes est l'obtention du traitement intégral de la patiente. En effet, dans 40% des cas le traitement était mentionné de manière incomplète dans le dossier médical. L'entretien pharmaceutique peut être également l'occasion pour le pharmacien, de récupérer le traitement complet de la patiente puis, de le renseigner dans son dossier médical. Le médecin pourrait alors établir une ordonnance unique regroupant

tous les médicaments de la patiente. Cette ordonnance serait ensuite enregistrée dans le dossier médical de la patiente et modifiée au fur et à mesure de la prise en charge si cela est nécessaire. Lors de cette consultation, les patientes devraient également systématiquement être questionnées sur leur pratique de l'automédication et mises en garde par la même occasion. Effectivement, aucun des dossiers médicaux consultés ne mentionnait cette information.

La difficulté de rassembler le traitement complet des patientes met en évidence l'importance de l'existence du dossier pharmaceutique. Ce dernier, déjà mis en pratique dans les pharmacies de ville, permet à l'officinal de se renseigner rapidement sur tous les médicaments d'un patient juste en consultant sa carte vitale. En effet, le dossier pharmaceutique permet de lister tous les médicaments qui ont été délivrés au patient au cours des quatre derniers mois, dans n'importe quelle pharmacie de France. Déjà courant en officine il devrait également pouvoir être alimenté par les pharmaciens hospitaliers et ainsi contribuer à la continuité des soins entre l'hôpital et le milieu libéral.

2.2 Prévention des troubles osseux liés aux inhibiteurs de l'aromatase :

Dans le parcours de soins des femmes âgées avec un cancer du sein et pour lesquelles un traitement par inhibiteur de l'aromatase est envisagé, l'analyse du traitement et la prévention des effets indésirables osseux des inhibiteurs de l'aromatase sont des étapes importantes pour contribuer à l'adhésion des patientes au traitement. L'instauration d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase doit faire rechercher systématiquement la présence de facteurs de risque osseux chez la patiente, que ce soit la prise de médicaments ostéopéniants ou tout autre facteur de risque non médicamenteux.

Lors de nos recherches à l'ICL, dans 35% des dossiers analysés, les patientes présentaient, dans leurs prescriptions, au moins un médicament ostéopéniant (glucocorticoïde, héparine, hormones thyroïdiennes ou anti-vitamine K) susceptible de potentialiser les effets indésirables osseux des inhibiteurs de l'aromatase. De plus, la moitié des patientes dont les dossiers ont été consultés, présentaient des antécédents de troubles musculo-squelettiques (douleurs de type arthralgies ou autres).

L'élaboration d'un protocole simple et rapide à suivre avant chaque consultation d'initiation de traitement afin de repérer les patientes présentant des facteurs de risque osseux pouvant être aggravés par un traitement par inhibiteurs de l'aromatase s'avère être inévitable. Par exemple, un questionnaire sous forme de grille rassemblant tous les facteurs de risques osseux pourrait être proposé. Il suffirait alors, pour le pharmacien, de cocher la présence ou non de ce facteur de risque après interrogatoire de la patiente, lors de l'entretien pharmaceutique. Ce questionnaire serait ensuite enregistré dans le dossier médical et la suite

de la prise en charge serait adaptée en fonction de ces observations. Ce protocole ferait donc partie de l'entretien pharmaceutique des patientes pour qui un traitement par inhibiteurs de l'aromatase est envisagé.

Très peu de dossiers consultés pendant nos recherches ne mentionnent l'existence d'un bilan osseux de référence. Or, l'équipe doit veiller à la bonne réalisation des examens du bilan osseux initial tels que l'ostéodensitométrie, les dosages du calcium et de la vitamine D ou la recherche d'un trouble de la minéralisation osseuse. Leur réalisation ou non devant être systématiquement relevé lors de la consultation pharmaceutique et renseignée dans le dossier médical. La réalisation de ce bilan initial est un gage de prise en charge optimale et de prévention. Il en est de même concernant le suivi osseux, qui conditionne également la réussite du traitement. Un calendrier de suivi pourrait être proposé et systématiquement inscrit dans le dossier médical.

La recherche de facteurs de risque osseux chez les patientes sous inhibiteurs de l'aromatase permet d'adapter la prise en charge et de favoriser l'observance thérapeutique. Cette recherche entre dans la personnalisation du parcours de soins des patients d'oncologie, qui se trouve être un sujet d'actualité et qui permettrait d'optimiser la réussite du traitement.

2.3 Education thérapeutique de la patiente :

D'après l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient a pour objectif d'« aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. ». Elle se déroule sous la forme d'activités organisées dans un établissement de soins adapté et avec différents professionnels de santé comme par exemple un médecin, un psychologue, un pharmacien, ou un infirmier. Durant ces activités, le patient est informé sur sa maladie, ses traitements, l'organisation et les procédures hospitalières, etc. Le but est de l'aider à comprendre sa maladie et à être acteur de sa prise en charge. L'éducation thérapeutique du patient participe à l'amélioration de sa santé et de sa qualité de vie. Elle lui permet d'acquérir des compétences d'autosoins et d'adaptation lui donnant la possibilité d'agir sur sa propre prise en charge. [HAS 2007]

Le cancer du sein traité par hormonothérapie adjuvante possède des similitudes avec une maladie chronique, notamment de part la longue durée du traitement par inhibiteurs de l'aromatase (5 ans minimum) pouvant entraîner une lassitude. En cela, l'éducation thérapeutique est un moyen permettant de limiter les risques d'échec du traitement en faisant participer la patiente à sa prise en charge. Elle tient notamment un rôle primordial dans la promotion de l'observance des patientes vis-à-vis de leur hormonothérapie. Evidemment, le pharmacien a sa place et doit participer à l'éducation thérapeutique de la patiente.

2.4 Intérêt d'une intervention pharmaceutique :

Il n'existe que peu d'études sur le sujet, que ce soit sur la prévention du risque osseux sous inhibiteurs de l'aromatase ou bien sur la prévention du risque iatrogène en oncogériatrie. Cependant, en mai 2015, Nightingale *et al* ont publié une étude sur l'intérêt d'une « évaluation pharmaceutique des traitements médicamenteux des personnes âgées atteintes d'un cancer, dans l'évaluation de la prévalence, et des liens entre polymédication et médicaments potentiellement inappropriés ». Cette étude porte sur 248 patients vus en consultation pour une évaluation oncogériatrique initiale, au sein du même établissement, entre janvier 2011 et juin 2013, et pour qui un entretien avec un pharmacien clinicien a été réalisé dans le but d'évaluer le traitement. Les outils utilisés pour identifier les médicaments potentiellement inappropriés étaient les critères de Beers 2012, les critères STOPP and START et HEDIS.

L'étude met en avant les bénéfices de cet entretien pharmaceutique afin de contrôler les médicaments prescrits mais également pris en automédication (médicaments allopathiques et de phytothérapie), d'évaluer l'intérêt de chaque médicament et de vérifier la bonne compréhension et l'observance du patient.

Les résultats de cette étude ont montré que l'âge moyen des patients était de 80 ans, 64% étaient de sexe féminin, les patients avaient en moyenne 7,69 comorbidités, le nombre moyen de médicaments était de 9,23 médicaments par patient par jour, enfin, 41% des patients étaient polymédiqués, 43% étaient excessivement polymédiqués (plus de 10 médicaments par jour) et 51% des patients prenaient au moins un médicament potentiellement inapproprié.

Les médicaments inappropriés les plus couramment prescrits appartenaient à la classe des benzodiazépines et hypnotiques (16%), aux médicaments du système gastro-intestinal (9,4%), aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (8,5%), aux antiagrégants plaquettaires et anticoagulants (8%) et aux antihistaminiques de première génération (6%). [Nightingale G., *et al.* 2015]

Les études, certes peu nombreuses, montrent cependant que la participation d'un pharmacien dans l'équipe oncogériatrique permet de réduire les accidents iatrogènes et de limiter les ré-hospitalisations, bien que la polymédication et les médicaments potentiellement inappropriés ne soient pas toujours associés à un risque d'interactions avec le traitement anticancéreux, ni à une durée d'hospitalisation plus importante [Maggiore R-J., *et al.* 2014]. Ces études mettent également en avant les avantages d'une équipe multidisciplinaire dans la prise en charge oncogériatrique des patients [Prithviraj G-K., *et al.* 2012].

En conclusion, l'intégration d'un entretien pharmaceutique dans la prise en charge oncogériatrique et multidisciplinaire des patients, avant l'initiation du traitement oncologique, pourrait permettre d'optimiser et de sécuriser la prise en charge médicamenteuse ainsi que d'améliorer l'adhésion du patient à son traitement anticancéreux. Enfin, la recherche de

polymédication et de médicaments potentiellement inappropriés devrait faire partie intégrante de l'évaluation gériatrique standardisée et conditionner la personnalisation de la prise en charge oncogériatrique.

2.5 Elaboration d'un support pour l'évaluation pharmaceutique :

Suite à notre travail d'observation à l'ICL, nous avons mis en évidence différentes situations et différents paramètres à relever avant l'instauration du traitement, lors de la consultation pharmaceutique dans un but de prévention d'éventuels effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. L'objectif étant de démontrer l'intérêt d'une intervention pharmaceutique avant l'instauration du traitement par inhibiteurs de l'aromatase.

Grace à ces données recueillies, nous avons pu élaborer une proposition de support pour l'évaluation pharmaceutique de ces patientes. Le but de cette évaluation pharmaceutique est la prévention des risques iatrogène et osseux de la patiente sous inhibiteurs de l'aromatase.

Ce support doit permettre au pharmacien de rassembler les données biologiques de la patiente pouvant influencer la cinétique des médicaments et leur tolérance, de lister le traitement de la patiente afin d'évaluer la pertinence de chaque médicament (de prescription et d'automédication), ainsi que d'analyser les éventuelles interactions médicamenteuses et effets secondaires déjà présents. Le pharmacien doit également pouvoir y inscrire ses observations. Enfin, ce support doit renseigner sur le risque osseux global de la patiente avant l'instauration du traitement par inhibiteur de l'aromatase. L'inhibiteur de l'aromatase envisagé, le bilan phosphocalcique de la patiente ainsi que tous ses facteurs de risque osseux doivent donc y figurer. (Annexe 2)

L'évaluation pharmaceutique se fait lors d'un entretien avec le pharmacien hospitalier, mais certaines informations peuvent être recueillies sans la présence de la patiente.

Enfin cette évaluation doit aboutir à un avis pharmaceutique transmis à l'équipe médicale dans le but d'optimiser le traitement et la prise en charge des patientes.

3. Pharmacien d'officine :

3.1 Généralités :

Avec la sortie de nombreux médicaments anticancéreux de la réserve hospitalière, les pharmaciens d'officine sont de plus en plus confrontés à des ordonnances de spécialités anticancéreuses.

Le patient atteint de cancer n'est pas un patient comme les autres et nécessite une prise en charge spécifique. En effet, les thérapeutiques anticancéreuses sont des traitements lourds

avec des effets indésirables majeurs et nécessitant des conseils avisés afin de contribuer à leur bon usage. De plus, le temps passé à expliquer le traitement au patient conditionne son observance thérapeutique, élément primordial dans la réussite et la bonne conduite d'un traitement anticancéreux.

Afin de remplir au mieux son rôle, le pharmacien peut mettre en place avec son équipe un protocole de dispensation, valable surtout lors de la première dispensation :

- 1) **Lecture de l'ordonnance** : en présence ou non du patient, elle doit permettre d'identifier le médicament, le patient, les éventuels traitements associés et leur compatibilité, ainsi que le prescripteur. Cette lecture doit également permettre au pharmacien d'identifier et gérer les éventuelles interactions médicamenteuses. Si besoin le pharmacien peut émettre une opinion pharmaceutique et la transmettre au prescripteur.
- 2) **Commentaire de l'ordonnance en présence du patient** : lors de la venue du patient pour récupérer son traitement, le pharmacien devra s'assurer avec lui de la bonne compréhension du traitement. Lors de la dispensation, le pharmacien doit détailler l'utilité des différents médicaments et prévenir des effets indésirables prévisibles. Cette dispensation doit se faire dans un endroit calme ou mieux encore, dans un espace de confidentialité. S'il y a plusieurs médicaments à dispenser, le pharmacien doit commencer par présenter l'anticancéreux en évitant de donner l'indication. Il est nécessaire de rappeler et éventuellement de noter sur le conditionnement, les modalités de prise (le moment, pendant ou en dehors des repas, la durée...). Par ailleurs, le pharmacien peut mettre à disposition du patient une fiche explicative de l'anticancéreux. En ce qui concerne les inhibiteurs de l'aromatase nous avons créé trois fiches de bon usage, une par spécialité, pouvant être remises à la patiente ou utilisées par les pharmaciens. (Annexes 4)
- 3) **Conclure la dispensation** : à l'issue de cette dispensation, un prochain rendez vous peut être prévu afin de s'assurer de la bonne compréhension du patient et de son observance.

Le renouvellement du traitement est l'occasion pour le pharmacien de s'assurer que le traitement est bien supporté, que les effets indésirables sont bien gérés, que l'observance est bonne, que les modalités de prise des traitements sont bien respectées, que le patient effectue bien et régulièrement son suivi biologique et que sa compréhension est bonne. En cas de problème le pharmacien ne doit pas hésiter à joindre le prescripteur et remplir une intervention pharmaceutique. [Le moniteur des pharmacies : Guide d'aide à l'usage des anticancéreux

disponibles en officine, 2014] Par ces actions, le pharmacien contribue à la continuité des soins entre l'hôpital et le milieu libéral, il participe également au suivi des patients grâce à sa proximité.

Pour ce qui est des antiaromatases, il existe une fiche Oncolor appelée « ONCOLOR : information pour les patientes : hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase. » (Annexe 3) disponible sur le site Oncolor et qui rappelle le principe du traitement, ainsi que les informations essentielles au bon usage du traitement. Cependant, il peut exister quelques différences entre les antiaromatases. Par conséquent, il peut être utile de disposer d'une fiche par spécialité. C'est pourquoi, nous avons créé une fiche de bon usage par spécialité. Ces fiches sont à destination des patientes mais aussi des proches, du pharmacien officinal et du pharmacien hospitalier. Elles peuvent être remises à la patiente à la fin de la consultation d'oncogériatrie à l'hôpital ou bien lors d'une première délivrance d'inhibiteur de l'aromatase à l'officine. L'objectif de ces fiches est d'informer la patiente, ou l'aidant, sur son nouveau médicament, pour permettre une meilleure compréhension et appropriation de la maladie et du traitement ceci dans le but de promouvoir l'observance. (Annexe 4)

Le tableau suivant reprend le contenu de chaque fiche de bon usage par spécialité :

Tableau VII : Fiche d'aide à la dispensation d'un inhibiteur de l'aromatase à l'officine.

	Exémestane (Aromasine®)		Anastrozole (Arimidex®)	Létrozle (Fémara®)
Classification	Inhibiteur de l'aromatase de 3 ^{ème} génération de type I ou stéroïdien		Inhibiteurs de l'aromatase de 3 ^{ème} génération de type II ou non stéroïdiens	
Indications	Traitement adjuvant ou exclusif du cancer du sein hormonodépendant de la femme ménopausée			
Contre indication	Femme non ménopausée ou hypersensibilité à l'un des constituants du médicament (principe actif et/ou excipient(s)).			
Prescription	Pas de conditions particulières (prescription par tout médecin de ville ou d'hôpital)			
Posologie et mode d'administration	25 mg par jour, de préférence à heure fixe, sans interruption pendant 5 ans . Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau, de préférence après le repas.	1mg par jour à heure fixe, sans interruption pendant 5 ans . Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau, pendant ou en dehors des repas. Les comprimés peuvent être broyés en cas de difficultés à la déglutition	2,5 mg par jour, à heure fixe, sans interruption pendant 5 ans . Les comprimés doivent être avalés entiers avec un grand verre d'eau, pendant ou en dehors des repas, ils ne doivent pas être broyés	
Suivi biologique et clinique	Vérification du statut ménopausique, dosages de la vitamine D et du calcium ainsi que du cholestérol avant l'instauration puis régulièrement pendant le traitement. Bilan ostéo-articulaire avant la mise en route du traitement avec une recherche de facteurs de risques osseux (maladie rhumatismales, antécédents d'ostéoporose...).			
	Suivi osseux régulier (ostéodensitométrie à l'instauration puis tous les 2 ans) et instauration d'un traitement spécifique si nécessaire.			
Effets indésirables fréquents	<ul style="list-style-type: none">- Très fréquents (>20%) : troubles musculo-squelettiques, arthralgies rarement invalidantes, pouvant conduire à l'arrêt du traitement, risque accru d'ostéoporose et de fractures- Fréquents (1-10%) : asthénie, céphalées, nausées, œdèmes périphériques, fatigue, bouffées de chaleur, éruptions cutanées, alopecie, vomissements, constipation, hémorragies vaginales ou utérines- Rares (<1%) : prise ou perte de poids, étourdissements, dyspnée, thrombophlébite, dyspepsie, anorexie, leucorrhées, éruptions cutanées sévères, sécheresse vaginale, élévation des transaminases			

Interactions	<ul style="list-style-type: none"> - Œstrogénothérapie, tamoxifène - inducteurs ou des inhibiteurs du cytochrome P450 (anticonvulsivants comme phénytoïne, carbamazépine..., millepertuis, jus de pamplemousse...). 	<ul style="list-style-type: none"> - Œstrogénothérapie, tamoxifène 	<ul style="list-style-type: none"> - Œstrogénothérapie, tamoxifène - Médicaments à marge thérapeutique étroite.
Conseils généraux	<p>Les inhibiteurs de l'aromatase ne doivent pas être administrés à une femme non ménopausée.</p> <p>Ils sont à l'origine d'un risque important de fracture, lié à la baisse du taux d'œstrogènes dans le sang.</p> <p>Ils se conservent à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité.</p> <p>En cas d'oubli, il n'est pas conseillé de prendre la dose oubliée ni de doubler la dose suivante.</p> <p>Tout oubli doit être noté dans un carnet de suivi et communiqué au médecin. De même en cas de vomissements, il n'est pas recommandé de reprendre la dose</p>		

[Berthozat C., *et al.*, 2014]. [Dorosz 2012]

3.2 Prévention et gestion des effets indésirables à l'officine :

Le pharmacien d'officine doit savoir prévenir et détecter la survenue d'effets indésirables. Certains de ces effets sont facilement gérables à l'officine grâce à des conseils simples :

Tableau VIII : Gestion des effets indésirables à l'officine.

	EVITER	FAVORISER
Perte d'appétit, nausées, vomissements	Aliments gras, très sucrés, épicés, à odeur forte, fritures, grillades, la fumée du tabac, les parfums, les eaux de toilette, s'allonger dans l'heure qui suit le repas, les gros repas.	Petits repas légers froids ou à température ambiante pendant toute la journée, boire de petites gorgées toute la journée surtout en dehors des repas, manger dans une autre pièce que la cuisine, si possible faire préparer son repas.
Bouffées de chaleur	Facteurs déclenchant : caféine, chocolat, aliments chauds, épicés, stress.	Endroits frais, ombragés, hydratation, vêtements légers.
Diarrhées	Aliments : riches en fibres (légumes), matière grasse, friture et oléagineuses, produits laitiers, épices, alcool, café.	Régime particulier : riz blanc, bananes, compote de pommes, pain, pommes de terre cuites à l'eau... Hydratation, réintroduction progressive des féculents, légumes bouillis, viande maigre...
Jambes lourdes, prise de poids, œdème	Aliments riches en sel : plats préparés, huîtres, fruits de mer, biscuits apéritifs... Vêtements trop serrés, station debout prolongée, talons hauts, chaleur.	Vêtements amples, contention, jet d'eau froide de la pointe des pieds au mollet, surélévation des pieds du lit, marche en déroulant les pieds, chaussures avec un petit talon, activité physique légère.
Eruptions cutanées, démangeaisons	Gratter les lésions.	Utilisation de produits lavant adaptés, protection solaire, crème de jour ou maquillage sans parfum, hypoallergénique et spécial peaux sensibles.
Chute des cheveux	Colorations, décolorations, défrisages.	Utilisation d'une brosse souple à poils très doux, coupe de cheveux courte.

[Berthozat C., *et al.* 2014]

Lorsque ces conseils ne suffisent pas ou que des effets indésirables plus complexes apparaissent, le rôle du pharmacien est alors de les signaler, de rechercher éventuellement

une autre cause et de diriger la patiente vers son médecin. Le pharmacien doit être attentif lors de chaque renouvellement de traitement, sa proximité en fait souvent le premier professionnel de santé à détecter des effets indésirables.

3.3 Rôle du pharmacien dans l'observance du traitement par IA :

En ce qui concerne l'hormonothérapie du cancer du sein par inhibiteurs de l'aromatase, l'observance est d'autant plus importante qu'il s'agit d'un traitement long (au moins 5 ans) et ambulatoire. D'après la littérature, l'observance des patientes sous anastrozole est de 82% à 88% la première année mais seulement de 62% au bout de trois ans de traitement. [Ruddy K., *et al.* 2009] Quant aux autres patientes, nombre d'entre elles prennent leur traitement de manière incorrecte. De nombreux facteurs peuvent expliquer ce comportement (facteurs environnementaux, personnels, socio-économiques...). [Frodeau, 2012] Dans une étude récente et comparative sur l'observance de l'hormonothérapie du cancer du sein, nous apprenons que 41% des patientes sous anastrozole seraient ainsi inobservantes suivi de près par les patientes sous létrozole et sous exémostane. L'hormonothérapie avec la meilleure observance étant le tamoxifène. [Cheung W-Y, *et al.* 2015] Ainsi, les professionnels de santé sont confrontés à des échecs de traitement à cause du phénomène de non-observance commun à de nombreuses pathologies chroniques, et cela malgré une efficacité prouvée de l'hormonothérapie. Il est important de pouvoir détecter les patientes à risque d'inobservance le plus tôt possible afin de les accompagner dans leur prise en charge. Plusieurs approches existent pour favoriser l'observance comme par exemple, les interventions comportementales qui consistent à rappeler au patient de prendre son traitement par diverses manières (courrier postal, appels téléphoniques, mails, visites...) et bien évidemment l'éducation thérapeutique de la patiente visant à améliorer ses connaissances sur son traitement et sur sa maladie afin de la faire adhérer et participer plus facilement à sa propre prise en charge.

Le parcours de soins des patientes atteintes de cancer du sein se fait en deux temps, d'abord une approche « aiguë » qui passe par l'annonce puis, pour certaines patientes, le traitement locorégional du cancer avec la chirurgie et/ou la radiothérapie. Cette approche « aiguë » est suivie d'une prise en charge « chronique » permettant la prévention des récurrences grâce à l'hormonothérapie. C'est lors de ce deuxième temps de la prise en charge que les patientes peuvent se sentir moins concernées par leur traitement qui paraît moins « important » que durant la phase « aiguë ». [Bleret V., *et al.* 2010]

L'accompagnement de ces patientes est donc très important. Les professionnels de santé doivent s'unir pour encourager l'observance. Le pharmacien grâce à sa proximité, est

un acteur majeur qui peut détecter rapidement l'inobservance chez les patientes habituelles de son officine. De plus, il peut régulièrement conseiller, expliquer, encourager et évaluer l'observance des patientes, notamment lors du renouvellement du traitement. Il se doit d'être attentif et peut suivre précisément grâce à l'historique médicamenteux de ces patientes, la régularité du traitement. Ainsi il peut questionner facilement la patiente lorsqu'il a un doute. Le pharmacien contribue également à l'observance en prévenant ou en gérant la survenue des effets indésirables liés au traitement.

L'observance est une affaire d'équipe, de collaboration et de confiance entre les professionnels de santé entre eux et avec le patient. L'objectif est double, thérapeutique et économique.

3.4 Pharmacien et conciliation thérapeutique :

La conciliation thérapeutique a pour but de garantir la continuité des soins entre la ville et l'hôpital que ce soit lorsque le patient entre à l'hôpital ou qu'il en ressort. Il s'agit d'un processus interactif et pluri-professionnel qui permet d'intégrer à une nouvelle prescription tous les traitements déjà en cours et d'établir ainsi la liste la plus précise possible des médicaments utilisés par la patiente. Le but est de limiter les erreurs médicamenteuses dues aux défauts d'échanges entre l'hôpital et le milieu libéral, et par conséquent de sécuriser la prise en charge médicamenteuse d'un patient tout au long de son parcours de soins.

D'après Mueller *et al* dans sa revue des études sur l'efficacité de la conciliation médicamenteuse, les 2/3 des études impliquant un pharmacien montrent une réduction des discordances de traitements, une étude rapporte une réduction des événements indésirables médicamenteux. Le pharmacien hospitalier est impliqué dans l'obtention de l'historique médicamenteux de la patiente à l'admission à l'hôpital et donc dans la conciliation rétroactive. [Mueller S-K., *et al.* 2012]

Le pharmacien d'officine par sa connaissance du traitement et notamment grâce au dossier pharmaceutique est également un acteur privilégié dans ce processus en transmettant au patient ou même directement à l'établissement hospitalier, les ordonnances les plus récentes juste avant ou au moment de l'hospitalisation. Le pharmacien participe ainsi à la conciliation dite proactive, c'est-à-dire avant la rédaction de la première ordonnance à l'admission.

Le pharmacien hospitalier a, quant à lui, un rôle à jouer dans la conciliation thérapeutique rétroactive en participant au bilan médicamenteux optimisé et à la rédaction de l'ordonnance des médicaments à l'admission de la patiente. [Boissinot L., *et al.* 2014]

3.5 Interventions pharmaceutiques :

Lors de la dispensation, l'analyse pharmaceutique du traitement est l'occasion pour le pharmacien de repérer des situations à risque tels que la présence d'interactions médicamenteuses, la présence de médicaments potentiellement inappropriés, l'oubli d'un médicament ou encore une posologie non conforme. Il a alors à sa disposition la possibilité d'effectuer une intervention pharmaceutique, une opinion ou un avis pharmaceutique, afin de communiquer cette situation au prescripteur le plus rapidement possible et d'y remédier.

Un avis pharmaceutique se définit comme « toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien » ou « toute activité entreprise par le pharmacien qui bénéficie au patient ».

Cet avis englobe l'identification, la prévention et la résolution de la situation à risque liée à la thérapeutique médicamenteuse. Il vise avant tout à sécuriser la prise en charge du patient. L'avis pharmaceutique est transmis au médecin qui reste libre de sa prescription et qui valide ou non la mise en œuvre des propositions du pharmacien.

L'avis pharmaceutique peut concerner :

- Une proposition de suppression de médicaments redondants,
- Une proposition de modification de posologie,
- Une information à prendre en compte lors de l'administration ou du suivi du traitement,
- Une proposition d'équivalent thérapeutique, figurant au livret thérapeutique de l'établissement et/ou recommandé dans les protocoles validés par le COMEDIMS ou dans les conférences de consensus internationales ou nationales,
- Une proposition de traitements correcteurs des effets indésirables prévisibles,
- ou toute autre proposition visant à améliorer la prise en charge thérapeutique du patient.

En pratique, afin de garder une trace de ces interventions pharmaceutiques et dans une optique de qualité, un support a été créé. D'abord pour les pharmaciens cliniciens, il a ensuite été adapté à la pratique officinale. (Annexe 5). [SFPC 2015]

Ces interventions pharmaceutiques font partie intégrante de la dispensation pharmaceutique, et permettent une communication et une coopération entre différents professionnels de santé dans le but d'optimiser la prise en charge des patients.

[Garnier S. 2007]

3.6 Entretien pharmaceutique à l'officine

Selon l'avenant n°4 de la convention nationale pharmaceutique entré en vigueur le 03/12/2014, l'accompagnement du patient par le pharmacien doit « garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement ». En cela, le pharmacien s'engage à fournir aux patients les informations et précisions suivantes concernant leurs traitements :

- « La posologie, y compris la posologie maximale pour les médicaments à prise modulable ou à posologie non précisée sur l'ordonnance (antalgiques par exemple),
- La durée de traitement,
- Les précautions d'emploi,
- Les informations nécessaires au bon usage du médicament ou du dispositif médical délivré,
- Les informations nécessaires lors de la substitution d'un médicament générique à un princeps,
- Les éventuelles précautions particulières à prendre ainsi que tout renseignement utile à la bonne compréhension du traitement par le patient,
- Les analyses biologiques indispensables à l'initiation, à la surveillance et à la poursuite de certains traitements ».

L'entretien pharmaceutique est l'un des principaux moyens pour le pharmacien d'assurer cet accompagnement et de contribuer à la prise en charge personnalisée et optimale des patients. Cet entretien doit permettre :

- « De renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients,
- De valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament,
- D'évaluer la connaissance par le patient de son traitement,
- De rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement,
- D'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement ».

Il existe déjà des entretiens pharmaceutiques pour les patients sous anticoagulants et les patients asthmatiques. Nous nous en sommes inspirés afin d'élaborer un support pour l'évaluation pharmaceutique des patientes sous inhibiteurs de l'aromatase. Ce support reprend, grâce à des questions simples, les principaux points à aborder avec les patientes à propos de leurs traitements, ainsi que les différents conseils à leur apporter. (Annexe 6) Il a

été élaboré suite au travail de recherche effectué au sein de l'Institut de Cancérologie de Lorraine, qui nous a permis de mettre en avant les points essentiels à aborder avec les patientes afin de les impliquer dans leur propre prise en charge.

Cet entretien pharmaceutique à l'officine permet de détecter les patientes pour lesquelles il existe un manque de suivi, par exemple biologique, ou bien un problème d'observance ou encore de tolérance. L'intérêt de cet entretien est, pour le pharmacien, de pouvoir intervenir rapidement en informant les professionnels de santé concernés pour éviter tout échec du traitement.

CONCLUSION :

Il est maintenant évident que les personnes âgées atteintes de cancer présentent des particularités physiologiques et pharmacologiques en rien comparables à celles des personnes plus jeunes, et nécessitant une prise en charge particulière. L'oncogériatrie, par tous les différents aspects qu'elle englobe, est une discipline pour laquelle la pluridisciplinarité et la coopération entre plusieurs professionnels de santé conditionnent la réussite de la prise en charge de ces patients.

A travers la problématique des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme âgée, nous avons mis en évidence la complexité d'une telle prise en charge. Chaque membre d'une équipe oncogériatrique tient un rôle spécifique. Cependant aucun d'entre eux ne semble dédié exclusivement à l'optimisation, à la sécurisation du traitement médicamenteux, ainsi qu'à la prévention de la iatrogénie. Ce travail nous a permis d'apporter des arguments en faveur d'une intervention du pharmacien pour remplir ce rôle.

En tant que professionnel du médicament, le pharmacien, qu'il soit hospitalier ou officinal, doit être un atout non négligeable pour renforcer les équipes oncogériatriques. L'évaluation pharmaceutique par un pharmacien hospitalier au sein des UCOG, qui commence à se développer, permet de prévenir les risques iatrogènes et osseux liés aux inhibiteurs de l'aromatase. De plus, la participation du pharmacien dans des programmes d'éducation thérapeutique du patient contribue à améliorer l'observance des patientes. Le pharmacien d'officine, quant à lui, contribue à la continuité des soins entre l'hôpital et le milieu libéral, en particulier grâce à la conciliation thérapeutique et aux interventions pharmaceutiques. De part sa proximité avec la patiente, il participe également au suivi, à la promotion de l'observance et à la prévention des effets indésirables.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française de Laroche.

Annexe 2 : Exemple de support pour l'évaluation pharmaceutique des patientes atteintes d'un cancer du sein pour qui un traitement par inhibiteurs de l'aromatase est envisagé.

Annexe 3 : Fiche ONCOLOR : Hormonothérapie par inhibiteurs de l'aromatase : Arimidex (Anastrozole), Fémara (Létrozole) et Aromasine (Exémestane).

Annexe 4 : Fiches de bon usage des inhibiteurs de l'aromatase

Annexe 5 : Fiche d'intervention pharmaceutique.

Annexe 6 : Entretien pharmaceutique à l'officine pour les patientes sous inhibiteurs de l'aromatase.

ANNEXE 1 :

Liste des médicaments potentiellement inappropriés à la
pratique médicale française de Laroche.

Liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française

Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly : a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007;63:725-31.

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rabeyrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

Les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) sont des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques et/ou en raison d'une efficacité douteuse.

Les MPI doivent être évités d'une manière générale et dans la mesure du possible chez les personnes âgées de 75 ans et plus.

Cette liste peut être employée comme un guide de prescription médicamenteuse en gériatrie dans les situations cliniques courantes. L'utilisation des médicaments de cette liste peut être adaptée dans des cas particuliers.

Cette liste permet des études épidémiologiques de la qualité de la prescription médicamenteuse en gériatrie.

Experts ayant participé à l'élaboration de cette liste : Dr Martine ALT (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Strasbourg), Dr Jean-Pierre CHARNES (Service de Soins de Suite Gériatriques, CHU de Limoges), Dr Claire DESSOUDÉIX (Médecin généraliste, Oradour-sur-Vayres), Pr Jean DOUCET (Service de Médecine Interne Gériatrique, CHU de Rouen), Dr Annie FOURRIER (Laboratoire de Pharmacologie, CHU de Bordeaux), Dr Philippe GAERTNER (Pharmacie de ville, Boetzheim), Pr Marie-Claude GUELI (Pharmacie Hôpital Sainte-Périne, APHP Paris), Dr Alain JEAN (Médecin généraliste, Vitry-sur-Seine), Dr Marie-Joséphine JEAN-PASTOR (Centre Régional de Pharmacovigilance, APHM Marseille), Pr Claude JEANDEL (Service de Gériatrie Clinique, CHU de Montpellier), Pr Jean-Pierre KANTELIP (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Besançon), Pr Louis MERLE (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Limoges), Pr Jean-Louis MONTASTRUC (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Toulouse), Pr François PIETTE (Service de Médecine Interne, APHP Ivry-sur-Seine), Dr Jean-Marie VETEL (Service de gériatrie, CH de Le Mans).

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rabeyrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométacine par voie générale	CHRONOINDOCID, INDOCID, DOLCIDIUM Gé	Effets indésirables neuropsychiques. Prescription de 2 ^{ème} intention.	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE	Effets indésirables hématologiques sévères	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et majoration du risque d'effet indésirable.	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine >	ANAFRANIL, DEFANYL, LAROXYL, ELAVIL, LUDICOMIL, PROTHIADEN, QUITAXON, SURMONTIL, TOFRANIL	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 ^{ème} intention.	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propéridazine, levomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	LARGACTIL, MODITEN, MODECATE, NEULEPTIL, NOZINAN, PIPORTIL, TERCIAN, TRILIFAN, RETARD	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 ^{ème} intention.	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride), meprobamate

Service de Pharmacologie Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Duguytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex
 Service de Soins de Suite <J>-Gériatriques - Hôpital Rebeval - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : domnamine, acéprométazine en association, alimémine	DONORMYL, LIGENE, NOCTRAN, MEPRONIZINE, THERALENE	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Anti-histaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-béméthasone, cyproheptadine, tucizine	PHENERGAN, PRIMALAN, QUITADRILL, THERALENE, SIROP TEYSSOIRE, ALLERGOFON, ATARAX, DIMEGAN, POLARAMINE, CELESTAMINE, PERIACTINE, APHILAN	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutynine, tolterodine, solifénacine	DITROPAN, DRIPTANE, DETRUSITOL, VESICARE	Effets anticholinergiques, doivent être évités dans la mesure du possible	Trospium ou autre médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anti-cholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association
<i>Anxiolytiques, Hypnotiques</i>				
10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 heures) : bromazepam, diazepam, chlordiazépoxide, prazepam, clobazam, nordazepam, lorazepam, nitrazepam, flunitrazepam, clonazepam, clonazépate, acépromazine, acéprométazine, estazolam	LEXOMIL, VALIUM, NOVAZAM G6, LIBRAX, LYSANXIA, URBANYL, NORDAZ, VICTAN, MOGADON, ROHYPNOL, TRANXENE, NOCTRAN, NUCTALON	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (somnolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

Service de Pharmacologie Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Duguytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex
 Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeval - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
Antihypertenseurs				
11	Anti-hypertenseurs à action centrale : méthildopa, clonidine, moxonidine, riméladine, guanfacine	ALDOMET, CATAPRESSAN, PHYSICIENS, HYPERIUM, ESTULIC	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et réserpine
12	Inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine	ADALATE, LOXEN 20 mg	Hypotension orthostatique, accident coronarien ou cérébral	Autres anti-hypertenseurs, sauf anti-hypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	TENSIONORME	somnolence, syndrome dépressif et trouble digestif	Tous autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et anti-hypertenseurs à action centrale
Antarythmiques				
14	Digoxine > 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique > 1,2 ng/ml		Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/jour est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable	Digoxine < 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	ISORHYTHM, RYTHMODAN	insuffisances cardiaques et effet anticholinergique	Amiodarone, autres anti-arythmiques

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rabeyrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
Antiagrégant plaquettaire				
16	Ticlopidine	TICLIO	Effets indésirables hématoLOGIQUES et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
Médicaments gastro-intestinaux				
17	Cimetidine	TAGAMET, STOMEDINE	Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthraciniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap...	CONTALAX, DULCOLAX, PREPACOL, JAMYLENE, FRUCTINES,...	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques
Hypoglycémisants				
19	Sulfamides hypoglycémisants à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	GLUCIDORAL, OZIDIA LP	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémisants à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline
Autres relaxants musculaires				
20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	LUMIRELAX, BACLOFENE, LIORISAL, MYOLASTAN, PANOS, MEGAVIX	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rabeyrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>En fonction de la situation clinique</i>				
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil, prazosine	EUPRESSYL, MEDIATENSYL, MINIPRESS, ALPRESS	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle, tropatépine, biperidène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et zolédém		Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), anti-hypertenseurs centraux (critère 11)		Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique avec certains d'entre eux	

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeval - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
	Critère avec une efficacité discutable			
26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naphthofuryl, pentoxifylline, pridedil, moxisylyle, vinbamine, raubasine, dihydroergocristine, troxerutine-vincamine, vincamine-rutoside, vincamine, piracétam	NOOTROPYL	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chutes chez les personnes âgées	Abstention

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeval - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable				
Anxiolytiques, Hypnotiques				
27	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam>3 mgj, oxazépam>60 mgj, alprazolam>2 mgj, triazolam>0,25 mgj, témozépam>15 mgj, clobazépam>5 mgj, loprazolam>0,5 mgj, lomézépam>0,5 mgj, zolpidem> 5 mgj, zopiclone> 3,75 mgj	TEMESTA>3 mgj, EQUITAM >3 mgj, SERESTA>60 mgj, XANAX>2 mgj, HALCION>0,25 mgj, NORMISON>15mgj, VERATRAN>5 mgj, IHAVLANE>0,5 mgj, NOCTAMIDE>0,5 mgj, STILNOX> 5 mgj, (NADAL> 5 mgj, IMOVANE> 3,75 mgj)	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà de la demi dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
Médicaments gastro-intestinaux				
28	Méprobamate	RAZOLOSEAIB	Somnolence, confusion	
29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : téronium, scopolamine, cldinium bromure, chloridazépamide, d'hexyverine, belladone en association, diphénoxylate-atropine	VISCERALGIE, SCOPODERM, SCOBUREN, LIBRAX, SPASMODEX, GELUMALINE, SUPPOMALINE, DIARSED	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeyrat - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable				
Autres médicaments aux propriétés anti-cholinergiques				
30	Anti-nauséeux, anti-émétique, anti-tussif, anti-vertigineux ayant des propriétés anti-cholinergiques : buclizine, diméthylhydrate, diphénylhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxomérazine, phéniramine, diphénylhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...	APHILAN, DRAMAMINE, MERCALM, NAUSICALM, NAUTAMINE, VOGALINE, VOGALIB, PLITICAN, AGYRAX, CALMIXENE, RHINATHIOL, PROMETHAZINE, FLUISEDAL, TRANSIMER, TUSSISEDAL, TOPLEXIL, FERVEL, ACTI-FED jour et nuit, ACTIFED RHUME, HUMEX RHUME, RHINOFEBRAL...	Pas d'efficacité clairement démontrée syndromes anticholinergiques, confusions et sédation	- pour les rhinites : abstention, sérum physiologique, - pour les nausées : dompéridone - pour les vertiges : bétahistine, acétyl-leucine - pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, diécadine)
Antiagrégant plaquettaire				
31	Dipyridamole	ASASANTINE, CLERIDUM, PERSANTINE, CORONARINE, PROTANGIX	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeyrat - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable				
<i>Antimicrobien</i>				
32	Nitrofurantoïne	FURADANTINE, FURADOINE, MICRODOINE	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée, peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme
<i>Associations médicamenteuses</i>				
33	Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérases	*	Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérases	Pas d'association

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex
 Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeyrat - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

ANNEXE 2

Exemple de support pour l'évaluation pharmaceutique des patientes atteintes d'un cancer du sein pour qui un traitement par inhibiteurs de l'aromatase est envisagé.

Date : __/__/__ Patiente : Nom : _____
 Médecin : _____ Prénom : _____
 Pharmacien : _____ Date de naissance : __/__/__



Age :ans Poids :Kg Taille :m IMC :Kg/m²

Clr (Cockcroft et Gault) =mL/min, date : __/__/__

Dénutrition : OUI NON NR (Alb =g/L; Préalb =g/L; date : __/__/__)

Insuf. hépatique : OUI NON NR

Troubles de la déglutition : OUI NON NR

Difficultés pour la prise de médicaments (prévoir pilulier ou aide) : OUI NON NR

Allergies :

Antécédents médicaux / chirurgicaux, comorbidités :

Évaluation du traitement médicamenteux : (liste complète des médicaments prescrits chez la patiente : date : __/__/__)

Médicament	Indication documentée	Préciser	Durée adaptée	Posologie adaptée	MM	Recommandé	A poursuivre ?
	OUI NON		OUI NON	OUI NON	OUI NON	OUI NON	OUI NON

Interaction médicament/patient :	Automédication :	Effets indésirables :	Interactions médicamenteuses (Théorique) :

Observations :

Bilan pré-antiaromatases :

Traitement envisagé : ☐ ARIMIDEX® (Anastrozole) Hormonothérapie : ☐ Adjuvante
☐ FEMARA® (Létrozole) ☐ Exclusive
☐ AROMASINE® (Exémestane)

Interaction traitement / antiaromatase envisagé : OUI NON
 commentaire :

Bisphosphonates en cours : OUI NON Préciser :
 Examen ostéodensitométrie effectué : OUI NON
 Si oui, date : __/__/__ T-score :
 Bilan phosphocalcique : 25-hydroxycholecalciférol :nmol/L (VN : 28-107)
 Calcium total :mmol/L (VN : 2,2-2,52)
 Traitement de supplémentation : ☐ calcium ☐ vitamine D

Facteurs de risque :

- Antécédents corticothérapie long cours :	OUI	NON	- Antécédents ostéoporose :	OUI	NON
- Maigreur (IMC<19) :	OUI	NON	- Antécédents fracture :	OUI	NON
- Ostéoporose familiale :	OUI	NON	- Carence en Calcium :	OUI	NON
- Douleurs type arthralgie / myalgies :	OUI	NON	- Carence en vitamine D :	OUI	NON
- Médicaments ostéopéniants :	OUI	NON	- Ostéopénie : (-2,5<T-score<-1)	OUI	NON
- Intoxication alcool et/ou tabac :	OUI	NON	- Ménopause précoce (<40 ans)	OUI	NON
- Sédentarité :	OUI	NON	- Prothèse hanche et/ou genou	OUI	NON

ANNEXE 3

Fiche ONCOLOR : Hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase : Arimidex (Anastrozole), Fémara (Létrozole) et Aromasine (Exémestane).

**HORMONOTHERAPIE PAR INHIBITEUR DE L'AROMATASE ;
 ARIMIDEX® (anastrozole), FEMARA® (letrozole), AROMASINE® (exemestane)**

Madame,

Vous allez recevoir un traitement par inhibiteur de l'aromatase ou anti-aromatase. Il s'agit d'un médicament antihormonal (hormonothérapie). L'hormonothérapie est un traitement du cancer du sein qui s'oppose à l'action des hormones féminines au niveau d'une cellule tumorale. Elle s'adresse uniquement aux tumeurs hormono-sensibles, c'est-à-dire porteuses de récepteurs hormonaux : récepteur aux œstrogènes (RE) et/ou récepteur à la progestérone (RP). Les modalités de cette hormonothérapie ont été validées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). L'autorisation de mise sur le marché des anti-aromatases ne concerne que les femmes ménopausées au moment du diagnostic du cancer.

L'hormonothérapie est utile pour diminuer les risques de récurrence locale dans le sein opéré et dans l'autre sein, et le risque d'avoir une évolution à distance. Dans d'autres cas, l'hormonothérapie peut être aussi administrée en traitement d'une récurrence locale ou générale du cancer du sein. Les anti-aromatases sont des traitements qui suppriment la production d'œstrogènes à partir des glandes surrénales et des cellules de la graisse, présentes au niveau des seins. Ce document d'information a pour but de vous aider dans le déroulement pratique de votre traitement. Il ne remplace pas les informations détaillées que vous pouvez trouver dans la notice de la boîte du médicament.

1) Avant de commencer le traitement :

Votre médecin s'assurera de votre état ostéo-articulaire (maladies rhumatismales, antécédents d'ostéoporose...). Il s'assurera également de votre état de ménopause avant le début de la maladie, si nécessaire par une prise de sang. L'arrêt des règles n'est pas synonyme de ménopause, surtout après une éventuelle chimiothérapie.

2) Comment se déroule le traitement :

Il s'agit d'un traitement par voie orale (sous la forme d'un comprimé par jour à avaler au moment où vous le souhaitez), qui se prend au long cours, en général prescrit pour une durée de 5 ans. En cas d'oubli, il ne faut pas prendre double dose le lendemain.

La prescription d'une hormonothérapie nécessite une surveillance régulière (en général tous les 6 mois) organisée en alternance avec votre oncologue ou chirurgien et votre gynécologue.

3) Principaux effets secondaires :

Comme pour tout médicament des effets indésirables sont possibles. Vous en trouverez une liste ci-dessous. Evidemment, vous ne ressentirez pas chacun des effets et, s'ils surviennent, leur intensité peut être tout à fait modérée. Merci d'en informer vos médecins : ainsi les doses de votre traitement pourront être modifiées si nécessaire la prochaine fois.

Fréquemment :

Les principaux effets secondaires rencontrés sont des douleurs musculaires, osseuses et/ou articulaires au niveau des mains, des genoux, des hanches ou des épaules (souvent sous forme de dévissage matinal). Ces effets, lorsqu'ils surviennent, apparaissent après quelques semaines de traitement, puis leur évolution peut se faire vers une disparition progressive, une stabilisation ou une aggravation qui peut nécessiter l'arrêt du traitement. Si ces douleurs sont

trop pénibles, un changement de médicament dans la même famille (« rotation des anti-aromatases ») ou par une autre molécule peut améliorer les troubles. Ce changement sera effectué sur avis de votre oncologue.

Parfois

Il existe également un risque de fatigabilité, de bouffées de chaleur (surtout en début de traitement), de troubles du sommeil, de sécheresse vaginale. On décrit aussi une possibilité de perte osseuse avec une augmentation du risque d'ostéoporose et de fractures osseuses. Une densitométrie osseuse de référence est le plus souvent prescrite et un traitement spécifique (supplémentation en calcium et vitamine D/ou médicament anti-ostéoporotique) peut être associée à l'hormonothérapie.

Rarement

Dans certains cas, il peut y avoir une augmentation du taux de cholestérol, une légère augmentation du risque de phlébites superficielles. Ce traitement peut provoquer une légère chute de cheveux, mais ni nausées, ni vomissements. D'autres effets secondaires encore plus rares sont possibles : signalez à votre médecin tout ce que vous avez remarqué.

4) Les interactions avec d'autres médicaments

Les anti-aromatases peuvent entraîner théoriquement des interactions médicamenteuses avec un antibiotique comme la rifampicine, et les anticonvulsivants. Les préparations de plantes à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont contre-indiquées. Il est en de même des médicaments contenant des œstrogènes ou du tamoxifène, qui pourraient annuler l'action des inhibiteurs de l'aromatase. D'une manière générale, le charbon et les antacides (sels d'aluminium, de calcium et de magnésium) peuvent diminuer la résorption digestive de certains autres médicaments pris par la bouche. Merci de nous signaler tout médicament ou traitement en cours.

5) Pouvez-vous recevoir des vaccins ?

Il n'y a aucune contre-indication aux vaccins pendant un traitement antihormonal, en particulier la vaccination antigrippale est autorisée.

6) Que faire en cas d'urgence ?

Veuillez consulter votre médecin traitant sans tarder pour tous les problèmes qui peuvent survenir à domicile et évidemment en cas d'urgence. Il contactera si besoin votre oncologue. D'une façon générale, n'hésitez pas à poser vos questions à l'équipe lors de vos venues à l'hôpital.

ANNEXE 4

Fiches de bon usage des inhibiteurs de l'aromatase par
spécialités :

	EXEMESTANE (AROMASINE®)
CLASSIFICATION	Inhibiteur de l'aromatase de 3 ^{ème} génération de type I ou stéroïdien
INDICATIONS	Traitement adjuvant ou exclusif du cancer du sein hormonodépendant de la femme ménopausée
CONTRE INDICATION	Femme non ménopausée ou hypersensibilité à l'un des constituants
PRESCRIPTION	Pas de conditions particulières (prescription par tout médecin de ville ou d'hôpital)
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	25 mg par jour, de préférence à heure fixe, sans interruption pendant 5 ans. Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau, de préférence après le repas.
SUIVI BIOLOGIQUE ET CLINIQUE	Vérification du statut ménopausique, dosages de la vitamine D et du calcium ainsi que du cholestérol avant l'instauration puis régulièrement pendant le traitement. Bilan ostéo-articulaire avant la mise en route du traitement avec une recherche de facteurs de risques osseux (maladie rhumatismales, antécédents d'ostéoporose...). Suivi osseux régulier (ostéodensitométrie à l'instauration puis tous les 2 ans) et instauration d'un traitement spécifique si nécessaire.
EFFETS INDESIRABLES FREQUENTS	<u>Très fréquents (>20%)</u> : troubles musculo-squelettiques, arthralgies rarement invalidantes, pouvant conduire à l'arrêt du traitement, risque accru d'ostéoporose et de fractures <u>Fréquents (1-10%)</u> : asthénie, céphalées, nausées, œdèmes périphériques, fatigue, bouffées de chaleur, éruptions cutanées, alopecie, vomissements, constipation, hémorragies vaginales ou utérines <u>Rares (<1%)</u> : prise ou perte de poids, étourdissements, dyspnée, thrombophlébite, dyspepsie, anorexie, leucorrhées, éruptions cutanées sévères, sécheresse vaginale, élévation des transaminases
INTERACTIONS	Œstrogénothérapie, tamoxifène inducteurs ou des inhibiteurs du cytochrome P450 (anticonvulsivants comme phénytoïne, carbamazépine, macrolides, antifongiques azolés, rifampicine..., millepertuis, jus de pamplemousse...).
CONSEILS GENERAUX	Les inhibiteurs de l'aromatase ne doivent pas être administrés à une femme non ménopausée. Ils sont à l'origine d'un risque important de fracture , lié à la baisse du taux d'œstrogènes dans le sang. Ils se conservent à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité. En cas d'oubli, il n'est pas conseillé de prendre la dose oubliée ni de doubler la dose suivante. Tout oubli doit être noté dans un carnet de suivi et communiqué au médecin. De même en cas de vomissements, il n'est pas recommandé de reprendre la dose

	ANASTROZOLE (ARIMIDEX)
CLASSIFICATION	Inhibiteurs de l'aromatase de 3 ^{ème} génération de type II ou non stéroïdiens
INDICATIONS	Traitement adjuvant ou exclusif du cancer du sein hormonodépendant de la femme ménopausée
CONTRE INDICATION	Femme non ménopausée ou hypersensibilité à l'un des constituants
PRESCRIPTION	Pas de conditions particulières (prescription par tout médecin de ville ou d'hôpital)
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	1mg par jour à heure fixe, sans interruption pendant 5 ans . Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau, pendant ou en dehors des repas. Les comprimés peuvent être broyés en cas de difficultés à la déglutition
SUIVI BIOLOGIQUE ET CLINIQUE	Vérification du statut ménopausique, dosages de la vitamine D et du calcium ainsi que du cholestérol avant l'instauration puis régulièrement pendant le traitement. Bilan ostéo-articulaire avant la mise en route du traitement avec une recherche de facteurs de risques osseux (maladie rhumatismales, antécédents d'ostéoporose...). Suivi osseux régulier (ostéodensitométrie à l'instauration puis tous les 2 ans) et instauration d'un traitement spécifique si nécessaire.
EFFETS INDESIRABLES FREQUENTS	<u>Très fréquents (>20%)</u> : troubles musculo-squelettiques, arthralgies rarement invalidantes, pouvant conduire à l'arrêt du traitement, risque accru d'ostéoporose et de fractures <u>Fréquents (1-10%)</u> : asthénie, céphalées, nausées, œdèmes périphériques, fatigue, bouffées de chaleur, éruptions cutanées, alopecie, vomissements, constipation, hémorragies vaginales ou utérines <u>Rares (<1%)</u> : prise ou perte de poids, étourdissements, dyspnée, thrombophlébite, dyspepsie, anorexie, leucorrhées, éruptions cutanées sévères, sécheresse vaginale, élévation des transaminases
INTERACTIONS	Œstrogénothérapie, tamoxifène
CONSEILS GENERAUX	Les inhibiteurs de l'aromatase ne doivent pas être administrés à une femme non ménopausée. Ils sont à l'origine d'un risque important de fracture , lié à la baisse du taux d'œstrogènes dans le sang. Ils se conservent à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité. En cas d'oubli, il n'est pas conseillé de prendre la dose oubliée ni de doubler la dose suivante. Tout oubli doit être noté dans un carnet de suivi et communiqué au médecin. De même en cas de vomissements, il n'est pas recommandé de reprendre la dose

	LETROZOLE (FEMARA)
CLASSIFICATION	Inhibiteurs de l'aromatase de 3 ^{ème} génération de type II ou non stéroïdiens
INDICATIONS	Traitement adjuvant ou exclusif du cancer du sein hormonodépendant de la femme ménopausée
CONTRE INDICATION	Femme non ménopausée ou hypersensibilité à l'un des constituants
PRESCRIPTION	Pas de conditions particulières (prescription par tout médecin de ville ou d'hôpital)
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	2,5 mg par jour, à heure fixe, sans interruption pendant 5 ans . Les comprimés doivent être avalés entiers avec un grand verre d'eau, pendant ou en dehors des repas, ils ne doivent pas être broyés
SUIVI BIOLOGIQUE ET CLINIQUE	Vérification du statut ménopausique, dosages de la vitamine D et du calcium ainsi que du cholestérol avant l'instauration puis régulièrement pendant le traitement. Bilan ostéo-articulaire avant la mise en route du traitement avec une recherche de facteurs de risques osseux (maladie rhumatismales, antécédents d'ostéoporose...). Suivi osseux régulier (ostéodensitométrie à l'instauration puis tous les 2 ans) et instauration d'un traitement spécifique si nécessaire.
EFFETS INDESIRABLES FREQUENTS	<u>Très fréquents (>20%)</u> : troubles musculo-squelettiques, arthralgies rarement invalidantes, pouvant conduire à l'arrêt du traitement, risque accru d'ostéoporose et de fractures <u>Fréquents (1-10%)</u> : asthénie, céphalées, nausées, œdèmes périphériques, fatigue, bouffées de chaleur, éruptions cutanées, alopecie, vomissements, constipation, hémorragies vaginales ou utérines <u>Rares (<1%)</u> : prise ou perte de poids, étourdissements, dyspnée, thrombophlébite, dyspepsie, anorexie, leucorrhées, éruptions cutanées sévères, sécheresse vaginale, élévation des transaminases
INTERACTIONS	Œstrogénothérapie, tamoxifène Médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, anticonvulsivants, théophylline, anticoagulants oraux, diurétiques...)
CONSEILS GENERAUX	Les inhibiteurs de l'aromatase ne doivent pas être administrés à une femme non ménopausée. Ils sont à l'origine d'un risque important de fracture , lié à la baisse du taux d'œstrogènes dans le sang. Ils se conservent à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité. En cas d'oubli, il n'est pas conseillé de prendre la dose oubliée ni de doubler la dose suivante. Tout oubli doit être noté dans un carnet de suivi et communiqué au médecin. De même en cas de vomissements, il n'est pas recommandé de reprendre la dose

ANNEXE 5

Fiche d'intervention pharmaceutique adaptée à la pratique
officinale.

TAMPON :	Fiche Intervention Pharmaceutique	
	Démarche assurance qualité	Page 1/3

*Le N° d'enregistrement est indispensable pour l'externalisation des données patient et médecin (confidentialité)

Numéro d'enregistrement *		NOM		PRENOM	
Date :	Code CIP du médicament	N° Facture :	Age : ans ou mois	Sexe :	poids Kg
				<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
1 - PROBLEME (1 choix) :		2 - PRESCRIPTEUR :		5 - ORDONNANCE :	
1.1 <input type="checkbox"/> Contre-indication / Non conformité aux référentiels 1.2 <input type="checkbox"/> Problème de posologie 1.3 <input type="checkbox"/> Interaction médicamenteuse <input type="checkbox"/> A prendre en compte <input type="checkbox"/> Précaution d'emploi <input type="checkbox"/> Association déconseillée <input type="checkbox"/> Association contre-indiquée <input type="checkbox"/> Publiée 1.4 <input type="checkbox"/> Effet indésirable 1.5 <input type="checkbox"/> Oubli de prescription 1.6 <input type="checkbox"/> Médicament ou dispositif non reçu par le patient <input type="checkbox"/> Indisponibilité <input type="checkbox"/> Inobservance <input type="checkbox"/> Incompatibilité physico-chimique 1.7 <input type="checkbox"/> Prescription d'un médicament non justifié 1.8 <input type="checkbox"/> Redondance 1.9 <input type="checkbox"/> Prescription non conforme <input type="checkbox"/> Support ou prescripteur <input type="checkbox"/> Manque d'information, de clarté <input type="checkbox"/> Voie d'administration inappropriée 1.10 <input type="checkbox"/> Pharmacodépendance 1.11 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre		Nom Prénom : 2.1 <input type="checkbox"/> Médecin généraliste 2.2 <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste 2.3 <input type="checkbox"/> Médecin hospitalier		5.1 <input type="checkbox"/> Classée 5.2 <input type="checkbox"/> Transmise au prescripteur 2.4 <input type="checkbox"/> Sage-femme, 2.5 <input type="checkbox"/> Dentiste, 2.6 <input type="checkbox"/> Infirmier	
		3 - INTERVENTION (1 choix)		4 - DEVENIR DE L'INTERVENTION	
		3.1 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique 3.2 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration 3.3 <input type="checkbox"/> Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration 3.4 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique 3.5 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle) 3.6 <input type="checkbox"/> Changement de médicament 3.7 <input type="checkbox"/> Arrêt ou refus de délivrer		4.1 <input type="checkbox"/> Acceptée par le prescripteur 4.2 <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur sans motif 4.3 <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur avec motif 4.4 <input type="checkbox"/> Refus de délivrance avec appel prescripteur 4.5 <input type="checkbox"/> Refus de délivrance sans appel prescripteur 4.6 <input type="checkbox"/> Acceptation du patient (information du patient et prescripteur non contacté) 4.7 <input type="checkbox"/> Non acceptation par le patient	

DETAILS POUR ANALYSE DE L'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE préciser : DCI, Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Éléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.

Contexte de l'intervention

Problème

Intervention

TAMPON :	<div data-bbox="549 141 1222 185" data-label="Section-Header"> <h1>Fiche Intervention Pharmaceutique</h1> </div> <div data-bbox="655 208 967 237" data-label="Text"> <p>Démarche assurance qualité</p> </div> <div data-bbox="1161 208 1246 237" data-label="Text"> <p>Page 2/3</p> </div>	
----------	--	--

Tableau 1 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1 Contre-indication ou Non conformité aux référentiels.	<p>- Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament : Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêta bloquant.</p> <p>- Non conformité du choix du médicament aux différents consensus ou hors AMM : Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. Médicament prescrit en dehors de son AMM.</p>
1.2 Problème de posologie	<p>- Sous dosage ou surdosage : le médicament est utilisé à une dose trop faible ou trop élevée pour ce patient (dose par période de temps), non concordance avec le DP.</p> <p>- La durée de traitement est anormalement raccourcie : (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours).</p> <p>- Le rythme d'administration est trop distant ou trop rapproché (Ex : Haldol decanoas® prescrit tous les jours).</p>
1.3 Interaction médicamenteuse	<p>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</p> <p>- D'après le Gtiam de l'ANSM : Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée.</p> <p>- Interaction publiée mais non validée par le Gtiam de l'ANSM. (préciser les références bibliographiques).</p>
1.4 Effet indésirable	<p>Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.</p>
1.5 Oubli de prescription	<p>- Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.</p> <p>- Un médicament n'a pas été renouvelé, (présence dans le dossier pharmaceutique (DP), et le malade ne sait pas ce qui justifie l'absence de reconduction du traitement), un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.</p> <p>- Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.</p> <p>- Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.</p>
1.6 Traitement non reçu : • Indisponibilité • Inobservance • Incompatibilité physico-chimique	<p>- Non disponibilité de la spécialité : Arrêt de fabrication, suspension d'AMM, rupture de stock, pénurie</p> <p>- Problème d'observance</p> <p>- Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables, aérosol, gouttes buvables... : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration.</p>
1.7 Prescription d'un médicament non justifié	<p>- Un médicament est prescrit sans indication justifiée (ex : le patient nous interpelle)</p> <p>- Ce médicament n'apparaît pas dans le DP ou historique du logiciel (ex : l'équipe et le patient doutent que le médicament prescrit soit à dispenser.)</p> <p>- Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage (Ex : antibiothérapie sur 15 jours pour une pathologie courante).</p>
1.8 Redondance	<p>- Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance (Ex : Doliprane® et Ixprim®).</p> <p>- Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique (Ex : Josir® et Xatral®).</p>
1.9 Prescription non conforme : • support ou prescripteur, • manque d'information, de clarté • Voie d'administration inappropriée	<p>Le médicament choisi est correct mais :</p> <p>- le support d'ordonnance n'est pas conforme, le libellé est incomplet (absence de dosage...) ou incorrect, ou mauvaise lisibilité de l'ordonnance</p> <p>- le prescripteur est non habilité (médicament de prescription restreinte)</p> <p>- Plan de prise non optimal (répartition horaire et moment).</p> <p>- La méthode d'administration n'est pas adéquate (reconstitution, dilution, manipulation, durée).</p> <p>- Mauvais choix de galénique (forme solution si difficulté à déglutir ou éviter le cp effervescent sous corticoïde ou forme non compatible avec la Nutrition entérale à domicile)</p>
1.10 Pharmacodépendance	<p>Abus de médicament (laxatifs) ou addiction suspectée ou avérée (anxiolytiques) ou usage détourné.</p>
1.11 Monitoring à suivre	<p>Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (INR, Hémoglobine glyquée, clairance de la créatinine, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)</p>

Elaboré par le groupe de travail SFPC officine et "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". février 2013 et Copyright 2013. Version 6

TAMPON :	<div>Fiche Intervention Pharmaceutique</div> <div>Démarche assurance qualité</div> <div>Page 3/3</div>	
----------	--	--

Tableau 2 description des interventions : ne choisir qu'une intervention.(une feuille par intervention)

INTERVENTION	DESCRIPTIF
3.1 Adaptation posologique	<p>- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite</i> en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique.</p> <p>- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.</i></p> <p>- <i>Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.</i></p>
3.2 Choix de la voie d'administration plus adapté au patient	<p><i>Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.</i> si difficulté à déglutir choix d'une voie rectale ou locale ...</p>
3.3 Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration	<p>- <i>Plan de prise :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. • Conseils de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...). <p>- <i>Choix d'une ordonnance conforme à la réglementation, Précisions des modalités d'administration ou du libellé</i> (dosage, posologie...) (Ex : cp de biphosphonate à prendre debout avec un grand verre d'eau...).</p>
3.4 Suivi thérapeutique	<p>- <i>Demande du dosage d'un médicament ou d'un suivi :</i> INR, Hémoglobine glyquée, auto mesure tensionnelle, poids, clairance de la créatinine, ECG, mesure de concentration d'un médicament...), suivi clinique, suivi cinétique...</p>
3.5 Ajout (prescription nouvelle)	<p><i>Ajout d'un médicament au traitement d'un patient ou d'un dispositif pour l'administration du traitement :</i> Ex : chambre d'inhalation</p>
3.6 Changement de médicament /mise en place d'une alternative thérapeutique	<p><i>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Il peut s'agir d'une substitution générique - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé ou après accord du prescripteur. - L'alternative est mieux adaptée au patient.
3.7 Arrêt ou refus de délivrer	<p><i>Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient sans remplacement du médicament avec accord médical ou le pharmacien refuse de délivrer (cause en 1 problème)</i></p>

Glossaire :

Gtiam : Groupe de travail des interactions médicamenteuses de l'ANSM

DP : dossier pharmaceutique

DMP : dossier médical partagé

Monitoring : suivi approprié ou suffisant pour son traitement, suivi biologique ou cinétique ou clinique

INR : international normalized ratio

ECG : électrocardiogramme

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ANSM : agence nationale sécurité du médicament

ANNEXE 6

Entretien pharmaceutique à l'officine pour les patientes sous
inhibiteurs de l'aromatase

ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE POUR LES PATIENTES

SOUS INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Ce support constitue un moyen privilégié pour échanger avec la patiente, et doit représenter le fil conducteur de l'entretien. Il permet grâce à des questions simples d'aborder les principes fondamentaux du traitement du cancer du sein par inhibiteurs de l'aromatase, tout en vérifiant la bonne compréhension et l'implication de la patiente. Cet entretien est le moment idéal pour le pharmacien de promulguer les conseils essentiels au bon déroulement et au bon suivi du traitement. Il doit être réalisé dans un espace de confidentialité dédié à cet effet afin de mettre la patiente le plus à l'aise possible.

Enfin, ce support doit permettre également au pharmacien d'avoir un suivi régulier et concret de la patiente, et il devra être conservé afin de préparer les entretiens suivants.

INFORMATIONS GENERALES SUR LA PATIENTE
Nom :
Prénom :
Date de naissance :
Adresse :

ENTRETIEN 1 : DATE ET NOM DU PHARMACIEN :

ENTRETIEN 2 : DATE ET NOM DU PHARMACIEN :

ENTRETIEN 3 : DATE ET NOM DU PHARMACIEN :

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
Poids			
Taille			
IMC			
Nom de l'IA prescrit			
Date instauration IA (historique)			
Autres médicaments prescrits			
Automédication	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Difficultés motrices / cognitives / sensorielles / de déglutition ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Pilulier ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Comment la patiente vit-elle son traitement ?			

1. Notions générales sur les inhibiteurs de l'aromatase :

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
La patiente sait-elle pourquoi ce médicament lui a été prescrit ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
La patiente en connaît-elle les effets indésirables potentiels ? (TMS : troubles musculo-squelettiques...)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
La patiente connaît-elle la durée de ce traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
Connait-elle les modalités de prise du traitement ? (un comprimé à heure fixe tous les jours)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
Sait-elle quoi faire en cas d'oubli ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

*A = acquis ; PA = partiellement acquis ; NA = non acquis

2. Suivi biologique et effets indésirables osseux :

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
La patiente connaît-elle les examens de suivi à effectuer ? (ostéodensitométrie, dosages Ca, vit D)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
Date de la dernière ostéodensitométrie			
Date des derniers dosages Ca et Vit D			
La patiente prend-t-elle un traitement de supplémentation ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
La patiente souffre-t-elle de TMS (troubles musculo-squelettiques) ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
La patiente souffre-t-elle d'un trouble de la minéralisation osseuse ? (ostéoporose, autres)	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
La patiente suit-elle un traitement par bisphosphonates ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Si oui, connaît-elle les modalités de prise de ces traitements ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
La patiente possède-t-elle un ou plusieurs facteurs de risque osseux ? (liste en annexe)	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

3. Iatrogénie et observance

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
La patiente connaît-elle les médicaments pouvant interagir avec son traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
Existe-il des interactions médicamenteuses dans le traitement de la patiente ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
La patiente ressent-elle des effets indésirables ? Si oui, lesquels ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
La patiente a-t-elle connaissance de la notion d'observance ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
Evaluation de l'observance de la patiente (questionnaire de Morisky en annexe)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

CONCLUSION :

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
La patiente a-t-elle des questions ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Petite synthèse du pharmacien			
Points à approfondir			
Prévoir un nouvel entretien ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Prévoir la présence d'un accompagnant pour le prochain entretien ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Orienter la patiente vers le prescripteur ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Prévoir une prise de contact avec le prescripteur ?	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

ANNEXES :

1. Facteurs de risques osseux :

- Antécédents de corticothérapie au long cours,
- Maigreur (IMC < 19),
- Ostéoporose familiale,
- La prise de médicaments ostéopéniants,
- Douleurs types arthralgies / myalgies (troubles musculo-squelettiques),
- Intoxication éthylique et / ou tabagique,
- Ménopause précoce, avant 40 ans,
- Carence en calcium et / ou en vitamine D,
- Ostéopénie ($-2,5 < T\text{-score} < -1$),
- Antécédents d'ostéoporose,
- Sédentarité,
- Antécédents de fracture, notamment de fracture de basse énergie,
- Prothèse de hanche et / ou de genou.

2. Questionnaire de Morisky :

- 1) Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement ?
- 2) Parfois, certaines personnes ne prennent pas leur traitement pour d'autres raisons que l'oubli. Durant les deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre traitement ?
- 3) Avez-vous déjà stoppé votre traitement sans prévenir votre médecin parce que vous vous sentiez moins bien lorsque vous le preniez ?
- 4) Lorsque vous voyagez ou que vous sortez de chez vous, vous arrive-t-il d'oublier de prendre avec vous votre traitement ?
- 5) Avez-vous pris votre traitement hier ?
- 6) Lorsque vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il de ne pas prendre votre traitement ?
- 7) Prendre son traitement tous les jours est un vrai inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il d'éprouver des difficultés à rester fidèle à votre plan de traitement ?
- 8) A quelle fréquence vous arrive-t-il d'oublier de prendre tout votre traitement ?
 - a. Jamais/rarement
 - b. De temps en temps
 - c. Parfois
 - d. Fréquemment
 - e. Tout le temps

Un point est attribué pour chaque réponse positive. Un score supérieur à 2 permet de dire que le patient est inobservant. Un score de 1 ou 2 correspond à une observance moyenne, et un score de 0 équivaut à une bonne observance.

[Morisky D-E., Green L-W., Levine D-M. 1986]

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE :

Aapro M., Audisio R., Hurria A., Schrijervs D., Van Halteren H., Zakotnik B. European Society for Medical Oncology. Handbook of cancer in the senior patient. Ed Informa healthcare. 2010.181p.

Agrawal K., Onami S., Mortimer J-E., *et al.* Cognitive changes associated with endocrine therapy for breast cancer. *Maturitas*, vol 67(3), nov 2010, pp 209-214.

Aiache J-M., Besner J-G., LeBlanc P-P., *et al.* Traité de biopharmacie et de pharmacocinétique, 3^{ème} édition. Ed Vigot, 1997. 384p.

Aitichou M., Colloud V., Terret C., *et al.* Pharmacie clinique en oncogériatrie : démarche et évaluation au sein de consultations interdisciplinaires. *Le pharmacien hospitalier et clinicien*, vol 49, 2014, pp 127-128.

ANSM Bulletin Vigilances n°59. Octobre 2013 : nouveau signal de pathologie auto-immune sous inhibiteur de l'aromatase : Quelle évaluation mise en œuvre par l'ANSM ?

ANSM Lettre aux professionnels de santé, septembre 2014 : Denosumab 60 mg (PROLIA) : mise à jour des informations de sécurité d'emploi afin de minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémies

Antoine V., de Wazières B., Houédé N. Attentes des professionnels hospitaliers impliqués dans la prise en charge globale en oncogériatrie. *Bulletin du Cancer*, tome 102, n°2, 2015, pp 150-161.

Balducci L., Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist*, 5, 2000, pp 224-237.

Barbeau G., Guimond J., Mallet L. Médicaments et personnes âgées ; édition Maloine, 1991

Barbeau G., Grenier L., Guimond J., Mallet L. Manuel des soins pharmaceutiques en gériatrie. Ed Les Presses de l'Université Laval. 2003, 624p.

Bergerat J-P. Place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein. *Presse Medicale*. 2007, 36, 333-40

Berthozat C., Boulieu R., Charbonnel J-F., *et al.* Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine. *Le moniteur des pharmacies*. 2014, 392p

Biganzoli L., Wildiers H., Oakman C., *et al.* Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *The Lancet Oncology*, vol 13, 2012, pp e148-60.

Bleret V., Collignon J., Coucke P-H., *et al.* L'observance au traitement de longue durée : le cas particulier de l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein. *Rev Med Liège*, vol 65, n° 5-6, 2010, pp 405-408.

Body J-J., Bergmann P., Boonen S., *et al.* Management of cancer treatment induced bone loss in early breast and prostate cancer a consensus paper of the Belgian bone club. *Osteoporos Int* 2007, 18, pp 1439-1450

Broekhuizen K., Pothroff A., de Craen A-J-M., Mooijaart S-P. Characteristics of Randomized Controll Trials Designed for Elderly: A systematic Review. *PLoS ONE*, 2015, 10(5): e0126709. Doi: 10.1371/journal.pone.0126709, 8p.

Brufsky A., Bundred N., Coleman R., *et al.* Integrated analysis of Zoledronic Acid for prevention of Aromatase Inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant Letrozole. *The Oncologist*, vol 13, 2008, pp 503-514.

Buzdar A-U., Robertson J-F-R., Eiermann W., *et al.* An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors Anastrozole, Letrozole, and Exemestane. *American Cancer Society*, vol 95, n° 9, 2002, pp 2006-2016.

Cecile M., Dalco O., Pauly V., *et al.* Accidents iatrogènes médicamenteux chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique : étude de prévalence et des facteurs de risques ; *La revue de médecine interne* 30, 2009, 393-400

Cheung W-Y, Lai E-C, Ruan J-Y, *et al.* Comparative adherence to oral hormonal agents in older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 152(2), Jul 2015. Pp 419-427.

Coates A-S., Keshaviah A., Thürlimann B., *et al.* Five years of Letrozole compared with Tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *Journal of Clinical Oncology*, vol 25, n°5, 2007, pp 486-492.

Colloca G., Corsonello A., Marzetti E., *et al.* Treating Cancer in Older and Oldest Old Patients. *Current Pharmaceutical Design*, vol 21, n°13, 2015, pp 1699-1705

Coombes R-C., Kilburn L-S., Snowdon C-F., *et al.* Survival and safety of exemestane versus tamoxifène after 2-3 years' tamoxifène treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. *The Lancet*, vol 369, n°9561, 2007, pp 559-570.

Cutuli B., Lesur A., Luporsi E., *et al.* Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante : les acquis et les incertitudes en 2005. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2006 ; 35 : pp 327-340

Daroux M., Gaxatte C., Puisieux F., *et al.* Vieillesse rénale : facteurs de risque et néphroprotection. *La presse médicale*. 2009 ; 38, pp 1667-1679

Debiais F. Inhibiteurs de l'aromatase, analogues de la LH-RH et ostéoporose. *Revue du rhumatisme monographies* 78, 2011, pp 81-87

Diab S-G., Elledge R-M., Clark G-M. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, vol 92, No 7, april 2000, pp 550-556

Doutriaux-Dumoulin I, Meingan P. Surveillance des cancers du sein : doit-on adapter le suivi selon l'âge ? *La femme âgée. Imagerie de la femme*, 2013, 23 : 87-91

Dramé M., Jovenin N., Ankri J., *et al.* La fragilité du sujet âgé : actualité et perspectives. *Gérontologie et Société*. Vol 109, n°2, 2004, pp 31-45

Dufay E. La conciliation des traitements médicamenteux : qualité et sécurité des soins liées aux produits de santé : la parcours de soins. *CH de Lunéville*. 2013

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus Tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. The Lancet Volume 386, No. 10001, 3 October 2015, pp 1341-1352.

Ecomard Louis-Marie. Modalités diagnostiques du cancer du sein chez la femme, à partir de 75 ans, en Gironde : rôle du médecin généraliste. Human health and pathology. 2013 <dumas-01001030>

Extermann M., Albrand G., Chen H., *et al.* Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy ? Journal of Clinical Oncology. Vol 21, n°17, September 2003

Fatfouta I. Tolérance des inhibiteurs de l'aromatase : étude transversale chez 106 patientes en Lorraine. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine, 2010. 139 p.

Fried L-P., Tangen C-M., Walston J., *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. Journal of Gerontology: Medical Sciences, vol 56A, n°3, 2001, pp M146-M156.

Frodeau C. L'hormonothérapie dans le cancer du sein et l'observance des traitements. Quel est le rôle du pharmacien officinal ? Thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie. Décembre 2012

Garnier S. La pharmacie clinique en pratique : création d'un outil de formation destiné aux internes et étudiants en pharmacie. 2007, 94p.

Gaymu J. Aspects démographiques du vieillissement. Institut national d'études démographiques, Paris ; BEH n°5-6 ; 2006

Goss P-E., Ingle J-N., Martino S., *et al.* A randomized trial of Letrozole in postmenopausal women after five years of Tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. The New England Journal of Medicine, vol 349, n°19, 2003, pp 1793-1802.

Hadji P., Body J-J., Aapro M-S., *et al.* Practical guidance for the management of aromatase inhibitor associated bone loss. Ann Oncol 2008. 19, pp 1407-1416

HAS : Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé : consommation, prescription, iatrogénie et observance. Pr Legrain S. 2005

HAS : Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose, note de synthèse. Juillet 2006

HAS : Guide affection longue durée : tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer du sein. Janvier 2010

HAS, recommandations en santé publique : La participation au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans en France, situation actuelle et perspectives d'évolution. Synthèse et recommandations, Novembre 2011

HAS : comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? Note méthodologique et de synthèse documentaire. Septembre 2014

HAS. Note méthodologique et de synthèse documentaire : comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? Septembre 2014.

HAS : Recommandations. Education thérapeutique du patient : Définition, finalités et organisation. Juin 2007, 8p.

Héry M., Gligorov J., Namer M., *et al.* Cancer du sein. Ed Springer. 2007

Howell A., Cuzick J., Baum M., *et al.* Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. The Lancet, vol 365, n°9453, 2005, pp 60-62.

Hurria A., Gupta S., Zauderer M., *et al.* Developing a cancer-specific geriatric assessment. American Cancer Society, 2005, pp 1998-2005.

Institut National du Cancer (INCa). Etat des lieux et perspectives en oncogériatrie, mai 2009, 382p.

Institut National du Cancer (INCa). Les cancers en France. Edition 2013. Janvier 2014. 256p.

Institut National du Cancer (INCa). Plan cancer 2014-2019 : 1^{er} Rapport au Président de la République. Février 2015. 91p.

Laroche M-L., Bouthier F., Merle L., Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. La revue de médecine interne, vol 30, 2009, pp 592-601.

Legrain S., Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. EMC-Médecine 2, 2005, pp 127-136.

Le Jeunne C., Vital Durand D. DOROSZ. Guide pratique des médicaments. Maloine 31^{ème} édition. 2012

Le moniteur des pharmacies n° 2935 Iatrogénie - La personne âgée. Cahier 2, 26 mai 2012

Lichtman S-M. Polypharmacy: Geriatric Oncology Evaluation should become mainstream. Journal of Clinical Oncology, vol 33, n°13, 2015, pp 1422-1423.

Lichtman S-M., Balducci L., Aapro M. Geriatric Oncology: a field coming of age. Journal of Clinical Oncology, vol 25, n°14, 2007, pp 1821-1823.

Maggiore R-J., Gross C-P., Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. The Oncologist, 15, 2010, pp 507-522.

Maggiore R-J., Gross C-P., Togawa K., *et al.* Use of Complementary Medications among older adults with cancer. Cancer, 2012, pp 4815-4823.

Maggiore R-J., Dale W., Gross C-P., *et al.* Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults with Cancer Undergoing Chemotherapy: Effect on Chemotherapy-Related Toxicity and Hospitalization During Treatment. JAGS 62:1505-1512, 2014.

McLean A-J., Le Couteur D-G. Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. Pharmacological Reviews, vol 56, n°2, 2004, pp 163-184.

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. Journal officiel de la République Française, 6 mai 2012, 51p.

Molinié F. Sein : Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. INVS, février 2013

Morère J-F., Rainfray M. Cancer du sujet âgé deuxième édition. Collection oncologie pratique. Ed Springer. 2007

Morisky D-E., Green L-W., Levine D-M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care, vol 24, 1986, pp 67-74.

Mortimer J-E., Urban J-H. Long term toxicities of Selective Estrogen-Receptor Modulators and Antiaromatase Agents. Cancer Network, 2003, 8p.

Mueller S-K., Cunningham Sponsler K., Kripalani S., *et al.* Hospital-based Medication Reconciliation Practices: a systematic review. Arch Intern Med, 172(14), 2012, pp 1057-1069

Nightingale G., Hajjar E., Swartz K., *et al.* Evaluation of pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. Journal of Clinical Oncology, vol 33, n°13, 2015, pp 1453-1459.

Pageau P. Développement de l'oncogériatrie : prise en charge officinale d'une personne âgée atteinte d'un cancer du sein traitée par la Capécitabine (Xeloda). Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, 2009. 128 p.

Prescription médicamenteuse chez la personne âgée. Commission « Gériatrie et Gériatrie » - OMÉDIT Centre. Juin 2014

Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses comprendre et décider, le guide 2012.

Prithviraj G-K., Koroukian S., Margevicius S., *et al.* Patient Characteristics Associated with Polypharmacy and Inappropriate Prescribing of Medications among Older Adults with Cancer. J Geriatr Oncol. 2012 July 1; 3(3): 228-237. Doi : 10.1016/j.jgo.2012.02.005

Recommandations professionnelles Cancer du Sein in situ. Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt, octobre 2009

Reid D-M., Doughty J., Eastell R., *et al.* Guidance for the management of breast cancer treatment induced bone loss: a consensus position statement from a UK expert group. *Cancer Treat Rev* 2008; 34, pp 3-18

Rey L. Médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée : analyse de prévalence à partir des prescriptions médicales de ville. *Pharmaceutical sciences*. 2012

Rey J-B., Parent D., Scotté F. Rôle du pharmacien hospitalier en soins oncologiques de support. *J Pharm Clin* 2015 ; 34(1) : pp 7-10

RPC Nice Saint Paul de Vence. Recommandations pour la pratique clinique : Nice, Saint-Paul de Vence 2009 « cancer du sein » et soins de support » Parties I et II. *Oncologie* volume 13, n° 10-11, Ed Springer Octobre-Novembre 2011.

Ruddy K., Mayer E., Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2009, vol 59, pp 56-66

Salvi F., Miller M-D., Towers A-L., *et al.* Manuel de directives pour la cotation de l'échelle « Modified cumulative illness rating scale (CIRS). Manuel CIRS, traduit par l'ANQ, version 10/2013c.

Servitja S., Martos T., Rodriguez Sanz M., *et al.* Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer : evidence to date and clinical guidance. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, Vol 7(5), 2015, pp 291-296

Schonberg M-A., Marcantonio E-R., Li D., *et al.* Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *Journal of Clinical Oncology*, vol 28, n°12, 2010, pp 2038-2045.

Soubeyran P., *et al.* Validation of the screening tool in geriatric oncology : the ONCODAGE project. *J Clin Oncol* 2011, p29

Soubeyran P., Bellera C., Goyard J., *et al.* Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients : The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE* 9(12): e115060. Doi: 10.1371/journal.pone.0115060. 2014.

Vandendriessche M. Patients âgés : une campagne pour développer le « réflexe iatrogénie ». Le moniteur des pharmacies. N°3076, Cahier 1, 18 avril 2015, p20.

Van Poznak C., Hannon R-A., Mackey J-R., *et al.* Prevention of Aromatase Inhibitor-induced bone loss using Risedronate: The SABRE trial. Journal of Clinical Oncology, vol 28, n°6, 2010, pp 967-975.

Yahiaoui S. Cancer du sein. Synthèse et évaluation de dérivés flavonoïdiques inhibiteurs de l'aromatase. Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Limoges, 2005. 171p.

Yancik R., Carbone P-P., National Cancer Institute, *et al.* Perspectives on Prevention and Treatment of Cancer in the Elderly. New York, Raven Press, 1983, pp 1-342.

Wang X., Bonventre J-V., Parrish A-R. The aging kidney: Increased susceptibility to nephrotoxicity. International Journal of Molecular Sciences, vol 15, 2014, pp 15358-15376

REFERENCES INTERNET :

www.ameli.fr ; Consulté le 10/06/2015

www.ansm.sante.fr ; Consulté le 01/06/2015

www.e-cancer.fr ; Consulté le : 08/10/2013

www.e-cancer.fr/le-plan-cancer ; Consulté le : 18/08/2014

www.e-cancer.fr/rss-soins/7271 ; Consulté le : 20/12/2013

www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogeriatrice/ ; Consulté le : 15/11/2014

www.has-sante.fr ; Consulté le : 17/10/2014

www.insee.fr ; Consulté le : 30/01/2014

www.invs.sante.fr ; Consulté le : 23/09/2013

www.oncolor.org ; Consulté le : 15/12/2014

www.sante.gouv.fr ; Consulté le : 09/07/2014

sfpc.eu ; consulté en juin 2015

www.siog.org ; Consulté le : 14/04/2014

www.thériaque.org ; Consulté le : 11/12/2014

www.vidal.fr ; consulté le : 26/07/2015

www.who.int/fr/ ; Consulté le : 12/03/2014

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 4 décembre 2015

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Chloé HAUPLOMB

Sujet : Apport du pharmacien en oncogériatrie. Illustration à travers la prise en charge du cancer du sein de la femme âgée traité par inhibiteurs de l'aromatase

Jury :

PRESIDENT et CODIRECTEUR : M. François BONNEAUX,
maître de conférence

DIRECTEUR : Docteur Hubert ROUSSELOT, oncogériatre

JUGES : M. Emile CHENOT, pharmacien
Mme Patricia GUIRLINGER, pharmacien

Vu,

Nancy, le 5-11-2015

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Vu et approuvé,

Nancy, le 9-11-2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 23 NOV. 2015

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9013

N° d'identification :

TITRE

Apport du pharmacien en oncogériatrie : illustration à travers la prise en charge du cancer du sein de la femme âgée traité par inhibiteurs de l'aromatase.

Thèse soutenue le 4 décembre 2015

Par **HAUPLOMB Chloé**

RESUME :

Le vieillissement important de la population ces dernières années, associé à l'augmentation de l'incidence des cancers chez les personnes de 65 ans et plus ont fait apparaître de nouveaux enjeux de santé publique. Le développement de l'oncogériatrie en fait partie.

Afin d'optimiser la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer, l'oncogériatrie associe toute une équipe multidisciplinaire de professionnels de santé dans le but de faire face aux spécificités d'une telle prise en charge.

Le pharmacien en tant que professionnel du médicament et de part les nouvelles missions de santé publique que lui confère la loi HPST de 2009, a un rôle à jouer dans l'équipe oncogériatrique, que ce soit dans la prévention de la iatrogénie que dans la prévention des effets indésirables des traitements anticancéreux ambulatoire ainsi que dans la surveillance et le suivi des patients.

L'objectif de cette thèse est de démontrer l'apport du pharmacien hospitalier et officinal, dans la prise en charge oncogériatrique du cancer du sein de la femme âgée traitée par inhibiteurs de l'aromatase. Pour cela, soixante quatorze dossiers de patientes de l'Institut de Cancérologie de Lorraine ont été consultés afin de mettre en évidence les étapes du parcours de soins des patientes pour lesquelles une intervention du pharmacien est nécessaire.

MOTS CLES :

ONCOGERIATRIE, INHIBITEURS DE L'AROMATASE, CANCER DU SEIN DE LA FEMME AGE, OSTEOPOROSE, IATROGENIE, PHARMACIEN, EDUCATION THERAPEUTIQUE

Directeur de thèse	Jury	Nature
Dr Rousselot Hubert	Président : Mr Bonneaux François	Expérimentale <input type="checkbox"/>
Co-directeur : Mr Bonneaux François	Mr Chenot Emile	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
	Mme Guirlinger Patricia	Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle