

Pré-requis avant la mise en route d'une chimiothérapie pour cancer colorectal

Objectifs pédagogiques

- Connaître les paramètres à prendre en considération avant la mise en route d'une chimiothérapie dans des conditions de sécurité optimales.

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) représente un important problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité. Il est au 3^e rang des cancers pour les deux sexes avec une estimation de 37 400 nouveaux cas par an selon les données de registres (FRANCIM 2008). Pour les deux sexes réunis, le CCR représente 61 % des cancers digestifs. Ces 25 dernières années, son incidence a augmenté, mais son pronostic s'est amélioré attestant de progrès thérapeutiques liés à un diagnostic plus précoce et à une amélioration des pratiques chirurgicales, tout comme au un développement de la chimiothérapie adjuvante et palliative.

Depuis 1990, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers coliques est démontré en cas de métastase ganglionnaire (stade III). Jusqu'en 1995, le 5-FU était le seul médicament « un peu actif » dans le CCR métastatique. La chimiothérapie a profondément évolué au cours de ces dix dernières années avec le développement de nouvelles molécules (irinotécan (Campto®), oxaliplatine (Eloxatine® ou oxaliplatine générique) et de l'amélioration du mode d'administration du 5-FU (schéma LV5FU2). L'utilisation de précurseurs oraux du 5-FU (capé-

citabine (Xeloda®) et UFT® (tégafluracile)) a aussi enrichi les options thérapeutiques. Les limites des chimiothérapies cytotoxiques ont réorienté les recherches vers des biothérapies dites « ciblées », visant des événements cellulaires jouant un rôle majeur dans la prolifération et la survie des cellules tumorales [1]. Depuis 2004, l'efficacité d'anticorps monoclonaux ciblant *epidermal growth factor receptor* (EGFR) (cetuximab (Erbix®) puis panitumumab [Vectibix®]) et l'angiogenèse (bévacizumab (Avastin®), un anti-VEGF) a validé le concept d'inhibition ciblée en cancérologie digestive [1,2]. Bien que la chirurgie soit le seul traitement curatif, l'augmentation importante du nombre des médicaments anticancéreux disponibles et efficaces a eu pour conséquence un accroissement de la complexité des stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du CCR [2]. L'efficacité de ces bio-chimiothérapies ne doit pas faire oublier leur morbidité et leur coût financier.

Les paramètres « réglementaires », généraux et spécifiques (scientifiques, cliniques et biologiques) à prendre en considération avant la prescription d'une chimiothérapie seront exposés dans cette revue. Les critères nécessaires à une individualisation de la chimiothérapie seront également abordés.

Règles de bon usage des molécules

La prescription des médicaments de la liste I est « réglementairement » réser-

O. Bouché, E. Scaglia, S. Lagarde

vée aux médecins spécialistes ou compétents en cancérologie, après discussion ou enregistrement en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dans le cadre de référentiels ou d'essais cliniques. Les indications standard et alternatives des principaux schémas sont disponibles en ligne dans les chapitres 3 et 4 du thésaurus national de cancérologie digestive mis à jour au moins tous les ans [3].

Des décrets ont déterminé les 15 critères de qualité de prise en charge conditionnant l'agrément des établissements pour la pratique de la chimiothérapie dont : la prescription informatisée, l'Unité de Préparation Centralisée (UPC), l'appartenance à un réseau régional de cancérologie et un seuil d'activité (80 patients par an dont 50 en hôpital de jour) [4].

Dans le cadre de la nouvelle tarification à l'activité, les molécules récentes sont dans la liste des médicaments onéreux hors GHS non inclus dans la T2A et pris en charge en sus par la Sécurité Sociale. Une régulation qualitative est prévue par réduction des taux de remboursement des molécules prescrites dans le niveau III (situation non acceptable : avec rapport bénéfice/risque défavorable) du Référentiel du Bon Usage hors GHS (RBU) par exemple pour les CCR : irinotécan en adjuvant, bevacizumab au-delà de la 2^e ligne ou en monothérapie. Ce RBU hors GHS est téléchargeable en ligne sur le site de l'INCa [5].

Le respect des indications, des contre-indications et des posologies, ainsi que

■ Olivier Bouché (✉), E. Scaglia, S. Lagarde
CHU Robert Debré, service d'hépatogastroentérologie et de cancérologie digestive,
avenue du Général Koenig, F- 51092 REIMS Cedex
E-mail : obouche@chu-reims.fr

la connaissance parfaite des précautions d'emploi, des interactions médicamenteuses, des modalités de surveillance et des effets secondaires sont des pré-requis généraux indispensables [6]. La lecture des Résumés des Caractéristiques des Produits est un préalable nécessaire avant la première utilisation. Les données spécifiques principales à connaître avant la prescription des thérapies indiquées pour les CCR sont résumées dans le tableau 1 (d'après [6]).

Effets secondaires : information et éducation

Les effets secondaires, même mineurs, peuvent retentir sur la qualité de vie des patients, provoquer une moindre observance du traitement, notamment pour la voie orale, et imposer des réductions de posologie voire des arrêts thérapeutiques délétères [6]. Le clinicien se doit donc de connaître, prévenir et traiter les toxicités.

Information et éducation : patient, entourage et médecin traitant

La prise en charge des effets secondaires doit débuter avant la première administration. Le patient, son entourage et son médecin traitant doivent être informés de la possibilité de survenue d'effets secondaires et de leurs éventuelles conséquences sur la vie privée ou professionnelle [6].

Cette démarche rentre dans le cadre du dispositif d'annonce avec remise du Programme Personnalisé de Soins (PPS). L'information doit être simple, adaptée et « rassurante », en insistant sur les rares symptômes qui doivent « alerter » sur la survenue d'une toxicité grave : fièvre (justifiant une NFS), diarrhée importante (lopéramide à forte dose si irinotécane), mucite empêchant l'alimentation, douleurs thoracique (5-FU, capécitabine, UFT), douleurs abdominales (bevacizumab)... Des informations plus détaillées sur la prise en charge des toxicités peuvent être adressées aux médecins généra-

Tableau 1. Contre-indications, pré-requis et surveillance de la prescription des bio-chimiothérapies pour CCR (d'après [6]).

<p>Contre-indications générales : hypersensibilité au produit, grossesse et allaitement, vaccin vivant atténué (fièvre jaune), insuffisance médullaire, état général OMS 3 ou 4 Informations générales : sexualité, fécondité, contraception, aptitude à la conduite, vaccinations Précautions générales : peu de données chez insuffisant rénal ou hépatique sévère</p>
<p>5-Fluorouracile Contre-indications : insuffisance coronarienne symptomatique, déficit connu en DPD Examen : buccal (soins dentaire et parodontal si besoin), cardio-vasculaire avec ECG Précautions : surveillance cardiaque si antécédents cardiaques, alcooliques et/ou tabagiques Surveillance : mucite, diarrhée, syndrome pied-main Surveillance para-clinique : NFS-Plaquettes, ECG et troponine si douleur Interactions : métronidazole, ornidazole, allopurinol, warfarine, interféron phénoytoïne, fosphénytoïne</p>
<p>Capécitabine (Xeloda®), tégaflur-uracile (UFT®) Contre-indications : insuffisance coronarienne symptomatique, déficit connu en DPD, sorivudine Examen : cutané, buccal (soins dentaire et parodontal si besoin), cardio-vasculaire avec ECG Conseils : carnet de liaison Précautions : adaptation (75 % dose) si clairance créatinine de 30 à 50 ml/min pour capécitabine Surveillance : mucite, diarrhée, syndrome pied-main Surveillance para-clinique : NFS-Plaquettes, ECG et troponine si douleur, créatininémie (pour capécitabine) Interactions : sorivudine et brivudine (anti-viraux), allopurinol, phénytoïne, warfarine, coumariniques, méthoxypropylène, clotrimazole, kétoconazole, miconazole.</p>
<p>Irinotécane (Campto®) Contre-indications : bilirubinémie > 3N, occlusion, MICI, intolérance héréditaire au fructose Examen : buccal (soins dentaire et parodontal si besoin), albuminémie si dénutrition Conseils : spécifiques si diarrhée (lopéramide 4 mg puis 2 mg/2 h ; hospitalisation si fièvre ou > 48 h) Précautions : adaptation si bilirubinémie 1,5 à 3N (60 % dose), dénutrition, drain biliaire externe, atropine si syndrome cholinergique (sauf glaucome, rétention urinaire, asthme) Surveillance : diarrhée, sd cholinergique, alopecie, nausée Surveillance para-clinique : bilirubinémie, NFS-Plaquettes (hebdomadaire si bilirubinémie 1,5 à 3N) Interactions : kétoconazole, irifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis.</p>
<p>Oxaliplatine (Eloxatine®, oxaliplatine générique) Contre-indications : neuropathie sensitive périphérique, clairance de la créatinine <30 ml/min Examen : buccal (soins dentaire et parodontal si besoin), neurologique Conseils : éviter contact avec le froid Précautions : gluconate de calcium (1 g) et sulfate de magnésium (1 g) en perfusion de 30 minutes avant et après ; ne pas diluer l'oxaliplatine avec des solutions salines Surveillance : neuropathie sensitive périphérique, pseudo-spasme laryngé, allergie, nausée Surveillance para-clinique : NFS-Plaquettes et créatininémie Interactions : pyridoxine (Vitamine B6), soluté chlorure de sodium</p>
<p>Cetuximab (Erbitux®), panitumumab (Vectibix®) Contre-indications : pneumopathie interstitielle, Examen : cutané, doigts et orteils (manucurie et pédicurie si besoin), buccal (soins si besoin) Conseils : limiter exposition solaire (écran solaire, chapeau), crèmes hydratantes, toilette avec savon surgras, maquillage couvrant, éviter parfum et gel alcoolique, ne pas couper les ongles trop courts, éviter chaussures serrées et talons trop hauts Précautions : matériel de réa. à proximité, prémédication par corticoïdes et anti-H1 (pour cetuximab) Surveillance : cutanée, péri-unguëale, oculaire, muqueuse, respiratoire Surveillance para-clinique : calcémie et magnésémie avant, par 2 semaines, puis 8 semaines après l'arrêt ; radiographie thoracique si dyspnée</p>
<p>Bevacizumab (Avastin®) Contre-indications : métastases non traitées du système nerveux central, infarctus ou accident vasculaire récent, HTA non contrôlée, chirurgie <28 jours, plaies non cicatrisées. Examen : PA, cutané, buccal (soins dentaire et parodontal si besoin), cardio-vasculaire Conseils : mesure de la PA à domicile (auto-mesures) ou par médecin généraliste Précautions : prémédication par anti-H1 ; interruption de 4 à 5 semaines si chirurgie majeure Surveillance : PA, bandelette urinaire (BU), saignements, douleurs abdominales, buccale si douleur Surveillance para-clinique : si BU 2+ ou 3+ => protéinurie/24h et créatininémie</p>

listes (fiches toxicités disponibles en ligne sur le site de la FFCD dans la rubrique « professionnels ») [7].

L'éducation concernant la prévention et la gestion des effets secondaires est une phase essentielle [6]. Elle peut être

optimisée par l'accès immédiat, ou à distance, à une consultation infirmière qui devra systématiquement être proposée (et non imposée) au patient et à sa famille [6]. Ce temps d'accompagnement paramédical aura pour objectif de reformuler les conseils pratiques, d'évaluer la bonne compréhension de ces conseils par le patient, d'orienter vers d'autres professionnels (service social, psychologue...) et d'informer sur les associations.

Un PPS sera remis au patient et adressé au médecin traitant qui déclarera la prise en charge à 100 %. Le document papier du PPS doit être simple, informatif et comporter les modalités d'administration de la chimiothérapie, de surveillance et de prise en charge des effets secondaires, les coordonnées de l'établissement et de la personne à joindre en cas de besoin. Plusieurs exemples de PPS sont disponibles sur le site de l'INCa [8]. La remise de carnets de liaison est conseillée notamment pour les chimiothérapies orales (cf. *infra*). Il est démontré que s'appuyer sur des outils d'information ou des carnets de liaison augmente la compréhension des malades [9].

Cas particulier des chimiothérapies orales (capécitabine, UFT)

Leur utilisation nécessite des moyens supplémentaires d'éducation et d'information pour optimiser l'observance et la sécurité [10]. La voie d'administration orale ne doit pas conduire à « banaliser » la chimiothérapie.

La chimiothérapie orale doit s'adresser à des patients volontaires, informés, compliants et bénéficiant d'un entourage adapté. Le niveau de compréhension de l'information des patients, ainsi que l'aide que pourra apporter l'entourage, interviendront dans la décision [10].

L'AFSSAPS a exigé un livret de liaison, d'information et de suivi. Le conseil médical puis pharmaceutique doit accompagner la remise de ce livret de liaison. La surveillance du traitement devra se faire en collaboration avec le

médecin traitant et l'entourage du patient quand celui-ci présente des problèmes d'autonomie ou de compréhension [10]. Il faudra tenir compte du risque d'interaction médicamenteuse plus élevé qu'avec le 5-FU intraveineux, notamment chez les patients âgés polymédicamentés [10].

Sexualité, fertilité, grossesse, allaitement

Cette thématique difficile est très souvent négligée par le médecin et non abordée par les patients et leur partenaire. La proposition de remise de documents d'information spécifiques (par exemple de la Ligue contre le cancer [11]) peut faciliter le dialogue médecin-malade.

La chimiothérapie n'altère en principe pas les fonctions sexuelles mais l'asthénie, le retentissement psychique, l'extension locale tumorale et les séquelles d'autres traitements (chirurgie ou radiothérapie pelvienne) peuvent modifier la libido et favoriser des troubles de l'érection [11].

La toxicité gonadique des chimiothérapies est mal connue mais la possibilité d'une hypofertilité voire d'une stérilité induite n'est pas exclue. Ceci doit toujours être évoqué en l'absence d'accomplissement du projet parental chez un adulte jeune en prenant en compte la sévérité du pronostic [7]. Le cas échéant, les méthodes de préservation de la fertilité doivent être envisagées, plus faciles à mettre en œuvre chez les hommes (cryoconservation de sperme) que chez les femmes (cryoconservation d'embryons obtenus par fécondation *in vitro* ; cryoconservation d'ovocytes matures ou de cortex ovarien...) [7].

Des effets génotoxiques ont été observés pour la plupart des chimiothérapies lors d'études précliniques. Par conséquent, une contraception efficace est nécessaire chez les patients en âge de procréer et/ou chez leurs conjoints pendant toute la durée d'administration de la chimiothérapie et poursuivies après la fin du traitement,

pendant 4 mois pour les femmes et 6 mois pour les hommes [7].

Les chimiothérapies sont « déconseillées » durant la grossesse et chez la femme en âge de procréer ne prenant pas de mesure contraceptive. En cas de grossesse, une chimiothérapie ne doit être envisagée qu'après avoir précisément informé la patiente du risque pour le fœtus, et avec son consentement.

L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement.

Vaccinations : contre-indications et indications

À l'inverse des contre-indications vaccinales qui sont formelles, les conseils de prévention vaccinale sont non standardisés et méconnus des chimiothérapeutes [12]. Les conseils seront à moduler en fonction du pronostic du CCR et de l'hématotoxicité du schéma utilisé.

Les seuls vaccins posant la question d'une contre-indication en cours de chimiothérapie sont les vaccins vivants atténués (fièvre jaune, oreillons, rougeole, rubéole, tuberculose, varicelle) qui exposent au risque de maladie vaccinale généralisée potentiellement mortelle [12]. Ils ne peuvent être administrés que 3 à 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Le problème se pose essentiellement pour le vaccin contre la fièvre jaune en cas de séjour en zone d'endémie [13]. La mise à jour de ce vaccin peut être parfois anticipée avant le début de la chimiothérapie.

Les infections sont plus fréquentes et généralement plus sévères chez les patients immunodéprimés. La vaccination peut ainsi prévenir la survenue de certaines d'entre elles voire d'en diminuer la sévérité. De plus, une part croissante de patients ayant une indication à une chimiothérapie voyage en pays tropicaux ou subtropicaux répondant aux recommandations vaccinales spécifiques [13]. Les deux problèmes posés par les vaccins administrés aux patients immunodéprimés sont leur possible diminution d'effica-

cité et leur tolérance. Les données publiées sur cette population spécifique sont pauvres et font appel essentiellement aux études d'immunogénicité et de tolérance sur des effectifs faibles [12]. Il n'y a pas d'étude de l'efficacité vaccinale compte tenu des difficultés pratiques de réalisation d'essais vaccinaux chez ces patients. Les recommandations vaccinales des patients devant faire l'objet de chimiothérapie se basent donc sur les corrélats de protection établis chez les patients immunocompétents [14].

Les vaccins inactivés indiqués en cours de chimiothérapie sont ceux où il existe un bénéfice immédiat comme le vaccin antigrippal. En cas de bénéfice non immédiat à la vaccination, il est préférable d'attendre 3 à 6 mois pour l'administration des vaccins inactivés afin d'optimiser la réponse immune. Plusieurs études montrent que l'immunogénicité de ce type de vaccin sous immunosuppresseurs est satisfaisante même si elle reste inférieure à celle des sujets immunocompétents [12]. Quatre messages importants en termes de prévention vaccinale doivent être pris en considération chez ce type de patients [12] :

- Il est nécessaire d'anticiper la mise en route de la chimiothérapie pour discuter l'administration de vaccins indiqués dans le cadre du calendrier vaccinal et de ses recommandations spécifiques.
- Même avec une immunogénicité moindre en cours de chimiothérapie, l'administration de certains vaccins comme le Pneumo 23 doit se discuter compte tenu de sa bonne tolérance et de la forte incidence de cette maladie infectieuse chez ces patients fragilisés, notamment en cas de facteurs de risque associés.
- La prévention vaccinale doit faire discuter systématiquement 3 vaccins : la mise à jour du vaccin diphtérie (anatoxine dosée au 1/10), tétanos, poliomyélite (vaccin dTP), la vaccination antigrippale annuelle et la vaccination anti-pneumococcique (vaccin Pneumo 23).

- La prévention vaccinale des maladies infectieuses de transmission aérienne (notamment vaccin contre la grippe) fait aussi appel à la vaccination de l'entourage familial et du personnel soignant prenant en charge ce type de patients.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis des symptômes qui doivent faire déconseiller la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine (cf. Résumés des Caractéristiques des Produits) :

- capécitabine : vertiges, fatigue et nausée ;
- cetuximab et panitumumab : symptômes affectant la vision et la capacité à se concentrer ;
- irinotécan : vertiges ou troubles visuels dans les 24 heures après l'administration ;
- oxaliplatine : étourdissements, nausées et vomissements, et autres symptômes neurologiques affectant la démarche et l'équilibre ;
- raltitrexed : malaise et asthénie ;
- UFT : confusion mentale.

Prescription « standardisée » de la chimiothérapie

Les étapes initiales sont la validation de l'indication en RCP et de la faisabilité de la chimiothérapie, puis l'acceptation par le patient informé du plan thérapeutique et des effets secondaires (annonce et PPS).

La prescription informatisée et standardisée est réalisée après calcul de la surface corporelle, vérification de la voie d'abord, des paramètres cliniques, anatomo-pathologiques, radiologiques et biologiques. À la sortie de chaque cure, les ordonnances de surveillance biologique (standardisées selon le schéma de chimiothérapie) et de traitement de support sont remises avec les prochains rendez-vous de traitement ou de consultation.

Paramètres cliniques

Un examen clinique initial complet est nécessaire avec vérification de l'état général (OMS 0, 1 ou 2 : patient alité moins de 50 % de la période diurne), de la température corporelle, du poids et de la taille (dépistage d'une dénutrition), de l'état bucco-dentaire avec soins dentaires et parodontaux si besoin, du niveau de dépendance et des comorbidités des patients âgés (cf. *infra*), et de la prise de médicaments (recherche d'interactions).

Des paramètres spécifiques sont à vérifier initialement puis à chaque cure selon le traitement :

- 5-FU, capécitabine, UFT, bevacizumab : examen cardio-vasculaire avec électro-cardiogramme (ECG) initial plus ou moins avis cardiologique si besoin ;
- bevacizumab : prise de Pression Artérielle (PA) ; des chiffres élevés seront vérifiés en ambulatoire par le médecin traitant et/ou par auto-mesures à domicile par un appareil validé par l'AFSSAPS [15]. Le « schéma des 3 » édictée par l'HAS est conseillé [15] : 3 prises de la PA en position assise le matin au réveil et le soir à cinq minutes d'intervalle, 3 jours de suite. La prise en charge thérapeutique de l'HTA doit s'effectuer conformément aux recommandations de l'HAS si la PA est supérieure à 135 de systolique et/ou 85 mmHg de diastolique en ambulatoire [15, 16] ; délai de 28 jours après chirurgie et cicatrisation complète des plaies ; arrêt 4 à 5 semaines avant chirurgie programmée ; examen clinique si douleur abdominale ;
- irinotécan : absence d'occlusion ou de sub-occlusion ;
- oxaliplatine : examen neurologique avec recherche de signes de neuropathie périphérique (au diapason) ; arrêt dès l'apparition d'une neuropathie de grade II persistante (pares-thésies douloureuses persistantes entre deux cycles) et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle (grade III) ;

- cetuximab, panitumumab : examen cutané, des doigts et des orteils avec pédi-manucurie si besoin.

Paramètres anatomo-pathologiques

En situation adjuvante, le compte-rendu des examens anatomo-pathologiques et la stadification doivent être vérifiés (chimiothérapie standard pour les stades III et optionnelle pour les stades II haut risque). Afin de rendre possibles des études en biologie moléculaire, l'utilisation du formol comme fixateur et si possible, un prélèvement pour congélation d'échantillons de tissu sain et tumoral est souhaitable [3]. La recherche du phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI+) présent dans les cellules tumorales à l'aide des techniques de biologie moléculaire et d'immuno-histochimie est indiquée chez les patients de moins de 60 ans ou ayant un antécédent familial au premier degré atteint par un cancer du spectre HNPCC [3] (*cf. infra* MSI).

En situation métastatique palliative, une preuve anatomopathologique formelle de cancer au moins sur la tumeur primitive doit être vérifiée. L'indication d'une ponction biopsie hépatique percutanée sera discutée en cas de doute diagnostique *et* d'abstention chirurgicale [3]. La détermination du statut mutationnel du gène *KRAS* tumoral est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases), car elle conditionne l'indication des anti-EGFR (cetuximab, panitumumab [3] (*cf. infra*). En revanche, il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immunohistochimie, car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse tumorale [3, 5].

Paramètres radiologiques

En situation adjuvante, il convient de vérifier l'absence de métastases en imagerie : scanner thoraco-abdominal ou échographie abdominale plus radiographie thoracique à programmer si non réalisés en préopératoire.

En situation métastatique palliative, un scanner de référence avec mesure des lésions cibles doit être réalisé dans les 3 semaines avant le début de la chimiothérapie (thoraco-abdomino-pelvien avec injection) [3]. Une IRM hépatique avec injection ou une échographie abdominale par le même opérateur plus une radiographie thoracique sont des alternatives si le scanner avec injection est contre-indiqué (allergie à l'iode, insuffisance rénale) ou insuffisant pour caractériser les lésions [3].

Paramètres biologiques

Les résultats des examens biologiques suivants doivent être vérifiés avant la première prescription : NFS-Plaquettes, créatininémie, protidémie, bilirubinémie, phosphatases alcalines [3].

Le dosage du marqueur tumoral ACE est conseillé en particulier en cas de maladie non mesurable [3], avec dosage éventuel à chaque cure pour calcul de la cinétique [17]. Le dosage du CA19-9 est une alternative si le taux est élevé initialement et si l'ACE est normal [3].

Outre la NFS Plaquettes, des paramètres spécifiques sont à vérifier avant chaque cure selon le traitement :

- irinotécan : bilirubinémie totale et non conjuguée prélevée si possible à jeun pour dépister une éventuelle maladie de Gilbert ; albuminémie si dénutrition ;
- raltitrexed, capécitabine : clairance calculée de la créatinine, transaminases ;
- bevacizumab : bandelette urinaire avec si protéinurie 2+ ou 3+ protéinurie des 24 heures ou sur échantillon matinal (rapport protéine/créatinine) et clairance calculée de créatinine [16] ;
- cetuximab, panitumumab : magnésémie et calcémie avant traitement, puis toutes les 2 semaines puis 8 semaines après l'arrêt (supplémentation intra-veineuse adaptée si nécessaire) [6].

Prémédication et prévention des effets secondaires

Réactions à la perfusion

Des réactions précoces à la perfusion du cetuximab sont possibles avec exceptionnellement choc anaphylactique [18]. Une prémédication intra-veineuse par anti-histaminique H1 et surtout par corticoïdes [18], ainsi que la présence à proximité d'un médecin et d'un matériel de réanimation, sont recommandées lors de l'administration du cetuximab à chaque cycle [6].

Les exceptionnelles réactions précoces à la perfusion du bevacizumab justifient une prémédication intra-veineuse par anti-histaminique H1 [6].

Mucites

Les complications buccales survenant sous chimiothérapie peuvent perturber le déroulement du traitement et favoriser une dénutrition. Elle peut être prévenue, dans une certaine mesure, par la réalisation pluriquotidienne de bains de bouche avec une solution de bicarbonate de sodium à 1,4 % et le respect d'une bonne hygiène bucco-dentaire (brossage des dents après chaque repas au moyen d'une brosse à dents souple) [7].

Un examen bucco-dentaire est conseillé avant l'induction de la chimiothérapie avec éventuel bilan radiologique en cas de doute sur un foyer infectieux. Il faut effectuer les soins dentaires nécessaires pour éliminer les foyers infectieux et attendre la cicatrisation des muqueuses avant de débuter la chimiothérapie.

Ces recommandations sont particulièrement importantes avant la prescription du bevacizumab. En effet, des premiers cas d'ostéonécrose mandibulaire ont été rapportés [19, 20] et une interruption du bevacizumab est nécessaire 4 semaines avant et après une extraction dentaire [3,6].

Soins de support : anti-émétiques, EPO, G-CSF, nutrition

- Le traitement préventif anti-émétique sera prescrit selon le potentiel émétisant du schéma de chimiothérapie

[21]. Pour les monochimiothérapies faiblement émétisantes (5-FU, capécitabine, UFT) la prévention repose en première intention sur la dexaméthasone (8 mg per os) [7]. Un traitement préventif intra-veineux par un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de sérotonine (sétron) et un corticoïde est recommandé pour les chimiothérapies moyennement émétisantes à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan [7]. La poursuite de l'un ou l'autre de ces 2 agents en monothérapie pendant une durée de 2 jours (J2 et J3) est indiquée pour essayer de prévenir les nausées retardées. L'aprépitant (inhibiteur du récepteur de la neurokinine 1) peut également être prescrit chez les patients à haut risque de vomissement. Une anxiété importante et l'existence de phénomènes d'anticipation peuvent justifier l'association d'un traitement par benzodiazépine de type alprazolam ou lorazepam [21].

- Un traitement par érythropoïétine (EPO) plus supplémentation ferrique intra-veineuse est recommandé en cas d'anémie symptomatique avec un taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dL après bilan étiologique [22,23]. Le taux d'hémoglobine ne doit pas dépasser 13 g/dL.
- Un traitement par facteurs de croissance leucocytaires (G-CSF) est à discuter en prévention primaire pour les schémas avec risque de neutropénie fébrile de plus de 20 % [24,25]. C'est le cas pour les CCR de la tri-chimiothérapie FOLFIRINOX. L'indication pourrait être plus large chez les patients âgés.
- En cas de dénutrition (amaigrissement de plus de 10 % en 6 mois (ou 5 % en 1 mois), IMC < 18,5 ou albuminémie < 30 g/L), un suivi diététique est conseillé et des compléments nutritionnels oraux seront prescrits [26].

Irinotécan : syndrome cholinergique précoce et diarrhée retardée

L'irinotécan induit souvent un syndrome cholinergique aigu précoce qui sera traité puis prévenu par

l'injection sous-cutanée de 0,25 mg de sulfate d'atropine (contre-indication si rétention urinaire et glaucome à angle fermé, et prudence chez les patients asthmatiques).

Les patients doivent être avertis du risque de diarrhée sévère retardée et informés de la conduite à tenir [7] : bonne hydratation orale et traitement précoce par l'opéramide à la dose de 4 mg à la première prise puis de 2 mg toutes les 2 heures ultérieurement. Ce traitement doit être poursuivi sans modification de posologie pendant au moins 12 heures après la dernière selle liquide et ne pas dépasser une durée de 48 heures. Il est également nécessaire de surveiller la température et de réévaluer la situation clinique quotidiennement, ainsi que de vérifier la NFS. Un traitement antibiotique est indiqué en cas de neutropénie < 500/mm³ ou de persistance de la diarrhée au-delà de 48 heures. Une hospitalisation est impérative en cas : 1) de diarrhée profuse (avec déshydratation et *a fortiori* retentissement hémodynamique) ; 2) de diarrhée fébrile ; 3) de diarrhée persistante au-delà de 48 heures après introduction d'un traitement par fluoroquinolone ; 4) de diarrhée associée à des nausées ou à des vomissements incompatibles avec le maintien d'une bonne hydratation orale ; 5) d'impossibilité de maintien à domicile pour des raisons de terrain ou d'environnement non favorable.

Oxaliplatine et neurotoxicité périphérique

La neurotoxicité chronique de l'oxaliplatine peut être réduite et retardée par la perfusion de calcium et de magnésium (gluconate de calcium (1 g) et sulfate de magnésium (1 g) en perfusion de 30 minutes avant et après l'oxaliplatine) [27,28]. Il est recommandé aux patients d'éviter les contacts avec le froid, en particulier pendant les trois jours qui suivent la perfusion d'oxaliplatine [7].

5-FU et capécitabine : syndrome main-pied

Ce syndrome également appelé érythro-dysesthésie palmoplantaire,

justifie des conseils de prévention [7] : utilisation de pains surgras en remplacement des savons, éviter les expositions solaires excessives ; les douches et les bains très chauds ; le port de gants, de chaussettes, de chaussures ou de vêtements trop serrés ou hermétiques ; le port de bijoux serrés ; les frottements vigoureux et les traumatismes des mains et des pieds (bricolage, jardinage, tâches ménagères importantes) ; l'application de gels ou de lotions (excipient alcoolique irritant).

Lésions cutanées des anti-EGFR

Des mesures préventives peuvent atténuer les effets secondaires induits par les anti-EGFR (folliculite aseptique dite acnéiforme, sécheresse cutanée avec fissures, paronychies, hyperpigmentation et télangiectasie) [6]. Un temps paramédical d'éducation et de support (infirmière, onco-esthéticienne, psychologue) a certainement un impact favorable sur l'adhésion au schéma thérapeutique. Il faut notamment rassurer les femmes sur la possibilité d'un maquillage couvrant par fond de teint [29].

Des études randomisées suggèrent l'efficacité des tétracyclines (doxycycline 100 mg/j) en prévention primaire du rash acnéiforme [30,31]. Les lésions sont favorisées ou aggravées par l'exposition solaire, ainsi que par les produits topiques ou cosmétiques contenant de l'alcool (parfum, après-rasage, gel, lotions) [6]. Il faut conseiller une photoprotection (port de chapeau, écran solaire haute protection), des produits de toilette adaptés (pain surgras ou huile de bain à appliquer) et l'application d'émollients 2 fois par jour [6,29]. Les seuls émollients remboursés sont la crème Dexeryl® et des préparations magistrales [3,6]. Les produits trop gras, riches en vaseline, peuvent obstruer les pores et favoriser la folliculite [6].

Pour les paronychies, des mesures préventives sont à conseiller : soins de pédicurie, éviter de couper les ongles trop courts, une bonne hygiène, éviter les microtraumatismes (chaussures trop serrées, talons trop hauts) [3,6].

Surveillance

Une consultation médicale précoce après la première cure, vers le J8 ou J10 selon le traitement, est importante avec, si possible, une intervention parallèle de l'équipe soignante infirmière, afin de traiter précocement les effets secondaires. Un suivi téléphonique des patients pourra aussi être proposé [6].

Un examen clinique et para-clinique adapté au schéma thérapeutique est nécessaire à chaque cure (cf. *supra*). Une adaptation de dose, un report, voire un arrêt peut être nécessaire en cas de toxicité ou de progression de la maladie.

Prescription « individualisée » de la chimiothérapie

Chez les sujets âgés

Les sujets âgés peuvent être définis comme des personnes de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans, polyopathologiques. Le CCR est une maladie du sujet âgé avec une fréquence de 45 % après 75 ans [32]. Les patients âgés sont globalement sous-traités en raison de la crainte d'induire des toxicités [32,33]. À l'inverse, il ne faut pas traiter par excès en sous-estimant les risques du traitement et en surestimant le risque de décès par cancer. Les principes de la prise en charge des CCR des sujets de plus de 75 ans sont les mêmes que ceux des sujets plus jeunes, mais les indications thérapeutiques doivent être modulées en fonction de l'âge physiologique, de l'état général, de l'existence de comorbidités associées et des souhaits du malade [32-34]. Plus encore que chez les sujets jeunes, l'avis et le désir du malade devront être des facteurs importants de la décision thérapeutique. Par exemple, en situation palliative, les malades pourront préférer privilégier leur confort et leur qualité de vie à une chimiothérapie potentiellement toxique [32,34].

Selon l'évaluation

oncogériatrique standardisée

L'oncogériatrie est la discipline qui réunit autour du patient âgé, le

Tableau 2. Espérance de vie estimée en année, en fonction de l'âge sur la période 2004-2006 (Source INED [37]), du stade de CCR et des comorbidités (d'après [35]).

Âge	Femmes CCR stade II (ans)	Hommes CCR stade II (ans)	Femmes CCR stade III (ans)	Hommes CCR stade III (ans)	Hommes (ans)	Femmes (ans)	Total (ans)
À la naissance					77,5 ans	84,3 ans	80,6 ans
À 65 ans	15,6	13,5	8,5	8,4	17,81	22,16	20,05
0 comorbidité	11,6	10,4	7,9	6,8			
1-2 comorbidité(s)	6,8	6,4	4,7	4,6			
≥ 3 comorbidités							
À 70 ans	14	11,6	8,3	7,4	14,22	17,92	16,18
0 comorbidité	10	8,6	6,6	6,1			
1-2 comorbidité(s)	6	5,6	3,7	4,4			
≥ 3 comorbidités							
À 75 ans	11,7	10	7,4	6,3	10,97	13,92	12,59
0 comorbidité	8,8	7,4	5,8	5,2			
1-2 comorbidité(s)	5,3	5,1	3,8	3,6			
≥ 3 comorbidités							
À 80 ans	9,7	8,3	6,4	5,5	8,14	10,30	9,38
0 comorbidité	7,3	6,1	4,8	4,9			
1-2 comorbidité(s)	4,7	4,2	2,8	2,9			
≥ 3 comorbidités							
À 85 ans					5,83	7,24	6,70
À 90 ans					4,16	4,93	4,67
À 95 ans					3,29	3,42	3,39
À 100 ans					4,33	2,90	3,23

chimiothérapeute et le gériatre pour établir un programme personnalisé de soins (PPS) « adapté » du cancer.

Les sujets âgés porteurs de CCR constituent une population hétérogène chez qui les comorbidités diminuent l'espérance de vie [35] (Tableau 2). De plus, il existe une vulnérabilité, avec un risque de décompensation des fonctions dont la réserve est diminuée par l'âge (par exemple une anémie décompensant une cardiopathie, ou l'aggravation d'une insuffisance rénale par une diarrhée). Des pathologies en cascade sont possibles : par exemple : anorexie, amaigrissement, fonte musculaire, puis troubles de la marche avec chutes, fracture, immobilisation et escarres [33].

L'état général n'est pas un bon reflet des réserves fonctionnelles des patients âgés [33,34]. C'est l'Évaluation

Gériatrique Standardisée (EGS), qui permettra au mieux une évaluation de l'état de santé du sujet âgé dans sa globalité [32-34,36]. Cet examen spécialisé va évaluer plusieurs paramètres au cours d'un entretien, suivi d'un examen clinique utilisant des échelles standardisées : autonomie, comorbidités (index de Charlson), fonctions psycho-cognitives (score MMSE et GDS), traitement médicamenteux, statut nutritionnel (MNA), syndrome gériatrique, conditions socio-économiques, cadre de vie, fonctions sensorielles (marche, équilibre, score ADL et IADL) [33,34,36]. Outre une adaptation de la chimiothérapie, l'EGS permettra aussi une prescription améliorée des traitements de support. L'EGS alertera sur la ou les fragilités potentielles justifiant une surveillance adaptée.

Un facteur limitant de l'EGS est le délai parfois important d'obtention de l'avis gériatrique. Cependant, ce délai est certainement très inférieur à la durée de l'hospitalisation que nécessiterait la survenue d'une toxicité. Pour pallier ce manque d'effectifs de gériatres, le chimiothérapeute peut intuitivement sélectionner les patients justifiant d'une EGS, en posant les questions simples du test IADL (utilisation du téléphone, faire les courses, préparer les repas, faire le ménage, faire la lessive, utiliser les transport, prendre ses médicaments, tenir son budget) [33,34]. Un essai GERCOR-GEPOC OLD07 SA07-1 vise à élaborer une échelle prédictive simple de la faisabilité de la chimiothérapie, chez des patients de plus de 75 ans ayant un cancer du sein, colorectal ou de l'ovaire.

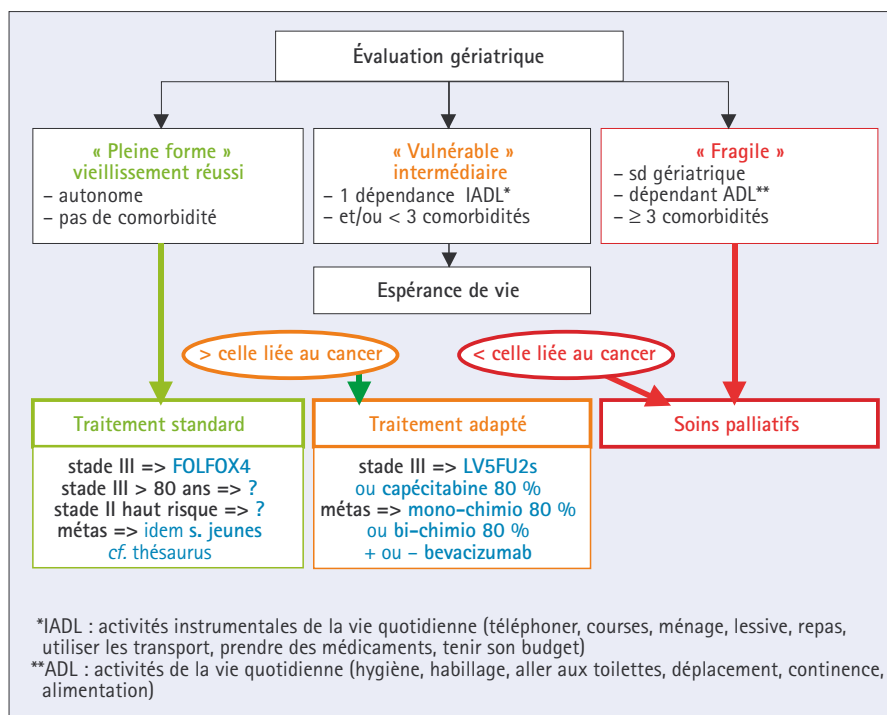


Figure 1. Arbre décisionnel en fonction de l'évaluation gériatrique chez le sujet âgé atteint d'un cancer (d'après [34,36])

Selon l'espérance de vie estimée

Avant de soigner un sujet âgé, il faut prendre en compte l'espérance de vie de sa classe d'âge (et non l'espérance de vie à la naissance) qui va conditionner les possibilités thérapeutiques [35,37] (Tableau 2). Si le premier facteur pronostique reste le stade de la maladie, c'est le statut physiologique, bien plus que l'âge civil, qui va conditionner les indications de chimiothérapie [36]. Par exemple, l'espérance de vie d'un patient de 70 ans, atteint d'un CCR de stade III peut varier de 8,3 à 3,7 ans en fonction des comorbidités [10]. Au terme de l'évaluation, les personnes seront classées en trois catégories ayant une espérance de survie différente [35,36]. Un arbre décisionnel selon ces 3 groupes a été proposé par l'équipe de Balducci [36] (Fig. 1). Les discussions se feront moins dans les situations extrêmes (vieillesse réussie ou, à l'inverse, altérations majeures) que dans le groupe hétérogène intermédiaire. Pour ces malades dits « intermédiaires », la décision thérapeutique dépend de l'espérance de vie estimée. Il faut essayer de distinguer les patients qui

mourront « avec » leur cancer, de ceux qui mourront « de » leur cancer [32].

Après dépistage et prise en charge d'une dénutrition

La dénutrition, présente chez 60 % des sujets âgés, est un facteur de risque indépendant de décès précoce reconnu, et qui doit être dépistée et prise en charge avant de débiter la chimiothérapie. Dans une analyse multi-variée, chez les patients avec un score MNA < 17, le risque de mortalité précoce était 4 fois supérieur à celui des patients normo-nutris [38].

En situation adjuvante

Des études réalisées à partir de registres [35,39], de méta-analyse [40] ou d'essais randomisés [41] ont retrouvé un gain de survie chez les malades de plus de 65 ans traités par chimiothérapie à base de 5-FU [39, 40] ou de capécitabine [41] après résection d'un cancer colique de stade III. À l'exception des leucopénies, les effets secondaires n'étaient pas plus fréquents chez les malades âgés, sous réserve

d'une adaptation à la fonction rénale pour la capécitabine. Dans une autre étude, il n'y avait pas de bénéfice de la chimiothérapie si sa durée était de moins de 4 mois (38 % d'arrêt précoce chez les patients entre 75 et 79 ans ; 52 % si plus de 80 ans) [42]. Dans l'étude QUASAR, il n'y avait pas de bénéfice d'une chimiothérapie par 5-FU pour les patients âgés de plus de 70 ans après résection d'un cancer colique de stade II [43].

L'ensemble de ces données plaide pour, qu'après exérèse d'un cancer du côlon stade III, une chimiothérapie adjuvante soit proposée au malade, si son espérance de vie supposée est supérieure à l'espérance de vie en cas de rechute [32-35,44]. Le FOLFOX4 est le standard pour les patients du groupe I, mais il n'y pas de donnée au-delà de 75 ans [44]. Le LV5FU2 simplifié est bien adapté aux patients du groupe II [44]. La capécitabine, adaptée à la fonction rénale et/ou à une dose de 2 000 mg/m², est une option possible, sous réserve d'une observance qu'il sera possible de vérifier et des d'inte-

ractions médicamenteuses [32,33,44]. L'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante chez les malades âgés de plus de 80 ans, et/ou dans les CCR de stade II, n'est pas démontré [32,33,44].

En situation palliative

Une analyse de sous-groupes d'essais de phase III chez des patients âgés, a montré que la tolérance et l'efficacité d'une chimiothérapie palliative à base de 5-FU infusé étaient aussi bonnes que chez les plus jeunes [45]. L'analyse par tranche d'âge a retrouvé une toxicité plus importante de la capécitabine après 80 ans, probablement en rapport avec une altération de la fonction rénale [46].

Pour l'oxaliplatine ou l'irinotécan, des données rétrospectives ou issues de sous-groupes poolés d'essais de phase III, chez les patients de 70 à 75 ans, suggèrent une tolérance acceptable avec une efficacité proche de celle observée chez les patients plus jeunes [47-49]. Ces malades étaient toutefois très sélectionnés. Dans un essai anglais randomisé comparant 5-FU ou capécitabine plus ou moins oxaliplatine, une dose initiale diminuée de 80 % a permis de maîtriser la toxicité [50]. Si les taux de réponse ne semblaient pas altérés par l'âge, en revanche, les données de survie étaient moins bonnes que chez les sujets jeunes. L'essai FFC02001-02 spécifique aux malades âgés de plus de 75 ans compare LV5FU2 à FOLFIRI. L'analyse intermédiaire a montré une activité supérieure du FOLFIRI, au prix de toxicités de grade 3-4 plus fréquentes, mais sans décès toxique [51].

Peu de données spécifiques aux sujets âgés sont disponibles pour les biothérapies ciblées anti-EGFR et le bevacizumab. Dans l'analyse poolée de 2 essais incluant des patients de plus de 65 ans [52] et dans un observatoire [53], le risque d'accident artériel thromboembolique sous bevacizumab semblait davantage en rapport avec les antécédents vasculaires qu'avec l'âge. Un Centre d'Etudes et de Recours sur les Inhibiteurs de l'Angiogenèse

(CERIA) a proposé une évaluation pré-thérapeutique des plaques d'athérome visibles au scanner avec un score prédictif du risque vasculaire en cours de validation.

Pour les patients âgés de plus de 75 ans, l'indication de la chimiothérapie dépendra du niveau de dépendance et des comorbidités [36] ; chez les patients sans comorbidité et en état général grade 0 ou 1, les indications sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (groupe I de Balducci) ; en revanche, la mise en œuvre d'une chimiothérapie palliative n'est envisageable qu'après évaluation gériatrique en présence de comorbidités (groupe 2 de Balducci) et elle est contre-indiquée chez les patients très fragiles (groupe 3 de Balducci). (accord d'experts dans le thésaurus national [3]). Les schémas à base de LV5FU2 simplifié, sans 5-FU bolus au J2 seront privilégiés pour limiter les risques de toxicité hématologique [35,44].

Selon la fonction hépatique

La fonction hépatique des patients atteints de cancer colo-rectal peut être altérée du fait : du syndrome tumoral (métastases multiples et/ou obstacle des voies biliaires), des traitements (chimiothérapie, hépatectomie) et/ou d'une hépatopathie sous-jacente. Peu de données sont disponibles sur la tolérance des chimiothérapies ou des biothérapies chez les patients insuffisants hépatiques sévères.

Le dosage de la bilirubine totale et libre doit être réalisé avant traitement et à chaque cure pour l'irinotécan [3]. A défaut de rechercher systématiquement les polymorphismes de l'UGT1A1 (cf. *infra*), le dosage de bilirubine doit, si possible, être réalisé à jeun pour faciliter le diagnostic d'une maladie de Gilbert. Une adaptation de la posologie est impérative :

- si la bilirubinémie est > 3 fois la normale : contre-indication ;
- si la bilirubinémie est entre 1,5 et 3 fois la normale : adaptation posologique (60 % de dose) et sur-

veillance hebdomadaire de la NFS ;

- si transaminases > à 3N en l'absence de métastases hépatiques et > à 5 N en présence de métastases hépatiques : l'irinotécan est également déconseillé.

Une hypoalbuminémie associée aggrave aussi le risque de toxicité car le métabolite actif de l'irinotécan (SN-38) est fortement lié aux protéines plasmatiques. Le risque de toxicité hématologique est également augmenté chez les patients porteurs d'un drainage biliaire externe.

La posologie de 5-FU doit être diminuée de 1/3 en cas de trouble grave de la fonction hépatique. Des cas d'hépatotoxicité ont été décrits avec l'UFT et la capécitabine.

Selon la fonction rénale

Peu de données sont disponibles chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou hémodialysés.

La détermination de la clairance de la créatinine est indispensable avant le traitement et à chaque cure pour la capécitabine et le raltitrexed. La posologie sera adaptée :

- capécitabine : 75 % de dose si clairance entre 30 à 50 ml/min, et surveillance attentive pour une clairance entre 50 à 80 ml/min ;
- raltitrexed : 75 % de dose si clairance entre 55 à 65 ml/min, et 50 % de dose si entre 25 à 54 ml/min.

L'oxaliplatine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. En cas d'anomalie modérée, la fonction rénale doit être surveillée et les doses adaptées à la toxicité.

Le service d'Information Conseil Adaptation Rénale (ICAR Oncologie), composé de médecins et de pharmaciens, donne des conseils sous 24 heures sur l'adaptation de la posologie chez le patient insuffisant rénal, les interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs et les effets rénaux des chimiothérapies. Un formulaire de demande est téléchargeable [54].

Selon la pharmacocinétique

Les doses de médicaments sont calculées sur l'hypothèse que l'élimination est proportionnelle à la surface corporelle des patients. Les preuves de l'utilité du suivi thérapeutique pharmacologique sont rares et difficiles à obtenir. Malgré quelques résultats favorables concernant l'adaptation pharmacocinétique du 5-FU [55,56], le rapport bénéfice clinique/coût défavorable n'a pas permis sa généralisation en routine clinique [3].

Selon la biologie moléculaire : pharmacogénomique et pharmacogénétique

La résistance thérapeutique expose les patients à des thérapies inutiles voire délétères avec une morbidité accrue et un surcoût financier [2]. La recherche de marqueurs moléculaires pouvant avoir une valeur prédictive d'efficacité thérapeutique s'est intensifiée ces dernières années. Les marqueurs potentiels sont des mutations acquises détectables sur tissu tumoral (pharmacogénomique) ou des variantes génétiques constitutionnelles analysables sur prélèvements sanguins (pharmacogénétique) [57].

La pharmacogénomique est dès maintenant requise avant prescription de chimiothérapie dans au moins deux situations : détection des mutations somatiques de l'oncogène tumoral *KRAS* (et bientôt *BRAF*) avant prescription des anti-EGFR et détermination du phénotype MSI avant prescription du 5-FU dans les cancers de stade II [3].

Des études descriptives ont établi que la variabilité inter-individuelle de l'efficacité et de la toxicité des chimiothérapies est influencée par le polymorphisme constitutionnel de gènes qui codent pour des enzymes du métabolisme de xénobiotiques : TS, DPD et MTHFR pour le 5-FU, UGT1A1 pour l'irinotécan, GST et ERCC pour l'oxaliplatine [2,57]. Les polymorphismes de UGT1A1 et de DPD sont les marqueurs d'individualisation les plus

prometteurs. Cependant, aucune étude stratégique ni médico-économique n'a encore validé leur intérêt clinique.

Mutation *KRAS* tumorale et anti-EGFR

Une équipe française a émis l'hypothèse qu'une mutation d'un effecteur des voies de signalisation de l'EGF situé en aval de l'EGFR était un mécanisme possible de résistance aux anti-EGFR, par une activation de ces voies, indépendante du récepteur d'amont [58]. Une mutation du gène *KRAS* tumoral, présente dans 40 % des cas, était prédictive de non réponse au cetuximab dans une première série [58]. La valeur prédictive de résistance de cette mutation a ensuite été confirmée dans plusieurs études rétrospectives [59-63]. Les résultats d'études randomisées intégrant le génotypage de *KRAS* ont confirmé l'absence d'activité du cetuximab [64,65] mais aussi du panitumumab [66] en cas de mutation.

Ces résultats ont impliqué une restriction d'AMM des anti-EGFR aux CCR avec statut *KRAS* tumoral non muté (également dit sauvage ou *wild*) [3,5]. Le thésaurus national précise que la détermination du statut du gène *KRAS* tumoral est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique dès le diagnostic des métastases de CCR [3].

Cette analyse peut être faite soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases, à partir d'un bloc tumoral en paraffine fixé initialement dans du formol (Bouin à proscrire). Le matériel tumoral peut être difficile à extraire sur les tumeurs primitives rectales traitées par radiochimiothérapie ou sur les biopsies de tumeurs coliques en place après chimiothérapie. Une précaution à prendre est donc d'effectuer initialement des biopsies endoscopiques multiples. La détermination est centralisée dans les plates-formes hospitalières de génétique moléculaire des cancers répartis sur l'ensemble du territoire. Le rôle des anatomo-pathologistes est important : désarchivage, sélection

d'une zone tumorale pour macrodissection, puis envoi en biologie moléculaire. Un programme d'assurance qualité dans le cadre d'une étude multicentrique nationale finance partiellement les coûts générés (STIC 2008 MOKAECM).

Parmi les 70 % de patients avec *KRAS* non muté, il semble que la présence d'une mutation du gène effecteur *BRAF* tumoral, présente dans 15 % des cas, soit un autre marqueur de résistance aux anti-EGFR [67].

Recherche du phénotype MSI pré-requis à prescription du 5-FU pour stade II ?

L'instabilité microsatellitaire (MSI) liée au dysfonctionnement du système mismatch repair MMR (gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*) est une caractéristique phénotypique de l'ADN tumoral que l'on retrouve dans les CCR liés au syndrome HNPCC et dans 10 à 15 % des CCR sporadiques [68,69]. Des études *in vitro* ont montré que la chimio-sensibilité au 5-FU serait liée à l'intégrité du système MMR [70].

Cliniquement, l'influence du statut MSI sur la réponse au 5-FU est très controversée [68,69]. Deux études rétrospectives ont suggéré que le phénotype MSI était un facteur prédictif d'efficacité d'une chimiothérapie par 5-FU chez des patients avec cancer colique de stade III [71,72]. Dans une analyse de sous-groupes d'essais randomisés du NSABP évaluant le 5-FU en adjuvant, il n'y avait pas d'interaction entre le statut MSI et l'efficacité de la chimiothérapie [74]. À l'inverse, dans 3 autres études, la survie n'était pas améliorée par la chimiothérapie adjuvante chez les patients MSI [74,75,76], avec même une tendance à une survie globale diminuée dans l'analyse poolée de Ribic *et al.* [74]. L'analyse poolée de la même série, élargie à 1 027 cancers coliques de stade II et III, ne montrait pas de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante par 5-FU pour les patients MSI de stade III contrairement aux malades MSS [77]. Pour les stades II, il existait

même un effet délétère possible de la chimiothérapie adjuvante chez les malades MSI (SSP à 5 ans de 72 % vs 87 %, $p = 0,05$) [77].

Les données concernant l'irinotécan et l'oxaliplatine sont encore préliminaires. Des études *in vitro* ont montré qu'un dysfonctionnement du système MMR augmentait la chimiosensibilité à l'irinotécan. Deux études rétrospectives de faible effectif ont mis en évidence une association significative entre taux de réponse à l'irinotécan et phénotype MSI [78,79]. En revanche, deux études suggèrent la moindre efficacité de l'oxaliplatine en indication palliative en cas de phénotype MSI [80,81].

La mise à jour 2009 du thésaurus national recommande de tenir compte du phénotype MSI dans l'indication de la chimiothérapie pour les cancers coliques de stade II : « En cas d'instabilité microsatellite tumorale (MSI-H), une chimiothérapie adjuvante par 5FU-acide folinique n'est pas recommandée (grade B) » [3].

Par conséquent, chez les patient de moins de 60 ans ou ayant un parent au premier degré atteint par un cancer du spectre HNPCC, il convient maintenant d'attendre le résultat du statut MSI avant la mise en route d'une chimiothérapie qui est optionnelle dans les cancers stade II haut risque [3]. Cette recherche du phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI+) est réalisée dans les cellules tumorales, à l'aide des techniques de biologie moléculaire et d'immunohistochimie à partir d'un bloc tumoral en paraffine (tissu fixé dans du formol initialement) et/ou d'un tissu congelé [3,68,69].

Il s'agit d'une avancée importante dans l'individualisation thérapeutique, mais d'autres facteurs pronostiques biologiques (signature génétique tumorale, présence d'un infiltrat par des lymphocytes mémoires) seront probablement bientôt disponibles [82,83]. Une hiérarchisation de l'ensemble de ces facteurs pronostiques sera nécessaire [3].

Génotypage UGT pré-requis à la prescription de l'irinotécan ?

UGT1A1, UGT1A7 et UGT1A9 sont 3 iso-enzymes de la famille d'UGT1A impliquées dans la glucuroconjugaison du SN-38, le principal métabolite actif de l'irinotécan. L'UGT1A1 est également responsable de la glucuroconjugaison de la bilirubine [57]. Certains polymorphismes responsables d'un déficit de l'activité de l'UGT1A1 sont associés aux syndromes d'hyperbilirubinémie non conjuguée de Crigler-Najjar et de Gilbert. Un polymorphisme désigné UGT1A1*28 (ou allèle 7) est associé à l'état homozygote (7/7) à la maladie de Gilbert. Dans les populations caucasiennes, la fréquence de l'allèle 7 est de 40 % dont 10 à 15 % sous homozygotes [84]. Les taux de glucuroconjugaison sont diminués d'environ 50 % chez les sujets de génotype 7/7 comparés aux sujets porteurs du génotype « sauvage » 6/6 et de 25 % chez les sujets hétérozygotes 6/7 [85].

Une association significative entre le génotype 7/7 et la survenue d'une neutropénie sévère sous irinotécan a été décrite dans plusieurs études [86,87]. Il faut souligner que dans ces études, tous les patients de génotype 7/7 avaient des concentrations normales de bilirubine totale à l'instauration du traitement par irinotécan. Dans une analyse évaluant le schéma LV5FU2-irinotécan, en adjuvant, chez 93 patients avec un cancer du côlon de stade III, un autre allèle variant (UGT1A1-3156G→A (génotype A/A)) était supérieur au polymorphisme UGT1A1*28 (7/7) pour prédire la survenue d'une neutropénie sévère [88]. Dans un autre essai adjuvant avec génotypage de 1 405 patients, le risque de neutropénie fébrile était augmenté en cas de génotype 7/7 (11,5 % vs 4 %) [89]. Cependant, en analyse multivariée, les facteurs prédictifs de neutropénie fébrile étaient le statut UGT1A1 (risque $\times 2,6$) mais aussi et surtout le sexe féminin (risque $\times 4,3$).

Aucune corrélation entre le polymorphisme UGT1A1*28 et la survenue

d'une toxicité digestive n'a été observée. Une étude a montré que la survenue de diarrhées induites par l'irinotécan était plutôt associée à des polymorphismes des gènes codant pour les isoformes UGT1A7 et/ou UGT1A9, qui sont principalement exprimés dans le tube digestif [90].

En juillet 2005, la FDA américaine a recommandé le génotypage UGT1A1 systématique et la diminution de dose de l'irinotécan d'au moins un palier (150 mg/m²) pour les patients avec génotype 7/7 [91,92,93]. L'impact favorable de cette recommandation est en cours de validation, avec seulement des résultats préliminaires d'une cohorte prospective [94].

En France, le génotypage UGT n'est pas encore recommandé aux doses usuelles d'irinotécan, mais il est techniquement possible avec un résultat qui peut être communiqué rapidement. Dans le thésaurus national, il est recommandé avant prescription du schéma intensifié FOLFIRI fort d'irinotécan 240 mg/m² [3]. L'alternative est de monter la dose en l'absence de toxicité au premier palier de 180 mg/m² [3]. Deux études françaises en cours, prennent en compte le génotype de l'UGT1A1 pour déterminer la posologie d'irinotécan : dose intensifiée si 6/6 ou 6/7 (essai FFCD 0504) ou dose normale plus G-CSF si 7/7 (FFCD 0604).

DPD et dérivés fluoropyrimidiques

Les patients ayant un déficit partiel ou complet en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme de catabolisme du 5-FU, ont un risque accru de toxicité aiguë, précoce, grave et polyviscérale, potentiellement mortelle (0,1 %) avec le 5-FU mais aussi avec ses dérivés oraux (capécitabine et UFT) [7]. Différentes approches de dépistage ont été développées : enzymatique dans les cellules mononucléées, pharmacogénomique (expression de l'ARNm de la DPD leucocytaire), pharmacologique (dosage de l'uracile et du dihydro-uracile endogène), pharmacogénétique (recherche de mutations).

La détection couplée du génotype et du phénotype par le dosage du rapport UH2/U est la plus fiable. Le diagnostic d'un déficit implique un conseil thérapeutique d'adaptation individuelle de dose [95-98].

Ce dépistage est possible dans plusieurs laboratoires français, mais la faisabilité et le coût/efficacité de sa généralisation reste à démontrer. Compte tenu de la rareté des déficits complets et de la moindre toxicité des schémas continus de 5-FU (LV5FU2 simplifié), l'utilité d'un dépistage systémique reste controversée en terme de santé publique. Une étude de cohorte multicentrique d'évaluation médico-économique du dépistage couplé phénotypique et pharmacogénétique, du déficit en DPD, en termes de prévention du risque de toxicités graves est en cours.

Conclusions et perspectives

Le coût et les toxicités des bio-chimiothérapies des CCR ne sont pas limitants mais imposent des règles de prescription rigoureuses qui sont maintenant réglementées, standardisées mais aussi personnalisées. L'information et la prévention des toxicités est un pré-requis essentiel afin de limiter les réductions de posologies ou les interruptions thérapeutiques, et surtout l'impact sur la qualité de vie [6]. L'utilisation des outils de liaison entre médecins et patients est encore insuffisante. La collaboration inter-disciplinaire entre le médecin prescripteur et ses confrères médecins généralistes et spécialistes, notamment onco-gériatrique, dermatologues, cardiologues et néphrologues, doit être confortée et plus étroite [6].

Le ratio bénéfice/risque des chimiothérapies des CCR est très favorable dans leurs indications palliatives. En revanche, la sécurité doit être maximale en situation adjuvante où 10 patients sont traités pour qu'un seul en bénéficie dans les stades III. C'est encore plus important dans l'indication adjuvante controversée des stades

II, où 50 patients sont traités inutilement pour en sauver un.

L'individualisation des prescriptions est un espoir devenu une réalité accessible, avec les premiers exemples, d'une part, du statut mutationnel tumoral *KRAS* (et bientôt *BRAF*) pour les biothérapies anti-EGFR, et d'autre part, du phénotype MSI pour les chimiothérapies des cancers coliques de stade II.

Un dernier pré-requis est de privilégier la prescription de chimiothérapies dans le cadre d'essais thérapeutiques qui sont maintenant menés de pair avec des études biologiques sur prélèvements tissulaires et sanguins centralisés dans un Centre de Ressource Biologique.

Remerciements : à Christophe Strady (Médecine Interne, CHU Reims) et Thierry Lecomte (Gastroentérologie, CHU Tours) pour leur participation respective à la rédaction des chapitres vaccination et UGT.

Conflits d'intérêt : O.B. Interventions ponctuelles : activités de conseil pour Pfizer, Roche. Conférences : invitation en tant qu'intervenant pour Amgen, Merck-Sereno, Pfizer et Roche.

Références

1. Buecher B, Blottiere HM. Nouvelles approches pharmacologiques de traitement des cancers. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:167-80.
2. Bouché O. Les biothérapies ciblées en oncologie digestive : une nouvelle ère dans la stratégie thérapeutique ? *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:495-500.
3. Thésaurus national de cancérologie digestive [en ligne] : <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G-The-saurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp> (consulté le 1 février 2009)
4. http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/criteres_chimiotherapie_160608.pdf
5. Référentiel de Bon Usage des médicaments hors GHS en cancérologie digestive [en ligne] : http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/rbu_digestif_221208_maj_amm.pdf
6. Bouché O, Scaglia E, Reguiat Z, Singha V, Bixi-Benmansour H, Lagarde S. Biothérapies ciblées en oncologie digestive : prise en charge de leurs effets secondaires. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 (sous presse).
7. Fiches toxicités FFCD dans la rubrique « professionnels » [en ligne] : <http://www.ffcd.fr>
8. Exemples de Programmes Personnalisés de Soins [en ligne] : http://www.e-cancer.fr/Les-Soins/Dispositif-annonce/Programme-personnalise-soins-PPS/op_com_fichiers-it_484-la_1-ve_1.html.
9. Dodd MJ, Mood DW. Chemotherapy: helping patients to know the drugs they are receiving and their possible side effects. *Cancer Nurs* 1981;4:311-8.
10. Lecomte T. Le 5-FU oral. *Post-U FMC HGE* 2008; 113-22.
11. Documents d'information sexualité et cancer. [en ligne] : <http://www.ligue-cancer.net/thematique/sexualite-et-cancer>
12. British Society for Rheumatology (BSR). Vaccinations in the immunocompromised person: guidelines for the patient taking immunosuppressants, steroids and the new biologic therapies. 28 January 2002. [en ligne] : http://www.rheumatology.org.uk/guidelines/guidelines_other
13. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). Le voyageur immunodéprimé. *RMTC* 2007;33(DCC-4):1-24. [en ligne] : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-04.pdf>
14. Calendrier vaccinal 2008. Avis du haut conseil de la santé publique. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2008 ;n°16-17 (22 avril 2008).
15. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272459/prise-en-charge-des-patients-adultes-atteints-dhypertension-arterielle-essentielle-actualisation-2005 (consulté le 6 janvier 2009)
16. Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments

- anti-angiogéniques : Recommandations Françaises pour la Pratique. *Nephrol Ther* 2008;4:602-15.
17. Iwanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I, Astruc E, Stetiu M, Duclos A, et al. Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3681-6.
 18. Siena S, Glynne-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aranda Aguilar E, et al. Infusion-related reactions (IRR) associated with cetuximab plus irinotecan treatment in patients with irinotecan-resistant metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from the MABEL study (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):4137a.
 19. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol* 2008;19:2091-2.
 20. Estilo CL, Fournier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26:4037-8.
 21. American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, et al. ASCO guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932-47.
 22. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, Del Gaizo F, Ferrari D, Bianchessi C, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008;26:1619-25.
 23. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update *Eur J Cancer* 2007;43:258-70.
 24. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53.
 25. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-205.
 26. Antoun S, Merad M, Raynard B, Ruffié P. Malnutrition in cancer patients. *Rev Prat* 2006;56:2025-9.
 27. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, Guérin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-61.
 28. D. A. Nikcevic, A. Grothey, J. A. Sloan, J. W. Kugler, P. T. Silberstein, T. Dentchev, et al. Effect of intravenous calcium and magnesium (IV CaMg) on oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (sNT) in adjuvant colon cancer: Results of the phase III placebo-controlled, double-blind NCCTG trial N04C7 (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl15S):4009a.
 29. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.
 30. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer* 2008; 113:847-53.
 31. Lacouture ME, Mitchell EP, Shearer H, Iannotti N, Piperdi B, Pillai MV, et al. Impact of pre-emptive skin toxicity (ST) treatment (tx) on panitumumab (pmab)-related skin toxicities and quality of life (QOL) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from STEPP (abstract). Presented at 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, 19-21 January 2009, San Francisco; 291a. [en ligne] : <http://www.asco.org>.
 32. Mitry E. Cancer colorectal et sujets âgés. *Bull Cancer* 2008;95(Suppl 8 FMC):F70-3.
 33. T Aparicio, E Mitry, A Sa Cunha, L Girard. Prise en charge des cancers colorectaux des patients âgés. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1014-23.
 34. Köhne CH, Folprecht G, Goldberg RM, Mitry E, Rougier P. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Oncologist* 2008;13:390-402.
 35. Gross CP, McAvay GJ, Krumholz HM, Paltiel AD, Bhasin D, Tinetti ME. The effect of age and chronic illness on life expectancy after a diagnosis of colorectal cancer: implications for screening. *Ann Intern Med* 2006;145:646-53.
 36. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-37.
 37. Espérance de vie estimée en année, en fonction de l'âge (INED sur la période 2004-2006). http://www.ined.fr/fichier/t_telechargement/18218/telechargement_fichier_fr_esp.rance.de.vieparage.xls
 38. Soubeyran P, Rainfray M, Mathoulin-Pélessier S, Blanc-Bisson C, Mertens C, Blanc J, et al. Prediction of early death risk in the elderly with cancer: Results of a prospective multicentric study of 364 patients under chemotherapy (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl 18S):9040a.
 39. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice : a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3992-8.
 40. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091-7.
 41. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA, et al; X-ACT Study Group. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003;14:1735-43.

42. Neugut AI, Matasar M, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Tsai WY, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. *J Clin Oncol* 2006; 24:2368-75.
43. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370: 2020-9.
44. Papamichael D, Audisio R, Horiot JC, Glimelius B, Sastre J, Mitry E, et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20:5-16.
45. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di Costanzo F, Wils J, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol* 2004;15:1330-8.
46. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13:566-75.
47. T Aparicio, J Desramé, T Lecomte, E Mitry, J Belloc, I Etienney, et al, for AGEO. Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly. *Br J Cancer* 2003,89:1439-44.
48. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4085-91.
49. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26: 1443-51.
50. Seymour MT, Maughan S, S Wasan HS, Brewster AE, Shepherd SF, O'Mahoney MS, et al. Capecitabine (Cap) and oxaliplatin (Ox) in elderly and/or frail patients with metastatic colorectal cancer: The FOCUS2 trial. (abstract). *J Clin Oncol* 2007,25 (Suppl 18S):9030a.
51. Mitry E, Phelip JM, Bonnetain F, Lavau Denes S, Adhoute X, et al. Phase III trial of chemotherapy with or without irinotecan in the front-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients (FFCD 2001-02 trial): Results of a planned interim analysis (abstract). Presented at 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium, January 2008, Orlando. ASCO GI 2008:81a [en ligne] : <http://www.asco.org>.
52. Kabbinar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009;27: 199-205.
53. Kozloff MF, Sugrue MM, Purdie DM, Berlin JD, Flynn PJ, Kabbinar FF, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab (BV) and chemotherapy (CT) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the BRiTE observational cohort study (abstract). *J Clin Oncol* 2008,26 (Suppl 15S):4026a.
54. Formulaire de demande d'Information Conseil Adaptation Rénale (ICAR Oncologie), http://www.oncomip.fr/docs/gp/Formulaire_Demande_Oncologie.pdf
55. Ychou M, Duffour J, Pinguet F, Kramar A, Joulia JM, Topart D, et al. Individual 5FU-dose adaptation schedule using bimonthly pharmacokinetically modulated LV5FU2 regimen: a feasibility study in patients with advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 1999;19: 2229-35.
56. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2099-105.
57. Laurent-Puig P, Lièvre A, Ducreux M, Lorient MA. The biological point of view on pharmacogenetics of anticancer agents in colorectal cancer. *Bull Cancer* 2008;95:935-42.
58. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-5.
59. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96: 1166-9.
60. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25: 3230-7.
61. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007;67:2643-8.
62. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-15.
63. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
64. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl15S):2a.
65. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
66. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al.

- Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
67. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-12.
 68. Laurent-Puig P, Landi B, Lièvre A. Intérêt clinique de la détermination de l'instabilité microsatellite des cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ;29 :657-8.
 69. Hamelin R, Chalastanis A, Colas C, El Bchiri J, Mercier D, Schreurs AS, et al. Clinical and molecular consequences of microsatellite instability in human cancers. *Bull Cancer* 2008;95:121-32.
 70. Tajima A, Hess MT, Cabrera BL, Kolodner RD, Carethers JM. The mismatch repair complex hMutS α recognizes 5-fluorouracil-modified DNA : Implications for chemosensitivity and resistance. *Gastroenterology* 2004;127: 1678-84.
 71. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumor site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000;355: 1745-50.
 72. Hemminki A, Mecklin JP, Jarvinen H, Aaltonen L, Joensuu H. Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology* 2000;119:921-8.
 73. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, Paik S, Kirsch IR, Wolmark N *et al*. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer : a national cancer institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. *J Clin Oncol* 2007;25:767-72.
 74. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM *et al*. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57.
 75. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L, Tajima A, Doctolero RT *et al*. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004;126:394-401.
 76. Jover R, Zapater P, Castells A, Llor X, Andreu M, Cubiella J, et al. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. The efficacy of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in colorectal cancer depends on the mismatch repair status. *Eur J Cancer* 2008 Aug 21 (sous presse).
 77. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, Torri V et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl15S):13500a 4008a.
 78. Fallik D, Borrini F, Boige V, Viguier J, Jacob S, Miquel C, Sabourin JC, Ducreux M, Praz F. Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2003;63:5738-44.
 79. Bendardaf R, Lamlum H, Ristamäki R, Korkeila E, Syrjänen K, Pyrhönen S. Mismatch repair status is a predictive factor of tumour response to 5-fluorouracil and irinotecan chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Tumour Biol* 2007;28:212-20.
 80. des Guetz G, Mariani P, Cucherousset J, Benamoun M, Lagorce C, Sastre X, et al. Microsatellite instability and sensitivity to FOLFOX treatment in metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2007;27:2715-9.
 81. Müller CI, Schulmann K, Reinacher-Schick A, Andre N, Arnold D, Tannapfel A, et al; AIO Colorectal Study Group. Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:1033-9.
 82. Wang Y, Jatkoa T, Zhang Y, Mutch MG, Talantov D, Jiang J, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Duke's B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1564-71.
 83. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313:1960-4.
 84. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333: 1171-5.
 85. Iyer L, Hall D, Das S, Mortell MA, Ramirez J, Kim S, et al. Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:576-82.
 86. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22: 1382-8.
 87. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, Guerin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5151-9.
 88. Cote JF, Kirzin S, Kramar A, Mosnier JF, Diebold MD, Soubeyran I, et al. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan. *Clin Cancer Res* 2007;13:3269-75.
 89. Roth D, Yan P, Dietrich D, Fiocca R, Bodoky G, Labianca R et al. UGT1A1*28 homozygosity the strongest predictor for severe hematotoxicity in patients treated with 5-fluorouracil (5-FU)-irinotecan (IRI)? Results of the PETACC 3 - EORTC 40993 -SAKK 60/00 trial comparing IRI/5-FU/folinic acid (FA) to 5-FU/FA in stage II- III colon cancer (COC) patients. (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl15S):4036a.
 90. Carlini LE, Meropol NJ, Bever J, et al. UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in color-

- ectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. Clin Cancer Res 2005;11:1226-36.
91. Haga SB, Thummel KE, Burke W. Adding pharmacogenetics information to drug labels: lessons learned. Pharmacogenet Genomics 2006;16: 847-54.
 92. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and Irinotecan: Practical Pharmacogenomics Arrives in Cancer Therapy. J Clin Oncol 2006;24: 4534-8.
 93. Innocenti F, Vokes EE, Ratain MJ. Irinogenetics: What is the right star? J Clin Oncol 2006;24:2221-4.
 94. Tan BR, Zehnauer B, Picus J, Fournier C, James J, Brower A et al. UGT1A1 genotype-based dose modification of irinotecan regimens: Impact on hematologic toxicities (abstract). J Clin Oncol 2008;26 (Suppl15S):13500a.
 95. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, Delva R, Lortholary A, Genevieve F, et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. J Clin Oncol 1999;17: 1105-10.
 96. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, Gamelin E. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Cancer Lett 2007;249:271-82.
 97. Zhou ZW, Wang GQ, Wan de S, Lu ZH, Chen YB, Li S, et al. The dihydrouracil/uracil ratios in plasma and toxicities of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients. Chemotherapy 2007;53: 127-31.
 98. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. Mol Cancer Ther 2006;5:2895-904.

Les 5 points forts

Pré-requis avant chimiothérapie pour CCR

- ❶ Réglementaires : médecin « compétent », établissement agréé, RCP, UPC, thésaurus et RBU hors GHS, Résumé des Caractéristiques des Produits
- ❷ Informations sur effets secondaires : patient, entourage et médecin
 - générales (sexualité fertilité grossesse/vaccinations/conduite) et spécifiques
 - outils : dispositif d'annonce, PPS, fiches toxicité, carnets de liaison (CT orales)
- ❸ Vérification standardisée
 - paramètres clinico-biologiques généraux : état général, état bucco-dentaire, nutrition, interactions médicamenteuses, NFS, bilirubinémie, créatininémie)
 - paramètres clinico-biologiques spécifiques (cf.)
 - ana-path
 - radiologiques
- ❹ Prévention des effets secondaires :
 - prémédication anti-allergique,
 - soins de support (anti-émétique, EPO, G-CSF, nutrition)
 - spécifique (cf.)
- ❺ Prescription « individualisée » ?
 - sujets âgés : évaluation gériatrique, espérance de vie, comorbidités
 → « pleine forme, vulnérable ou fragile »
 - bio. moléculaire : statut tumoral KRAS (stade IV), phénotype MSI (stade II), génotype UGT1A1 (irinotécan) ? génotype DPD (fluoropyrimidines) ?

Questions à choix unique

Question 1

Il est recommandé de vérifier (*une réponse fausse*) :

- A. Clairance de créatininémie avant capécitabine
- B. Albuminémie si dénutrition avant irinotécan
- C. Bilirubinémie avant oxaliplatine
- D. État bucco-dentaire avant bevacizumab
- E. Magnésémie et calcémie avant anti-EGFR
- F. Vaccination anti-grippale (patient et entourage)

Question 2

Il est recommandé de vérifier (*une réponse fausse*) :

- A. Comorbidités et autonomie des sujets âgés
- B. Statut tumoral KRAS avant anti-EGFR
- C. Phénotype MSI avant 5-FU pour stade II
- D. Génotype UGT1A1 avant irinotécan haute dose
- E. Génotype DPD avant 5-FU